



PROTOSCOLOS
de **diagnóstico** y **tratamiento**
de los **ERRORES CONGÉNITOS**
del **METABOLISMO**

2ª EDICIÓN

EDITOR

David Gil Ortega

COORDINADORES

José Ángel Cocho
Begoña Merinero



PROTOCOLOS
de **diagnóstico** y **tratamiento**
de los **ERRORES CONGÉNITOS**
del **METABOLISMO**

2ª EDICIÓN

PROTOCOLOS
de **diagnóstico** y **tratamiento**
de los **ERRORES CONGÉNITOS**
del **METABOLISMO**

2ª EDICIÓN

EDITOR

David Gil Ortega

COORDINADORES

José Ángel Cocho
Begoña Merinero

Cualquier forma de reproducción, distribución, comunicación pública o transformación de esta obra solo puede ser realizada con la autorización de sus titulares, salvo excepción prevista por la ley. Diríjase a CEDRO (Centro Español de Derechos Reprográficos, www.cedro.org) si necesita fotocopiar o escanear algún fragmento de esta obra.

© 2018 ERGON
C/ Arboleda, 1 - 28221 Majadahonda (Madrid)

ISBN: 978-84-16732-98-2
Depósito Legal: M-27421-2017

.....

Autores

.....

Alcalde Martín, C.

*Hospital Universitario Río Ortega.
Valladolid*

Aldámiz-Echevarría Azuara, Luis

*Unidad de Enfermedades Metabólicas
Hereditarias. Hospital Universitario de Cruces.
Barakaldo, Vizcaya*

Andrade Lodeiro, F.

*Unidad de Enfermedades Metabólicas
Hereditarias. Hospital Universitario de Cruces.
Barakaldo, Vizcaya*

Arranz, José Antonio

*Laboratorio de Metabolopatías. Hospital
Universitario Materno-Infantil Vall d'Hebrón.
Barcelona*

Arrieta, F.

*Unidad de Enfermedades Metabólicas.
Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid*

Artuch, Rafael

*Servicio de Neuropediatría. Unidad de
Enfermedades Metabólicas. Hospital Sant Joan
de Déu. Barcelona. CIBERER U703*

Balcells, S.

*Departamento de Genética. Universidad
de Barcelona*

Bélanger-Quintana, Amaya

*Unidad de Enfermedades Metabólicas.
Hospital Universitario Ramón y Cajal.
Madrid*

Benítez Brito, Néstor

*Departamento de Nutrición Clínica y Dietética.
Servicio de Endocrinología y Nutrición.
Hospital Universitario Ntra. Sra. de Candelaria.
Santa Cruz de Tenerife*

Bueno Delgado, María del Amor

*Servicio de Pediatría. Hospital Universitario
Virgen del Rocío. Sevilla*

Campistol, J.

*Servicio de Neurología. Hospital Sant Joan
de Déu. Barcelona*

Campos, Paula

*CSUR de Enfermedades Metabólicas
Hereditarias. Servicio de Pediatría. Hospital
Universitario 12 de Octubre. Madrid*

Casasnovas Pons, Carlos

*Servicio de Neurología. Hospital Universitario
de Bellvitge. Laboratorio de Enfermedades
Neurometabólicas. Institut d'Investigació
Biomèdica de Bellvitge (IDIBELL).
Barcelona*

Castejón, Esperanza

Sección de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Infantil. Hospital San Joan de Déu. Barcelona

Castiñeiras Ramos, Daisy

Laboratorio de Metabolopatías. Unidad de Diagnóstico y Tratamiento de Enfermedades Metabólicas Congénitas. Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela

Castro, Margarita

Centro de Diagnóstico de Enfermedades Moleculares. Facultad de Ciencias. Universidad Autónoma de Madrid. IDIPAZ. CIBERER. Madrid

Cocho de Juan, José Ángel

Laboratorio de Metabolopatías. Unidad de Diagnóstico y Tratamiento de Enfermedades Metabólicas Congénitas. Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela. AECOM, SEQC-ML

Coll, María José

Secció Errors Congènits. Servei de Bioquímica i Genètica Molecular. Hospital Clínic. Barcelona

Colón Mejeras, Cristóbal

Laboratorio de Metabolopatías. Unidad de Diagnóstico y Tratamiento de Enfermedades Metabólicas Congénitas. Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela. AECOM

Couce Pico, M^a Luz

Servicio de Neonatología. Unidad de Diagnóstico y Tratamiento de Enfermedades Metabólicas Congénitas. Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela, IDIS, CIBERER

Dalmau Serra, Jaime

Unidad de Nutrición y Metabolopatías. Hospital Infantil La Fe. Valencia

de las Heras Montero, J.

Unidad de Enfermedades Metabólicas Hereditarias. Hospital Universitario de Cruces. Barakaldo, Vizcaya

Del Toro Riera, Mireia

Servicio de Neuropediatría y Unidad de Enfermedades Metabólicas. Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona

Delgado Pecellín, Carmen

Unidad de Metabolopatías. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla. AECOM, SEQC, AECNE

Díaz Fernández, María del Carmen

Servicio de Hepatología. Hospital Infantil La Paz. Universidad Autónoma. Madrid

Domingo-Jiménez, Rosario

Sección de Neuropediatría. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia

Ecay, María Jesús

Centro de Diagnóstico de Enfermedades Moleculares. Facultad de Ciencias. Universidad Autónoma de Madrid. IDIPAZ. CIBERER

Fournier del Castillo, M^a de la Concepción

Unidad de Neuropsicología Clínica. Servicio de Psiquiatría y Psicología infanto-juvenil. Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Madrid

García Jiménez, Inmaculada

Unidad de Metabolismo. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza. AECOM

García Silva, María Teresa

Unidad Pediátrica de Enfermedades Mitocondriales-Enfermedades Metabólicas Hereditarias. Dpto. de Pediatría, Instituto de Investigación i+12, Hospital Universitario 12 de Octubre CIBERER-ISCIII. Universidad Complutense de Madrid. CSUR Enfermedades Metabólicas Hereditarias. Centro Europeo de Referencia para Enfermedades Metabólicas Hereditarias (MetabERN)

García-Cazorla, Ángeles

Servicio de Neuropediatría. Unidad de Enfermedades Metabólicas. Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona. CIBERER U703

García-Villoria, Judit

Sección de Errores Congénitos del Metabolismo-IBC. Servicio de Bioquímica y Genética Molecular. Hospital Clínic de Barcelona. IDIBAPS, CIBERER U737, Barcelona

García Jiménez, María C.

Unidad de Enfermedades Metabólicas. Hospital Infantil Miguel Servet. Zaragoza. Facultad de Medicina de Zaragoza

Gassió, R.

Servicio de Neurología. Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona

Gil Ortega, David

Unidad de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica. Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia. AECOM

Girós, María Luisa

Secció dels Errors Congènits del Metabolisme-IBC. Servei de Bioquímica i Genètica Molecular. Hospital Clínic. CIBERER-U737; IDIBAPS, Barcelona

González Gutiérrez-Solana, Luis

Consulta de Neurodegenerativas. Sección de Neuropediatría. Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Madrid. CIBERER GCV06

González Irazábal, Yolanda

Sección de Metabolopatías. Servicio de Bioquímica Clínica. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza. AECOM, SEQC-ML, AECNE

González Vicent, Marta

Unidad de Trasplante Hematopoyético. Servicio de Oncohematología Pediátrica. Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Madrid

González-Lamuño Leguina, Domingo

Universidad de Cantabria. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander, Cantabria

Gort, Laura

Secció dels Errors Congènits del Metabolisme-IBC. Servei de Bioquímica i Genètica Molecular. Hospital Clínic. CIBERER-U737; IDIBAPS, Barcelona

Grinberg, D.

Departamento de Genética. Universidad de Barcelona

Llarena Fernández, M.

Unidad de Metabolismo. Hospital Universitario de Cruces. Barakaldo, Vizcaya

López Marín, Laura

Consulta de Neurodegenerativas. Sección de Neuropediatría. Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Madrid. CIBERER GCV06

López-Laso, Eduardo

Unidad de Neurología Pediátrica. Hospital Reina Sofía. Grupo clínico vinculado CIBERER-ISCIII. Córdoba

Marín Soria, José Luis

Programa de Cribado Neonatal de Catalunya. Sección de Errores Congénitos del Metabolismo. Servicio de Bioquímica y Genética Molecular. Hospital Clínic. Barcelona. AECOM, SEQC-ML, AECNE

Martín Casanueva, Miguel Ángel

Servicio de Bioquímica, Laboratorio de Enfermedades Mitocondriales y Neurometabólicas. Sección de Investigación Traslacional. Instituto de Investigación i+12, Hospital Universitario 12 de Octubre-CIBERER-ISCIII, Madrid. Centro Europeo de Referencia para Enfermedades Metabólicas Hereditarias (MetabERN)

Martín Hernández, Elena

Unidad Pediátrica de Enfermedades Raras, Enfermedades Mitocondriales-Enfermedades Metabólicas Hereditarias, Dpto. de Pediatría. Hospital Universitario 12 de Octubre. Universidad Complutense de Madrid. CSUR

Enfermedades Metabólicas Hereditarias. Centro Europeo de Referencia para Enfermedades Metabólicas Hereditarias (MetabERN)

Martínez-Pardo, M.

Unidad de Enfermedades Metabólicas. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid

Medrano, Celia

Centro de Diagnóstico de Enfermedades Moleculares. Facultad de Ciencias. Universidad Autónoma de Madrid. IDIPAZ. CIBERER

Merinero Cortés, Begoña

Centro de Diagnóstico de Enfermedades Moleculares. Facultad de Ciencias. Universidad Autónoma de Madrid IDIPAZ; CIBERER. Madrid

Moráis López, Ana

Unidad de Nutrición Infantil y Enfermedades Metabólicas. Hospital Universitario La Paz. Madrid

Morales Conejo, Montserrat

Unidad Enfermedades Metabólicas y Enfermedades Raras. Dpto. Medicina Interna. Hospital Universitario 12 de Octubre. Facultad de Medicina. Universidad Complutense de Madrid. CSUR Enfermedades Metabólicas Hereditarias. Centro Europeo de Referencia para Enfermedades Metabólicas Hereditarias (MetabERN)

Moreno Villares, José Manuel

Servicio de Pediatría. Unidad de Nutrición Clínica. Hospital 12 de Octubre. Facultad de Medicina. Universidad Complutense. Madrid

Ortigoza Escobar, Juan Darío

Servicio de Neurología Infantil. Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona

Pedron Giner, Consuelo

Unidad de Nutrición y Enfermedades Metabólicas. Sección de Gastroenterología y Nutrición. Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Madrid

Peña-Quintana, Luis

Unidad de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica. CHUIMI. Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. CIBER OBN. Las Palmas

Pérez Dueñas, Belén

Servicio de Neurología Pediátrica. Universidad de Barcelona. Hospital Sant Joan de Déu. CIBERER-U703. Barcelona

Pérez González, Belén

Centro de Diagnóstico de Enfermedades Moleculares. Facultad de Ciencias. Universidad Autónoma de Madrid. IDIPAZ. CIBERER

Pérez López, Jordi

Unidad de Enfermedades Minoritarias. Hospital Vall d'Hebron. Barcelona

Pérez-Cerdá Silvestre, Celia

Centro de Diagnóstico de Enfermedades Moleculares. Facultad de Ciencias. Universidad Autónoma de Madrid. IDIPAZ. CIBERER

Pineda, Mercedes

Instituto Pediátrico, Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona. Departamento de Pediatría, Servicio de Neuropediatría. Fundación del Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona

Pintos Morell, Guillem

Servicio de Pediatría, Sección de Genética y Metabolismo Pediátricos. Hospital Universitario Germans Trias i Pujol. Badalona. Universitat Autònoma de Barcelona.

Puig, Rocío

Servicio de Endocrinología y Nutrición, Unidad de Enfermedades Metabólicas Hereditarias del Adulto (METADULT). Hospital Universitario Germans Trias i Pujol. Badalona

Pujol Onofre, Aurora

Institut d'Investigació Biomèdica de Bellvitge (IDIBELL). Barcelona. CIBERER U759

Quijada Fraile, Pilar

Unidad Pediátrica de Enfermedades Raras, Enfermedades Mitocondriales-Enfermedades Metabólicas Hereditarias. Dpto. de Pediatría, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid. CSUR Enfermedades Metabólicas Hereditarias. Centro Europeo de Referencia para Enfermedades Metabólicas Hereditarias (MetabERN)

Rausell Félix, Lola

Centro de Referencia Nacional (CSUR) para Enfermedades Metabólicas Hereditarias. Laboratorio de Metabolopatías. Hospital La Fe. Valencia

Ribes, Antonia

Sección de Errores Congénitos del Metabolismo-IBC. Servicio de Bioquímica y Genética Molecular. Hospital Clínic de Barcelona. IDIBAPS, CIBERER U737. Barcelona

Ruiz Pons, Mónica

Unidad de Nutrición y Metabolopatías. Hospital Universitario Ntra. Sra. de Candelaria. Santa Cruz de Tenerife

Sánchez-Pintos, P.

Servicio de Neonatología. Unidad de Diagnóstico y Tratamiento de Enfermedades Metabólicas Congénitas. Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela

Sánchez-Valverde Visus, Félix

Servicio de Pediatría. Unidad de Nutrición Pediátrica y Enfermedades Metabólicas. Complejo Hospitalario de Navarra. Pamplona

Sánchez, Aurora

Sección de Genética Molecular, Servicio de Bioquímica y Genética Molecular. CDB. Hospital Clínic. Barcelona

Serrano, Mercedes

Servicio de Neurología Pediátrica. Hospital Sant Joan de Déu. CIBERER-U703. Barcelona

Sierra, Concha

Servicio de Neuropediatría. Complejo Hospitalario de Jaén

Stanescu, S.

Unidad de Enfermedades Metabólicas. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid

Vitoria Miñana, Isidro

Centro de Referencia Nacional (CSUR) para Enfermedades Metabólicas Hereditarias. Unidad de Nutrición y Metabolopatías. Hospital Universitario La Fe. Valencia

Yahyaoui Macías, Raquel

Laboratorio de Metabolopatías. Hospital Materno-Infantil. Málaga. AECOM, SEQC-ML, AECNE

.....

Prólogo

.....

Revisar y actualizar los protocolos de los grupos más relevantes de las enfermedades congénitas del metabolismo (ECM) es, con toda probabilidad, la tarea principal de la Asociación para el Estudio de Errores Congénitos del Metabolismo (AECOM).

Este libro, que tengo el honor de prologar, reúne estos protocolos y es representativo del esfuerzo y la calidad científica de muchos profesionales miembros de AECOM. Representa una trascendental herramienta tanto para los expertos en esta materia como para neonatólogos, intensivistas y otros grupos de profesionales.

Históricamente debemos remontarnos hasta el año 1997 (hace veinte años) cuando se discutieron y aprobaron los tres primeros protocolos (Trastornos de beta-oxidación, Acidemias orgánicas y Enfermedades del ciclo de la urea).

En el año 2005, siendo la Dra M^a Luz Couce presidente de AECOM, se decidió la publicación del primer libro que compilaba todos los protocolos

aprobados hasta esa fecha. Tuve el honor de coordinar dicha publicación, siendo los coeditores M^a Luz Couce, Guillem Pintos y Antonia Ribes.

En la actualidad y a lo largo de los últimos años, se han realizado y aprobado nuevos protocolos para otros grupos de enfermedades en los sucesivos congresos. Como resultado de ello, la Junta Directiva de AECOM, con David Gil como Presidente, decide efectuar una segunda publicación en 2017, siendo los coordinadores José Ángel Cocho y Begoña Merinero.

Termino dando mi felicitación a todos los magníficos profesionales que han aportado su experiencia y conocimiento en la elaboración de este libro de protocolos. También quiero tomarme el atrevimiento de agradecer este esfuerzo de parte de las familias de los pacientes.

Pablo Sanjurjo Crespo
Catedrático de Pediatría

.....

Índice

.....

- 1** Protocolo de diagnóstico y tratamiento de los trastornos del ciclo de la urea 1
G. Pintos Morell, D. Castiñeiras Ramos, R. Puig, P. Campos, E. Martín Hernández
- 2** Acidemias orgánicas. Diagnóstico y tratamiento de acidemia isovalérica, propiónica 27
y metilmalónica
M.A. Bueno Delgado, E. Castejón, A. Moráis López, R. Yahyaoui Macías,
B. Merinero Cortés
- 3** Protocolo de diagnóstico y tratamiento de las deficiencias de la β -oxidación 43
mitocondrial de los ácidos grasos
M.L. Couce Pico, J. García-Villoria, E. Martín Hernández, L. Peña-Quintana, L. Rausell Félix,
A. Ribes, I. Vitoria Miñana
- 4** Protocolo de diagnóstico, tratamiento y seguimiento de las hiperfenilalaninemias 67
A. Bélanger-Quintana, J. Campistol, S. Stanescu, R. Gassió, M. Castro, F. Arrieta,
M. Martínez-Pardo
- 5** Enfermedad de orina de jarabe de arce 85
I. Vitoria Miñana, B. Merinero Cortés, F. Sánchez-Valverde Visus, D. Gil Ortega,
J. Dalmau Serra
- 6** Adrenoleucodistrofia ligada al cromosoma X 95
L. González Gutiérrez-Solana, C. Casanovas Pons, M.J. Coll, M.C. Fournier del Castillo,
M. Girós, M. González Vicent, L. López Marín, C. Pedrón Giner, A. Pujol Onofre
- 7** Protocolo de diagnóstico y tratamiento de los errores congénitos del metabolismo 111
de la galactosa
J.A. Cocho de Juan, I. García Jiménez, I. Vitoria Miñana, N. Benítez Brito, M. Ruiz Pons
- 8** Protocolo para el diagnóstico y tratamiento de tirosinemia tipo I 125
M. Del Toro Riera, M.L. Couce Pico, L. Aldámiz-Echevarría, J.A. Arranz, C. Pérez-Cerdá,
F. Sánchez-Valverde

9	Dislipemias genéticas	135
	L. Aldámiz-Echevarría Azuara, M. Llarena Fernández, F. Andrade Lodeiro, J. de las Heras Montero, C. Alcalde Martín, M.L. Couce Pico, D. González-Lamuño Leguina	
10	Protocolos diagnósticos y tratamiento de enfermedades metabólicas hereditarias.	155
	Glucogenosis J.M. Moreno Villares, M.C. Díaz Fernández, M. Morales Conejo	
11	Protocolo de homocistinuria	167
	M.L. Couce, S. Balcells, P. Sánchez-Pintos, L. Aldámiz Echevarría, M. del Toro, D. Grinberg	
12	Protocolo de diagnóstico y tratamiento de las enfermedades mitocondriales	181
	M.T. García Silva, P. Quijada Fraile, E. Martín Hernández, M. Morales Conejo, M. Pineda, M.Á. Martín Casanueva	
13	Protocolo de diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la aciduria glutárica tipo I	205
	A. Ribes, B. Pérez-Dueñas, J.A. Arranz, J. García-Villoria, M.L. Couce	
14	Protocolo de diagnóstico y tratamiento de los trastornos de la biogénesis	219
	del peroxisoma y de su metabolismo C. Pérez-Cerdá, I. Vitoria, À. García-Cazorla, C. Sierra, A. Sánchez, M.L. Girós	
15	Protocolo de deficiencias congénitas del metabolismo de vitaminas.	239
	Tiamina, riboflavina, piridoxina, biotina, cobalamina, folato M.C. García Jiménez, C. Delgado Pecellín, D. González-Lamuño, J.D. Ortigoza Escobar, B. Pérez Dueñas, C. Pérez-Cerdá Silvestre	
16	Protocolo de diagnóstico y tratamiento de los defectos congénitos de glicosilación	271
	C. Pérez-Cerdá, M.L. Girós, M. Serrano, B. Pérez Dueñas, M.J. Ecaj, C. Medrano, L. Gort, B. Pérez González	
17	Enfermedades de depósito lisosomal: pautas de diagnóstico y tratamiento	291
	M. del Toro Riera, L. González Gutiérrez-Solana, G. Pintos Morell, J. Pérez López, F. Sánchez-Valverde, I. Vitoria Miñana , L. Aldámiz Echevarria	
18	Errores congénitos del metabolismo de los neurotransmisores dopamina	301
	y serotonina y de los cofactores tetrahidrobiopterina y vitamina B6 E. López-Laso, R. Domingo-Jiménez, L. González Gutiérrez-Solana, A. García-Cazorla, R. Artuch	
19	Algoritmos de cribado neonatal	319
	C. Colón Mejeras, C. Delgado Pecellín, Y. González Irazábal, J.L. Marín Soria, R. Yahyaoui Macías, J.A. Cocho de Juan, I. García Jiménez, D. Gil Ortega	

Protocolo de diagnóstico y tratamiento de los trastornos del ciclo de la urea

Guillem Pintos Morell¹, Daisy Castiñeiras Ramos², Rocío Puig³,
Paula Campos⁴, Elena Martín Hernández⁵

¹Servicio de Pediatría, Sección de Genética y Metabolismo Pediátricos. Hospital Universitario Germans Trias i Pujol. Badalona. Universitat Autònoma de Barcelona.

²Laboratorio de Metabolopatías. Unidad de Diagnóstico y Tratamiento de Enfermedades Metabólicas Congénitas. Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela. ³Servicio de Endocrinología y Nutrición, Unidad de Enfermedades Metabólicas Hereditarias del Adulto (METADULT). Hospital Universitario Germans Trias i Pujol, Badalona. ⁴CSUR de Enfermedades Metabólicas Hereditarias. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid. ⁵CSUR de Enfermedades Metabólicas Hereditarias. Unidad de Enfermedades Mitocondriales-Enfermedades Metabólicas Hereditarias. Servicio de Pediatría Hospital Universitario 12 de Octubre. Universidad Complutense de Madrid

INTRODUCCIÓN

El ciclo de la urea es un conjunto de seis reacciones metabólicas encaminadas a la eliminación del excedente de nitrógeno que se forma en la degradación de los aminoácidos y otros compuestos nitrogenados. Esencialmente, dos átomos de nitrógeno (uno procedente del carbamilsulfato y otro del aspartato) y un carbono procedente del bicarbonato dan lugar a una molécula de urea en cada vuelta del ciclo (*Figura 1*).

Energética del ciclo:



Tiene además otra función: la biosíntesis y degradación de arginina, que es un aminoácido no esencial y que a la vez resulta fundamental para su funcionamiento. Para ello utiliza una secuencia

de reacciones enzimáticas localizadas parte en el citoplasma y parte en la mitocondria. El hígado es el único órgano en donde la ureagénesis es completa y cuantitativamente importante.

Enzimas del ciclo de la urea

- **Enzimas mitocondriales (parte alta del ciclo):** N-acetilglutamato sintetasa (NAGS) activadora inicial; carbamilsulfatosintetasa (CPSI); ornitina transcarbamilasa (OTC).
- **Enzimas citoplasmáticos (parte baja del ciclo):** argininosuccinato sintetasa (ASS); argininosuccinato liasa (ASL); arginasa (ARG).

Reacciones que tienen lugar en el ciclo de la urea

En la mitocondria:

1. Síntesis de N-acetilglutamato (coactivador indispensable de la CPS I) a partir del glutamato y acetyl-CoA, reacción catalizada por **NAGS**.

Correspondencia: Dr. Guillem Pintos Morell. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Germans Trias i Pujol. 08916 Badalona. e-mail: gpintos.germanstrias@gencat.cat

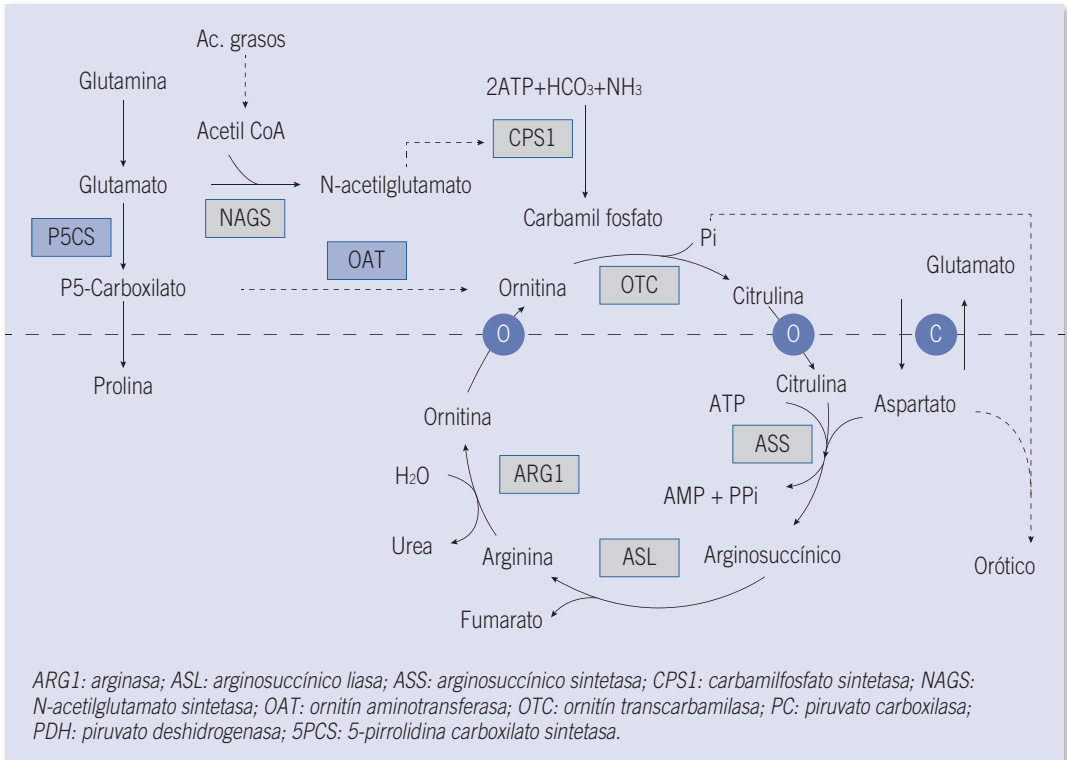


FIGURA 1. Ciclo de la urea.

- El amoníaco producido en las mitocondrias reacciona con el bicarbonato (producto de la respiración celular), para producir carbamil-fosfato. Reacción dependiente de ATP y catalizada por la **CPS I** (enzima modulada por el NAG).

- El carbamil-fosfato cede su grupo carbamilo a la ornitina para formar citrulina. Reacción catalizada por la **OTC**. La citrulina se libera al citoplasma.

En el citoplasma:

- El segundo grupo amino procedente del aspartato (producido en la mitocondria, exportado al citosol) se condensa con la citrulina para formar argininosuccinato, reacción catalizada por **ASS**.
- El argininosuccinato se hidroliza para formar arginina libre y fumarato. Reacción catalizada por **ASL**.
- El fumarato ingresa en el ciclo de Krebs y la arginina libre se hidroliza en el citoplasma para formar urea (que se excreta por la orina) y ornitina. Enzima **ARG 1**.

La ornitina se transporta a la mitocondria para iniciar otra vuelta del ciclo.

TRASTORNOS PRIMARIOS DEL CICLO DE LA UREA. PATRÓN DE HERENCIA

Se conocen seis defectos enzimáticos hereditarios de este ciclo, todos ellos responsables de la presentación de una enfermedad con una variada expresividad clínica, pero con el denominador común bioquímico de una **hiperamoniemia** y de una alteración específica en el perfil de aminoácidos en plasma:

- Parte intramitocondrial (fase «alta» del ciclo). Son formas **hipocitrulinémicas**: deficiencias de: NAGS, CPS I y OTC.
- Parte citoplasmática (fase «baja» del ciclo). Curisan con diferentes grados de **hipercitrulinemia**: deficiencias de ASS (citrulinemia I), ASL (aciduria argininosuccínica) y ARG1 (argininemia).

Defectos de transporte de metabolitos intermediarios del ciclo

- **Síndrome HHH (hiperornitinemia-homocitrulinuria-hiperamoniemia)** déficit del transportador mitocondrial de ornitina/citrulina (ORNT1). Gen *SLC25A15*.
- **Déficit de citrina** (transportador hepático mitocondrial de aspartato-glutamato), gen *SLC25A13*. También llamada citrulinemia tipo II.
- Adicionalmente, produce también alteración secundaria del ciclo de la urea la **lisinuria con intolerancia a proteínas (IPL)** (alteración del transporte de aminoácidos dibásicos). Gen *SLC7A7* localizado en el cromosoma 14q11.2. Arg, Orn, Lys (disminuidos en plasma, aumento de excreción en orina).

Diagnóstico

El ciclo de la urea es la principal vía metabólica para eliminar el exceso de nitrógeno procedente del catabolismo de los aminoácidos y otros compuestos nitrogenados.

La correcta biosíntesis de urea es necesaria, de forma que la deficiencia de una de las enzimas de la ureagénesis o el fallo de transporte de sus metabolitos implica la síntesis inadecuada de urea y la acumulación de amonio en todas las células del organismo.

El **diagnóstico** del tipo de déficit vendrá determinado por el **patrón de aminoácidos alterados** (Tabla 1). En resumen: la arginina se encuentra disminuida en todos los déficits excepto en la arginemia. Por otra parte, dos de los déficits más frecuentes corresponden a la parte alta del ciclo (OTC y CPS) y presentan niveles bajos de citrulina, siendo determinante para el diagnóstico diferencial la cuantificación del **ácido orótico en orina**, que estará aumentado en el déficit de OTC. En la Figura 2, se adjunta algoritmo para la guía diagnóstica en la hiperamoniemia neonatal.

Para todos los defectos enzimáticos del ciclo de la urea ha sido identificado el gen responsable de su codificación (Tabla 2) y todos tienen una herencia autosómica recesiva, excepto la deficiencia en OTC con herencia ligada al cromosoma X. Globalmente, presentan una incidencia estimada entre 1/10.000-1/50.000 recién nacidos vivos (según etnias).

TABLA 1. Patrón típico de aminoácidos en plasma y orótico en orina de los trastornos del ciclo de la urea (TCU).

- **Hiperamoniemia** (NH4 50 µmol/L; en neonatos 110 µmol/L)
- **Patrón de aminoácidos específico:**
 - Gln, Ala, Gly, Asn (almacenamiento de N): normalmente ↑ plasma
 - Citrulina: ↑ def. ASS, ASL, ↓ def. NAGS, CPS I, OTC
 - Arginina: ↑↑ def. ARG, ↓ en los demás
 - Ác. argininosuccínico: ↑↑ def ASL
- **Ácido orótico (y uracilo) en orina** (derivado de exceso de carbamifosfato, que entra en la vía de las pirimidinas)
 - ↑ def OTC (y posteriores a la formación de CPS)
 - N def CPS I, NAGS (muy poco frecuente)

PATOLOGÍAS INCLUIDAS EN EL CRIBADO NEONATAL

Diagnóstico

Bioquímico: el análisis del perfil de aminoácidos en sangre (muestra impregnada en papel Whatman® 903 o similar) por MS/MS, permite la detección neonatal de las siguientes patologías del ciclo de la urea:

Deficiencias de ASS, ASL y ARG (midiendo citrulina, ácido argininosuccínico, arginina y sus cocientes).

No son detectables fácilmente las deficiencias de NAGS, CPS I y OTC (formas hipocitrulinémicas). Esto es debido a la baja especificidad y sensibilidad para la detección de bajos niveles de citrulina. Por otra parte, la glutamina no resulta ser un marcador adecuado por su baja estabilidad. La realización de pruebas de segundo nivel como la determinación de ácido orótico en orina puede ayudar al diagnóstico. El diagnóstico del síndrome HHH basado en elevación de la ornitina en sangre tampoco está recomendado, pues la ornitina puede presentar valores normales en los primeros días de vida.

A través del diagnóstico diferencial de una elevación de citrulina, se puede llegar al diagnóstico de otros defectos del ciclo de la urea que, por sí mismos no son objetivo de cribado neonatal.

Molecular: los estudios genéticos en los defectos del ciclo de la urea han ido reemplazando a los enzi-

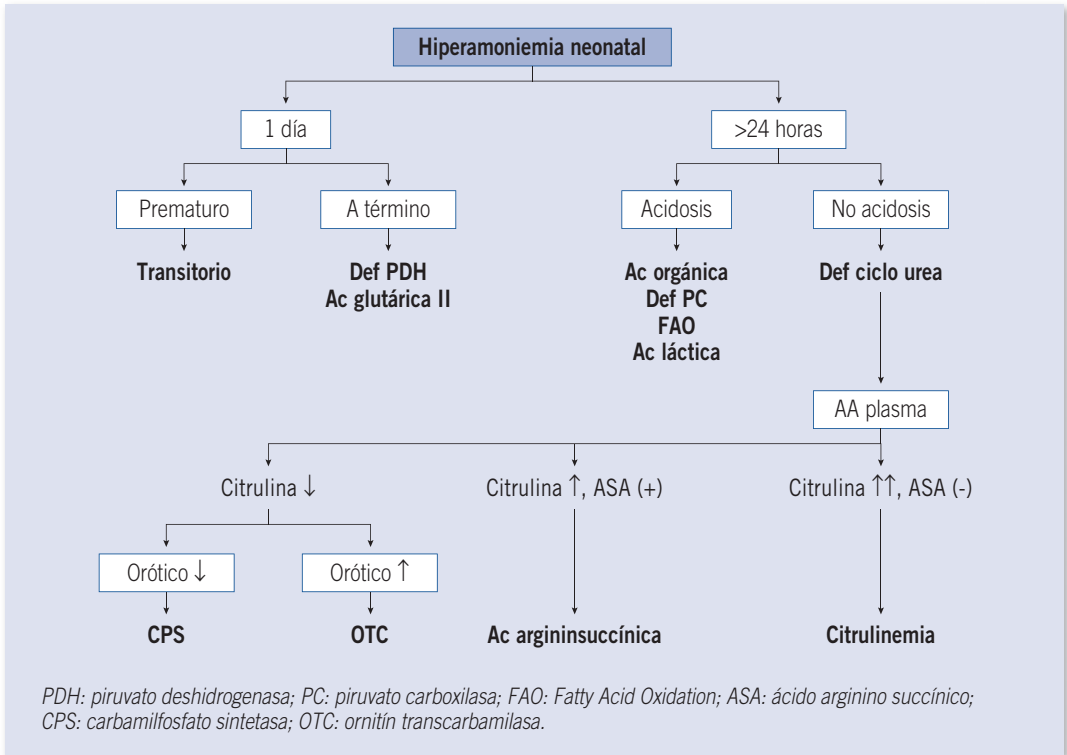


FIGURA 2. Diagnóstico diferencial de la hiperamoniemia neonatal.

TABLA 2. Defectos enzimáticos del ciclo de la urea.

Enzima	Locus génico	OMIM
N-acetilglutamato sintetasa (NAGS)	17q21.31	237310
Carbamilfosfato sintetasa (CPS I)	2q35	237300
Ornitinatranscarbamilasa (OTC)	Xp21.1	311250
Argininosuccinato sintetasa (ASS)	9q34	215700
Argininosuccinato liasa (ASL)	7cen-q11.2	207900
Arginasa (ARG1)	6q23	207800

máticos, permitiendo así el estudio de portadores y el diagnóstico prenatal.

Fisiopatología

La hiperamoniemia y el exceso de glutamina parecen ser las causas desencadenantes de la

encefalopatía aguda o crónica con que se manifiestan los trastornos de la ureagénesis. No obstante, el mecanismo exacto de patogenia permanece impreciso, siendo posiblemente la suma de varios factores la que determina su neurotoxicidad, esencialmente cambios osmolares (edema cerebral) y alteración de neurotransmisores.

Formas de presentación clínica

La sintomatología de los trastornos del ciclo de la urea (TCU) se centra en la tendencia a padecer crisis de hiperamoniemia. Las hiperamoniemias leves o moderadas pueden acompañarse de rechazo del alimento, vómitos, fallo de medro, mareos, obnubilación, ataxia, irritabilidad, espasticidad. Elevaciones superiores pueden asociarse a convulsiones, letargia, apnea o coma. El amonio y la glutamina son tóxicos cerebrales bien reconocidos que conducen a edema cerebral y excitotoxicidad neuronal.

Consideramos hiperamoniemia significativa un valor de amonio plasmático >150 μmol/L durante

el periodo neonatal y $>80 \mu\text{mol/L}$, posteriormente (aunque, evidentemente, depende de los valores de referencia de cada laboratorio). Durante el periodo neonatal, los recién nacidos pueden presentarse, típicamente después de algunos días de aparente normalidad, pero dentro de la primera semana de vida, con un cuadro tipo intoxicación neurológica con obnubilación, rechazo del alimento, hiperventilación, letargia y coma. Las presentaciones tardías son relativamente frecuentes durante la infancia con cuadros clínicos muy variados, desde fallo de medro, aversión a las proteínas, vómitos cíclicos, elevación de transaminasas, episodios intermitentes de ataxia, convulsiones y síntomas psiquiátricos, a un síndrome de Reye con fallo hepático fulminante y coma neurológico. Las formas de presentación tardías pueden verse incluso en adolescentes y adultos, sobre todo en forma de trastornos psiquiátricos, de comportamiento, y en forma de encefalopatía recurrente desencadenada por situaciones de estrés catabólico. Las niñas y mujeres heterocigotas para el déficit de OTC pueden presentar, debido al fenómeno de inactivación del cromosoma X, un amplio espectro de presentación clínica, desde la más severa manifestación neonatal hasta una forma aparentemente asintomática. La hiperargininemia (déficit de arginasa) no suele cursar con elevaciones importantes del amonio y puede manifestarse clínicamente por una diplejía espástica a partir del segundo año de vida, retraso psicomotor y convulsiones.

Presentación en el adulto

- Migraña crónica, ataxia, disartria.
- Vómitos recurrentes, anorexia, aversión a las proteínas de la dieta.
- Trastornos psiquiátricos: hiperactividad, alteración del estado de ánimo, agresividad.
- Encefalopatía desencadenada por situaciones de estrés metabólico (enfermedad grave, cirugía, parto y post-parto) o fármacos (valproato, haloperidol, corticosteroides, citostáticos, salicilatos).

En general, los signos y síntomas de los TCU no son específicos, y se requiere un alto grado de sospecha y reconocimiento. Los síntomas neurológicos son los más frecuentes, seguidos de alteraciones hepáticas, gastrointestinales y psiquiátricas. Es fundamental una buena y dirigida historia clínica, incluyendo la historia familiar.

TRATAMIENTO DE LOS TRASTORNOS DEL CICLO DE LA UREA EN FASE AGUDA

Consideraremos tres situaciones agudas diferentes: 1) hiperamoniemia en paciente nuevo sin diagnóstico etiológico; 2) descompensación o situaciones de riesgo en paciente con diagnóstico de TCU; y 3) recién nacido con riesgo de TCU.

Hiperamoniemia en paciente nuevo sin diagnóstico etiológico

La hiperamoniemia es una urgencia médica con elevada mortalidad y graves complicaciones neurológicas que están en relación con el pico de amonio y la duración del coma, por lo que el tratamiento se ha de iniciar de forma inmediata una vez extraídas las muestras para el diagnóstico (*Tabla 3*). En las primeras fases el tratamiento es común para todas las hiperamoniemias, variando en función de los niveles de amonio (*Figura 3*). Una vez que tenemos el diagnóstico definitivo el tratamiento será específico para cada una de las entidades. Los pacientes se han de trasladar a centros especializados en situación estable después de que se hayan extraído las muestras y se hayan iniciado las primeras medidas terapéuticas.

Principios generales del tratamiento

- Tratamiento nutricional: tiene como objetivo reducir la producción de amonio exógena (retirar proteínas durante 24-48 h) y endógena (evitar el catabolismo proteico mediante la perfusión de glucosa y un adecuado aporte calórico).
- Eliminar amonio mediante fármacos que utilizan vías alternativas al ciclo de la urea: benzoato sódico (BZ), fenilacetato de sodio (FA), fenilbutirato sódico (FB) o fenilbutirato de glicerol (FBG). El benzoato se une a la glicina para formar hipurato y el fenilacetato a la glutamina para formar fenilacetilglutamina, eliminándose ambos metabolitos por orina. Por ello es necesario dar un aporte suficiente de líquidos para establecer una buena diuresis. El fenilbutirato de sodio y el fenilbutirato de glicerol se transforman primero en fenilacetato.
- Utilizaremos cofactores que optimizan la función del ciclo de la urea (arginina, N-carbamilglutamato) y de otras vías metabólicas (biotina, vitamina B₁₂) y fármacos que favorecen la eliminación de tóxicos (carnitina).

TABLA 3. Muestras para el diagnóstico en caso de hiperamoniemia aguda.

Muestra	Muestras	Estudios
Estudios básicos	Según normas de cada centro	Gasometría e iones Glucemia, AST/ALT/GGT, creatinina, urea, CPK, úrico, láctico y amonio Hemograma y coagulación Orina: pH, cuerpos cetónicos
Estudios específicos*	Sangre en EDTA, y/o plasma Muestra en papel de filtro Orina	Aminoácidos Acilcarnitinas Ácidos orgánicos
Estudios postmortem en caso de fallecimiento sin diagnóstico**	Suero (-20°) Plasma (-20°) Orina (-20°) Sangre en EDTA (frigorífico sin congelar) Sangre en papel (temp. ambiente) Piel (frigorífico sin congelar) Hígado (-80°, transporte en nitrógeno líquido)	Se solicitarán diferentes estudios bioquímicos, enzimáticos y genéticos en función de la clínica y los resultados de los estudios previos

*Enviar muestra de 3 ml de sangre en tubo con EDTA, orina y sangre en papel de filtro a laboratorio especializado en enfermedades moleculares. En caso de no poderse enviar de modo inmediato extraer 3 ml de sangre en tubo con EDTA, centrifugar, separar el plasma y congelarlo junto a una muestra de orina. Enviarlo lo antes posible. **Todas las muestras tienen que estar etiquetadas con el nombre del paciente, número de historia clínica, tipo de muestra y fecha. La biopsia de piel se ha de hacer en condiciones estériles, con bisturí o con punch dermatológico de 3 mm, rellenar el tubo con suero salino o medio de cultivo y mantener en frigorífico sin congelar hasta su procesamiento, máximo 48 h. La biopsia hepática, mínimo 1 cm, se introducirá de inmediato en nitrógeno líquido y se conservará en congelador a -80° hasta su procesamiento.

- Eliminar amonio mediante técnicas de depuración exógena.
- Medidas de protección cerebral: hipotermia, tratamiento del edema cerebral.

Tratamiento en las primeras 24-48 h

Medidas generales

En primer lugar, habría que instaurar las medidas de soporte vital que fueran necesarias. Es importante canalizar al menos dos vías y que una de ellas sea central y, antes de iniciar el tratamiento, asegurarnos de que se han recogido las muestras para el diagnóstico. No debemos olvidar tratar el factor desencadenante, a menudo una infección y, si hay vómitos, considerar tratamiento con ondansetrón.

Tratamiento nutricional

Se han de retirar las proteínas de la dieta en caso de que el paciente estuviera recibiendo alimentación. Con objeto de frenar el catabolismo iniciaremos la perfusión de suero glucosado al 10%

a 10 mg/kg/min (6 ml/kg/hora) ajustando después el ritmo según la edad y el peso (Tabla 4). En el momento en que dispongamos de la vía central se puede aumentar la concentración del suero y así administrar menos volumen. El ritmo de perfusión y los iones se irán modificando en función de la diuresis, el balance de líquidos y los controles analíticos. Hay que tener en cuenta que 1 g de BZ contiene 7 mmol de Na y 1 g de FA contiene 5 mmol de Na. En caso de hiperglucemia se puede utilizar insulina a 0,05-0,2 UI/kg/h.

Tratamiento farmacológico

Mientras se prepara la solución con los quelantes del amonio y la arginina iniciaremos el tratamiento con cofactores (biotina y vitamina B₁₂), carnitina y N-carbamilglutamato, este último muy eficaz en acidemias orgánicas, defectos de la beta-oxidación de los ácidos grasos, hiperamoniemias secundarias a tratamiento con ácido valproico y dentro de las enfermedades del ciclo de la urea en el déficit de NAGS y en algunos déficits de CPS de comienzo tardío (Tabla 5).

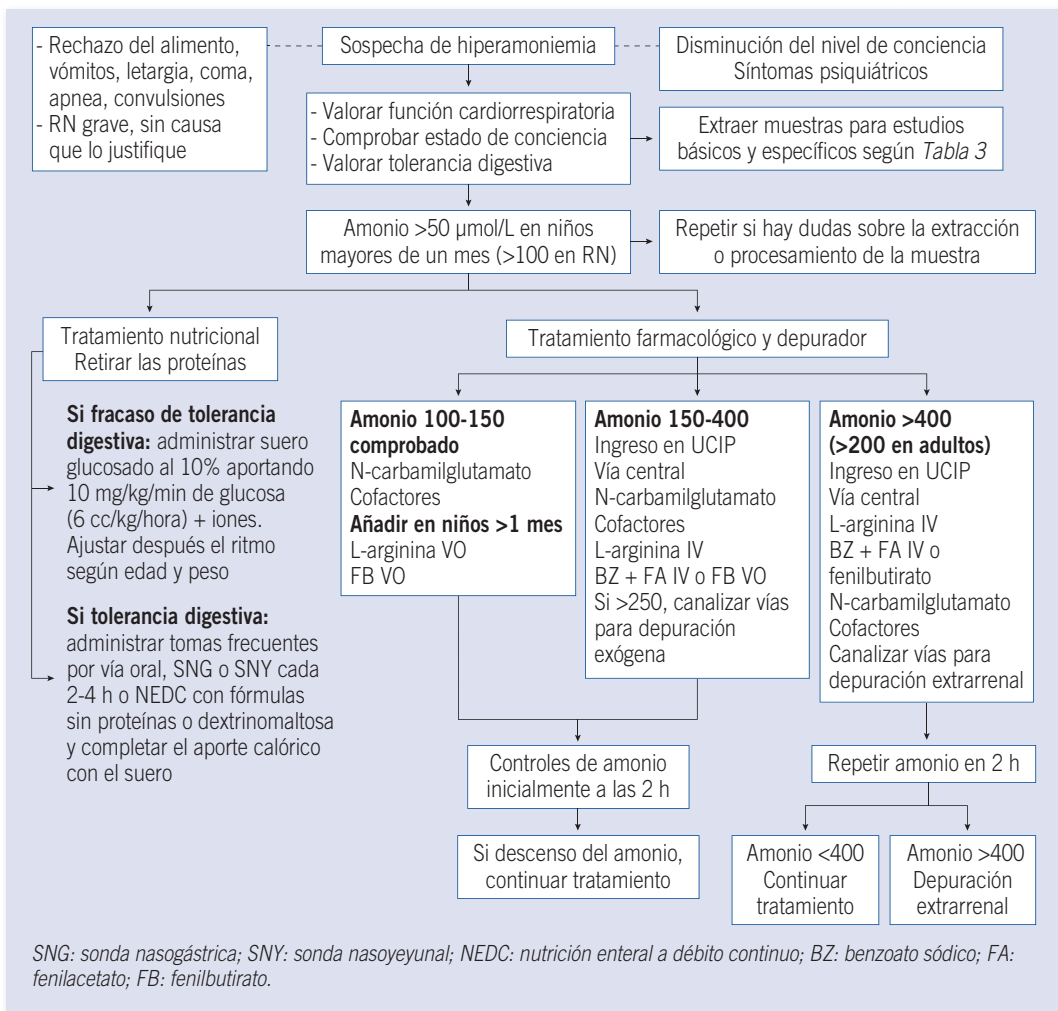


FIGURA 3. Actuación ante un caso de hiperamonemia sin diagnóstico específico.

TABLA 4. Ritmo de la perfusión de glucosa según edad.

Edad	Glucosa	Glucosado al 10%
1-12 meses	8-10 mg/kg/min	5-6 cc/kg/hora
1-3 años	7-8 mg/kg/min	4-5 cc/kg/hora
4-6 años	6-7 mg/kg/min	3,5-4 cc/kg/hora
7-12 años	5-6 mg/kg/min	3-3,5 cc/kg/hora
Adolescentes	4-5 mg/kg/min	2,5-3 cc/kg/hora
Adultos	3-4 mg/kg/min	2 cc/kg/hora

En hiperamonemias superiores a 150 µmol/L, se utiliza una solución de quelantes del amonio y arginina en suero glucosado (*Figura 3*). En el momento actual se dispone de una combinación de benzoato sódico y fenilacetato de sodio (BZ/FA) para uso intravenoso (Ammonul®). La dosis se calcula en mg/kg para niños menores de 20 kg y en g/m² de superficie corporal para niños mayores y adultos. Se diluye junto a la arginina en SG al 10% y **se administran exclusivamente por vía central**. Se pasa una dosis de carga en las dos primeras horas y después se continúa con la dosis de mantenimiento (*Tablas 5 y 6*). Entre las 2 y 4 horas se hace una

TABLA 5. Tratamiento farmacológico de la hiperamoniemia aguda en pacientes sin diagnóstico etiológico.

Fármaco	Primera dosis	Mantenimiento	Indicaciones	Consideraciones
N-carbamilglutamato (Carbaglú®, comp 200 mg)	100 mg/kg, oral	100-250 mg/kg/día, oral en 2-4 dosis	HA sin diagnóstico. NAGS, algunas CPS, OA, FAO, HI-HA, fallo hepático, HA 2ª a valproico	–
Benzoato/ Fenilacetato* (Ammonul®, vial de 50 ml, 1 ml: 100 mg de BZ y 100 mg de FA)	<20 kg: 250 mg/kg (2,5 ml/kg) >20 kg: 5,5 g/m ² (55 ml/m ²) Dosis máxima 12 g Se diluye en 25 ml/kg de SG al 10% y se pasa en 2 horas	<20 kg: 250-500 mg/kg (2,5-5 ml/kg) >20 kg: 5,5 g/m ² (55 ml/m ²) Dosis máxima 12 g Se diluye en 25 ml/kg de SG al 10% y se pasa en 24 horas	HA sin diagnóstico UCD, excepto NAGS	Vía central 250 mg de BZ y FA contienen 1,74 y 1,35 mmol de sodio, respectivamente. Precaución en OA
Arginina* (Fórmula magistral al 10% para uso i.v.)	250-400 mg/kg (2-4 ml/kg) Dosis máxima 12 g Se diluye en 25 ml/kg de SG 10% junto al BZ/FB y se pasa en 2 horas	250 mg/kg/día (2,5 ml/kg) Dosis máxima 12 g Se diluye en 25 ml/kg de SG al 10% junto al BZ/FA y se pasa en 24 horas	HA sin diagnóstico UCD excepto déficit de arginasa	Retirar en el déficit de arginasa
Carnitina (Carnicor® amp 1 g y sol 30%)	50 mg/kg, i.v. Dosis máxima 6 g	100 mg/kg/día en 4 dosis Dosis máxima 6 g	HA sin diagnóstico OA	No necesario en las UCD. Precaución en FAO
Biotina (Medebiotín Forte®, amp 5 mg/ml, comp 5 mg)	10 mg, oral	20-40 mg/día, oral	HA sin diagnóstico. Propiónica, biotinidasa, DMC	Una vez conocido el diagnóstico retirar si no es necesario
Hidroxibalamina (Megamilbedoce®, amp 10 mg/2 ml)	1 mg, i.m.	1 mg/día, i.m.	HA sin diagnóstico. Metilmalónica	Una vez conocido el diagnóstico retirar si no es necesario

*En caso de no disponer de BZ/FA i.v. se puede utilizar fenilbutirato de sodio oral (Ammonaps® gránulos o comp de 500 mg o Feburane® en polvo) a 250-500 mg/kg/día en 4 dosis o fenilbutirato de glicerol a dosis de 9,4 g/m²/día en niños con SC <1,3 m² y de 8 g/m²/día en pacientes con SC >1,3 m², repartido en 4 dosis. En caso de no disponer de arginina i.v. se puede utilizar arginina oral (L-arginina de Nutricia en polvo; Arginina NM® sobres de 7 g o viales de 5 g en 20 ml; Sorbenor® amp de 1 g en 10 ml).

determinación de amonio; si la respuesta es buena y el amonio es inferior a 400 µmol/L (200 µmol/L en adultos) se continúa con la dosis de mantenimiento hasta que se normalicen los valores de amonio y se tolere la medicación vía oral. En hiperamoniemias entre 100 y 150 µmol/L en niños mayores de un mes

o en caso de no disponer de la presentación para uso intravenoso se podría intentar el tratamiento vía oral con fenilbutirato de sodio o de glicerol y arginina oral (Figura 3). Alternativamente, pueden utilizarse el benzoato y la arginina por vía endovenosa, asociados al fenilbutirato oral o por SNG. Las dosis y

TABLA 6. Tratamiento farmacológico de la hiperamoniemia aguda en pacientes con enfermedades del ciclo de la urea.

Deficiencia		BZ/FA al 10% (dosis) ¹ Vía intravenosa	Arginina 10% (dosis) ² Vía intravenosa	SG 10%	NCG ³ Vía oral
NAGS	Sobrecarga <20 kg	2,5 ml/kg (250 mg/kg)	2,5 ml/kg (250 mg/kg)	25 ml/kg	100 mg/kg
	>20 kg	55 ml/m ² (5,5 g/m ²)	2 ml/kg (200 mg/kg)	550 ml/m ²	
CPS	Mantenimiento <20 kg	2,5-5 ml/kg (250-500 mg/kg)	2,5 ml/kg (250 mg/kg/día)	25 ml/kg	100-250 mg/kg/día
	>20 kg	55 ml/m ² (5,5 g/m ²)	2 ml/kg (200 mg/kg/día)	550 ml/m ²	
OTC	Sobrecarga <20 kg	2,5 ml/kg (250 mg/kg)	2-4 ml/kg (200-400 mg/kg)	25 ml/kg	-
	>20 kg	55 ml/m ² (5,5 g/m ²)	2-4 ml/kg (200-400 mg/kg)	550 ml/m ²	
ASS	Mantenimiento <20 kg	2,5-5 ml/kg (250-500 mg/kg)	2-4 ml/kg (200-400 mg/kg/día)	25 ml/kg	-
	>20 kg	55 ml/m ² (5,5 g/m ²)	2-4 ml/kg (200-400 mg/kg/día)	550 ml/m ²	
ASL	Sobrecarga <20 kg	2,5 ml/kg (250 mg/kg)	-	25 ml/kg	-
	>20 kg	55 ml/m ² (5,5 g/m ²)	-	550 ml/m ²	
ARG1	Sobrecarga <20 kg	2,5 ml/kg (250 mg/kg)	-	25 ml/kg	-
	>20 kg	55 ml/m ² (5,5 g/m ²)	-	550 ml/m ²	
HHH⁴	Mantenimiento <20 kg	2,5-5 ml/kg (250-500 mg/kg)	-	25 ml/kg	-
	>20 kg	55 ml/m ² (5,5 g/m ²)	-	550 ml/m ²	
CIT2	Sobrecarga <20 kg	2,5 ml/kg (250 mg/kg)	2,5 ml/kg (250 mg/kg)	SUERO SALINO	-
	>20 kg	55 ml/m ² (5,5 g/m ²)	2 ml/kg (200 mg/kg)		
CIT2	Mantenimiento <20 kg	2,5-5 ml/kg (250-500 mg/kg)	2,5 ml/kg (250 mg/kg/día)	SUERO SALINO	-
	>20 kg	55 ml/m ² (5,5 g/m ²)	2 ml/kg (200 mg/kg/día)		

¹Dosis máxima de BZ/FA 12 g. En pacientes en depuración exógena se puede subir la dosis de mantenimiento el 30-50%. ²Dosis máxima de arginina 12 g y en CIT2 se puede dar hasta 15 g. ³En déficits de NAGS y en algunos déficits de CPS que responden. ⁴En HHH es preferible utilizar citrulina vía oral en vez de arginina.

formas de presentación de los diferentes fármacos se encuentran recogidos en la *Tabla 5*.

Hay que evitar fármacos como ácido valproico, salicilatos o esteroides por inhibir la N-acetilglutamato sintetasa o aumentar el catabolismo proteico.

Depuración exógena

Indicada en hiperamoniemia >400 µmol/L. Se puede empezar a preparar antes (250-400 µmol/L) en caso de inicio muy precoz, subida rápida del amonio, o cuando no haya habido respuesta al tratamiento en las 4 h previas. En adultos está indicada a partir de valores de amonio de 200 µmol/L.

Se elegirá aquella modalidad con la que se tenga más experiencia en el centro. La ideal en recién nacidos y lactantes es la hemodiafiltración (CVVHDF) y en segundo lugar la hemofiltración (CVVHF). La hemodiálisis intermitente es peor tolerada en pacientes con inestabilidad hemodinámica y la diálisis peritoneal es muy lenta y en pacientes inestables poco eficaz. Además, la nutrición enteral tendría que retrasarse. La exanguinotransfusión

está contraindicada ya que no es eficaz y retrasa la aplicación de la hemodiafiltración.

La técnica de la depuración exógena se hará según los protocolos de cada centro, no obstante en la *Tabla 7* se muestran una serie de recomendaciones para este tipo de situaciones.

Durante la depuración exógena, el tratamiento farmacológico se debe mantener e incluso subir la dosis de mantenimiento del BZ/FA un 30-50%, debido a pérdidas con la depuración, pero no se recomienda poner bolos repetidos. Asimismo la nutrición enteral a través de sonda nasogástrica o nasoyeyunal se puede mantener con el tratamiento depurador.

Medidas de protección cerebral

La hipotermia aún está en fase de investigación, aunque ya se ha utilizado con buenos resultados en niños con hiperamoniemia neonatal debida a enfermedades del ciclo de la urea y acidemias orgánicas. En caso de utilizarse, habría que seguir los protocolos establecidos en cada hospital y valorar los riesgos/beneficios ya que podría dar problemas de

TABLA 7. Consideraciones técnicas en depuración exógena.

- Catéter de doble luz dependiendo del tamaño de las venas (aconsejable medir por ecografía). En neonatos hasta 4 kg, de 5,5 F y en lactantes mayores de 6,5-7 F en vena femoral o yugular
- Equipo de CVHDF con vías neonatales y filtro de 0,2-0,3 m² para recién nacidos y lactantes pequeños y de 0,7 m² para >10 kg
- Purgar el sistema después del cebado inicial con albúmina al 5% en pacientes inestables o con sangre completa (con hematocrito nunca >40%, para evitar la coagulación del filtro)
- Heparinizar a 10-15 U/kg/h individualizando. En coagulopatía importante (TTPa >2 veces el control o trombopenia <50.000 valorar no anticoagular o emplear citrato)
- Flujo sanguíneo a 3-10 ml/kg/min (el máximo posible sin que provoquen presiones de entrada muy negativas, permitiendo un flujo constante)
- Flujo de diálisis inicial a alrededor de 1/3 del flujo de sangre, individualizando posteriormente
- Añadir dosis de filtración inicial a 35-40 ml/kg/h o menor según permita la situación (intentar mantener siempre fracciones de filtración <20%)

coagulación en pacientes con depuración exógena y por otra parte habría que posponer la nutrición enteral, muy importante en estos pacientes, hasta la finalización de la hipotermia.

Es importante tratar el edema cerebral con las medidas habituales: colocar la cabeza elevada a 30° en posición neutra; utilizar sedoanalgesia e intubación endotraqueal con asistencia respiratoria en caso de sospecha de hipertensión intracraneal o hiperamoniemia grave; evitar hipotensión e hipovolemia, añadiendo vasopresores en hipotensión arterial (noradrenalina); revisar dosis de arginina y citrulina que por su relación con el ciclo del óxido nítrico pueden producir hipotensión; evitar la hipertermia y la anemia; tratamiento intensivo de las crisis convulsivas si aparecen y evitar hiponatremia. Otros tratamientos se individualizarán en función del caso.

Tratamiento a partir de las 24-48 h, tras normalización del amonio

Tratamiento nutricional

Tras la retirada de las proteínas 48 h, o antes si tenemos valores de amonio normales, comenzare-

mos la administración de aminoácidos a 0,3 g/kg/día por vía parenteral junto a la perfusión de glucosa, lípidos (si se excluye un defecto en la oxidación de los ácidos grasos), minerales y oligoelementos a las dosis habituales. El objetivo es conseguir una ingesta calórica del 110% de las recomendaciones.

En cuanto el paciente lo permita se introducirá la nutrición enteral continua a través de sonda nasogástrica o nasoyeyunal. Los primeros días se pueden combinar nutrición parenteral y enteral según tolerancia digestiva. En días sucesivos se pueden fraccionar las tomas durante el día y dar nutrición enteral continua por las noches.

En el caso de que se sospeche una enfermedad del ciclo de la urea el aporte proteico, inicialmente en forma de aminoácidos esenciales, se irá subiendo progresivamente hasta 0,7 g/kg/día en neonatos y 0,5 g/kg/día en lactantes si los niveles de amonio son estables. Para ello utilizaremos fórmulas completas, bajas en proteínas y en las que el cuerpo proteico está en forma de aminoácidos esenciales (WND1®, WND2®, UCD Anamix Infant®). Después se van añadiendo proteínas naturales en forma de leche materna o fórmula de inicio, hasta llegar a la cantidad tolerada por el paciente que varía en función de la edad y la actividad enzimática residual. Para llegar a alcanzar el aporte calórico se añade una fórmula exenta en proteínas (PFD1®, PFD2® o Energivit®). Al alta el objetivo es que en recién nacidos y lactantes la mitad del aporte proteico sea en forma de aminoácidos esenciales y la otra mitad en forma de proteínas naturales. En el resto de los niños estos porcentajes de entrada podrían ser del 25% de aminoácidos esenciales y el 75% de proteínas naturales. Hay que comprobar antes del alta que con la alimentación prescrita tienen buena ganancia ponderal y mantienen valores de amonio inferiores a 50 µmol/L (80 en neonatos) y de glutamina inferiores a 600 µmol/L.

Si se sospecha acidemia propiónica o metilmalónica, las acidemias orgánicas que más frecuentemente dan hiperamoniemia, utilizaremos fórmulas especiales exentas en metionina-treonina-valina e isoleucina y añadiremos de forma progresiva las proteínas naturales comenzando con 0,3 g/kg/día y subiendo hasta alcanzar la tolerancia del paciente. En el resto de acidemias orgánicas utilizaremos las fórmulas específicas para cada una.

En caso de ausencia de tolerancia digestiva tendremos que continuar con la alimentación parenteral.

Tratamiento farmacológico

Una vez tengamos el diagnóstico definitivo el tratamiento será el específico de cada enfermedad y se retirarán los cofactores que no sean necesarios. Los quelantes del amonio (BZ/FA) y la arginina se mantienen en las enfermedades del ciclo de la urea, pasando la arginina a vía oral y sustituyendo el BZ/FA por fenilbutirato de sodio o de glicerol en cuanto la tolerancia del paciente nos lo permita y se retiran en el resto de los casos. También se retira la arginina en el déficit de arginasa y el HHH. En los déficits de CPS, OTC y HHH se puede sustituir total o parcialmente la arginina por citrulina a dosis de 100-200 mg/kg/día (dosis máxima 6 g). En el déficit de NAGS no es necesario hacer dieta, siendo suficiente el tratamiento con N-carbamilglutamato. En los déficits de ASL las dosis de arginina son superiores que en el resto, pudiendo oscilar entre 200 y 400 mg/kg/día. En la citrulinemia tipo 2 se pone una fórmula sin lactosa, suplementos con MCT y vitaminas liposolubles, se deja la arginina a 100-200 mg/kg/día y si es necesario también el FB.

Descompensación o situaciones de riesgo en paciente con diagnóstico conocido de TCU

Aquí nuevamente podemos encontrarnos ante distintas situaciones:

- Niño con TCU en situación de riesgo por intervención quirúrgica.
- Niño con TCU en situación de riesgo por enfermedad intercurrente (fiebre, vómitos, diarrea, decaimiento).
- Descompensación metabólica en niño diagnosticado de TCU.

Situación de riesgo por intervención quirúrgica

Es aconsejable programar las intervenciones quirúrgicas a primera hora de la mañana y en los primeros días de la semana, asegurándonos de que el niño está estable.

Para disminuir la producción exógena y endógena de amonio retiraremos las proteínas desde la noche anterior y prescribiremos un SG al 10% con iones a necesidades basales y ritmo de perfusión en función de la edad.

Se debe determinar amonio antes de quirófano, a la salida y posteriormente individualizar en función del caso.

Iniciar alimentación sin proteínas durante las primeras 24 horas y posteriormente introducir los aminoácidos esenciales primero y las proteínas naturales después siguiendo el régimen de emergencia del paciente con el objetivo de llegar en 3-4 días a su dieta normal.

Dejar el suero hasta que se compruebe que la tolerancia a la alimentación es buena y el amonio es normal.

Situación de riesgo por enfermedad intercurrente

Es la situación que nos encontramos con más frecuencia, los niños con TCU conocido que acuden a urgencias por fiebre, vómitos y disminución de la ingesta (*Figura 4*). En estos casos tendremos que hacer gasometría, electrolitos, urea y creatinina, transaminasas, coagulación y amonio, además de los estudios necesarios para el diagnóstico de la infección intercurrente (hemograma, PCR, hemocultivo, etc.).

Si la analítica es normal valoraremos si puede tomar y tolerar la alimentación y medicación durante unas horas y si es así y la familia está de acuerdo se podrían ir de alta con el régimen de emergencia y consultar al día siguiente con su médico. Es muy importante insistir en que deben tomar su medicación habitual.

En caso de que la analítica esté alterada y/o el niño no tolere alimentación y/o medicación deberá quedar ingresado con una perfusión de SG 10% e iones al ritmo indicado según edad y peso. El tratamiento farmacológico variará en función del diagnóstico específico, los valores de amonio y la tolerancia digestiva (*Figura 4, Tablas 4 y 5*).

Descompensación metabólica en niño con TCU conocido

Los primeros síntomas de descompensación son los vómitos y la disminución del nivel de conciencia con letargia y confusión. En el caso de los adultos son habituales los síntomas psiquiátricos. Un signo precoz es la alcalosis respiratoria.

En estos casos tendremos que hacer gasometría, electrolitos, urea y creatinina, transaminasas, coagulación y amonio, además de los estudios necesarios para diagnosticar el factor desencadenante

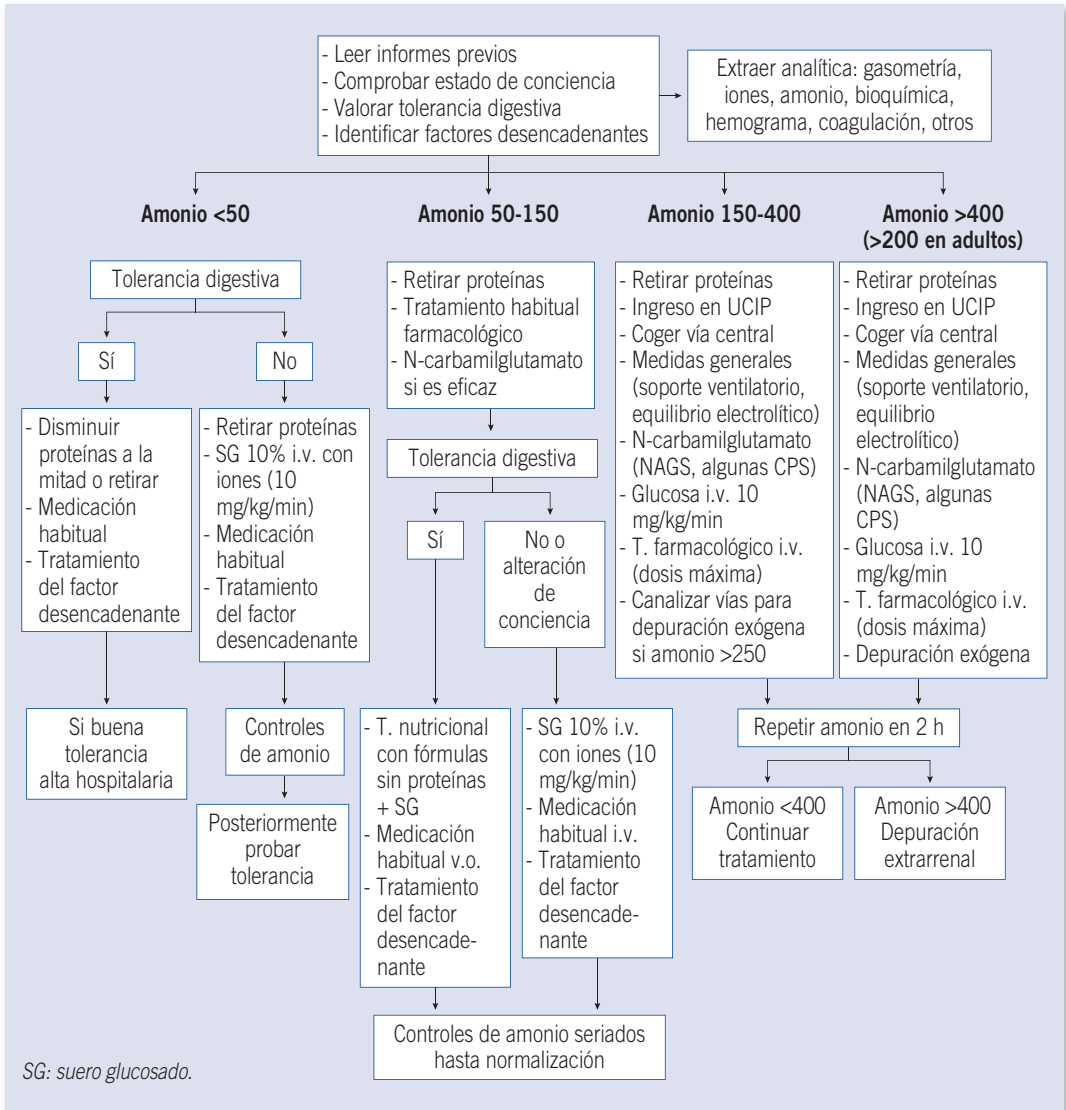


FIGURA 4. Sospecha de hiperamoniemia en niño diagnosticado de enfermedad del ciclo de la urea.

de la descompensación (hemograma, PCR, hemocultivo, orina, etc.).

El niño deberá ingresar en planta o en la UCI en función de la situación clínica y los valores de amonio siguiendo el algoritmo indicado en la *Figura 4* y con el tratamiento farmacológico específico en función del diagnóstico (*Tabla 6*). En todo caso ya desde su llegada a urgencias se empezará con la perfusión de SG al 10% e iones al ritmo indicado

según edad y peso. Tener en cuenta que ante valores de amonio superiores a 150 $\mu\text{mol/L}$ se va a requerir una vía central para la administración BZ/FA intravenosos.

Recién nacido en riesgo de enfermedad del ciclo de la urea

En el caso de una embarazada con antecedente de hijo fallecido con enfermedad del ciclo de la urea

y que desconoce si el nuevo feto está o no afecto, lo primero sería intentar el diagnóstico prenatal en fase tardía para facilitar el manejo del nuevo hijo y averiguar cuándo fue el debut clínico del hijo anterior.

La madre se debe transferir a un hospital con unidad de enfermedades metabólicas y hay que contactar con el equipo de metabólicas, ginecología, farmacia, laboratorio, UCI neonatal y banco de sangre para tener todo preparado. El parto por cesárea minimiza el estrés metabólico y permite saber la hora del nacimiento.

En caso de que el hijo anterior hubiera debutado clínicamente en el periodo neonatal, se recomienda iniciar en la primera media hora una perfusión de SG al 10% a 4 ml/kg/h (6,6 mg/kg/min), para evitar que la caída fisiológica de glucosa ponga en marcha las vías catabólicas.

A las 4 h si el niño está asintomático se comienza la alimentación con leche materna o, en su defecto, fórmula baja en proteínas y con el cuerpo proteico en forma de aminoácidos esenciales (WND1®, UCD Anamix Infant®) y se administra una dosis de 50 mg/kg de fenilbutirato de sodio y 100 mg/kg de arginina. Se continúa así cada 6 horas hasta que el diagnóstico se conozca. A las 12 horas se hace la extracción para aminoácidos y estudio genético.

A las 6 h de vida se hace determinación de amonio:

- Amonio <80 $\mu\text{mol/L}$: seguir con tomas de leche cada 3-4 h y determinaciones de amonio cada 6 h. Si a las 24 h el amonio sigue normal, retirar la perfusión.
- Amonio 80-150 $\mu\text{mol/L}$: repetir amonio y si persisten estos valores cambiar la leche materna o la fórmula baja en proteínas por una fórmula sin proteínas y continuar con la perfusión. Monitorear amonio cada 6 h.
- Amonio >150 $\mu\text{mol/L}$ o el niño presenta síntomas: repetir inmediatamente el amonio. Suspender alimentación sin esperar el resultado. Subir la perfusión a 6 cc/kg/hora. Continuar con el tratamiento de hiperamoniemia aguda (*Figura 3*).
- Amonio >250 $\mu\text{mol/L}$: ir consiguiendo acceso vascular y contactar con UCIP ya que la hemodiafiltración puede ser necesaria.

En caso de que un hijo anterior hubiera tenido un debut tardío, la perfusión de glucosa estaría indicada solo en caso de complicaciones en el parto. Si el parto fue normal se inicia la lactancia materna

o en su defecto fórmula de inicio y se realiza la determinación de amonio a las 6 h, y los aminoácidos y la extracción para el estudio genético a las 24 horas. Si el amonio es normal se prosigue con la lactancia materna y se repite cada 12-24 h hasta tener el diagnóstico definitivo. Si el amonio estuviera entre 80-150 $\mu\text{mol/L}$ y el niño clínicamente bien, se comienza con la perfusión de glucosa a 4 ml/kg/h, se cambia la leche materna por una fórmula sin proteínas y se hacen controles de amonio más frecuentes. Cuando el amonio se normalice se introducen las proteínas en cantidades bajas siguiendo las indicaciones del protocolo de hiperamoniemia sintomática. Si el amonio fuera mayor de 150 o el niño presentara síntomas se retiran las proteínas y se inicia la perfusión de glucosa y el tratamiento farmacológico de hiperamoniemia aguda.

TRATAMIENTO DE MANTENIMIENTO DE LOS TRASTORNOS DEL CICLO DE LA UREA

Tratamiento farmacológico

En los TCU la arginina se convierte en aminoácido esencial y, por tanto, todos los pacientes, excepto aquellos con déficit de arginasa, requieren un suplemento de arginina (o citrulina) para mantener concentraciones plasmáticas de arginina entre 80 y 150 $\mu\text{mol/L}$. Esto se suele conseguir con un aporte de arginina de 100 a 150 mg/kg/día, dividido en 4 dosis, aunque para los déficits intramitocondriales, CPS y OTC, hay acuerdo general en el uso de citrulina a unas dosis de 150-200 mg/kg/día. En cambio, para los déficits citoplasmáticos, citrulinemia y aciduria argininosuccínica, las dosis necesarias de arginina se pueden elevar a 200-400 mg/kg/día, debido a las importantes pérdidas urinarias de dichos aminoácidos. Los fármacos utilizados para el manejo crónico son el benzoato sódico, el fenilbutirato de sodio (FBNa) y el fenilbutirato de glicerol (FBG). El fenilacetato, tiene unas características organolépticas (olor desagradable) que le hacen poco apropiado para su utilización oral de forma crónica. Por ello, se utilizan el FBNa y el FBG, que son mejor tolerados. Este último ha sido ya aprobado por la FDA y por la EMA. Por cada mol de FBNa se excretan dos de nitrógeno y su dosificación es de 250 mg/kg/día (aunque se

han manejado dosis de hasta 600 mg/kg/día). Por cada mol de FBG se excretan tres de nitrógeno. La dosis media utilizada en el estudio en fase 2 fue de 313 mg/kg/día, con un rango entre 192 y 449 mg/kg/día. La forma de presentación es en líquido oral, frascos de 25 ml, con 1,1 g de FBG por ml. La dosis recomendada para pacientes que no han tomado previamente FBNa es de 9,4 g/m²/día para niños con superficie corporal <1,3 m² y 8 g/m²/día en pacientes con superficie corporal >1,3 m². Se han descrito algunos efectos secundarios con el uso de estos fármacos tanto clínicos como analíticos. Tendencia a vómitos, mucositis, alteraciones del ciclo menstrual, olor anormal, acidosis/alcalosis, hipoalbuminemia, hipopotasemia, aumento de transaminasas, depleción de glicina (en el caso del benzoato) y disminución de los valores plasmáticos de aminoácidos ramificados. Con el FBG se han comunicado también cefalea, mareo y temblor. No se deben dar en embarazadas.

Tratamiento nutricional

Los objetivos del tratamiento nutricional en fase de mantenimiento son: conseguir un crecimiento y desarrollo normal y buen control metabólico, prevenir la hiperamoniemia y los episodios de descompensación, proporcionar una buena calidad de vida y evitar los efectos secundarios y otras complicaciones de una dieta restrictiva. Ello se consigue con la restricción de las proteínas a la cantidad tolerada por el paciente, el aporte energético suficiente para evitar el catabolismo y la administración de aminoácidos esenciales y condicionalmente esenciales, para obtener un crecimiento adecuado. Además, hay que asegurar la ingesta de las cantidades recomendadas de vitaminas y minerales.

Dieta baja en proteínas

Los requerimientos de proteínas y el nivel máximo de tolerancia varían con la edad, la velocidad de crecimiento, el tipo y la gravedad de la enfermedad y el uso de fármacos para disminuir el amonio. La cantidad de proteína natural tolerada por cada paciente debe ser determinada de forma individual en función de los niveles de amonio. El exceso de restricción proteica puede comprometer el crecimiento como consecuencia del desequilibrio de aminoácidos, y provocar un mal control metabólico e hiperamoniemia.

Las recomendaciones de la FAO/WHO/ONU 2007 sobre requerimientos proteicos pueden utilizarse como guía (Tabla 8).

1. Los requerimientos de proteínas de la FAO/WHO/ONU 2007, que establecen un 'nivel seguro de ingesta proteica' calculado a partir de la media +2SD, son en general superiores a las ingestas reales de los pacientes con TCU tratados y, por tanto son adecuadas ingestas menores.
2. Como punto de partida, se puede empezar con 0,5-0,7 g/kg/día de proteínas totales y aumentar de forma gradual según tolerancia y evitando la hiperamoniemia, hasta lo recomendado para la edad.
3. Durante los primeros 6 meses de vida, la tolerancia proteica es mayor debido al intenso crecimiento y a una menor excreción de nitrógeno de la dieta a través del ciclo de la urea. Un objetivo adecuado podría ser alcanzar la estabilidad clínica del niño con una ingesta de proteínas alrededor de 1-1,5 g/kg/día (algunas guías sugieren 0,8 g/kg/día de proteína natural más aminoácidos esenciales).
4. A partir de los 6 meses, la tolerancia proteica es menor y los requerimientos de proteína por kg de peso disminuyen, independientemente del diagnóstico y de la gravedad de presentación.
5. Los ajustes posteriores necesarios se realizarán, con mayor o menor flexibilidad, según la situación clínica y estabilidad del paciente. En cualquier caso, el incremento en el aporte de proteínas debe realizarse de forma progresiva. Se recomienda que los cambios no superen más del 10% del aporte actual.
6. Para lograr un crecimiento adecuado, un buen control metabólico y garantizar la ingesta total de proteínas, se recomienda utilizar suplementos de aminoácidos esenciales.
7. Se debe repartir la cantidad diaria total de proteínas de forma equitativa en varias tomas.
8. Las proteínas naturales se aportan mediante una combinación de alimentos con alto valor biológico de proteínas, alimentos naturalmente bajos o libres de proteínas y alimentos especiales bajos en proteínas (Tabla 9).
9. Para lactantes, y hasta la introducción de la alimentación complementaria a los 5-6 meses, se combinará la lactancia materna o una fórmula de inicio, procurando elegir entre las que

tienen menos proteínas (*Tabla 10*), con la fórmula especial sin proteínas (*Tabla 11*), a la que puede añadirse o no una fórmula especial rica en aminoácidos esenciales (*Tabla 12*). Posteriormente se irán introduciendo de forma progresiva alimentos nuevos según la edad del paciente y según las modificaciones del beikost en el lactante sano (*Tabla 13*).

- Los productos especiales bajos en proteínas pueden ser adquiridos por los pacientes a través de las páginas web de las diferentes empresas que los fabrican (*Anexo 1*). Permiten introducir una gran variedad de sabores y texturas diferentes y forman parte de la provisión de energía exenta de proteínas.

Aporte suficiente de energía

Las recomendaciones de la FAO/WHO/ONU 2007 sobre los requerimientos energéticos (*Tabla 8*) pueden utilizarse como guía.

- Para alcanzar los requerimientos individuales se pueden utilizar preparados comerciales sin proteínas a base de hidratos de carbono, lípidos, vitaminas, minerales y ácidos grasos esenciales (*Tabla 11*).
- Aquellos pacientes que presenten dificultades en la alimentación (anorexia, aversión al alimento, problemas de alimentación de base neurológica, reflujo, vómitos, etc.) o disminución de la ingesta por procesos infecciosos recurrentes, precisarán la colocación de una sonda nasogástrica o botón de gastrostomía para alcanzar los requerimientos necesarios.
- Por otro lado, es importante evitar un exceso prolongado en la ingesta calórica diaria que conlleve al sobrepeso o a la obesidad. Los pacientes con movilidad reducida tienen un menor gasto energético.

Evitar periodos de ayuno prolongado

- La dieta se distribuirá en tomas cada 3-4 horas por el día (4-5 comidas al día).
- Además, serán necesarias una o varias tomas nocturnas según la edad, que aporten alrededor del 25% de la ingesta diaria de energía y proteína, para evitar el catabolismo durante el ayuno nocturno.
- Las tomas nocturnas pueden estar suplementadas, a partir del año de edad, con hidratos de

TABLA 8. FAO/WHO/ONU. Niveles seguros de ingesta de proteínas y requerimientos de energía de niños y adultos sanos (2007).

Meses	Ingesta de proteínas g/kg/día	Ingesta de energía kcal/kg/día		
		Edad	Chicas	Chicos
		Años		
1	1,77	0,5	81,3	80,0
2	1,50	2,5	79,8	83,2
3	1,36	5	72,9	75,3
6	1,31	10	59,3	65,7
12	1,14	15	46,1	55,0
		>50 kg		
		Años		
1,5	1,03	18 a 29	43,0	50,7
2	0,97	30 a 59	43,7	50,7
3	0,90	>70 kg		
4 a 6	0,87	18 a 29	38,0	43,7
7 a 10	0,92	30 a 59	35,4	41,8
		Chicos	Chicas	
11	0,91	0,90		
12	0,90	0,89		
13	0,90	0,88		
14	0,89	0,87		
15	0,88	0,85		
16	0,87	0,84		
17	0,86	0,83		

carbono de absorción lenta (almidón de maíz crudo). Pueden ser suficientes aportes de 0,5-1 g/kg por toma.

Suplementación de aminoácidos esenciales

- Los aportes de aminoácidos esenciales deben proporcionar entre un 20-30% del total de proteínas, y hasta un 50% en recién nacidos y lactantes, y en el déficit de arginasa.
- El porcentaje de aminoácidos esenciales puede ir disminuyendo con la edad del paciente y según su estabilidad clínica para aportar más cantidad de proteínas en forma de alimento natural.

TABLA 9. Alimentos naturales permitidos de forma libre, prohibidos y permitidos solo en cantidades determinadas en el paciente con TCU.

Grupos de alimentos	Libres	Prohibidos	Solo en cantidades permitidas
Pan y cereales	Tapioca, maicena, productos hipoproteicos (cereales de desayuno, pan, arroz, pasta, galletas, harinas)		Cereales y harinas infantiles, cereales de desayuno, pan, arroz, pasta, harinas
Verduras	Todas, excepto las prohibidas y las permitidas en cantidades determinadas	Habas tiernas, guisantes frescos, brotes de soja, alcachofa, coles de Bruselas	Patata, brócoli, coliflor, acelga, espinaca, champiñones, espárragos, judía verde
Frutas	Todas, excepto las prohibidas y las permitidas en cantidades determinadas	Fruta deshidratada o pasa (por ejemplo uvas pasas, ciruela pasa, higo seco). Coco	Plátano, aguacate
Leche y derivados	Ninguno		Leche, yogur, <i>petit-suis</i> , queso y postres lácteos
Carnes y derivados	Ninguno	Todas	
Pescados y mariscos	Ninguno	Todos	
Legumbres	Ninguno	Todos (lentejas, garbanzos, alubias, guisantes secos, soja)	
Frutos secos	Ninguno	Todos (almendras, avellanas, cacahuetes, pistachos, castañas)	
Grasas	Todas (aceites, mantequilla, margarina)		Mayonesa (según marca y formas de preparación)
Dulces y postres	Azúcar, miel, mermelada, compota, confitura, dulce de membrillo, helados de hielo o fruta, pastelería casera a base de alimentos permitidos, caramelos de azúcar, jarabes de frutas	Galletas, bollería y repostería casera o comercial que contenga entre sus ingredientes alimentos no permitidos. Helados con leche, merengue, huevo o gelatina. Chocolate, caramelos con leche, productos con gelatina	
Bebidas	Limonadas, zumos de fruta natural y zumos comerciales sin leche, infusiones		
Condimentos	Sal, pimienta, vinagre, especias (tomillo, laurel, mostaza, comino, canela, etc.)		
Otros	Caldos caseros filtrados	Caldos concentrados de carne o pescado	

TABLA 10. Composición de la leche materna y fórmulas infantiles comerciales normoproteicas con menor contenido en proteínas naturales*

	Energía (kcal/100 g)	H. de C. (g/100 g)	Proteína (g/100 g)	Grasa (g/100 g)	Forma de preparación	Aportes por 100 ml
Leche materna					A demanda después de la fórmula especial sin proteínas o extraída y medida	67 kcal 7-7,7 g de H de C 1,1 g de P 4,5 g de G
Nidina 1 premium (Nestlé®)	519	57,8 (lactosa)	9,6	27,7	1 cacito = 4,3 g por cada 30 ml (12,9%)	67 kcal 7,5 g de H de C 1,2 g de P 3,6 g de G
Almirón Advance 1 (Almirón®)	484	54 (lactosa + azúcares)	9,7	24,7	1 cacito = 4,5 g por cada 30 ml (13,6%)	66 kcal 7,3 g de H de C 1,3 g de P 3,4 g de G
PULEVA bebé 1 (Puleva®)	493	60,9 (lactosa + azúcares)	9,8	23,3	1 cacito = 4,5 g por cada 30 ml (13,3%)	66 kcal 8,1 g de H de C 1,3 g de P 3,1 g de G
Nestlé Junior crecimiento (Nestlé®)					Líquida, reconstituida	70 kcal 8,5 g de H de C 1,9 g de P 3,1 g de G
Puleva Peques 2 líquida (Puleva®)					Líquida, reconstituida	65 kcal 7,3 g de H de C 1,9 g de P 3,2 g de G
Enfamil Premium 1 (Mead-Johnson®)	510	55 (lactosa + azúcares)	10,7	28	1 cacito = 4,4 g por cada 30 ml (13,2%)	67 kcal 7,3 g de H de C 1,41 g de P 3,7 g de G

*En caso de utilizar otra leche se deberán calcular los aportes en función de su composición nutricional.

- También se ha sugerido la suplementación con aminoácidos de cadena ramificada (BCAAs) en pacientes tratados con fenilbutirato. Se utilizarán preferentemente aquellas fórmulas que aporten además de aminoácidos, hidratos de carbono, lípidos, vitaminas, minerales y ácidos grasos esenciales (Tabla 12).
- La cantidad total de producto debe repartirse entre 3-4 tomas al día para promover la utilización de los aminoácidos y prevenir la sobrecarga de nitrógeno en el ciclo.

Suplementación de vitaminas y minerales

- Los requerimientos de vitaminas y minerales para mantener un estado nutricional normal no suelen alcanzarse con dietas restrictivas que aporten entre un 0,5-1 g/kg/día de proteínas. Por ello, la

limitación en el consumo de proteínas naturales puede conllevar deficiencias de minerales como hierro, zinc, cobre, calcio y vitamina B₁₂ principalmente, así como de ácidos grasos esenciales (poliinsaturados de cadena larga, DHA y AA).

- Se deben aportar estos nutrientes con las fórmulas especiales sin proteínas y/o fórmulas con aminoácidos esenciales, con aceites ricos en ácidos grasos esenciales (aceite de girasol, soja, nuez, etc.) o mediante suplementos individuales de vitaminas, minerales, DHA y/o AA.

Monitorización del estudio nutricional

La monitorización clínica, bioquímica y nutricional del paciente es fundamental para asegurar que la ingesta de nutrientes y en especial de proteínas es adecuada, y por ello debe realizarse de forma

TABLA 11. Fórmulas sin proteínas (hidratos de carbono, lípidos, vitaminas, minerales y ácidos grasos esenciales).

	Energía (kcal/100 g)	Hidratos de carbono (HC) (g/100 g)	Grasa (G) (g/100 g)	Forma de preparación	Aportes por 100 ml
PFD-1 (Mead-Johnson®)	530	60 (polímeros de glucosa, almidón de maíz, sacarosa)	32 (4,9 g de ác. linoleico y 400 mg de ác. a-linolénico; 95 mg DHA y 190 mg AA)	1 cacito = 4,5 g por cada 30 ml (13,5%)	69 kcal 7,9 g de HC 4,1 g de G
PFD-2 (Mead-Johnson®)	400	88 (glucosa)	4,8 (2,3 g de ác. linoleico y 0,28 g de ác. a-linolénico)	1 cacito = 14,9 g por cada 60 ml (21,3%)	85 kcal 18,7 g de HC 1,02 g de G
Energivit (Nutricia®)	492	66,7 (jarabe de glucosa)	25 (4,13 g ác. linoleico y 0,41 g ác. a-linolénico)	1 cacito = 5 g por cada 30 ml (15%)	74 kcal 10 g de HC 3,75 g de G
KCALIP (Casen Fleet®)	529	71,5 (maltodextrina)	27 (2,8 g de ác. linoleico y 0,5 g de linolénico)	1 cacito = 10 g por cada 90 ml (10%)	52,9 kcal 7,1 g de HC 2,7 g de G

periódica y de forma más rigurosa cuanto menor sea la tolerancia y el aporte proteico, y cuanto mayor sea el uso de fármacos para mantener los niveles de amonio normales.

Debe valorarse el crecimiento, la apariencia del pelo, piel y uñas y los valores de amonio, aminoácidos, albúmina, prealbúmina, transferrina y el total de proteínas. La monitorización de los aminoácidos en plasma permite determinar la proporción óptima de los suplementos de aminoácidos esenciales en el total de proteínas de la dieta.

La recogida de datos de la dieta puede realizarse mediante un cuestionario de 24 horas o a través de un registro de alimentación de 3 a 5 días previos a la consulta con detalles cuantitativos de la dieta que deberán ser analizados con un programa de cálculo adecuado (Odimet®, Diet Source®, Dietowin®). Los registros más largos permiten descubrir los reparos desiguales de proteínas a lo largo del día para realizar las recomendaciones oportunas.

Educación nutricional de las familias y régimen de emergencia

Los padres y pacientes deben aprender a calcular las proteínas naturales y la energía que le aportan

diariamente los alimentos que constituyen la dieta, como garantía del cumplimiento del tratamiento nutricional prescrito.

En situaciones de riesgo de descompensación (fiebre, infecciones, vómitos, diarrea, anorexia, ayuno prolongado, vacunas, cirugía, etc.) se debe iniciar en casa y de forma inmediata, incluso ante la necesidad de acudir al hospital, un régimen de alimentación especial llamado "Régimen de emergencia ambulatorio" (*Anexo 2*), individualizado y previamente confeccionado y comentado por los facultativos. Consiste en la eliminación completa de las proteínas de la dieta durante 24 horas, su reintroducción progresiva con la mejora de la sintomatología clínica (por ejemplo 1/3, 1/2... del aporte habitual) y en el aporte extra de energía (100-110% RDA) para evitar el catabolismo. La reintroducción de proteínas puede hacerse inicialmente a expensas exclusivamente de aminoácidos esenciales (0,5 g/kg/día), dado que producen menor carga de nitrógeno. Se recomendarán tomas frecuentes y de pequeño volumen que sean bien toleradas. Los padres y pacientes deben reconocer estas situaciones y conocer las instrucciones del manejo nutricional que deben llevar a cabo, así como dis-

TABLA 12. Fórmulas especiales con aminoácidos esenciales, hidratos de carbono, lípidos, vitaminas y ácidos grasos esenciales.

	Energía (kcal)/100 g	Hidratos de carbono (HC) (g/100 g)	Proteína en forma de aminoácidos esenciales (P) (g/100 g)	Grasa (G) (g/100 g)	Forma de preparación	Aportes por 100 ml
WND-1 (Mead- Johnson®)	500	60 (polímeros de glucosa/ almidón de maíz modificado/ azúcares)	6,5	26 (4 g ác. linoleico y 340 mg ác. a-linolénico, 88 mg de DHA y 175 mg AA)	1 cacito = 4,5 g cada 30 ml (13,5%)	68 kcal 8,1 g de HC 0,8 g de P 3,5 g de G
WND-2 (Mead- Johnson®)	410	71 (polímeros de glucosa/ azúcares/ almidón de maíz modificado)	8,2 (AAS esenciales)	10,2 (5,8 g ác. linoleico y 700 mg ác. a-linolénico)	1 cacito = 14,5 g cada 60 ml (20,8%)	85 kcal 14,8 g de HC 1,7 g de P 2,1 g de G
UCD Anamix Infant (Nutricia®)	495	56 (jarabe de glucosa y azúcar)	7,5	26,4 (4,65 g ác. linoleico y 0,48 g ác. a-linolénico)	1 cacito = 5 g por cada 30 ml (15%)	74 kcal 8,4 g de HC 1,1 g de P 4 g de G
UCD Anamix Junior (Nutricia®)	385	46 (jarabe de glucosa y azúcar)	12	17 (2,78 g ác. linoleico y 0,73 g ác. a-linolénico)	1 cacito = 15 g por cada 50 ml (24,6%)	92 kcal 11,3 g HC 2,9 g de P 4,1 g de G

poner de las fórmulas especiales sin proteínas o módulos hidrocarbonados necesarios. En caso de acudir al hospital, deberán llevar consigo, además del régimen de emergencia, el informe clínico, el protocolo de descompensación y los productos de alimentación especial. Siempre que lo consideren necesario pueden contactar por teléfono con la unidad especializada para consultar la actuación más adecuada en cada caso.

Tratamiento nutricional de la citrulinemia tipo II

El déficit de citrina, debido a mutaciones en el gen *SLC25A13*, da lugar en el periodo neonatal a un cuadro de colestasis intrahepática (NICCD) que puede conducir incluso al trasplante hepático, y en el adulto a la citrulinemia tipo II (CTLN2) que se presenta con síntomas psiquiátricos o encefalopatía

aguda. Esta entidad debe ser mencionada aparte dada la gran diferencia en la forma de presentación y tratamiento con respecto al resto de las enfermedades.

En este caso el paciente debe ser tratado con una dieta restringida en lactosa-galactosa baja en hidratos de carbono y rica en proteínas y ácidos grasos de cadena media, que aporte entre 2,5-3,5 g/kg/día de proteínas totales y las calorías necesarias para la edad y peso según las recomendaciones de la FAO/OWHO/ONU 2007.

TRASPLANTE HEPÁTICO

El trasplante hepático debe considerarse en las formas graves de debut neonatal y en aquellos casos

TABLA 13. Pauta de introducción de la alimentación complementaria en el paciente con dieta restringida en proteínas naturales.

Edad (meses)	Alimento	Pauta de inicio	Alimento no permitido
0-12	Fórmula especial* + lactancia materna o fórmula de inicio**	Tomas cada 3-4 horas según edad	Cualquier otra fórmula de leche artificial no recomendada
4-5	Cereales en polvo hipoproteicos o maicena cocida (según necesidades y peso del niño)	2 cacitos en 1 o 2 tomas del día. Disuelto en el biberón del preparado o en papilla espesa si es con maicena	Cereales infantiles. Galletas normales
5-6	Papilla de fruta. Puré de verdura cocida. Aceite de oliva en crudo	Volumen inicial 50-100 g en 1-2 tomas del día. Frutas: manzana, pera, jugo de naranja y mandarina, <i>plátano (poca cantidad)</i> . Verduras: zanahoria, puerro, calabacín, calabaza, berenjena, judía verde, apio, tomate, cebolla, pimienta verde, nabo, batata, <i>patata (poca cantidad)</i> . Inicialmente empezar mezclando 2 distintas y después introducir el resto de 1 en 1 y separadas cada 3-4 días	Frutas con pelo. Zumos comerciales. Hortalizas de hoja verde, coles y espárragos. Guisantes
6-8	Yogur Mi Primer Danone® (en cantidad permitida)	***En sustitución de parte de la fórmula de inicio	
8-10	Galleta hipoproteica. Pan hipoproteico	Ofrecer en la merienda o con el puré en la comida	Galletas o pan normal
9	Yogur natural sin azucarar (en cantidad permitida)	***En sustitución de parte de la fórmula de inicio	
12	Hortalizas de hoja verde. Verduras y frutas en trocitos. Pasta, arroz y sémolas hipoproteicas. Leche de crecimiento (+1 año)*** Cereales en copos hipoproteicos	Introducir acelga, espinaca, grelo, berza, etc. Elaborar platos con productos hipoproteicos y verduras y hortalizas	
18	Frutas con pelo. Espárragos, coles, champiñones. Queso de untar graso***		

*Fórmula especial sin proteínas a base de hidratos de carbono, lípidos, vitaminas, minerales y ácidos grasos esenciales + fórmula especial rica en aminoácidos esenciales. **El volumen total de lactancia materna o fórmula de inicio será pautada y determinada por el especialista en función de la tolerancia individual. ***Para variar la alimentación se puede sustituir parte de la fórmula de inicio por un producto lácteo (según indicación).

que presentan recaídas a pesar del tratamiento. La supervivencia de los pacientes trasplantados por un TCU es del 93% al año, del 89% a los 5 años y del 87% a los 10 años, independientemente de la edad del trasplante. Por otra parte, los niños en tratamiento médico requieren un seguimiento más estrecho y

tienen riesgo de padecer descompensaciones, que pueden conducir a un peor resultado neurológico. La decisión se debe hacer de forma individualizada, valorando los riesgos y beneficios para el paciente. Se han comunicado mejores resultados neurológicos en los casos trasplantados antes del año.

TRATAMIENTO EN EL EMBARAZO, PARTO Y POSTPARTO

Cada vez son más las pacientes con TCU que llegan a la vida adulta y se plantean tener descendencia. En el *Anexo 3* se muestra el protocolo de actuación durante el embarazo, parto y postparto.

SEGUIMIENTO

Clínico

1. Durante el ingreso inicial al diagnóstico, hay que informar a diario a los padres y aprovechar para tener las entrevistas necesarias con la dietista y con la psicóloga.
2. Una vez estabilizado el paciente y dado de alta, el seguimiento inicial en Consultas Externas se recomienda que sea mensual durante los primeros 6 meses, y luego a los 9 y 12 meses, siguiendo posteriormente cada 3-4 meses en función del equilibrio metabólico conseguido en cada paciente.

Amonio

1. Evaluación inicial al diagnóstico: determinaciones con la frecuencia necesaria en función de la gravedad y de la estabilidad metabólica, hasta la normalización.
2. Posteriormente: cada semana durante los primeros tres meses de vida (para las formas de presentación neonatal), espaciando a cada dos semanas hasta los 6 meses, y después mensualmente hasta el primer año de vida. A partir de entonces, si el paciente está estable, los controles pueden ser trimestrales.

Aminoácidos en plasma y orótico en orina

1. Evaluación inicial al diagnóstico: determinación semanal cuantitativa hasta la estabilización.
2. Evaluación mensual-trimestral (dependiendo de la gravedad) hasta el primer año, y posteriormente 2-4 veces al año.

Evaluación metabólica y nutricional

1. Hemograma y ferritina plasmática: determinación a los 6, 9 y 12 meses, y posteriormente cada 6 meses (la síntesis normal del grupo heme

requiere concentraciones adecuadas de glicina, por lo que se recomienda vigilancia especial en pacientes tratados con benzoato sódico).

2. Albúmina y prealbúmina plasmáticas cada 6 meses.
3. Carnitina plasmática total y libre cada 6 meses.
4. Glucosa, ionograma, calcio, fosfato, magnesio, urea, creatinina, ácido úrico, y perfil lipídico, cada 6 meses.
5. Equilibrio ácido-base y transaminasas cada 3 meses, junto con la determinación de amonio plasmático.
6. Vitaminas (A, D, E, vit B₁₂, y folato), oligoelementos (selenio, zinc), y ácidos grasos esenciales (PUFAs), anualmente.

Crecimiento (en coordinación con pediatra de Atención Primaria)

1. Determinación de peso, estatura, IMC, perímetro cefálico, cada mes durante el primer año de vida.
2. Posteriormente, cada 3 meses hasta completar el crecimiento prepuberal, y después cada 6 meses.

Desarrollo psicomotor

Controles regulares cada 3 meses durante el primer año. Después cada 6 meses hasta los 3 años. Posteriormente, control anual.

Estudios de imagen

1. Edad ósea ± densitometría ósea anual/bianual a partir de los 4-5 años.
2. RM cerebral (formas neonatales y en función de la gravedad del debut) a los 6, 12 meses, y a los 3 años. Posteriormente, depende del grado de control y de la afectación clínica).

Monitorización regular sugerida (a partir del año de vida)

1. **Controles mínimos indispensables:**
 - *Trimestrales:*
 - Amonio.
 - Equilibrio ácido-base.
 - Ionograma.
 - Transaminasas.
 - *Semestrales:*
 - Aminoácidos plasmáticos (2-4 veces x año).
 - Carnitina plasmática.
 - Bioquímica general básica y hemograma.

- *Anuales:*
 - Edad ósea ± densitometría ósea.
 - Evaluación psicométrica (Bayley, WISC) en función de la edad.

2. **Controles recomendados:**

- *Semestrales:*
 - Prealbúmina.
 - Proteína transportadora del retinol (RBP).
 - Orótico/orotidina en orina.
- *Anuales:*
 - Selenio, zinc, vit B₁₂, folato, vit A, E, D.
 - Perfil de ácidos grasos esenciales (PUFAs).

BIBLIOGRAFÍA

1. Pintos Morell G, Vilaseca Busca MA, Briones Godino P, Sanjurjo Crespo. Protocolo de diagnóstico y tratamiento de los trastornos del ciclo de la urea. Protocolos de la Asociación Española para el Estudio de los Errores Congénitos del Metabolismo (AECOM) <http://ae3com.eu/protocolos/protocolo1.pdf>
2. Couce ML, Bustos G, García-Alix A, Lázaro A, Martínez-Pardo M, Molina A, et al. Guía clínica de diagnóstico y tratamiento urgente de hiperamonemia neonatal. *An Pediatr (Barc)*. 2009; 70(2): 183-8.
3. Protocolo Hispano-Luso de diagnóstico y tratamiento de las hiperamonemias en pacientes neonatos y de más de 30 días de vida. 2ª ed. Madrid: Ergon; 2009.
4. Häberle J, Boddaert N, Burlina A, Chakrapani A, Dixon M, Huemer M, et al. Suggested guidelines for the diagnosis and management of urea cycle disorders. *Orphanet J Rare Dis*. 2012; 7: 32.
5. Häberle J, Rubio V. Hyperammonemias and related disorders. In: Blau N, Duran M, Gibson KM, Caro Dionisi-Vici, editors. In *Physician's guide to the diagnosis, treatment and follow-up of inherited metabolic disorders*. Springer: Heidelberg; 2014. p. 47-62.
6. Zschocke J, Hoffman GF, editors. In *Vademecum Metabolicum. Diagnosis and Treatment of Inborn Errors of Metabolism*. Milupa Metabolics 3rd ed. Germany; 2011.
7. British Inherited Metabolic Diseases Group (BIMDG). Emergency guidelines. Management of a baby at risk of hyperammonaemia (undiagnosed) at birth. Last reviewed Jan 2013. <http://www.bimdg.org.uk/site/guidelines.asp>
8. Lilliu F. Treatment of organic acidurias and urea cycle disorders. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2010; 23(S3): 73-5.
9. Summar M. Current strategies for the management of neonatal urea cycle disorders. *J Pediatr*. 2001; 138: S30-9.
10. Leonard JV, Morris AAM. Diagnosis and early management of inborn errors of metabolism presenting around the time of birth. *Acta Paediatr*. 2006; 95: 6-14.
11. Westrope C, Morris K, Burford D, Morrison G. Continuous hemofiltration in the control of neonatal hyperammonemia: a 10-year experience. *Pediatr Nephrol*. 2010; 25: 1725-30.
12. Spinale JM, Laskin BL, Sondheimer N, Swartz SJ, Goldstein SL. High-dose continuous renal replacement therapy for neonatal hyperammonemia. *Pediatr Nephrol*. 2013; 28: 983-6.
13. Picca S, Dionisi-Vici C, Bartuli A, De Palo T, Papadia F, Montini G, et al. Short-term survival of hyperammonemic neonates treated with dialysis. *Pediatr Nephrol*. 2015; 30(5): 839-47.
14. Bunchman TE, Barletta GM, Winters JW, Gardner JJ, Crumb TL, McBryde KD. Phenylacetate and benzoate clearance in a hyperammonemic infant on sequential hemodialysis and hemofiltration. *Pediatr Nephrol*. 2007; 22: 1062-5.
15. Häberle J. Clinical practice. The management of hyperammonemia. *Eur J Ped*. 2011; 170: 21-34.
16. Niemi AK, Enns GM. Sodium phenylacetate and sodium benzoate in the treatment of neonatal hyperammonemia. *NeoReviews*. 2006; 7(9).
17. Jones S, Reed CAB, Vijay S, Walter JH, Morris AAM. N-Carbamylglutamate for neonatal hyperammonaemia in propionic acidemia. *J Inherit Metab Dis*. 2008; 31 Suppl 2: S219-22.
18. Filippi L, Gozzini E, Fiorini P, Malvagia S, la Marca G, Donati A. N-Carbamylglutamate in emergency management of hyperammonemia in neonatal acute onset propionic and methylmalonic aciduria. *Neonatology*. 2010; 97: 286-90.
19. Daniotti M, la Marca G, Fiorini P, Filippi L. New developments in the treatment of hyperammonemia: emerging use of carglumic acid. *Int J Gen Med*. 2011; 4: 21-8.
20. Lichter-Konecki U, Nadkarni V, Moudgil A, Cook N, Poeschl J, Meyer MT, et al. Feasibility of adjunct therapeutic hypothermia treatment for hyperammonemia and encephalopathy due to urea cycle disorders and organic acidemias. *Mol Genet Metab*. 2013; 109(4): 354-9.
21. Singh RH. Nutritional management of patients with urea cycle disorders. *J Inherit Metab Dis*. 2007; 30: 880-7.
22. Matoori S, Leroux JC. Recent advances in the treatment of hyperammonemia. *Adv Drug Deliv Rev*. 2015; 90: 55-68.
23. Häberle J, McCandless SH. Orphan drugs in development for urea cycle disorders: current perspectives.

- Dove Press Journal. Orphan Drugs: Research and Reviews. September 2014.
24. Lichter-Konecki U, Diaz GA, Merritt JL, Feigenbaum A, Jomphe C, Marier JF, et al. Ammonia control in children with urea cycle disorders (UCDs); Phase 2 comparison of sodium phenylbutyrate and glycerol phenylbutyrate. *Mol Genet Metab.* 2011; 103: 323-9.
 25. Smith W, Diaz GA, Lichter-Konecki U, Berry SA, Harding CO, McCandless SE, et al. Ammonia control in children with urea cycle disorders (UCDs); Phase 2 comparison of sodium phenylbutyrate and glycerol phenylbutyrate. *J Pediatr.* 2013; 162: 1228-34.
 26. Häberle J. Carglumic acid for the treatment of N-acetylglutamate synthase deficiency and acute hyperammonemia. *Expert Rev Endocrin Metab.* 2012; 7: 263-71.
 27. Martín-Hernández E, Aldámiz-Echevarría L, Castejón-Ponce E, Pedrón-Giner C, Couce ML, Serrano-Nieto J, et al. Urea cycle disorders in Spain: an observational, cross-sectional and multicentric study of 104 cases. *Orphanet J Rare Dis.* 2014; 9: 187-200.
 28. Martinelli D, Diodato D, Ponzi E, Monné M, Boenzi S, Bertini E, et al. The hyperornithinemia-hyperammonemia-homocitrullinuria síndrome. *Orphanet J Rare Dis.* 2015; 10: 29.
 29. Martinelli D. Disorders leading to an impairment of the urea cycle and hiperammonemia. *Journal of Pediatric Biochemistry* 2014; 4: 45-55.
 30. Baumgartner MR, Hörster F, Dionisi-Vici C, Haliloglu G, Karall D, Chapman KA, et al. Proposed guidelines for the diagnosis and management of methylmalonic and propionic acidemia. *Orphanet J Rare Dis.* 2014; 9: 130.
 31. Vitoria I, Dalmau J, Ribes C, Rausell D, García AM, López-Montiel J, et al. Citrin deficiency in a Romanian child living in Spain highlights the worldwide distribution of this defect and illustrates the value of nutritional therapy. *Mol Genet Metab.* 2013; 110: 181-3.
 32. Bijarnia-Mahay S, Häberle J, Rüfenacht V, Shigematsu Y, Saxena R, Verma IC. Citrin deficiency: A treatable cause of acute psychosis in adults. *Neurol India.* 2015; 63: 220-2.
 33. Scaglia F, Carter S, O'Brien WE, Lee B. Effect of alternative pathway therapy on branched-chain amino acid metabolism in urea cycle disorder patients. *Mol Genet Metab.* 2004; 81: S79-85.
 34. Wilcken B. Problems in the management of urea cycle disorders. *Mol Genet Metab.* 2004; 81: S86-91.
 35. Lee B, Singh RH, Rhead WJ, King LS, Smith W, Summar ML. Considerations in the difficult-to-manage urea cycle disorder patient. *Crit Care Clin.* 2005; 21: S19-25.
 36. Guffon N, Schiff M, Cheillan D, Wermuth B, Häberle J, Vianey-Saban C. Neonatal hyperammonemia: the N-carbamoyl-L-glutamic acid test. *J Pediatr.* 2005; 147: 260-2.
 37. Mendez-Figueroa H, Lamance K, Sutton VR, Aagaard-Tillery K, Van den Veyver I. Management of ornithine transcarbamylase deficiency in pregnancy. *Am J Perinatol.* 2010; 27(10): 775-84.
 38. Lamb S, Aye CY, Murphy E, Mackillop L. Multidisciplinary management of ornithine transcarbamylase (OTC) deficiency in pregnancy: essential to prevent hyperammonemic complications. *BMJ Case Rep.* 2013; 2013.
 39. Yu L, Rayhill SC, Hsu EK, Landis CS. Liver Transplantation for Urea Cycle Disorders: Analysis of the United Network for Organ Sharing Database. *Transplant Proc.* 2015; 47: 2413-8.
 40. Campeau PM, Pivalizza PJ, Miller G, McBride K, Karpen S, Goss J, et al. Early orthotopic liver transplantation in urea cycle defects: follow up of a developmental outcome study. *Mol Genet Metab.* 2010; 100 Suppl 1: S84-7.
 41. Posset R, Garcia-Cazorla A, Valayannopoulos V, Teles EL, Dionisi-Vici C, Brassier A, et al.; Additional individual contributors of the E-IMD consortium. Age at disease onset and peak ammonium level, rather than interventional variables predict the neurological outcome in urea cycle disorders. *J Inher Metab Dis.* 2016; 39(5): 661-72. PMID: 27106216.
 42. Unsinn C, Das A, Valayannopoulos V, Thimm E, Beblo S, Burlina A, et al. Clinical course of 63 patients with neonatal onset urea cycle disorders in the years 2001-2013. *Orphanet J Rare Dis.* 2016; 11(1): 116.

ANEXO 1. Productos especiales bajos en proteínas.

- www.nutricia.es Gama Loprofin. Tel. 900 211 088
- www.taranis-nutrition.com (Francia)
- http://www.mevalia.com/es/ (Alemania) Tel. 800 67 80 18 info@mevalia.com
- http://www.sanavi.com/ Gama Harifen Tel. 958 45 71 27 sanavi@sanavi.com
- http://www.aproten.it/ (Italia) Telf. 800 318 357

ANEXO 2. Ejemplo de régimen de emergencia ambulatorio 1.000 kcal/día.

	Fórmula infantil*	WND-1 ^{®**}	PFD-1 ^{®***}	Agua (ml al 14,8%)
Día 3 PNAVB 2 g/día AA esenciales 2 g	5 cacitos (22 g)	7 cacitos (31,5 g)	31 cacitos (140 g)	1.300
Día 2 PNAVB 1 g/día AA esenciales 1 g	2 cacitos y 1/2 (11 g)	3 cacitos y 1/2 (16 g)	37 cacitos (166 g)	1.300
Día 1 PNAVB 0 g/día AA esenciales 0 g	0	0	43 cacitos (193 g)	1.300

*Fórmula infantil que aporta las PNAVB (cálculo realizado con Nidina 1 Premium. Podrá elegirse otra fórmula y calcular los aportes en función de su composición).

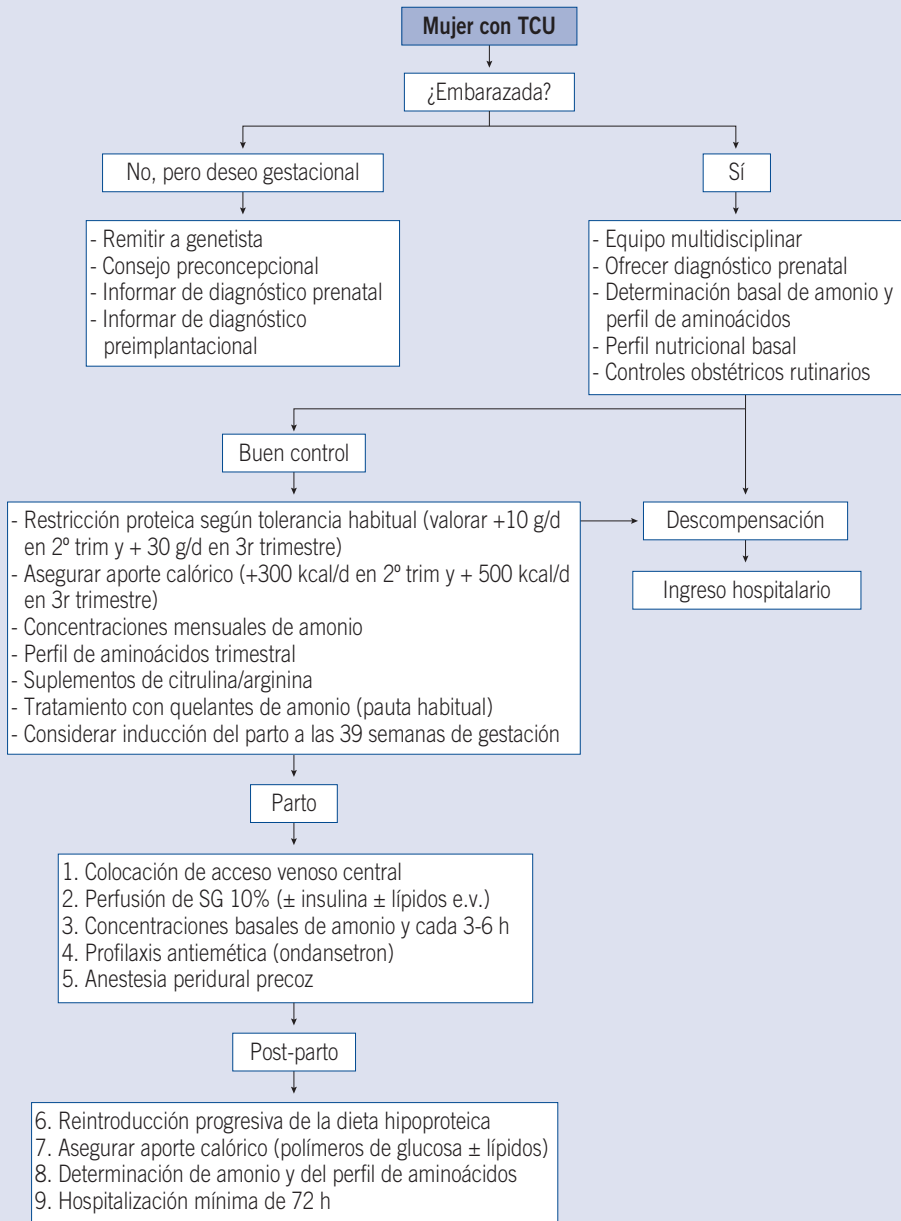
**Fórmula especial rica en aminoácidos esenciales. Podrá elegirse otra fórmula y calcular los aportes en función de su composición.

***Fórmula sin proteínas: hidratos de carbono, lípidos y micro nutrientes. Podrá elegirse otra fórmula y calcular los aportes en función de su composición.

PAUTA DE ALIMENTACIÓN: el preparado se repartirá en 8-12 tomas que se darán cada 2-3 horas durante el día y durante la noche. Si la tolerancia es buena se va aumentando el intervalo entre tomas. Siempre que sea posible se debe mantener alimentación oral, incluso con suero intravenoso.

En caso de aplicación de la dieta de emergencia no debe permanecer más de 24 horas con el régimen de 0 g de proteínas y debe estar siempre supervisado por un médico.

ANEXO 3. Gestación, parto y postparto.



Acidemias orgánicas. Diagnóstico y tratamiento de acidemia isovalérica, propiónica y metilmalónica

María del Amor Bueno Delgado¹, Esperanza Castejón², Ana Moráis López³, Raquel Yahyaoui Macías⁴, Begoña Merinero Cortés⁵

¹Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla. ²Sección de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Infantil. Hospital San Joan de Déu. Barcelona. ³Unidad de Nutrición Infantil y Enfermedades Metabólicas. Hospital Universitario La Paz. Madrid. ⁴Laboratorio de Metabolopatías. Hospital Materno-Infantil. Málaga. ⁵Centro de Diagnóstico de Enfermedades Moleculares. Facultad de Ciencias. Universidad Autónoma de Madrid IDIPAZ; CIBERER. Madrid

INTRODUCCIÓN

Se conocen con el nombre genérico de acidemias orgánicas aquellas deficiencias enzimáticas en los distintos pasos del metabolismo de los aminoácidos ramificados, de herencia autosómica recesiva, que producen un aumento de ácidos orgánicos en fluidos biológicos (*Figura 1*). Entre ellas, las acidemias isovalérica (AIV), propiónica (AP) y metilmalónica (AMM) son las más frecuentes, aunque sin dejar de ser enfermedades raras, ya que se estima una frecuencia mundial inferior o igual al 1/62.500-250.000 recién nacidos vivos para AIV y AP, y de 1/50.000 para AMM^(1,2).

Su síntoma más relevante es la acidosis metabólica que se agrava durante procesos intercurrentes o al incrementar la ingesta de proteínas. A largo plazo el tratamiento consiste en la limitación suficiente de la ingesta de proteínas de forma que no se acumulen los ácidos orgánicos y que este aporte sea suficiente para conseguir un correcto estado nutricional y un óptimo desarrollo pondoestatural del paciente, así como en aportar suplementos de carnitina y vitaminas en los casos vitamín-sensi-

bles. La anorexia severa es una complicación que dificulta el tratamiento dietético y ensombrece el pronóstico^(1,2).

Los tres aminoácidos de cadena ramificada (leucina, isoleucina y valina) son químicamente similares, y su metabolismo comienza en todos ellos con un primer paso de transaminación. A continuación, los α -cetoácidos derivados de dicho proceso van a sufrir un proceso de descarboxilación oxidativa, dependiente de pirofosfato de tiamina, que es común a todos ellos, presentando a partir de ese momento vías metabólicas independientes y distintas, detalladas en la *Figura 1*.

BASES FISIOLÓGICAS

Acidemia isovalérica

La acidemia isovalérica (AIV; MIM 243500) está causada por el déficit en la actividad de la enzima isovaleril-CoA deshidrogenasa, que metaboliza el tercer paso en la vía de degradación de la leucina, de isovaleril-CoA a 3-metilcrotonil-CoA (*Figura 1*).

Correspondencia: Begoña Merinero Cortés. Centro de Diagnóstico de Enfermedades Moleculares. Facultad de Ciencias. Universidad Autónoma de Madrid. IDIPAZ; CIBERER. 28049 Madrid.
e-mail: bmerinero@cbm.csic.es

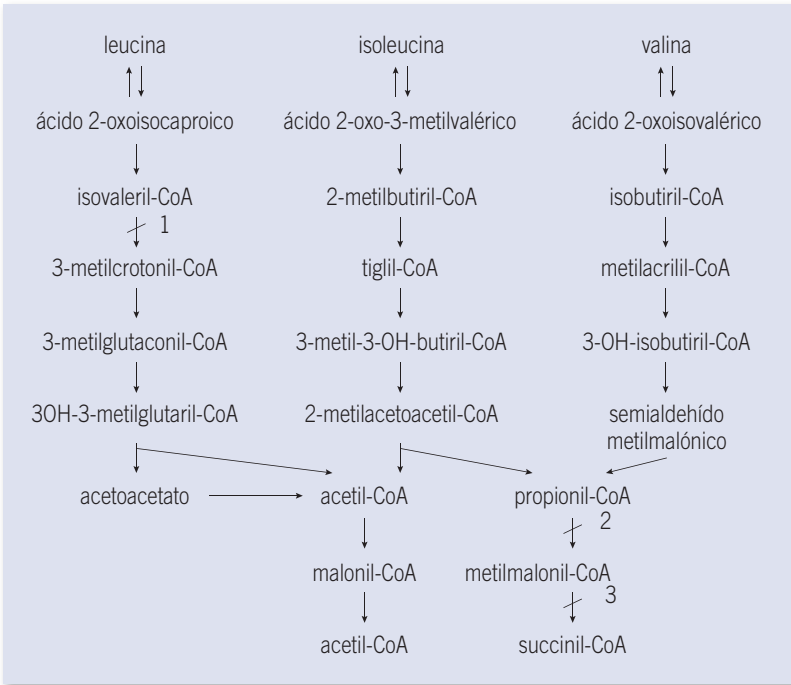


FIGURA 1. Metabolismo de los aminoácidos de cadena ramificada y ubicación del déficit enzimático de las tres acidemias orgánicas: 1) acidemia isovalérica (deficiencia de isovaleril-CoA deshidrogenasa); 2) acidemia propiónica (deficiencia de propionil-CoA carboxilasa); 3) acidemia metilmalónica (deficiencia de metilmaloniil-CoA mutasa).

Dicha enzima está codificada por el gen *IVD*, que mapea en el cromosoma 15q14-q15.

Acidemia propiónica

La acidemia propiónica (AP; MIM 606054) está causada por la actividad deficiente de la enzima mitocondrial propionil-CoA carboxilasa (PCC), dependiente de biotina, que consta de dos subunidades (α y β) codificadas por los genes *PCCA* y *PCCB*, respectivamente. Esta enzima cataliza la transformación de propionil-CoA en D-metilmaloniil-CoA (Figura 1).

Acidemia metilmalónica

La acidemia metilmalónica (AMM) es un grupo de errores congénitos del metabolismo de los aminoácidos ramificados que se caracteriza por el acúmulo de ácido metilmalónico en fluidos fisiológicos, y que está causado por la incapacidad de convertir L-metilmaloniil-CoA en succinil-CoA en la vía del propionato (Figuras 1 y 2). Esta reacción está catalizada por la enzima mitocondrial metilmaloniil-CoA mutasa (MCM), que requiere 5'-desoxiadenosilcobalamina (AdoCbl) como cofactor. La AMM puede ser el resultado de un defecto en la proteína

MCM, en el metabolismo intracelular de cobalamina o vitamina B12, en la absorción intestinal o en el transporte plasmático de la misma (Tabla 1).

Mediante estudios de complementación celular somática se han caracterizado diferentes formas bioquímicas: forma mut (MIM 251000), en la que la MCM se encuentra afectada con dos expresiones fenotípicas mut⁰ y mut⁻, y tres grupos en los que se encuentra alterada la síntesis de AdoCbl: *cbIA* (MIM 251100), ATP:cobalamina adenosiltransferasa o *cbIB* (MIM 251110), y *cbID*-variante 2 (MIM 277410). Los pacientes con estas formas presentan acidemia metilmalónica aislada (Tabla 1). Existen además otros grupos de complementación genética: *cbIC* (MIM 277400), *cbID* (MIM 277410), *cbIF* (MIM 277380), y *cbIJ* (MIM 614857), en los que se encuentra afectada tanto la síntesis intracelular de AdoCbl como la de metilcobalamina (MeCbl), cofactor de la remetilación citosólica de homocisteína a metionina, catalizada por la N-metil-tetrahydrofolato: homocisteína metiltransferasa. Recientemente se ha descrito un nuevo defecto denominado *cbIX* (MIM 309541), que se transmite con herencia ligada al cromosoma X, y que afecta a la transcripción de enzimas implicadas en el metabolismo de cobalami-

TABLA 1. Alteraciones bioquímicas en las acidemias orgánicas.

Acidemia orgánica	Defecto	Gen/localización cromosómica	Metabolitos diagnósticos	
			Plasma	Orina
Acidemia isovalérica				
	Isovaleril-CoA deshidrogenasa	IVD/5q14	↑Isovalerilcarnitina ↓Carnitina	↑Isovalerilglicina ↑Ácidos 3- y 4-hidroxiisovalérico
Acidemia propiónica				
	Propionil-CoA carboxilasa	PCCA/13q32 PCCB/3q21-22	↑Propionilcarnitina ↓Carnitina	↑Metilcitrato ↑Ácido 3-hidroxi propiónico
Acidemia metilmalónica				
Absorción de cobalamina	Haptocorrina Factor intrínseco Cubilina Amnionless	TCN1/11q11-q12 GIF/11q12.1 CUBN/10p13 AMN/14q32.32	↓B12 ↑Ácido metilmalónico ↑Homocisteína	↑Ácido metilmalónico ↑Homocisteína
Transporte de cobalamina	Transcobalamina II Receptor de transcobalamina	TCN2/22q11.2-qter CD320/19q13.2	↓N B12 ↑Ácido metilmalónico ↑Homocisteína	↑Ácido metilmalónico ↑Homocisteína
Metabolismo intracelular de cobalamina (lisosoma)	cbIF cbIJ	LMBRD1/6q13 ABCD4/14q24	N B12 ↑Ácido metilmalónico ↑Homocisteína	↑Ácido metilmalónico ↑Homocisteína
Metabolismo intracelular de cobalamina (citósol)	cbIC cbID-MMA/HC	MMACHC/1p32.2 MMADHC/2q22.11-23.3	N B12 ↑Ácido metilmalónico ↑Homocisteína ↑Propionilcarnitina ↑Metilmalonilcarnitina	↑Ácido metilmalónico ↑Homocisteína
Metabolismo intracelular de cobalamina (citósol)	cbID-MMA	MMADHC/2q22.11-23.3	N B12 ↑Ácido metilmalónico	↑Ácido metilmalónico
Metabolismo intracelular de cobalamina (mitocondria)	cbIB cbIA Metilmalonil-CoA mutasa	MMAB/12q24 MMAA/4q31.1-2 MUT/6p12.3	N B12 ↑Ácido metilmalónico ↑Propionilcarnitina ↑Metilmalonilcarnitina ↓Carnitina	↑Ácido metilmalónico ↑Metilcitrato ↑Ácido 3-hidroxi propiónico
Deficiencia transcripción de enzimas implicadas en metabolismo de cobalamina	cbIX	HCF1/Xq28	↑Ácido metilmalónico ± ↑Homocisteína	↑Ácido metilmalónico
Depleción DNA mitocondrial	Succinil-CoA ligasa	SUCLG1/2p11.2 SUCLA2/13q14.2	↑Ácido metilmalónico ↑Lactato ↑Propionilcarnitina ↑Succinilcarnitina	↑Ácido metilmalónico

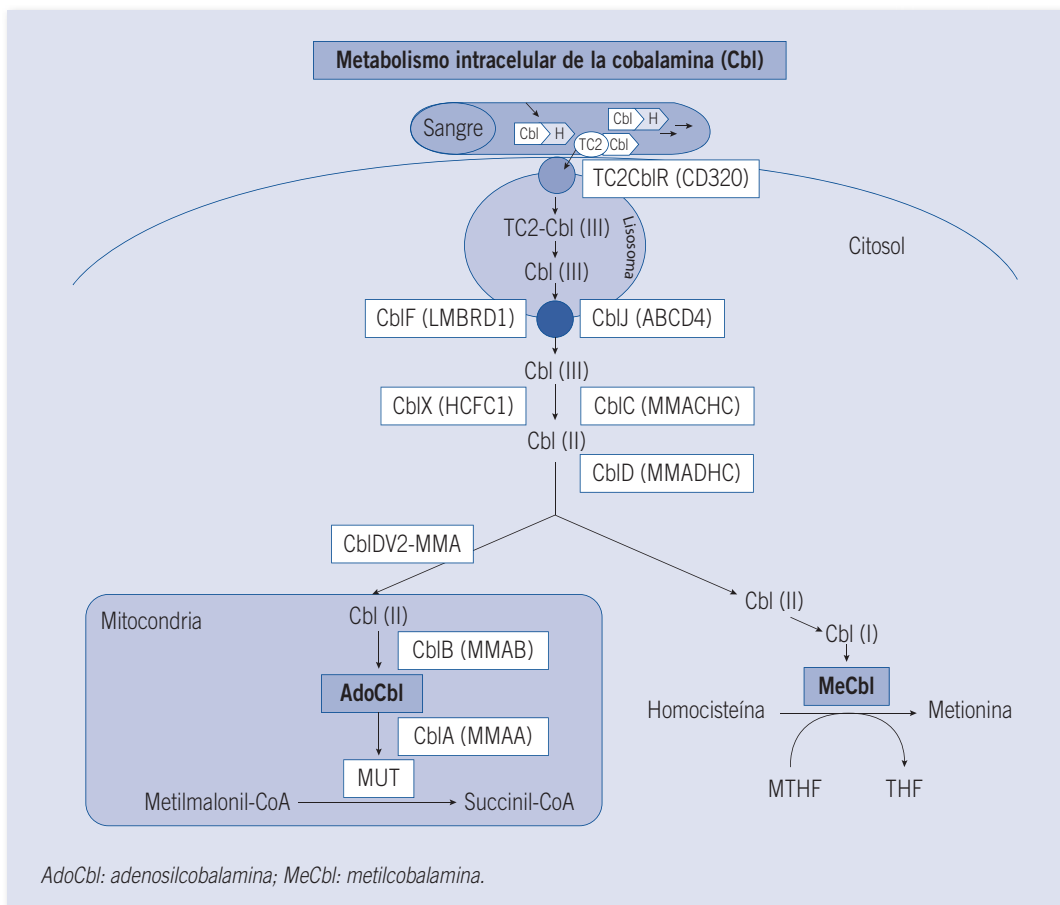


FIGURA 2. Metabolismo intracelular de la vitamina B12 (cobalamina).

nas⁽³⁾. En todos estos casos los pacientes presentan acidemia metilmalónica combinada con homocistinuria, siendo el grupo *cbIC* el que por su mayor frecuencia constituye el mayor grupo de pacientes. Los defectos en la malabsorción o en el transporte de cobalaminas también pueden presentar acidemia metilmalónica con homocistinuria (*Tabla 1*).

En la *Figura 2* se representa el metabolismo intracelular de las cobalaminas junto a los correspondientes defectos.

FISIOPATOLOGÍA

En las tres acidemias orgánicas se produce un acúmulo intracelular de acil-CoA ésteres como

consecuencia del bloqueo de la vía metabólica, que pueden inhibir procesos específicos intramitocondriales causando alteraciones bioquímicas secundarias como acidosis láctica, hipoglucemia, hiperamonemia, hipocarnitinemia, hiperglicinemia/hiperglicinuria o aumento en la síntesis de ácidos grasos de cadena impar (OLCFA). La acidosis láctica puede ser el resultado de la inhibición de la piruvato carboxilasa, y la hipoglucemia por alteración de la lanzadera transmitocondrial del malato. La hiperamonemia está causada por una probable inhibición del ciclo de la urea a nivel de la N-acetilglutamato sintetasa, por disminución hepática significativa del N-acetilglutamato, activador alostérico de la enzima carbamil fosfato sintetasa (CPS). La hiperglicinemia/hiperglicinuria

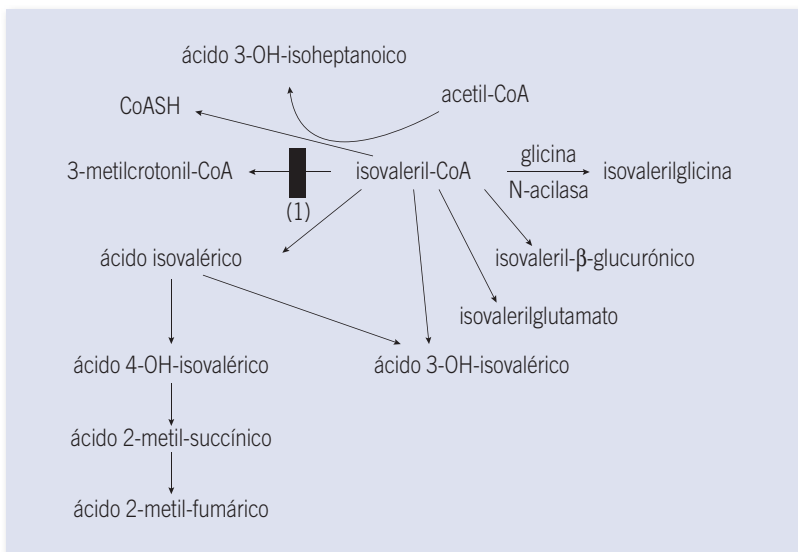


FIGURA 3. Vías metabólicas alternativas del isovaleril-CoA acumulado tras la interrupción de la vía principal.

se produce por probable inhibición del sistema glicina sintasa.

En AIV se produce un acúmulo intracelular de isovaleril-CoA que se hidroliza a ácido isovalérico, con la aparición de metabolitos característicos en fluidos fisiológicos y olor a “pies sudados” o “queso” (debido al ácido isovalérico). Este se puede conjugar con glicina para formar isovalerilglicina, y con carnitina formando isovalerilcarnitina y causando hipocarnitinemia. Ambos metabolitos son patognomónicos de la enfermedad y se encuentran en concentraciones muy aumentadas en fluidos fisiológicos en los pacientes, incluso en tratamiento. También se elevan los ácidos 3-hidroxiisovalérico y 4-hidroxiisovalérico en orina (Figura 3).

En AP se produce un acúmulo intracelular de propionil-CoA, que se elimina a través de vías secundarias alternativas formando principalmente metilcitrato por condensación con oxalacetato y 3-hidroxi-propionato. Asimismo, el aumento de propionil-CoA se conjuga con glicina dando lugar a la formación de propionilglicina y tigilglicina, y mediante la conjugación con carnitina se produce propionilcarnitina (C3) y deficiencia de carnitina. Todos estos metabolitos son marcadores de la enfermedad. Además, el propionil-CoA también puede actuar como cebador en lugar del acetil-CoA en la síntesis de ácidos grasos, produciendo un aumento relativo de los ácidos grasos de cadena impar (OLCFA), entre ellos tam-

bién el ácido heptadecanoico, que se conjugará con carnitina formando heptadecanoilcarnitina (C17) (Figura 4).

En AMM se acumula ácido metilmalónico en fluidos fisiológicos, producido por hidrólisis del metilmalonil-CoA, junto con metilcitrato y 3-hidroxi-propionato. Además de C3 se acumula también metilmalonilcarnitina (C4DC). La hiperhomocisteinemia observada en los defectos en el metabolismo citosólico de cobalaminas o en el transporte y absorción de vitamina B12 se produce como consecuencia de la incorrecta formación de MeCbl.

Hoy por hoy se desconocen los posibles mecanismos fisiopatológicos implicados en los daños de tejidos en estas acidemias orgánicas. Se postula como un posible mecanismo fisiopatológico la disfunción mitocondrial que podría estar causada por la inhibición de la fosforilación oxidativa, un aumento del estrés oxidativo y alteraciones en la morfología mitocondrial.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Aunque las acidemias orgánicas tienen algunas particularidades propias de cada entidad, todas ellas comparten una semiología común en su forma de presentación, especialmente en los momentos de descompensación metabólica. En general, se han

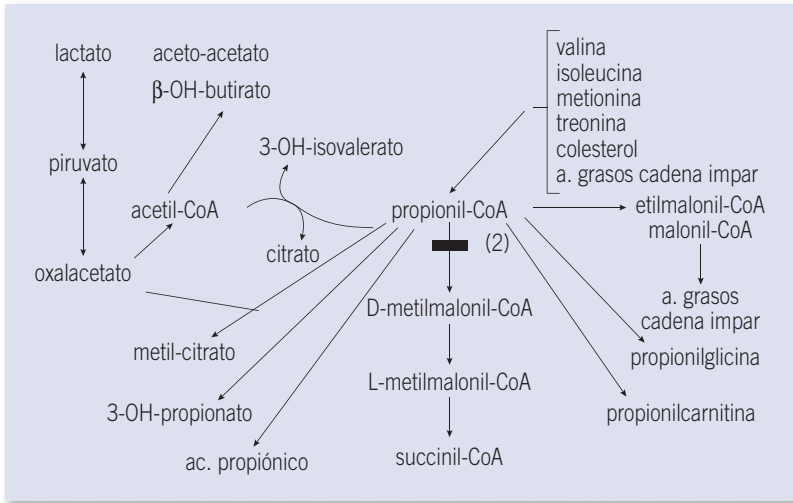


FIGURA 4. Precusores principales del propionil-CoA y metabolitos característicos producidos como consecuencia del bloqueo enzimático en AP y AMM.

descrito clásicamente una forma de presentación neonatal (la más frecuente y grave), una forma aguda intermitente de inicio más tardío y una forma crónica de presentación más insidiosa con síntomas lentos y progresivos. Ocasionalmente se han podido documentar algunos pacientes con formas asintomáticas.

Forma neonatal grave

Es la presentación más frecuente (70% de los casos, aproximadamente)⁽⁴⁾. La alimentación normal del neonato provee con una cantidad de aminoácidos ramificados que, al superar la capacidad de la vía metabólica deficitaria, origina un acúmulo de metabolitos que da lugar a la sintomatología clínica. Por este motivo, habitualmente no hay un desencadenante evidente de la primera crisis metabólica. Los síntomas suelen comenzar en la primera semana de vida, característicamente después de un intervalo libre de síntomas de duración variable.

La acumulación de ácidos orgánicos y el aumento de los niveles de amonio dan lugar a estos primeros síntomas, inespecíficos y de tipo intoxicación, similares a una sepsis neonatal⁽⁵⁾: sin causa aparente, el recién nacido presenta dificultades para la alimentación con rechazo de la misma, succión débil y vómitos. Puede observarse distensión abdominal, hepatomegalia y excesiva pérdida de peso con signos de deshidratación. Hay síntomas de encefalopatía como irritabilidad, letargia progresiva, hipotonía, temblor, convulsiones y apneas. Son frecuentes los movimientos involuntarios de

boxeo y pedaleo, así como las alteraciones del tono, pudiendo aparecer hipertonia y opistótonos o marcada hipotonía axial con hipertonia de extremidades. Progresivamente aparece dificultad respiratoria, hipotermia, bradicardia y apneas y el cuadro puede evolucionar al coma y fallecimiento. En los niños con AIV puede apreciarse un olor característico a queso o a “pies sudados” en relación con la acumulación de ácido isovalérico.

Forma aguda intermitente de comienzo tardío

El inicio de los síntomas es posterior al primer mes de vida y frecuentemente posterior al primer año. En ocasiones puede retrasarse hasta la adolescencia. Los pacientes presentan periodos prácticamente libres de síntomas alternando con episodios de crisis agudas. Normalmente existe un precipitante relacionado con una ingesta proteica elevada o con una situación de catabolismo (infecciones, estrés, cirugía, fármacos, anestesia general), aunque a veces no se identifica ningún desencadenante. Algunos pacientes presentan antecedentes de fallo de medro, episodios de vómitos recurrentes, hiporexia o aversión a los alimentos ricos en proteínas.

La clínica es predominantemente neurológica, en forma de episodios recurrentes de alteración variable del nivel de conciencia (somnia/letargia/coma), convulsiones, trastornos del movimiento (más frecuente en AP), episodios similares a ictus (más frecuente en AMM), vómitos o hepatopatía.

Forma lentamente progresiva

También de comienzo tardío, los síntomas son inespecíficos y crónicos: retraso del crecimiento, hiporexia, vómitos, desarrollo psicomotor deficiente, trastornos de la visión, ataxia, síntomas extrapiramidales, demencia en el adulto y otras alteraciones neurológicas. Puede haber periodos libres de síntomas en los que los exámenes bioquímicos pueden ser normales.

Otras consideraciones clínicas

AMM

Las alteraciones de la absorción, transporte o metabolismo de la vitamina B12 dan lugar a diversas formas clínicas (véase *Tabla 1*), y en algunas de ellas los pacientes responden a la administración de dosis elevadas de vitamina B12. El espectro clínico de los trastornos del metabolismo intracelular de la vitamina B12 es muy amplio. En algunas formas puede no encontrarse acidosis metabólica ni hiperamonemia marcadas. La presentación neonatal puede ser multisistémica e incluir retraso del crecimiento intra y extrauterino, dificultades para la alimentación, miocardiopatía fetal, cardiopatía congénita (defectos septales, válvula pulmonar displásica, prolapso mitral), microcefalia, hidrocefalia, deterioro neurológico, hipotonía, alteraciones hematológicas, cambios maculares y síndrome hemolítico-urémico⁽⁶⁾. Las formas tardías (>4 años) pueden cursar con regresión neurológica, síntomas psiquiátricos, encefalopatía progresiva, degeneración medular subaguda, maculopatía/degeneración retiniana progresiva, alteraciones hematológicas y complicaciones tromboembólicas⁽⁷⁾.

AIV

El desarrollo cognitivo en los pacientes con AIV parece mejor que en otras acidemias orgánicas. Aunque puede existir afectación multisistémica, es menos frecuente que en AMM y AP⁽⁸⁾.

Síntomas crónicos y evolución a largo plazo

Además de los hallazgos característicos de las crisis metabólicas, los pacientes con acidemias orgánicas desarrollan evolutivamente diversas alteraciones, que no solo están presentes en individuos con variantes lentamente progresivas, sino que pueden aparecer a medio-largo plazo en la mayoría de ellos.

Los pacientes con formas clásicas graves tienen tendencia a presentar acidosis de forma crónica y la eliminación urinaria de ácidos orgánicos propios de la enfermedad es prácticamente constante. Por este motivo, síntomas generales como el fallo de medro, la hiporexia y la poliuria son frecuentes. Otros posibles síntomas están descritos en la *Tabla 2*^(4,5,9).

Descompensación metabólica

En cualquiera de las variantes pueden existir tras el diagnóstico posteriores crisis metabólicas, que suelen ser más frecuentes en la primera infancia. Los desencadenantes más habituales son las infecciones, especialmente gastrointestinales y respiratorias^(4,8). No obstante, no existe límite de edad para el desarrollo de una descompensación y los desencadenantes potenciales son muy numerosos, incluso de origen psicológico y a veces no identificables. Por este motivo, los enfermos afectados de acidemias orgánicas presentan un riesgo constante de presentar una crisis potencialmente grave.

DIAGNÓSTICO

Diagnóstico bioquímico

La orientación diagnóstica en los individuos con sintomatología clínica se basa en los síntomas clínicos, los antecedentes familiares, la analítica básica y los hallazgos bioquímicos específicos.

Analítica básica

En los momentos de descompensación metabólica, tanto si se trata del inicio de la enfermedad o de una crisis posterior, los hallazgos analíticos incluyen:

- Acidosis metabólica, con frecuencia con niveles de bicarbonato <15 mmol/L y a menudo elevación del *anion gap* por aumento de metabolitos propios del trastorno.
- Hiperamonemia, con frecuencia grave (>350 μ mol/L), sobre todo en las formas de debut neonatal.
- Glucemia normal o elevada.
- Marcada cetonemia/cetonuria, que puede dar lugar a olor característico.
- Lactato normal o moderadamente elevado (3-5 mmol/L).

TABLA 2. Síntomas crónicos y evolución a largo plazo de las acidemias orgánicas.

Sistema afectado	Signos/síntomas
Sistema nervioso central	<ul style="list-style-type: none"> • Retraso mental: <ul style="list-style-type: none"> – Especialmente en formas no sensibles a vitaminas – Cociente intelectual disminuido en la mayoría de pacientes – Retraso motor, en el desarrollo del lenguaje y dificultades de aprendizaje • Atrofia cerebral • Hipotonía (en AP) • Convulsiones (sobre todo en AP) • Trastornos del movimiento: ataxia; corea; distonías • Necrosis del <i>globus pallidus</i> con afectación de la cápsula interna (más típico de AMM) • Alteraciones en los ganglios basales (AP) • Atrofia óptica (más frecuente en AP) • Síntomas psiquiátricos, como alucinaciones y crisis psicóticas (raros)
Cardiológicos (en general más frecuentes en AP)	<ul style="list-style-type: none"> • Prolongación del QT; bradicardia sinusal • Miocardiopatía: <ul style="list-style-type: none"> – Marca el pronóstico vital en algunos pacientes – Sobre todo dilatada, aunque no exclusivamente – Se ha sugerido relación con deficiencia crónica de carnitina o con disfunción de la cadena respiratoria mitocondrial • Síndrome de muerte súbita
Digestivos	<ul style="list-style-type: none"> • Vómitos recurrentes con cetoacidosis • Estreñimiento • Pancreatitis aguda/crónica
Hematológicos y del sistema inmune	<ul style="list-style-type: none"> • Anemia, neutropenia y trombopenia aisladas • Pancitopenia • Mielodisplasia con neutropenia • Hemofagocitosis secundaria (raro)
Cutáneos	<ul style="list-style-type: none"> • Candidiasis mucocutánea • <i>Ictiosis vulgaris</i> en AMM • Acrodermatitis por deficiencia de aminoácidos esenciales (especialmente isoleucina) cuando su aporte es demasiado bajo
Renales (más frecuentes en AMM)	<ul style="list-style-type: none"> • Enfermedad renal crónica y progresiva: <ul style="list-style-type: none"> – Nefritis túbulo-intersticial – Disminución del filtrado glomerular y afectación tubular • Síndrome hemolítico urémico en AMM relacionada con trastornos de la vitamina B12
Auditivos	<ul style="list-style-type: none"> • Hipoacusia (más en AP)
Nutricionales	<ul style="list-style-type: none"> • Deficiencia tisular de ácido docosahexanoico • Deficiencia de origen dietético de vitaminas y oligoelementos • Hiporexia • Fallo de medro

- Función hepática generalmente normal o con ligero aumento de aminotransferasas. No obstante, algunos pacientes pueden presentar alteración importante, como se ha comentado (síndrome *Reye-like*).
- Pancitopenia, especialmente neutropenia, que puede mantenerse en los periodos intercríticos.
- Puede haber hipocalcemia, en la AIV de debut neonatal.

Los hallazgos bioquímicos específicos se resumen en la *Tabla 1*.

Confirmación del diagnóstico mediante estudios enzimáticos y/o genéticos

Estos estudios se deben realizar en laboratorios especializados. En AIV se utiliza la incorporación de [$1-^{14}C$]isovalerato a proteínas en fibroblastos cultivados y/o el análisis molecular del gen *IVD*.

En AP se utiliza la medida de la actividad propionil-CoA carboxilasa en linfocitos o en fibroblastos cultivados, y/o el análisis molecular de los genes *PCCA* y *PCCB*.

En AMM se utiliza la determinación de la actividad metilmalonil-CoA mutasa en fibroblastos para confirmar dicho defecto, y el estudio de la incorporación de [$1-^{14}C$] propionato a proteínas en fibroblastos cultivados en medio basal y en medio suplementado con hidroxocobalamina para confirmar un defecto en el metabolismo intracelular de cobalaminas. El análisis genético mediante secuenciación masiva del exoma clínico, para que estén cubiertos todos los genes implicados en la absorción, transporte y metabolismo intracelular de cobalaminas (ver genes en la *Tabla 1*), permite la identificación del gen causante de enfermedad. Se han descrito numerosas mutaciones en todos ellos y, en el caso del gen *MMACHC* (defecto *cb1C*), la mutación *c.271dupA* está presente en el 85% de los alelos mutados en la población española⁽¹⁰⁾.

Diagnóstico prenatal

El diagnóstico prenatal es posible mediante la identificación de los metabolitos marcadores en líquido amniótico y/o por el análisis de las mutaciones identificadas previamente en el caso índice y en sus padres.

Cribado neonatal

El marcador primario de AIV en el cribado neonatal ampliado por espectrometría de masas en tán-

dem es la C5-carnitina que se encuentra elevada por el aumento de isovalericarnitina.

El cribado de AIV puede presentar falsos positivos por la toma de antibióticos o por el uso de cremas para proteger el área del pezón durante la lactancia que contienen ácido pivalico. Una vez ingerido este se conjuga con carnitina formando pivaloilcarnitina, un isómero de C5-carnitina. Pueden realizarse pruebas cromatográficas de segundo nivel para separar los diferentes isómeros: isovalericarnitina, metilbutirilcarnitina (marcador de aciduria 2-metilbutírica), pivaloilcarnitina y valerilcarnitina (compuestos exógenos).

Los marcadores primarios son similares para AP y AMM: aumento de propionilcarnitina (C3), aumento de la relación propionilcarnitina/acetilcarnitina (C3/C2) y aumento de heptadecanoilcarnitina (C17)⁽¹¹⁾. Además suelen observarse hipocarnitine-mia e hiperglicinemia. No suelen elevarse los niveles de C4DC por aumento de metilmalonilcarnitina por lo que no son útiles en el cribado, salvo en el déficit de succinil-CoA ligasa, por aumento de succinilcarnitina. En las AMM combinadas con homocistinuria los niveles de metionina pueden estar disminuidos⁽¹²⁾. A través de los marcadores primarios puede detectarse la deficiencia de vitamina B12 materna, siendo una ventaja adicional del cribado.

El cribado de AMM y AP presenta con frecuencia resultados falsos positivos (aumento de C3 que está asociado a veces a ictericia o anemia hemolítica) por lo que se recomienda utilizar pruebas de segundo nivel que aumenten la especificidad del cribado: homocisteína, ácido metilmalónico y ácido metilcitrónico. A su vez estas pruebas permiten bajar los puntos de corte de los marcadores primarios mejorando la sensibilidad del cribado (*Tabla 3*).

Diagnóstico diferencial

La separación de los isómeros de C5-carnitina y/o el estudio de ácidos orgánicos en orina permite diferenciar entre AIV, aciduria 2-metilbutírica y falsos positivos por presencia de pivaloilcarnitina.

En los casos asintomáticos procedentes de los programas de cribado neonatal ampliado con aumento de C3, de la relación C3/C2 y/o C17, el diagnóstico diferencial que se sigue se muestra en la *Figura 5*.

El aumento de ácido metilmalónico en fluidos fisiológicos permite diferenciar entre AMM y AP.

TABLA 3. Marcadores primarios e informativos y pruebas de segundo nivel del cribado neonatal de las acidemias orgánicas.

Patología	Marcadores primarios	Marcadores informativos	Pruebas de segundo nivel
AIV	C5	C5/C2, C5/C0, C5/C3	Isómeros de C5-carnitina
AP	C3, C3/C2, C17	C3/C16, C3/Met	Ácido metilcítrico
AMM	C3, C3/C2, C17	C3/C16, C3/Met	Ácido metilmalónico y homocisteína

Los niveles de homocisteína y vitamina B12 son esenciales para diferenciar los diferentes tipos de AMM. En los casos de AMM&hiperhomocisteinemia la ausencia de anemia megaloblástica permite diferenciar los casos de deficiencia en vitamina B12 de los defectos intracelulares de cobalamina. No es posible distinguir los diferentes defectos de AMM únicamente en base a los hallazgos clínicos y bioquímicos, por lo que el diagnóstico definitivo requiere realizar análisis genético.

Los pacientes con deficiencia de holocarboxilasa sintetasa o deficiencia múltiple de carboxilasas pueden presentar síntomas similares a los descritos anteriormente. Presentan aumento de C3 y C5OH-carnitina en plasma y de ácidos láctico, 3-hidroxiisovalérico, 3-hidroxipropiónico, metilcítrico y metilcrotonilglicina en orina, metabolitos característicos de los déficits de piruvato carboxilasa, propionil-CoA carboxilasa y metilcrotonil-CoA carboxilasa, respectivamente.

TRATAMIENTO

El tratamiento de las tres acidemias orgánicas tiene muchos elementos comunes.

En el tratamiento diferenciamos: 1) sospecha de enfermedad metabólica; 2) fase aguda: diagnóstico definitivo en la fase inicial o paciente ya conocido con descompensación; y 3) tratamiento crónico.

1. La **sospecha de enfermedad metabólica** es común a otras enfermedades que debutan como agudas o tóxicas.
2. **Fase aguda:** diagnóstico de acidemia orgánica o descompensación grave en paciente ya conocido.

Se considera descompensación grave en pacientes conocidos cuando presentan amonio plasmático $>150 \mu\text{mol/L}$ y bicarbonato en sangre

$<14 \text{ mEq/L}$, y son las que precisarían de ingreso hospitalario y este protocolo de actuación.

Lo primero es estabilizar al paciente e iniciar tratamiento de manera urgente. El tratamiento consiste en suspender el aporte proteico, revertir el catabolismo e iniciar tratamiento detoxificador o depurador.

- i. Para promocionar el anabolismo se debe aportar suficiente energía para que revierta el catabolismo, aumentando los aportes energéticos un 25-30% sobre los habituales.

- Líquidos: se inicia una perfusión con un aporte de líquidos superior a sus necesidades basales (120-150 ml/kg) con suero glucosado al 10% con el fin de aportar los requerimientos de glucosa en función de la edad del paciente (Tabla 4)^{5,13}. En pacientes con hiperamonemia grave el aporte de líquidos debe ser cuidadoso, ya que presentan riesgo de edema cerebral.

- Si presenta hiperglucemia, NO se debe disminuir el aporte de glucosa sino que se debe iniciar tratamiento con insulina. La dosis inicial de insulina es 0,01-0,02 UI/kg/h. La administración de insulina debe ser controlada y debe ser suspendida si las cifras de glucemia son normales. Se debe tener especial precaución cuando se acompaña de acidosis láctica (lactato en plasma $>5 \text{ mmol/L}$) ya que existe una posible interferencia a nivel del ciclo de Krebs y una inhibición de la piruvato deshidrogenasa por acción de metabolitos tóxicos.

- No se debe iniciar el aporte de lípidos hasta no haber descartado un defecto en la β -oxidación de ácidos grasos (en pacientes recién diagnosticados o con sospecha de enfermedad metabólica). En el momento que esté descartado se puede iniciar aporte de lípidos, aumentando de esta manera el aporte caló-

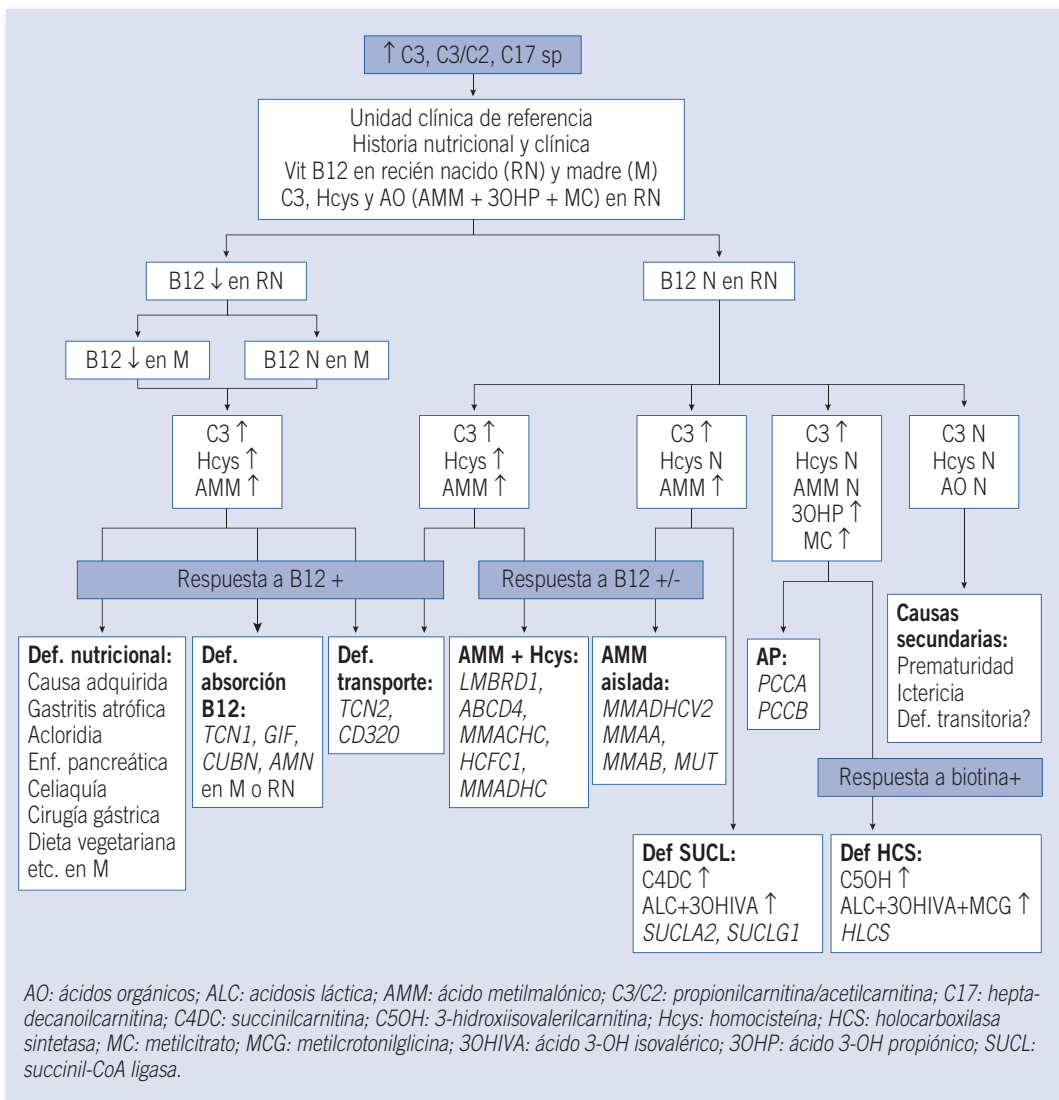


FIGURA 5. Algoritmo diagnóstico de acidemias orgánicas con aumento de propionilcarnitina (C3) en el cribado neonatal.

TABLA 4. Necesidades de glucosa según edad.

Edad	0-12 meses	1-3 años	4-6 años	7-12 años	Adolescente	Adultos
Glucosa mg/kg/min	8-10	7-8	6-7	5-6	4-5	3-4

rico. El aporte de lípidos puede ser de hasta 2 g/kg/día. En la evolución se deben monitorizar los triglicéridos y las plaquetas, y se debe dis-

minuir el aporte de lípidos cuando los niveles de triglicéridos sean superiores a 400 mg/dl en el recién nacido o a 250 mg/dl en prematuros.

TABLA 5. Dosis de medicamentos.

Medicación		
Fenilbutirato sódico	Inicial: 250 mg/kg en bolus 90-120 min Mantenimiento: 250 mg/kg/día	Máximo: 5,5 g/m ² 12 g/día
Benzoato sódico	Inicial: 250 mg/kg en bolus 90-120 min Mantenimiento: 250 mg/kg/día	Máximo: 5,5 g/m ² 12 g/día
N-carbamilglutamato	Inicial: 100 mg/kg bolus Mantenimiento: 25-60 mg/kg cada 6 horas	
Carnitina	Inicial: 100 mg/kg bolus Mantenimiento: 100 mg/kg/dosis en 2-4 dosis	Efectos secundarios: olor a pescado y diarreas

- ii. La hiperamonemia es la responsable de la mayoría de las lesiones producidas en la fase aguda, por lo que se debe realizar un tratamiento precoz e intenso.
- El tratamiento inicial de la hiperamonemia, cuando se desconoce el diagnóstico, es el mismo que en el ciclo de la urea (*Tabla 5*). En el momento en que se conoce el diagnóstico de acidemia orgánica el tratamiento de elección es el N-carbamilglutamato.
- Cuando no hay disponibilidad del N-carbamilglutamato, se considera más seguro el benzoato sódico⁽⁵⁾. El benzoato actúa conjugándose con una molécula de glicina, mientras que el fenilbutirato se une a dos moléculas de glutamina. En las acidemias orgánicas no hay una elevación de la glutamina, como ocurre en las alteraciones del ciclo de la urea, de manera que en las acidemias orgánicas al emplear fenilbutirato puede producirse una depleción de glutamina. Por este motivo se considera más seguro el benzoato y se recomienda suspender el tratamiento con benzoato o fenilbutirato cuando el diagnóstico de acidemia orgánica esté confirmado y emplear como primera opción N-carbamilglutamato.
- Cuándo y cómo tratar el amonio^(5,13):
- Se debe iniciar tratamiento si el amonio es superior a 100 $\mu\text{mol/L}$.
 - Si el amonio es superior a 400 $\mu\text{mol/L}$ y no hay una buena respuesta clínica después de 3-6 horas de tratamiento, se debe realizar una hemodiálisis o una hemofiltración extracorpórea (ECMO). Está contraindicado realizar una diálisis peritoneal.
 - En niños mayores y en adultos se debe iniciar la diálisis con cifras más bajas de amonio, cuando sea superior a 200 $\mu\text{mol/L}$, ya que presentan un mayor riesgo de coma y edema cerebral severo.
 - La diálisis se debe mantener durante al menos 24 horas y se puede retirar cuando los niveles de amonio son inferiores a 200 $\mu\text{mol/L}$, se ha corregido la acidosis y ha tolerado pequeñas cantidades de proteínas.
 - En acidemias ya conocidas el tratamiento de elección es el N-carbamilglutamato. Si no está disponible utilizaremos benzoato sódico (las dosis están recogidas en la *Tabla 5*).
- iii. Proteínas: se deben restringir todas las proteínas ante la sospecha de enfermedad metabólica y en las descompensaciones graves. Se debe reiniciar a las 24-36 horas, aunque esté en hemodiálisis. Cuando se reinician las proteínas se pueden administrar a través de la sonda nasogástrica, gastrostomía o nutrición parenteral. Se recomienda empezar con fórmulas restringidas en los aminoácidos “problema”: valina, isoleucina, treonina y metionina en AP y AMM, y valina en AIV. Cuando el amonio es inferior a 100 $\mu\text{mol/L}$ o según los valores de los aminoácidos en las analíticas se pueden iniciar las proteínas naturales a 0,2-0,5 g/kg. En AP y AMM se toma como referencia la introducción de la valina (se inicia a 25-50 mg/día), mientras que en AIV el aminoácido de referencia es la leucina (se inicia a 50-100 mg/día).
- iv. Tratamiento coadyuvante:
- Ante la sospecha de enfermedad metabólica se inicia tratamiento con L-carnitina, hidroxí-

cobalamina, arginina y biotina. Una vez que se ha confirmado el diagnóstico se puede suspender la arginina.

- En AMM: hidroxicobalamina 1 mg/día/IM: alcalinizar la orina: forzar la diuresis y aumentar el aclaramiento renal del ácido metilmalónico.
 - AP: biotina 10-40 mg (en los últimos protocolos se pone en duda su utilización).
 - La carnitina se debe mantener a 300-400 mg/kg/día, repartido en 3-4 dosis cada 6-8 horas.
 - En la AIV la administración de L-glicina a dosis de 250-600 mg/día, junto con la de carnitina, constituye una medida específica y efectiva para la eliminación del isovaleril-CoA.
 - Antibióticos: es muy frecuente en neonatos que el inicio de la clínica se asemeje o vaya acompañado de una sepsis, así que se recomienda iniciar tratamiento antibiótico y retirarlos si hay cultivos negativos.
3. **Tratamiento crónico**^(1,5,13): en el momento de estabilidad clínica, el tratamiento debe ser individualizado, según la edad del paciente, tolerancia de proteínas (controlado por gasometría, amonio y aminoácidos), estado nutricional y número de descompensaciones (véanse objetivo de parámetros bioquímicos en la *Tabla 6*).
- La dieta debe aportar de 120-140 kcal/kg/día, con un aporte de 50% de grasas, 40% de hidratos de carbono y 10% de proteínas entre proteínas naturales y productos sin los aminoácidos restringidos y que dependerá de la tolerancia de cada paciente. Los requerimientos calóricos también pueden calcularse mediante métodos de estimación de gasto energético (calorimetría o ecuaciones predictivas), lo que resulta especialmente interesante si el grado de discapacidad del paciente es importante o la composición corporal está muy alterada.
 - Las necesidades hídricas de estos pacientes pueden hallarse aumentadas, a causa de cierto grado de poliuria originado por una excreción urinaria de ácidos orgánicos aumentada.
 - Aporte proteico total de 2-3 g/kg/día (según la edad recomendaciones de FAO/WHO) con

TABLA 6. Parámetros de control y valores recomendados.

Equilibrio ácido-base: normal

Parámetros bioquímicos en plasma (μmol/L):

- Amonio:
 - <1 mes: <80
 - >1 mes: <60
- Isoleucina: 15-25
- Metionina: >13
- Treonina: 35-45
- Valina: 35-45

una restricción del aporte de proteínas naturales según la tolerancia del paciente⁽¹⁴⁾:

- AP y AMM: en general, el niño ingiere cantidades de valina que oscilan entre 300 y 500 mg/día, lo que representa una ingesta de 5,5-7,5 g de proteínas naturales al día.
- AIV: durante el primer año de vida, las cantidades de leucina se van aumentando progresivamente hasta 800 mg/día, lo que representa una cantidad de proteínas naturales de 8 g/día. La mayoría de los niños llegan a tolerar entre 20 y 30 g de proteínas al día.
- Administración de metronidazol de forma cíclica (10 días al mes) a una dosis de 10-20 mg/kg/día repartido en 2-3 dosis y de esta forma limitar la producción de propionato por las bacterias anaeróbicas intestinales. Es útil en el 40% de AP y AMM. Si su empleo es cíclico se evitan los efectos secundarios como la colitis pseudomembranosa, leucopenia y neuropatía periférica^(15,16).
- Mantener el tratamiento de carnitina en las tres acidurias, y en AIV además el tratamiento con glicina.
- Medicamentos a evitar en pacientes con AP/AMM o utilizar con precaución⁽⁵⁾:
 - Corticoides sistémicos: efectos catabólicos en músculo. Se debe utilizar exclusivamente en síndrome de West. AMM se puede beneficiar del uso de corticoides.
 - Medicamentos que contengan ácido piválico (antibióticos).
 - Ácido valproico: disminuye la concentración de carnitina en tejidos y en plasma.

- Medicamentos nefrotóxicos se deben evitar en AMM.
- Inmunosupresores como la ciclofosfamida.
- Medicamentos que alarguen QT.
- Vigilar las descompensaciones y situaciones de riesgo⁽¹⁷⁾:
 - Descompensación leve: amonio <150 $\mu\text{mol/L}$ y bicarbonato >14 mEq/L. Se recomienda suspender el aporte proteico natural durante 24 horas, siendo todo el aporte proteico de fórmula y aumentar el aporte calórico. En AIV se debe aumentar la dosis de carnitina a 100-200 mg/kg/día y de glicina.
 - Situaciones de riesgo: fiebre, cirugía o ayunos prolongados. Se recomienda reducir la ingesta proteica de origen natural a la mitad, aumentando las proteínas de fórmula y el aporte calórico. También se debe aumentar la dosis de carnitina.

Trasplante AP/AMM^(5,15,16)

Trasplante hepático en AP/AMM: se debe considerar el trasplante en pacientes con frecuentes descompensaciones metabólicas y que son difíciles de controlar con tratamiento dietético y farmacológico.

No hay datos de cuál es la edad ideal para el trasplante, ni de las dificultades que se presentan durante el trasplante ni de cuál debe ser el estado cognitivo previo al trasplante. Después del trasplante en la PA se han descrito menor número de episodios de descompensaciones y disminución de la cardiomiopatía. Respecto al régimen dietético se describe una liberalización de las dietas respecto a lo que las proteínas se refiere pero no respecto a la ingesta de carnes.

Trasplante renal en AMM: en la evolución de AMM puede presentarse una insuficiencia renal crónica secundaria a la eliminación de ácido metilmalónico por la orina, y esta puede precisar un trasplante renal. En el paciente AMM con trasplante hepático persiste el riesgo de insuficiencia renal. El trasplante hepático disminuye la eliminación de ácido metilmalónico pero no desaparece totalmente, y a esta eliminación persistente de ácido metilmalónico se añaden los efectos secundarios de los inmunosupresores. De manera que el paciente

AMM con trasplante hepático puede precisar un segundo trasplante, el renal.

En la AMM se han descrito complicaciones neurológicas después del trasplante como son los infartos cerebrales y ganglios de la base con alteraciones auditivas y trastornos del movimiento.

SEGUIMIENTO

Estos pacientes requieren seguimiento clínico, nutricional, bioquímico, neurológico y psicológico de por vida. Los intervalos de visita serán decididos individualmente y dependerán del grado de gravedad, del cumplimiento de la dieta y de la estabilidad metabólica. Se recomienda controlar los niveles plasmáticos de amonio, equilibrio ácido-base y lactato en sangre en cada visita así como aminoácidos y niveles de carnitina libre en plasma o en sangre seca para evitar extracciones, y niveles de ácido metilmalónico en orina (cada 3-6 meses).

PRONÓSTICO

El pronóstico en las acidemias orgánicas viene marcado fundamentalmente por:

- La severidad de la primera descompensación (grado de hiperamonemia), ya que los episodios graves frecuentemente dejan secuelas permanentes.
- La frecuencia de descompensaciones metabólicas.
- El grado de desarrollo psicomotor, ya que afectará a la actividad del paciente (que influirá a su vez en la tolerancia a proteínas) y la capacidad de autocuidado. La AP es la acidemia orgánica relacionada con peor devenir psicomotor.
- El posible desarrollo de complicaciones con implicaciones vitales: miocardiopatía, enfermedad renal crónica, pancreatitis grave, infección grave secundaria a neutropenia y otras.

Los avances en el diagnóstico y rapidez del tratamiento de las formas neonatales ha mejorado la supervivencia de los pacientes con variantes graves, que cada vez con más frecuencia alcanzan la edad adulta.

AGRADECIMIENTO

Nos gustaría reconocer nuestra deuda con los autores de las ediciones anteriores, J. Campistol, M.D. Bóveda, M.L. Couce y M.D. Lluch, base del presente protocolo.

BIBLIOGRAFÍA

1. De las Heras J, Andrade F, LLarena M, Aldámiz-Echevarría L, Sanjurjo P. Acidemias metilmalónica (AMM) y propiónica (AP). En: Sanjurjo P, Baldellou A, editores. Diagnóstico y tratamiento de enfermedades metabólicas hereditarias. Madrid: Ergon; 2014. p. 543-54.
2. Merinero B, Pérez-Cerdá C. Acidemia isovalérica. Alteraciones del catabolismo de leucina y valina. En: Sanjurjo P, Baldellou A, editores. Diagnóstico y tratamiento de enfermedades metabólicas hereditarias. Madrid: Ergon; 2014. p. 555-68.
3. Yu HC, Sloan JL, Scharer G, Brebner A, Quintana AM, Achilly NP, et al. An X-linked cobalamin disorder caused by mutations in transcriptional coregulator HCFC1. *Am J Hum Genet.* 2013; 93: 506-14.
4. Grunert SC, Mullerleile S, De Silva L, Barth M, Walter M, Walter K, et al. Propionic acidemia: clinical course and outcome in 55 pediatric and adolescent patients. *Orphanet J Rare Dis.* 2013; 8: 6.
5. Baumgartner MR, Horster F, Dionisi-Vici C, Haliloglu G, Karall D, Chapman KA, et al. Proposed guidelines for the diagnosis and management of methylmalonic and propionic acidemia. *Orphanet J Rare Dis.* 2014; 9: 130.
6. Carrillo-Carrasco N, Chandler RJ, Venditti CP. Combined methylmalonic acidemia and homocystinuria, cblC type. I. Clinical presentations, diagnosis and management. *J Inherit Metab Dis.* 2012; 35: 91-102.
7. Carrillo-Carrasco N, Venditti CP. Combined methylmalonic acidemia and homocystinuria, cblC type. II. Complications, pathophysiology, and outcomes. *J Inherit Metab Dis.* 2012; 35: 103-14.
8. Grunert SC, Wendel U, Lindner M, Leichsenring M, Schwab KO, Vockley J, et al. Clinical and neurocognitive outcome in symptomatic isovaleric acidemia. *Orphanet J Rare Dis.* 2012; 7: 9.
9. Pena L, Franks J, Chapman KA, Gropman A, Ah Mew N, Chakrapani A, et al. Natural history of propionic acidemia. *Mol Genet Metab.* 2012; 105: 5-9.
10. Richard E, Jorge-Finnigan A, Garcia-Villoria J, Merinero B, Desviat LR, Gort L, et al. Genetic and cellular studies of oxidative stress in methylmalonic aciduria (MMA) cobalamin deficiency type C (cblC) with homocystinuria (MMACHC). *Hum Mutat.* 2009; 30: 1558-66.
11. Malvagia S, Haynes CA, Grisotto L, Ombrone D, Funghini S, Moretti E, et al. Heptadecanoylcarnitine (C17) a novel candidate biomarker for newborn screening of propionic and methylmalonic acidemias. *Clin Chim Acta.* 2015; 450: 342-8.
12. McHugh D, Cameron CA, Abdenur JE, Abdulrahman M, Adair O, Al Nuaimi SA, et al. Clinical validation of cutoff target ranges in newborn screening of metabolic disorders by tandem mass spectrometry: a worldwide collaborative project. *Genet Med.* 2011; 13: 230-54.
13. Chapman KA, Gropman A, MacLeod E, Stagni K, Summar ML, Ueda K, et al. Acute management of propionic acidemia. *Mol Genet Metab.* 2012; 105: 16-25.
14. Sutton VR, Chapman KA, Gropman AL, MacLeod E, Stagni, K, Summar ML, et al. 2012. Chronic management and health supervision of individuals with propionic acidemia. *Mol Genet Metab.* 2012; 105: 26-33.
15. Ruiz M, Sánchez-Valverde F, Dalmau J. Tratamiento nutricional de los errores innatos del metabolismo. Madrid: Ergon; 2015. p. 97-103.
16. Ogier de Baulny H, Dionisi-Vici C, Wendel U. Branched-chain organic acidurias/acidemias. En: Saudubray JM, van den Berghe G, Walter J, editores. Inborn metabolic diseases. Berlín: Springer; 2012. p. 277-93.
17. Acosta P. Propionic/Methylmalonic nutrition support of infants. En: The Ross Metabolic Formula System Nutrition support protocols. Litho; 2001. p. 235-46.

Protocolo de diagnóstico y tratamiento de las deficiencias de la β -oxidación mitocondrial de los ácidos grasos

M^a Luz Couce Pico¹, Judit García-Villoria², Elena Martín Hernández³,
Luis Peña-Quintana⁴, Lola Rausell Félix⁵, Antonia Ribes²
Coordinador: Isidro Vitoria Miñana⁶

¹Servicio de Neonatología. Unidad de Diagnóstico y Tratamiento de Enfermedades Metabólicas Congénitas. Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela. IDIS, CIBERER. ²Sección de Errores Congénitos del Metabolismo-IBC. Servicio de Bioquímica y Genética Molecular. Hospital Clínic de Barcelona, IDIBAPS, CIBERER U737, Barcelona. ³Centro de Referencia Nacional (CSUR) para Enfermedades Metabólicas Hereditarias. Departamento de Pediatría. Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid. ⁴Unidad de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica. CHUIMI. Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. CIBER OBN. Las Palmas.

⁵Centro de Referencia Nacional (CSUR) para Enfermedades Metabólicas Hereditarias. Laborario de Metabolopatías. Hospital La Fe. Valencia. ⁶Centro de Referencia Nacional (CSUR) para Enfermedades Metabólicas Hereditarias. Unidad de Nutrición y Metabolopatías. Hospital La Fe. Valencia

VÍA METABÓLICA

Ciclo de la carnitina

La carnitina necesita un transportador (CTD) para poder atravesar la membrana plasmática. Los ácidos grasos (AG) de cadena larga (C16-C20) también precisan de sistemas de transporte mediados por proteínas de membrana (FATPs). Estas proteínas tienen actividad acil-CoA sintetasa, convirtiendo los ácidos grasos en ésteres acil-CoA. Para atravesar la membrana mitocondrial, los ésteres acil-CoA de cadena larga se unen a la carnitina formando acilcarnitinas. Esta reacción está catalizada por la enzima carnitina palmitoil transferasa I (CPT1), localizada en la membrana mitocondrial externa. A continuación, la proteína transportadora, carnitina-acilcarnitina translocasa (CACT), situada en la

membrana mitocondrial interna, transfiere la acilcarnitina a la matriz mitocondrial. Una vez en el interior de la mitocondria se regeneran los ésteres acil-CoA con liberación de carnitina, por acción de la enzima carnitina palmitoil transferasa II (CPT 2). Los AG de cadena media y corta penetran directamente desde el citosol al interior de la matriz mitocondrial sin necesidad de utilizar el ciclo de la carnitina (*Figura 1*).

Ciclo de la β -oxidación

Una vez los ésteres acil-CoA se hallan en el interior de la mitocondria se inicia el proceso de la β -oxidación. Este proceso tiene lugar en varios ciclos, generándose en cada uno de ellos acetil-CoA, acil-CoA acortado en 2 átomos de carbono, ATP, CO₂ y H₂O. En cada ciclo intervienen varios sistemas

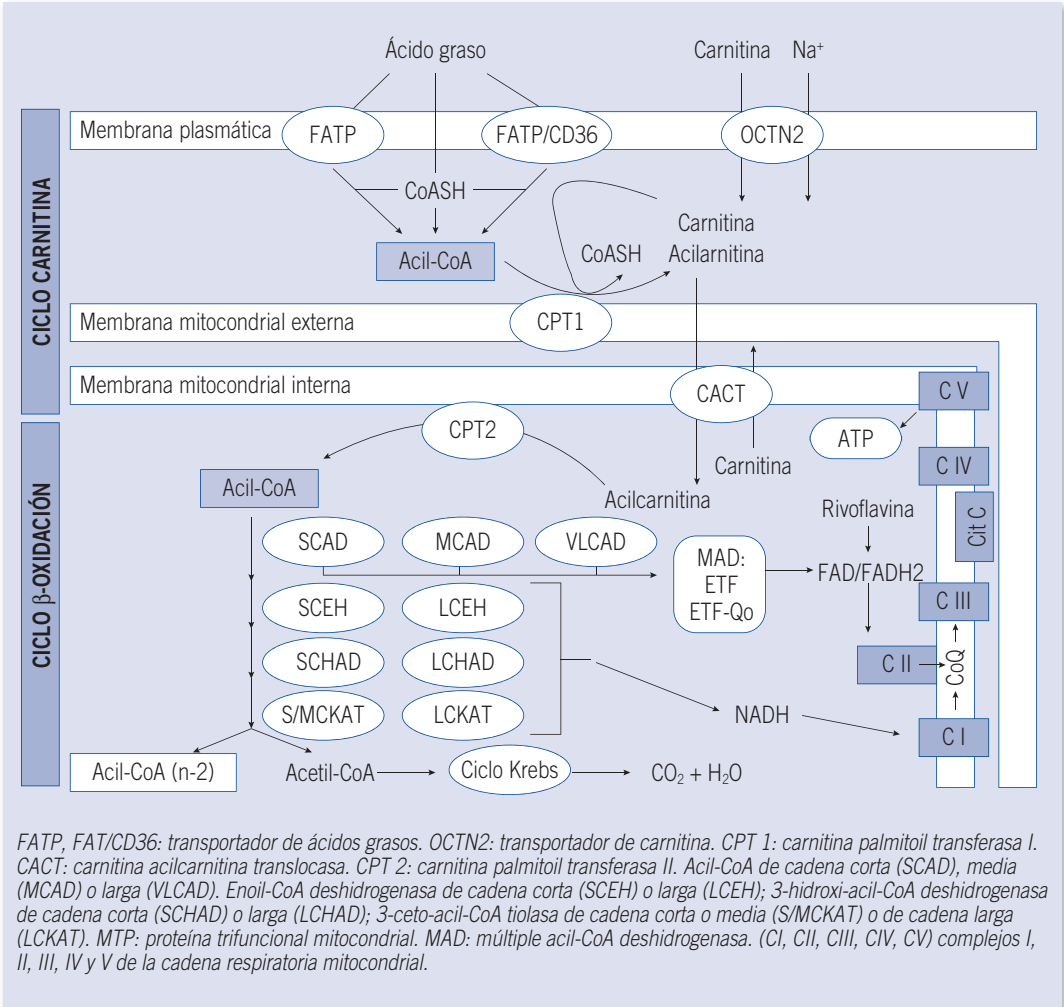


FIGURA 1. Representación de la vía metabólica de la β-oxidación mitocondrial. La vía empieza con la internalización de ácidos grasos y de carnitina desde la membrana plasmática hacia el interior de la célula, seguida del transporte de ésteres de acil-CoA hacia el interior de la mitocondria gracias al ciclo de la carnitina. Posteriormente los acil-CoA se metabolizan a través de la espiral de la β-oxidación mitocondrial, produciendo unidades de acetil-CoA que pueden convertirse en cuerpos cetónicos o en CO₂, H₂O y ATP. Los electrones generados se transfieren al complejo I (CI) o al Complejo II (CII) de la cadena respiratoria mitocondrial. En cada vuelta de ciclo el ácido graso acorta su cadena en dos carbonos. La riboflavina es precursora de la síntesis de la flavoenzima FAD.

enzimáticos diferentes. Acil-CoA deshidrogenasa, que es específica de longitud de cadena: acil-CoA deshidrogenada de cadena muy larga (VLCAD), de cadena media (MCAD) y de cadena corta (SCAD). Los electrones generados por estas deshidrogenasas son transferidos hasta el coenzima Q, en la cadena respiratoria mitocondrial, vía flavoproteína transpor-

tadora de electrones (ETF) y flavoproteína deshidrogenasa transportadora de electrones (ETF-Qo). Todas las deshidrogenasas anteriores son dependientes de flavina adenina dinucleótido (FAD). Cabe destacar que la riboflavina o vitamina B₂ es el precursor de FAD, por lo tanto, cualquier defecto en el transporte o en la biosíntesis de riboflavina afectará

a todas las deshidrogenasas, dando lugar a una deficiencia múltiple de deshidrogenasas (MAD). Los defectos en el transporte de riboflavina descritos hasta el momento corresponden a mutaciones en los siguientes genes: *SLC52A1*, *SLC52A2*, *SLC52A3* y *SLC25A32*. En cuanto a la biosíntesis de riboflavina se han descrito, recientemente, mutaciones asociadas al gen *FLAD1*.

El otro sistema consiste en el complejo trifuncional mitocondrial (MTP) dependiente de NAD^+ , con actividad acil-CoA hidratasa (SCEH, LCEH), 3-hidroxiacil-CoA deshidrogenasa (SCHAD, LCHAD) y 3-cetoacil-CoA tiolasa (S/MCKAT, LCKAT), también dependiente de la longitud de cadena. En este sistema dependiente de NAD^+ los electrones son transferidos directamente al complejo I de la cadena respiratoria mitocondrial (*Figura 1*). El acil-CoA generado (ahora con dos carbonos menos) vuelve a entrar en la vía de la β -oxidación tantas veces como sea necesario hasta convertirse completamente en acetyl-CoA.

FISIOPATOLOGÍA Y REGULACIÓN DE LA β -OXIDACIÓN MITOCONDRIAL DE LOS AG

Glucosa, AG y aminoácidos son los tres sustratos que un organismo puede utilizar para mantener la homeostasis metabólica. La β -oxidación mitocondrial es una vía metabólica importante en la homeostasis energética en órganos como hígado, corazón y músculo esquelético, especialmente durante los periodos de alta demanda energética como ayuno prolongado, ejercicio muscular, exposición al frío o fiebre. En estas situaciones la vía se activa debido a un aumento de la demanda energética. Las hormonas adrenalina, noradrenalina, glucagón y ACTH inducen la lipólisis, estimulando la actividad lipasa en el tejido adiposo, liberándose AG libres al torrente sanguíneo que son transportados hasta los tejidos periféricos⁽¹⁾. La mayoría de los tejidos excepto el cerebro pueden utilizar AG directamente para generar energía. El hígado los convierte en cuerpos cetónicos (cetogénesis), que son utilizados como sustratos energéticos por otros tejidos, especialmente por el cerebro, mientras que en músculo cardiaco, músculo esquelético y en riñón el acetyl-CoA, producto final de la β -oxidación mitocondrial, se oxida a través del ciclo de Krebs y se utiliza para generar

trifosfato de adenosina (ATP). En el corazón la situación es excepcional, ya que este órgano utiliza los AG constantemente en una proporción que oscila entre el 60-90% de sus necesidades energéticas. Otros tejidos como páncreas, placenta, tracto gastrointestinal y retina también presentan capacidad para utilizar los AG.

Cuando existe un defecto en alguno de los sistemas enzimáticos de esta vía metabólica se produce una disminución del producto final, acetyl-CoA, necesario para la formación de cuerpos cetónicos, así como para la activación de la gluconeogénesis y de la ureagénesis. En consecuencia, ante una disminución de acetyl-CoA, se producirá hipoglucemia hipocetósica, hiperamoniemia y en algunos casos también acidemia láctica. La hipoglucemia resulta de la combinación del aumento en la utilización de glucosa y de la capacidad reducida de gluconeogénesis ya que el acetyl-CoA es activador de la enzima piruvato carboxilasa, que convierte piruvato en oxalacetato iniciándose, de esta forma, la gluconeogénesis. La hiperamoniemia en los periodos catabólicos se debe a la menor síntesis de N-acetilglutamato a partir de acetyl-CoA, siendo el N-acetilglutamato activador de la carbamilfosfato sintetasa (CPS) mitocondrial, paso limitante en la ureagénesis. Además, el aumento de AG libres en el torrente sanguíneo causará esteatosis hepática.

Los tejidos más afectados son, por tanto, aquellos más dependientes de esta vía metabólica para la obtención de energía (hígado, músculo y corazón). Por eso, las deficiencias más graves presentan afectaciones multisistémicas. Los síntomas neurológicos podrían explicarse por la falta de sustrato energético (glucosa o cuerpos cetónicos) en cerebro. Los pacientes con deficiencia en MTP o en LCHAD presentan riesgo de desarrollar retinopatía pigmentaria y neuropatía periférica. Aunque la fisiopatología de estas complicaciones no se conoce todavía, es posible que el acúmulo anormal de 3-hidroxiácidos dicarboxílicos resulte tóxico para la retina, placenta y sistema nervioso.

La hipoglucemia asociada a hiperinsulinismo, característica de la deficiencia en SCHAD, podría ser el resultado de la interacción entre la proteína SCHAD con la glutamato deshidrogenasa (GDH) y no necesariamente como resultado de una alteración en la β -oxidación. La proteína SCHAD tiene una interacción inhibitoria sobre la actividad GDH en las

células β del páncreas, de manera que en ausencia de SCHAD la GDH estaría activada, causando un aumento en la producción de ATP intracelular y en la secreción de insulina⁽²⁾.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La clínica dependerá de la deficiencia enzimática de que se trate. Los casos con menor actividad debutan precozmente y tienen mayor número de descompensaciones. Las manifestaciones clínicas se suelen desencadenar ante situaciones de ayuno o estrés metabólico (ejercicio prolongado, infecciones, fiebre, exposición al frío), desde los primeros meses de vida (forma precoz), hasta varios años de edad (forma tardía). La mayoría de los pacientes inician la sintomatología entre los 8 y 18 meses de edad.

Su inicio generalmente ocurre tras un cuadro infeccioso acompañado de una disminución de la ingesta oral. Algunos casos pueden permanecer asintomáticos durante muchos años, sobre todo si el niño no ha sufrido episodios de ayuno o estrés metabólico. Otros pacientes pueden presentar crisis repetidas. No obstante, en periodos intercrisis se suelen encontrar asintomáticos.

En general, se sospechan estos trastornos ante sintomatología cardíaca, hepática, muscular o neurológica, aislada o combinada, unida a hipoglucemia hipocetósica; aunque en las deficiencias de cadena corta y en ocasiones en las de cadena media puede detectarse cetonuria, por lo que el hallazgo de la misma no debe descartar estas enfermedades⁽³⁾ (Tabla 1).

- **Sintomatología cardíaca:** cardiomiopatía dilatada o hipertrófica incluso con derrame pericárdico o arritmias cardíacas⁽⁴⁾.
- **Sintomatología muscular:** se ha descrito miopatía esquelética con hipotonía, dolor muscular generalizado, debilidad muscular con aumento de CPK y rabdomiolisis con mioglobinuria (es la causa más frecuente de mioglobinuria hereditaria⁽⁵⁾). En ocasiones puede existir fallo renal secundario a la mioglobinuria.
- **Sintomatología hepática:** hepatopatía transitoria o fulminante, síndrome de Reye-like, hepatomegalia (por esteatosis hepática), colestasis y encefalopatía hepática.

TABLA 1. Sospecha clínica en los trastornos de la β -oxidación mitocondrial.

- Hipoglucemia hipocetósica
- Hipoglucemia con cetonuria (cadena corta, cadena media en ocasiones)
- Miopatía esquelética
- Hipotonía
- Dolor muscular
- Debilidad muscular
- Rabdomiolisis
- Mioglobinuria
- Neuropatía periférica
- Hepatopatía transitoria o fulminante
- Cardiomiopatía dilatada o hipertrófica
- Arritmias cardíacas
- Muerte súbita
- Síndrome de Reye-like
- Síndrome de vómitos cíclicos
- Hígado graso agudo del embarazo
- Madre con síndrome HELLP en el embarazo
- Somnolencia o letargia
- Coma
- Poca ganancia ponderal
- Anorexia
- Retinopatía pigmentaria

- **Sintomatología neurológica:** polineuropatía periférica, somnolencia, letargia, coma, convulsiones por hipoglucemia. Las posibles secuelas serán menores en los pacientes diagnosticados más precozmente y a los que se les ha instaurado un tratamiento correcto y más rápido.

Los defectos de transporte de la riboflavina pueden cursar con sintomatología neurológica grave. Así, el síndrome de Fazio-Londe cursa con un trastorno neurológico progresivo, hipotonía, parálisis bulbar e insuficiencia respiratoria. El síndrome de Brown-Vialetto-Van Laere presenta además sordera neurosensorial. La deficiencia de FAD sintetasa, defecto en la biosíntesis de riboflavina, cursa con hipotonía e insuficiencia respiratoria en el lactante (Tabla 2).

Aproximadamente un 5% de los casos de **muerte súbita** en la infancia son secundarios a deficiencias de la β -oxidación de los AG, la mayoría de los cuales han sido diagnosticados *post mortem*.

Otros síntomas acompañantes: poca ganancia ponderal, anorexia o retinopatía pigmentaria. Este último síntoma es exclusivo de la deficiencia de LCHAD/MTP.

TABLA 2. Manifestaciones clínicas en las deficiencias de la β -oxidación mitocondrial.

Deficiencia (abreviación proteína)	Año descripción	Mckusick OMIM	Hipoglucemia ayuno	Cetonuria	Miocardiopatía	Miopatía	Hepato patía	Otros	
Transporte ácido graso (FATP1)	1998	600691	+	-	-	-	+++		
Transporte ácido graso DTAGCL	1998	603376	+	-	-	-	+++		
Acil-CoA sintetasa (LACS)	1990	152425							
Transporte de carnitina (CTD)	1975	603377 212140	+	-	+++	+	-	Cardiomegalia. Vacuolas lipídicas en músculo	
Carnitina palmitoil-transferasa-1 hepática (CPT1A)	1981	600528 255120	+	-	-	+	+++	Acidosis tubular renal. Hígado graso	
Carnitina palmitoil-transferasa1 muscular (CPT1B)	1996	601987	No se han descrito pacientes todavía. El modelo murino de CPTI B es letal						
Carnitina palmitoil-transferasa-1 cerebral (CPT 1C)	2002	608846	No se han descrito pacientes todavía. El modelo murino de CPTI C es letal						
Carnitina acilcarnitina translocasa (CACT)	1992	212138	+++	-	+++	+	+++	Debut neonatal severo. Cardiomegalia. Bradicardia	
Carnitina palmitoil-transferasa 2 (CPT2) neonatal severa	1988	608836	+++	-	+++	+	+++	Quistes renales. Depósitos lipídicos en músculo, corazón, hígado y riñón	
Carnitina palmitoil-transferasa 2 (CPT2) infantil-adulta	1973	600649 255110	-	-	-	+++	-	Mioglobinuria. Rabdomiolisis. Debilidad y dolor muscular desencadenado por el ejercicio	
Acil-CoA deshidrogenasa de cadena muy larga (VLCAD)	1993	201475	+	-	+++	+	+++	Muerte súbita. Mioglobinuria. Rabdomiolisis	
Acil-CoA deshidrogenasa de cadena media (MCAD)	1982	201450	+++	-/+	-	-	+++	Muerte súbita	
Acil-CoA deshidrogenasa de cadena corta (SCAD)	1984	201470	+	-/+	+	+	+	Desde clínica grave a ausencia de síntomas	
3-hidroxi-Acil-CoA deshidrogenasa (LCHAD)	1988	6009016	+	-	+++	+	+++	Mioglobinuria. Retinopatía. Polineuropatía periférica .../...	

TABLA 2. (Continuación) Manifestaciones clínicas en las deficiencias de la β -oxidación mitocondrial.

Deficiencia (abreviación proteína)	Año descripción	Mckusick OMIM	Hipoglu- cemia ayuno	Cetonu- ria	Miocar- diopatía	Miopatía	Hepato- patía	Otros
Proteína trifuncional mitocondrial (MTP)	1992	143450	+	-	+++	+	+++	Mioglobinuria. Retinopatía. Polineuropatía periférica
3-hidroxiacil-CoA deshidrogenasa de cadena corta (SCHAD)	2001	601609 609975	+++	-	-	+	-	Hiperinsulinismo. Retraso mental. Convulsiones
3-cetoacil-CoA tiolasa de cadena media (MCKAT)	1997	602199	+	-	+	+	+++	Rabdomiolisis y mioglobinuria neonatal
Múltiple de deshidrogenasas (MAD): ETFDH	1985	231680 231675	+++	-	+	+	+	Malformaciones congénitas
Múltiple de deshidrogenasas (MAD) ETF-alfa	1985	231680	+++	-	+	+	+	Malformaciones congénitas
Múltiple de deshidrogenasas (MAD) ETF-beta	1990	231680 130410	+++	-	+	+	+	Malformaciones congénitas
2,4-dienoil-CoA reductasa (DECR1)	1990	222745	-	-	-	+++	-	Hiperlisinemia. Retraso del desarrollo Microcefalia. Ventriculomegalia. Atrofia cerebelar. Epilepsia
Defectos de transportadores de ribof avina								
Deficiencia de riboflavina	2007	615026	++	++	-	-	++	Acidosis metabólica. Hiperlactacidemia
Síndrome de Brown-Vialetto-Van Laere tipo 1 y 2	2010	211530 614707	-	-	-	++	-	Trastorno neurológico progresivo, hipotonía, parálisis bulbar e insuficiencia respiratoria. Sordera neurosensorial
Síndrome de Fazio-Londe	2010	211500	-	-	-	++	-	Idem a MIM211530 sin sordera neurosensorial
Deficiencia de transportador de FAD	2015					++		
Defectos de síntesis de ribof avina								
Defecto gen FAD-sintetasa (FLAD1)	2015		-	-	-	-	-	Hipotonía. Insuficiencia respiratoria

En el **periodo neonatal** se puede manifestar en forma de letargia, hipoglucemia hipocetósica, acidosis metabólica o respiratoria, hiperlactacidemia, taquipnea, hipotonía persistente, vómitos, coma, deshidratación, miocardiopatía, disfunción hepática o muerte súbita.

En **madres heterocigotas** embarazadas con fetos afectados de **deficiencia de LCHAD/MTP** se han descrito hasta en el 79% de los casos un espectro de situaciones clínicas tales como **preeclampsia, hígado graso agudo o síndrome de HELLP** (hemólisis, elevación de las enzimas hepáticas y descenso de las plaquetas). El feto tiene muchas más probabilidades de prematuridad, asfixia, retraso del crecimiento intrauterino y muerte fetal. El cuadro no se produce si el feto es heterocigoto.

Formas clínicas más frecuentes

Las enfermedades más frecuentes son la deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena media (MCAD), la de 3-hidroxiacil-CoA deshidrogenasa de cadena larga (LCHAD), la de acil-CoA deshidrogenasa de cadena muy larga (VLCAD) y la de carnitina palmitoiltransferasa II (CPT2) tipo adulto.

En la *Tabla 2* se especifican de forma esquemática los distintos trastornos, así como su sintomatología.

MARCADORES BIOQUÍMICOS Y GENÉTICOS

El reconocimiento de las deficiencias de la β -oxidación mitocondrial es a menudo difícil ya que la sintomatología clínica puede ser intermitente, además, tanto los tests rutinarios de laboratorio como el estudio inicial de metabolitos pueden no ser informativos, particularmente si las muestras han sido recogidas durante un periodo de remisión. En estos casos y ante una sospecha clínica importante, se recomienda proseguir con los estudios de oxidación de palmitato marcado en fibroblastos u otros tipos celulares, para poder evidenciar el defecto. En la *Tabla 3* se presenta un resumen de los marcadores bioquímicos.

Estudios básicos

Las alteraciones bioquímicas más frecuentes en fase aguda son acidosis metabólica, hipoglucemia hipocetósica, hipertransaminasemia, aumento de

CPK, hiperlactacidemia, hiperamonemia y alteración en la coagulación.

Estudio de metabolitos

La primera aproximación diagnóstica se establece en base al estudio de acilcarnitinas en plasma o en sangre impregnada en papel, carnitina libre y total en plasma y de ácidos orgánicos y acilglicinas en orina. En la *Tabla 3* se especifican los marcadores concretos para cada entidad.

Estudios enzimáticos o de oxidación de sustratos

Si el resultado del estudio de metabolitos es característico de una entidad concreta, se puede proseguir con el análisis enzimático del defecto específico, aunque en los últimos años ha caído en desuso, dada la mayor facilidad de acceso a los estudios moleculares. Sin embargo, si los resultados de los análisis de metabolitos no son concluyentes, se recomienda proseguir con el estudio de la oxidación de palmitato deuterado en fibroblastos. Con este método se consigue poner en evidencia la alteración metabólica, independientemente del estado clínico y del tratamiento del paciente, aunque cabe mencionar que este método no permite distinguir entre CPT2 y CACT⁽⁶⁾. En el caso de sospecha de una deficiencia en transportador de carnitina (CTD), se realizará el estudio de incorporación de carnitina en fibroblastos o directamente el análisis molecular. Por otro lado, debido a la necesidad de confirmar los resultados del cribado neonatal lo antes posible, algunos autores han desarrollado estudios enzimáticos en linfocitos⁽⁷⁾.

Estudios moleculares

Una vez orientado el diagnóstico hacia una entidad concreta, se procederá al estudio molecular del gen específico. Cabe destacar que existen mutaciones prevalentes en las deficiencias de MCAD, LCHAD y CPT2 (*Tabla 4*). En los casos en que no haya sido posible orientar el diagnóstico de una entidad concreta, se procederá a estudios moleculares más amplios a través de paneles de genes que contengan todos los genes de la β -oxidación mitocondrial (*Tabla 3*).

Diagnóstico prenatal

Si se conocen las mutaciones familiares el diagnóstico prenatal se realizará a través del estudio molecular en vellosidades coriales o amniocitos cul-

TABLA 3. Marcadores bioquímicos y localización cromosómica en las deficiencias de la β -oxidación mitocondrial.

Deficiencia (abreviación de la proteína)	Nombre del gen	Locus	Acilcarnitinas (plasma o sangre seca)		Ácidos grasos libres/3-hidroxi-ácidos (plasma)	Ácidos orgánicos (orina)	Acilglucinas (orina)
			Carnitina libre (plasma)	Eliminadas			
Transporte de carnitina (CTD)	SLC22A5	5q31.1	Muy baja, <10% de los controles	Ninguna	C2, C3, C16, C18, C18:1	Normal	Normal
Carnitina palmitoiltrans-ferasa-1 hepática (PTT1A)	CPT1A	11q13.3	Elevada	Relaciones: C3/C16, C0/ (C16+C18)	C16, C18, C18:1, C18:2 Relaciones: (C16+C18:1)/C2	Normal	Normal
Carnitina acilcarnitina translocasa (CACT)	SLC25A20	3p21.31	Disminuida	C14, C16, C16:1, C16-DC, C18, C18:1, C18:2, C18:1-DC Relaciones: C14:1/C2, (C16+C18:1)/C2	C2 Relaciones: C3/C16, C0/ (C16+C18)	Normal	Normal
Carnitina palmitoil-transferasa 2 (CPT2)	CPT2	1p32.3	Disminuida	C6-DC, C8-DC, C12, C14, C16, C16:1, C16-DC, C18, C18:1, C18:2, C18:1-DC Relaciones: C14:1/C2, (C16+C18:1)/C2	C2 Relaciones: C3/C16, C0/ (C16+C18)	Normal	Normal
Acil-CoA deshidrogenasa de cadena muy larga (VLCAD)	ACADVL	17p13.1	Disminuida	C12, C12:1, C14, C14:1, C14:2, C16, C16:1, C18, C18:1, C18:2 Relaciones: C14:1/C2, C14:1/ C12:1, C14:1/C16	Ninguna	C14:1n-9	Normal
Acil-CoA deshidrogenasa de cadena media (MCAD)	ACADM	1p31.1	Disminuida	C6, C8, C3-DC, C5-DC, C10, C10:1 Relaciones: C8/C2, C8/C10, C8/ C16, C8/C8:1	C2	C10:1n-6	Hexanoilglucina, suberilglucina, fenilpropionilglucina
Acil-CoA deshidrogenasa de cadena corta (SCAD)	ACADS	12q24.31	Disminuida	C4 Relaciones: C4/C2, C4/C3, C4/C8	Ninguna	Normal	Normal
3-hidroxi-Acil-CoA deshidrogenasa (LCHAD)	HADHA	2p23.3	Disminuida	C14, C14:1, C14:2, C14-OH, C14:1-OH, C16:1, C16-OH, C16:1-OH, C18, C18:1, C18:2, C18-OH, C18:1-OH, C18:2-OH Relaciones: C14:1/C2, C14:1/C16, C16-OH/C16, C18-OH/C18	Ninguna	C14:1n-9/ 3-hidroxi-ácidos de cadena larga (C14-0 - C18-0)	Normal

TABLA 3. (Continuación) Marcadores bioquímicos y localización cromosómica en las deficiencias de la β -oxidación mitocondrial.

Deficiencia (abreviación de la proteína)	Nombre del gen	Locus	Carnitina libre (plasma)	Acilcarnitinas (plasma o sangre seca)		Ácidos grasos libres/3-hidroxi-ácidos (plasma)	Ácidos orgánicos (orina)	Acilglicinas (orina)
				Elevadas	Diminuidas			
Proteína trifuncional mitocondrial (MTP)	HADHA HADHB	2p23.3 2p23.3	Disminuida	C14, C14:1, C14:2, C16:1, C16-OH , C16:1-OH , C18:OH, C18:1-OH, C18:2-OH Relaciones: C14:1/C2, C14:1/C16, C16-OH/C16 , C18-OH/C18	Ninguna	C14:1n-9/ 3-hidroxi-ácidos de cadena larga (C14:0 - C18:0)	Ácidos 3-hidroxi-dicarboxílicos de cadena larga	Normal
3-hidroxiacil-CoA deshidrogenasa de cadena corta (SCHAD)	HADHSC	4q25	Disminuida	C4-OH, C6-OH Relaciones: C4-OH/C4	Ninguna	Normal	Ácido 3-hidroxi-glutarico	Normal
Múltiple de deshidrogenasas (ETF α , ETF- α , ETF- β)	ETF α ETFA ETFB	4q32.1 15q24.2 19q13.41	Disminuida	C4, C5, C5-DC, C6, C8, C10:1, C10, C12, C12:1, C14, C14:1, C14:2, C16, C16:1 Relaciones: C4/C2, C4/C3, C5/C0, C5/C2, C5/C3, C8/C2, C14:1/C2, C14:1/C16 (C16+C18:1)/C2	Ninguna	C10:1n-6, C14:1n-9	Ácidos dicarboxílicos, etilmalónico, 2-hidroxi-glutarico, glutarico	Butirilglicina, isobutilglicina, isovalerilglicina , 2-metilbutirilglicina, tigilglicina, hexanoilglicina, suberilglicina
2,4-dienoil-CoA reductasa (DECR1)	NADK2	5p13.2	Disminuida	C10:2	Ninguna	Normal	Normal	Normal Hipertisinemia
Deficiencia de riboflavina	SLC52A1	17p13.2	Disminuida	C5, C10, C14	Ninguna	Normal	Ácidos dicarboxílicos, ácido láctico	Hexanoilglicina
Síndrome de Brown-Vialetto-Van Laere	SLC52A2 SLC52A3	8q24.3 20p13	Disminuida o normal	C4, C5, C6 C8, C10, C12, C14	Ninguna	Normal	Ácido glutarico, 2-OH-glutarico, adipico, subérico	Hexanoilglicina, isovalerilglicina
Síndrome de Fazio-Londe	SLC52A3	20p13	Disminuida	C4, C5, C6 C8, C10, C12, C14	Ninguna	Normal	Normal	Hexanoilglicina, isovalerilglicina
Deficiencia de transportador de FAD	SLC25A32	8q22.3	Disminuida o normal	C4, C5, C6 C8, C10, C12, C14	Ninguna	Normal	Ácido glutarico, 2-OH-glutarico, adipico, subérico	Hexanoilglicina, isovalerilglicina

En negrita se indican las alteraciones más relevantes.

TABLA 4. Mutaciones prevalentes en las deficiencias MCAD, LCHAD y CPT-II juvenil/adulta.

Deficiencia	Gen	Cambio nucleotídico	Efecto en la proteína
MCAD	<i>ACADM</i>	c.985A>G	p.Lys329Glu
LCHAD	<i>HADHA</i>	c.1528G>C	p.Glu510Gln
CPT-II juvenil/adulta	<i>CPT2</i>	c.338C>T	p.Ser113Leu

tivados. Por el contrario, si en la familia hay antecedentes de un hijo afecto de una deficiencia de la β -oxidación mitocondrial, pero el análisis molecular no se pudo realizar, cabe la posibilidad de realizar el estudio de oxidación de palmitato deuterado en vellosidades coriales cultivadas o en amniocitos cultivados. Este último supuesto se dejará como última opción, nunca como opción alternativa al diagnóstico molecular y requerirá un detallado conocimiento clínico y bioquímico del caso índice.

EXÁMENES ANATOMOPATOLÓGICOS

Algunas deficiencias cursan con depósitos de micro o macrovesículas grasas en hepatocitos o depósitos de lípidos neutros en músculo, excepto en las deficiencias que cursan sin afectación muscular (Tabla 2). En algunas deficiencias se puede observar aumento de las mitocondrias hepáticas y musculares con inclusiones cristaloides y desestructuración de las crestas.

RECOGIDA DE MUESTRAS PARA DIAGNÓSTICO

Ante un cuadro clínico de sospecha y, a ser posible, antes de instaurar cualquier tratamiento, se procederá a una extracción de sangre para determinar glucemia, gases, ionograma, amonio, 3-hidroxi-butarato y lactato. De la misma extracción se separará una muestra de plasma (0,5 ml como mínimo) y se guardará en el congelador, para posteriores estudios de carnitina y acilcarnitinas.

Es importante que en el servicio de urgencias se disponga de papeles de filtro (del mismo tipo que los del diagnóstico precoz neonatal, Whatman 903) y se impregne de 2 a 4 gotas de sangre. Esta muestra será muy útil para el estudio de acilcarnitinas. La

analítica puede ser menos informativa si la muestra se obtiene con posterioridad. Si la extracción lo permite será importante realizar: transaminasas, aminoácidos, ácido úrico, CPK, piruvato y acetoacetato.

Se deberá también recoger una muestra de orina (10 ml aproximadamente) para determinar ácidos orgánicos (guardar en el congelador a -20°C , hasta su envío al laboratorio). Dado que no siempre es posible recoger orina, antes de iniciar el tratamiento, será importante que se recoja la primera micción después de iniciado. Nunca se debe posponer la recogida de orina, ya que el perfil de metabolitos podría normalizarse, al normalizarse la situación clínica.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL CON OTRAS ENTIDADES

Encefalopatía etil-malónica, gen *ETHE1* (OMIM 602473)

Si bien el perfil de ácidos orgánicos y el de acilcarnitinas podría presentar algún solapamiento con la deficiencia de SCAD, la clínica de esta entidad es muy particular, caracterizándose por un retraso en el desarrollo neurológico, petequias, acrocianosis, diarrea crónica, regresión psicomotora, hipotonía y anomalías en la RM cerebral.

Deficiencia de 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA liasa, gen *HMGCL* (OMIM 246450)

Participa en la cetogénesis, con clínica muy similar a las deficiencias de la β -oxidación mitocondrial, pero los marcadores bioquímicos son específicos de esta entidad.

Deficiencia de 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA sintasa, gen *HMGCS2* (OMIM 605911)

Este enzima regula la formación de cuerpos cetónicos. Los pacientes presentan hipoglucemia

hipocetósica, encefalopatía y hepatomegalia, habitualmente desencadenadas por infecciones intercurrentes o ayuno prolongado. No existen marcadores bioquímicos diferenciales, por lo que hay que recurrir a la biología molecular.

Mioglobinuria recurrente, gen *LPIN 1* (OMIM 268200)

Es un enzima clave en la biosíntesis de triglicéridos y fosfolípidos de membrana. Se caracteriza por episodios recurrentes de mioglobinuria y rabdomiolisis de inicio infantil, alrededor de los 5 años, aunque la edad del primer episodio puede variar entre los 15 meses y los 7 años. Durante los episodios se observa un aumento de CPK.

Lipasa de triglicéridos en tejido adiposo (ATGL), gen *PNPLA2* (OMIM 610717)

Enfermedad por acúmulo de lípidos neutros con miopatía. Inicialmente los pacientes presentan retraso motor y debilidad muscular en relación con el deporte. En la segunda década de la vida los síntomas empiezan a ser más evidentes. Pueden presentar diabetes, esteatosis hepática, hipertrigliceridemia, aumento de CPK y sordera neurosensorial.

Deficiencia del complejo I de la cadena respiratoria mitocondrial, gen *ACAD 9* (OMIM 611126)

Es un factor de ensamblaje del complejo I. Previamente se le había atribuido una función en la β -oxidación mitocondrial. Los pacientes presentan cardiomiopatía hipertrófica, debilidad muscular, síndrome de Reye y deficiencia de complejo I.

Miopatía por deficiencia de mioadenilato deaminasa, gen *AMPD1* (OMIM 615511)

Enzima implicado en el metabolismo de las purinas, cuya deficiencia cursa con dolor muscular tras el ejercicio, rabdomiolisis, incremento de CPK e hipotonía.

Deficiencias primarias de coenzima Q10

El fenotipo es variable: encefalomiopatía, convulsiones, ataxia o encefalopatía multisistémica, cardiomiopatía y fallo renal. También se ha descrito una forma miopática aislada con rabdomiolisis. En algunos casos el perfil de ácidos orgánicos en orina puede ser similar al de una deficiencia de MAD.

TRATAMIENTO

Las medidas terapéuticas para el manejo clínico de estas enfermedades son **dietéticas y farmacológicas. En el presente protocolo se plantea el tratamiento en tres situaciones posibles:** en situación estable, en situación de estrés (prevención de descompensación) y en caso de descompensación (tratamiento hospitalario).

Tratamiento en situación estable

Tratamiento dietético

La base del tratamiento dietético consistirá en **prevenir los periodos de ayuno y en restringir el aporte graso con un incremento de los carbohidratos**, ofertando suficientes AG esenciales y manteniendo un aporte calórico adecuado e ininterrumpido⁽⁸⁾. Se deben asegurar las calorías suficientes durante los periodos de estrés metabólico, para no requerir en lo posible el uso de AG como fuente energética.

Durante los **periodos de ayuno**, se deben usar hidratos de carbono de absorción lenta con el fin de mantener la normoglucemia⁽³⁾.

- Se aconsejan comidas frecuentes durante el día, que aseguren un aporte constante de glucosa. El tiempo óptimo entre comidas no está bien establecido y puede variar de forma individual, dependiendo de la edad, el peso, el crecimiento y la deficiencia enzimática.
- Para niños menores de 1 año de edad, las comidas deben ser cada 3-4 horas.
- Para niños mayores de esta edad, las comidas pueden ser cada 4-5 horas.
- Los periodos de ayuno quedan especificados en la *Tabla 5*⁽⁹⁾.
- Es aconsejable realizar una comida a medianoche. Se puede usar almidón de maíz crudo (maicena) a partir de los 8 meses de edad⁽¹⁰⁾. Se comienza con 1,0-1,5 g/kg y puede ser incrementada gradualmente hasta 1,75-2 g/kg a los 2 años de edad. En caso de no usar maicena, se puede recurrir a la ingestión de otros hidratos de carbono complejos.
- En casos graves, sobre todo con afectación cardiaca o dificultad para la alimentación, se debe plantear la nutrición enteral a débito continuo nocturna a través de sonda nasogástrica o gastrostomía.
- No omitir nunca el desayuno.

TABLA 5. Periodos de ayuno en situación metabólica estable.

Edad	Horas de ayuno nocturno
Neonatos	3
<6 meses	4
6-12 meses	6-8
>1 año	8-10

El tratamiento dietético se completa con una restricción del aporte graso y un incremento de los carbohidratos⁽¹¹⁾ (Tablas 6 y 7). No existe consenso en el porcentaje de la restricción graso y si es necesaria en todas las variantes. En general, debe ser del 30% o menos de la energía total y de una forma esquemática se basará en:

1. **Medidas dietéticas en las deficiencias de cadena larga (CPT1, CPT2, CACT, VLCAD, LCHAD/MTP).**

Restricción de triglicéridos de cadena larga (LCT) al 10% de la energía total. Restricciones inferiores a esta cifra comportan un alto riesgo de deficiencia de AG esenciales. Cifras superiores aumentan los metabolitos, potencialmente tóxicos.

Suplementación con triglicéridos de cadena media (MCT) (octanoato y decanoato) al 10-20% de la energía total, ya que de esta forma se consigue disminuir la oxidación de los AG de cadena larga, previniendo la acumulación de metabolitos tóxicos, de lactato y de acilcarnitinas. Por otro lado, no requieren del sistema de la carnitina para entrar en la mitocondria. La cantidad mínima a administrar es del 10% de las calorías, ya que cantidades inferiores no logran disminuir significativamente los metabolitos anómalos⁽¹²⁾. Esta suplementación se puede realizar:

- De forma pura: en el primer año de vida 2-3 g/kg/día; en los mayores de 1 año 1-1,25 g/kg/día.
- Mediante preparados comerciales completos (Monogen, SHS), debiéndose suplementar con aceites vegetales como el de soja.
- Modulares (Basic-f de Milupa –no disponible en España–, mezcla libre de grasa de Nutricia y ProViMin de Ross) que son preparados prácticamente exentos de grasa, a los que hay que añadir las grasas (MCT y LCT).

Se ha sugerido la suplementación con aceite de AG de cadena impar, en concreto de triheptanoína, que es un triglicérido de heptanoato.

TABLA 6. Alimentos en los trastornos de la β -oxidación de ácidos grasos de cadena larga y muy larga.

	Alimentos recomendados	Alimentos limitados o con moderación	Alimentos desaconsejados
Lácteos	Leche y yogur desnatados. Quesos menor a un 20% de grasa. Requesón. Queso fresco (tipo Burgos o Villalón). Derivados lácteos hechos con leche desnatada	Quesos entre 20-30% de grasa. Natillas sin huevo. Flan de vainilla. Helados lácteos	Leche entera. Derivados lácteos de leche entera (nata, cremas). Quesos duros o mayor a un 30% de grasa
Cereales	Pan, pasta italiana, arroz, harinas de cereales, gofio, cereales, krispis, frostis, sémola de trigo, tapioca. Integrales y galletas integrales (mayores de 4 años de edad)	Pasta italiana con huevo. Pizza, canelones, lasaña. Pan de baguette. Soja en grano	Bollería y pastelería (magdalena, croissant, ensaimadas, bollos, hojaldres, bizcochos, pasteles, torrijas, buñuelos,...), galletas, ganchitos
Frutas	Todas	Aguacate, aceitunas	
Verduras y hortalizas	Todas		Patatas chips
Legumbres	Todas		.../...

TABLA 6. (Continuación) Alimentos en los trastornos de la β -oxidación de ácidos grasos de cadena larga y muy larga.

	Alimentos recomendados	Alimentos limitados o con moderación	Alimentos desaconsejados
Carnes y aves	Pollo y pavo sin piel. Conejo, ternera. Codorniz, perdiz. Caballo	Jamón serrano sin tocino. Jamón cocido (no de York) o lacón. Salchichas de pollo o ternera. Caza. Vaca, buey, cerdo, cordero y cabrito bien limpio de grasa. Fiambre de pavo o pollo (90% sin grasa)	Embutidos (salami, mortadela, salchichón, chorizo, butifarra, sobrasada...). Hamburguesas comerciales. Salchichas, morcillas. Paté. Vísceras (riñones, callos, mollejas, sesos, hígado...). Pato, ganso, gallina. Vaca, buey, cordero, cerdo y cabrito con grasa
Pescados y mariscos	Blanco (merluza, lenguado, gallo, mero, bacalao, emperador, dorada, salmonete, rape, pescadilla, trucha...). Mariscos (almejas, cangrejo, calamares, sepia, caracoles, cigalas, congrio, gambas, langosta, langostino, mejillones, ostras, pulpos)	Azul (bonito, atún, caballa, salmón, boquerón, sardina, chicharro...). Marisco (anchoas)	Pescado azul en conserva. Huevas de pescado. Caviar. Marisco (anguilas)
Azúcares	Azúcar, miel, caramelos de azúcar, mermeladas, frutas en almíbar, sorbetes, polos, compota, dulce de membrillo, gomas de frutas, repostería casera realizada con leche desnatada	Cacao en polvo con azúcar e instantáneo	Pastelería y bollería industrial. Chocolate. Dulces navideños. Postres que contengan leche entera, huevo, nata o mantequilla. Cacao en polvo sin azúcar a la taza
Huevos	Clara de huevo	Huevo entero	
Aceites y grasas	Ketchup	Aceite de oliva, girasol, maíz, soja (conociendo con exactitud la cantidad que le está permitida). Mostaza. Bechamel. Salsa de tomate en conserva	Mantequilla, manteca, margarina, panceta, sebo, tocino, bacón, aceite de palma y coco. Mayonesa
Bebidas	Agua mineral, zumos de frutas, infusiones, bebidas refrescantes		
Frutos secos	Castañas, dátiles		Coco. Cacahuets, almendras, avellanas, nueces, pistacho. Pipas de girasol
Varios		Croquetas caseras (con la cantidad permitida de aceite)	Alimentos precocinados que precisan fritura (empanadillas, carne o pescado empanado, croquetas...). Churros. Palomitas de maíz
Forma de preparación de los alimentos	Cocidos, asados en su jugo al horno. Crudos. En papillote. A la plancha. Cocido o asado en microondas	Estofados (controlar la cantidad de aceite permitida)	Empanados, fritos, rebozados

TABLA 7. Tratamiento de mantenimiento de los trastornos de la oxidación de los ácidos grasos.

Enfermedad	Dieta y medidas preventivas ¹	Fármacos
CTD	Normal, evitar catabolismo. Régimen de emergencia	L-carnitina 100-400 mg/kg/día
CPT1	Normal, en casos severos MCT. Régimen de emergencia	–
CACT	Dieta estricta: lípidos 25-30% del VCT; LCT <10%; MCT 15-20%; AGE 4%. Mantener toma (s) nocturna (s). Almidón de maíz en >1a. Régimen de emergencia. Suplementos antes del ejercicio	No suplementos de carnitina de forma rutinaria. En caso de hipocarnitinemia se puede utilizar a dosis bajas, 12-15 mg/kg/día oral, ajustar según niveles de carnitina y retirar en las descompensaciones
CPT2 VLCAD	<i>Fenotipo grave</i> ² : dieta estricta: lípidos 25-30% del VCT; LCT < 10%; MCT 15-20 %; AGE 4%. Mantener toma (s) nocturna (s). Almidón de maíz en >1a. Régimen de emergencia. Suplementos antes del ejercicio <i>Asintomáticos en el momento del cribado</i> : dieta restringida en LCT. Mitad de los aportes de grasa con fórmula a base de MCT y la mitad en forma de lactancia materna. Resto de recomendaciones igual que en las formas graves <i>Fenotipo miopático</i> ³ : dieta hipograsa o normal; régimen de emergencia. Suplementos antes del ejercicio. Normal tolerancia al ayuno nocturno, evitar ayunos prolongados	
TFP LCHAD LKAT	Dieta estricta: lípidos 25-30% del VCT; LCT <10%; MCT 15-20 %; AGE 4%. Valorar DHA para prevenir retinopatía. Mantener toma (s) nocturna (s). Almidón de maíz en > 1a. Régimen de emergencia. Profilaxis antes del ejercicio	
MCAD	Dieta normal exenta en MCT y aceite de coco. Mantener toma nocturna, los 2 primeros años. Valorar almidón de maíz en mayores de un año. Régimen de emergencia	En caso de hipocarnitinemia, carnitina a 25-50 mg/kg/día
SCAD	Dieta normal	Si encefalopatía: riboflavina, carnitina, CoQ, antioxidantes
SCHAD	Dieta normal	Glucagón, diazóxido, somatostatina
MAD	Hipograsa y algo restringida en proteínas. Mantener toma (s) nocturna (s). Almidón de maíz en >1a. Régimen de emergencia. Suplementos antes del ejercicio	Riboflavina 100-300 mg/día. Carnitina CoQ10 en las formas graves
MAD, MAD-like Riboflavin sensible	Dieta normal, tomas regulares	Riboflavina 100-300 mg/día

¹En todos los casos, salvo SCAD y SCHAD los pacientes deben tener un régimen de emergencia actualizado para utilizar en caso de infecciones y suplementos antes del ejercicio físico intenso. ²Fenotipo severo: los que fueron diagnosticados por presentar síntomas antes de la era del cribado neonatal, los que han presentado sintomatología en el periodo neonatal antes de recibir los resultados del cribado y los que estando asintomáticos al diagnóstico por cribado presentan síntomas en cualquier momento de la evolución. ³Fenotipo miopático: debut tardío con síntomas miopáticos exclusivamente.

Este triglicérido fomenta la anaplerosis de ahí su beneficio. Se han conseguido muy buenos resultados en cuanto a la afectación muscular y cardiaca en VLCAD, disminuyendo el tiempo de hospitalización de las crisis, el número de hipoglucemias así como de rabdomiolisis con el ejercicio^(13,14). No obstante, se necesitan más estudios para su empleo en otras entidades^(15,16). Total MCT + LCT = 20-30% de la energía total. El aporte de los AG esenciales linoleico (C18:2n-6) y linolénico (C18:3n-3) debe ser, respectivamente, 3-4% y 0,5-1% del total calórico, con una relación 5/1-10/1, para evitar el riesgo de deficiencia de AG esenciales. Se sugiere el aceite de soja debido a su elevada cantidad de ácido linoleico y suficiente de α -linolénico (para no incrementar demasiado el aporte de otros AG de cadena larga no esenciales) y una proporción de linoleico/linolénico adecuada. Otros aceites que se pueden usar con el mismo fin son los de nuez, canola, linaza y cártamo⁽¹⁰⁾.

En pacientes con trastornos del complejo MTP incluyendo LCHAD se aconseja el aporte de DHA (DHA-Basic de Casen-Fleet) a dosis de 65 mg/día en niños con peso inferior a 20 kg y de 130 mg/día con peso superior a 20 kg⁽⁹⁾. Otros grupos no aconsejan su uso rutinario, aunque añaden aceite de nuez a la dieta⁽¹⁷⁾.

Los pacientes con dolor o debilidad muscular inducidos por el ejercicio se benefician del aporte de MCT (o carbohidratos) 20 minutos antes de la realización del mismo a dosis de 0,25-0,5 g MCT/kg⁽⁹⁾. Deben realizar periodos de descanso y rehidratación si los entrenamientos son largos.

2. Medidas dietéticas en deficiencias de cadena media y corta.

Con respecto a las deficiencias de cadena media y corta en la actualidad no se aconsejan modificaciones dietéticas (excepto durante las agudizaciones), debiéndose mantener comidas regulares y evitando ayunos prolongados sobre todo en los primeros 6 meses de vida.

El MCT **está contraindicado en los trastornos de cadena media y corta y en la deficiencia múltiple de deshidrogenasas (MAD)**, pudiéndose usar dietas modulares sin MCT, teniendo mucho cuidado de no ingerir AG de cadena media en la dieta habitual, aceite de coco o alimentos pro-

cesados que lo contengan y fórmulas infantiles, suplementadas con MCT.

Tratamiento farmacológico

Al igual que las recomendaciones dietéticas, el tratamiento farmacológico debe ser específico para cada enfermedad e individualizado en cada paciente en función de la gravedad del defecto enzimático (Tabla 7).

Carnitina

Muy eficaz e indispensable en el déficit del transportador de carnitina. En estos casos la dosis es elevada, entre 100-400 mg/kg/día, vía oral, repartida en 3-4 tomas. El objetivo es tener valores de carnitina superiores a 20 μ mol/L aunque no siempre se consigue⁽¹⁸⁾.

En los pacientes con MCAD se puede usar durante la fase aguda de la enfermedad a dosis de 50-100 mg/kg/día. También se puede utilizar como tratamiento de mantenimiento en los casos que presenten hipocarnitinemia a dosis de 25-50 mg/kg/día en dos dosis, individualizando en función de los niveles⁽¹⁹⁾.

En los defectos de la oxidación de los AG de cadena larga (VLCAD, LCHAD/MTP) y del ciclo de la carnitina (CPT2, CACT) su uso está muy discutido y en general no se recomienda⁽²⁰⁾. No obstante, en la práctica clínica hay gran variabilidad, reflejo de la controversia existente en la literatura y de la falta de guías basadas en la evidencia. Según las últimas recomendaciones basadas en la opinión de expertos⁽⁹⁾, la suplementación con carnitina tendría que considerarse con precaución, sobre todo en el LCHAD/MTP, debiendo evitarse su uso intravenoso en las descompensaciones relacionado por el aumento de producción de acilcarnitinas potencialmente tóxicas. Respecto al tratamiento de mantenimiento afirman que no hay evidencia científica de que su uso sea beneficioso. Sin embargo otros autores opinan que es útil para evitar el acúmulo de acil-CoAs y mantener el *pool* intramitocondrial de CoA⁽²¹⁾. Se podría utilizar como tratamiento de mantenimiento en dosis bajas de 12-15 mg/kg/día en casos con hipocarnitinemia y retirar en las descompensaciones. En la deficiencia de MAD se utiliza junto a la riboflavina⁽²²⁾. En este momento no hay ensayos clínicos en marcha sobre utilización de la carnitina en estos trastornos.

Riboflavina

Indicada en pacientes con deficiencia de MAD a dosis de 100-300 mg/día repartida en 4 dosis. En general son sensibles a la riboflavina las formas de debut tardío y las MAD-like debidas a alteraciones en el metabolismo de la riboflavina^(20,24). Se ha sugerido, asimismo, en la deficiencia de SCAD aunque sus efectos positivos no parecen ser tan favorables.

Polivitamínico

Se debe suplementar con un complejo polivitamínico y mineral que contenga todas las vitaminas liposolubles (A, D, E, K) por el riesgo de deficiencia tras el tratamiento dietético aunque algunos grupos solo lo recomiendan en deficiencias documentadas⁽⁹⁾. Probablemente lo mejor sea individualizar y administrarlo en aquellos pacientes que requieran una dieta estricta, muy restringida en LCT.

Bezafibrato

Los fibratos, utilizados habitualmente como hipolipemiantes, son agonistas del PPAR α y PPAR (peroxisome proliferator-activated receptor), un factor de transcripción nuclear que activa la expresión de los enzimas de la β -oxidación. Los resultados esperanzadores obtenidos en fibroblastos de pacientes con diferentes defectos en la oxidación de los AG23 han sido discordantes cuando se han trasladado a la clínica en pacientes adultos con déficit de CPT2 y VLCAD⁽²⁴⁾. En pacientes pediátricos, solo se han utilizado en un niño de 2 años y 9 meses con déficit de MAD a dosis de 17-25 mg/kg/día con mejoría clínica y analítica y en otro con déficit de CACT a la misma dosis, en el que no se obtuvo respuesta^(25,26).

D,L-3-hidroxibutirato

Se han utilizado los cuerpos cetónicos en casos con deficiencia de MAD como fuente de acetyl-CoA, no solo para obtener energía, sino también para la síntesis de mielina y otros componentes del SNC. El beta-hidroxibutirato de sodio a 600-900 mg/kg/día repartido en 4 dosis por vía enteral se ha utilizado en déficits de MAD graves, consiguiéndose una mejoría clínica, bioquímica y en la resonancia magnética cerebral. No se han comunicado efectos adversos aunque su potencial eficacia no ha sido aún comprobada en otros trastornos de la oxidación de los AG⁽²⁷⁾.

Otras medidas

Se ha recomendado la administración de coenzima Q10 (ubiquinona) cuando se sospeche la existencia de una afectación mitocondrial secundaria concomitante, sobre todo en la deficiencia de MAD junto a riboflavina y carnitina⁽²³⁾.

Se debe evitar el ácido valproico y los salicilatos y utilizar con precaución, si son necesarios, el ácido piválico y el paracetamol por consumir carnitina. También se debe evitar o administrar con precaución la adrenalina por su efecto lipolítico.

En pacientes con trastornos severos y/o con descompensaciones frecuentes se recomienda valorar la colocación de una vía central (port-a-cath®), para tener una vía de fácil acceso en caso de emergencia.

Tratamiento en situación de estrés: prevención de descompensación

Medidas domiciliarias en caso de infección intercurrente

En caso de enfermedades intercurrentes o situaciones que pudieran ocasionar ayuno, como fiebre, vómitos o rechazo de la alimentación, se debe aumentar en cantidad y frecuencia la ingesta de carbohidratos como frutas, mermeladas, pastas, arroz, pan, maicena o gofio⁽³⁾. Si la ingesta es escasa se pueden utilizar polímeros de glucosa en cantidad y concentración según la edad y el peso (Tablas 8 y 9). Habrá que administrar dichos alimentos tanto por el día como por la noche y deberán acudir al hospital en caso de rechazo de las tomas. Es muy importante mantener el MCT en los defectos de cadena larga. El paciente deberá disponer de un documento con información sobre su enfermedad, el régimen de emergencia, la necesidad de la atención preferente en urgencias y las recomendaciones a seguir en el hospital en caso de descompensación.

Intervención quirúrgica

Si el paciente requiere periodo de ayuno por cualquier intervención quirúrgica, incluidas extracciones dentales, se recomienda la administración intravenosa de suero glucosado al 10% antes, durante y después de la intervención hasta comprobar que tolera la alimentación^(3,19,20). Las cantidades de suero glucosado según edad están recogidas en la Tabla 10.

TABLA 8. Régimen de emergencia en los trastornos de la oxidación de los ácidos grasos de cadena larga (CPT1, CPT2, CACT, LCHAD/MTP, VLCAD).

1. Intentar seguir con su dieta habitual, aumentando el contenido en hidratos de carbono. Repartir el volumen total diario en tomas cada 2 o 3 horas
2. En caso de rechazo o no tolerancia de la opción previa y siempre que el paciente se encuentre con buen estado general administrar el siguiente preparado

Dextrinomaltoza (DTM) + triglicéridos de cadena media (MCT)

Edad (años)	DTM (g/100 ml)	MCT (ml/100 ml)	Kcal/ml	Volumen diario de agua*	Calorías/día
0-1	10	2	0,57	150-200 ml/kg	85-114/kg
1-2	15	2	0,77	100 ml/kg	77/kg
2-6	20	2	0,97	1.200-1.500 ml	1.165-1.455
6-10	20	2	0,97	1.500-2.000 ml	1.455-1.940
>10	25	2	1,17	2.000 ml	2.340

- El volumen diario se divide en 12 tomas que se dan cada dos horas durante el día o noche. Si la tolerancia es buena se puede dividir en 8 tomas y se le dan cada 3 horas.
- Si el niño lo prefiere el MCT se le puede dar como en su tratamiento de mantenimiento, lo importante es que tome su dosis diaria.
- En caso de buena evolución, tras las primeras horas ir introduciendo su dieta de forma progresiva y sin forzar.
- En caso de que no lo tome o lo vomite, acudir a urgencias llevando siempre los informes y productos especiales.

TABLA 9. Régimen de emergencia en los trastornos de la oxidación de los ácidos grasos de cadena media (MCAD) y déficit múltiple de deshidrogenasas (MAD).

1. Intentar seguir con su dieta habitual, aumentando el contenido en hidratos de carbono. Repartir el volumen total diario en tomas cada 2 o 3 horas
2. En caso de rechazo o no tolerancia de la opción previa y siempre que el paciente se encuentre con buen estado general administrar polímeros de glucosa

Dextrinomaltoza (DTM)

Edad (años)	DTM (g/100 ml)	Kcal/ml	Volumen diario*	Calorías/día
0-1	10	0,4	150-200 ml/kg	60-80/kg
1-2	15	0,6	100 ml/kg	60/kg
2-6	20	0,8	1.200-1.500 ml	960-1200
6-10	20	0,8	1.500-2.000 ml	1.200-1.600
>10	25	1	2.000 ml	2.000

- El volumen diario se divide en 12 tomas que se dan cada dos horas durante el día o noche. Si la tolerancia es buena se puede dividir en 8 tomas y se le dan cada 3 horas.
- En caso de buena evolución, tras las primeras horas ir introduciendo su dieta de forma progresiva y sin forzar.
- En caso de que no lo tome o lo vomite, acudir a urgencias llevando siempre los informes y productos especiales.

En lo referente a la anestesia se recomienda evitar el propofol y los relajantes musculares. El uso de midazolán, tiopental, fentanilo, sevoflurane y óxido nitroso se han utilizado con buenos resultados⁽²⁸⁾.

Ejercicio físico

En los defectos de la oxidación de los AG de cadena larga, antes de realizar ejercicio físico prolongado o más intenso del habitual se recomienda tomar unos 20 minutos antes, MCT a la dosis de

TABLA 10. Tratamiento de las descompensaciones de los trastornos de la oxidación de los ácidos grasos.

Enfermedad	Evitar catabolismo*	Fármacos
CTD	Glucosa i.v. o v.o. Mismas cantidades que en los trastornos de cadena larga	L-carnitina 100-400 mg/kg/d
CPT1	Glucosa i.v. o v.o.	No usar carnitina i.v.
CACT	<1 a: 10 mg/kg/min 1-3 a: 7-10 mg/kg/min	N-carbamilglutamato en hiperamoniemia 100-250 mg/kg/día.
CPT2	4-6 a: 6-7 mg/kg/min	D,L 3-hidroxi butirato en cardiomiopatía grave: 600-900 mg/kg/día v.o. en 4 dosis.
VLCAD	7-12 a: 5-6 mg/kg/min	Tratamiento de las arritmias
MTP LCHAD LKAT	Adolescentes: 4-5 mg/kg/min Adultos: 3-4 mg/kg/min Si es necesario usar insulina MCT oral	
MCAD	Glucosa i.v. o v.o. Mismas cantidades que en los trastornos de cadena larga. No MCT	Se puede utilizar carnitina oral a 50-100 mg/kg/día
SCAD	Glucosa en caso de hipoglucemia	
SCHAD	Glucosa i.v. o v.o.	Glucagón, diazóxido, somatostatina
MAD y MAD-like riboflavin sensible (defectos de síntesis y transportadores de riboflavina)	Glucosa i.v. o v.o. Mismas cantidades que en los trastornos de cadena larga. No MCT	D,L 3-hidroxi butirato v.o. en cardiomiopatía grave. Riboflavina 100-300 mg/día. Carnitina oral

*En cuanto el paciente lo permita se introducirá la alimentación vía oral, sonda nasogástrica o gastrostomía, fraccionada o continua según el caso.

0,5 g/kg del peso ideal para la talla, hidratos de carbono a 1 g/kg del peso ideal para la talla o una combinación de ambos a menor dosis⁽¹⁴⁾. Con ello se consigue una mayor producción de cuerpos cetónicos y menor producción de acilcarnitinas de cadena larga. En los pacientes con MCAD y MAD se da solamente un suplemento de hidratos de carbono.

Tratamiento hospitalario de descompensación

La principal medida terapéutica en la fase aguda es el aporte suficiente de glucosa oral y/o intravenosa para suplir el déficit energético y frenar la lipólisis y la producción de metabolitos tóxicos. En caso de hipoglucemia sintomática se administrará un bolo de glucosa al 10% (2 ml/kg) seguido de una perfusión de solución glucosada al 10% a 7-12 mg/kg/min, monitorizando la misma hasta estabilizar los niveles de glucemia alrededor de 110-120 mg/dl (5-6 mmol/L). Es preferible el uso de una vía central, pero esto se puede hacer una vez estabilizado el paciente. Posteriormente el ritmo de perfusión de glucosa dependerá de la edad y peso del paciente

(Tabla 10) y habrá que añadir los iones en función de cada caso. Si se precisa, se administrará insulina (0,05-0,1 U/kg/hora). Si la tolerancia es buena, también se pueden administrar soluciones de polímeros de glucosa al 10-20% a través de sonda nasogástrica junto a la perfusión de glucosa i.v. para conseguir mayor cantidad de calorías en la fase aguda, o al iniciar la alimentación oral en la fase subaguda. En pacientes con trastornos severos y/o con descompensaciones frecuentes se ha de valorar la colocación de un *port-a-cath*, para poseer una vía fácil de acceso en caso de emergencia⁽²⁹⁾. Concomitantemente es necesario asegurar una hidratación adecuada. Si existe acidosis metabólica con pH <7,20, se debe corregir con bicarbonato sódico i.v.

Inicialmente no es necesario tratar la hiperlactacidemia o la hiperamoniemia, si ambas son leves o moderadas. Si las cifras de amonio son superiores a 150 µmol/L se debe tratar con N-carbamilglutamato a 100 mg/kg vía oral la primera dosis y continuar con 100-250 mg/kg/día en 4 dosis hasta que se normalicen los valores de amonio. El N-carbamilglutamato

TABLA 11. Seguimiento en los trastornos de la oxidación de los ácidos grasos.

Enfermedad	Frecuencia	Clínica	Laboratorio ¹	Paraclínico
CTD	0-1 a/3 m 1-18 a/6-12 m	Somatometría. Actualización régimen de emergencia	Carnitina libre	Cardiológica anual
CPT1, CPT2, CACT, VLCAD, LCHAD/MTP y MAD	0-1 a/3 m 1-18 a/3-4 m	Somatometría. Encuesta dietética. Actualización régimen de emergencia	Bioquímica, CPK. Carnitina y acilcarnitinas. Vitaminas liposolubles PUFAs	Ecografía abdominal y cardiológica anual. En LCHAD/TMP oftalmológica y velocidad de conducción. Calibración de la dieta
MCAD	0-1 a/3 m 1-3 a/4 m 3-18 a/6-12 m	Somatometría. Encuesta dietética. Actualización régimen de emergencia	Bioquímica CPK. Carnitina	
SCAD2/SCHAD	Según clínica	Anamnesis y exploración	Según clínica	Según clínica

¹La frecuencia de la analítica dependerá de la clínica. ²En caso de encefalopatía seguir buscando otras posibles etiologías.

es un análogo del N-acetilglutamato, activador de la carbamilfosfato sintetasa y este activador está disminuido en estos pacientes debido a la inhibición de N-acetilglutamato sintetasa provocado por falta de acetil-CoA⁽³⁰⁾.

En los trastornos de la oxidación de los AG de cadena larga se desaconseja la utilización de carnitina IV durante las descompensaciones, por la posibilidad de producción de acilcarnitinas tóxicas que pueden provocar arritmias y muerte súbita^(9,20). Así pues, si el paciente recibía carnitina oral como tratamiento de mantenimiento se recomienda retirarla en las descompensaciones. En los trastornos de cadena media puede mantenerse.

Es muy importante mantener el tratamiento con MCT en tomas fraccionadas o incluso en nutrición enteral a débito continuo junto a la solución de polímeros de glucosa en los pacientes con defectos de la oxidación de los AG de cadena larga⁽²⁹⁾.

Por último, se tratarán los factores desencadenantes y los síntomas. En caso de disfunción hepática y coagulopatía se puede utilizar vitamina K.

El tratamiento inicialmente viene indicada por la remisión de la sintomatología, la normalización de la CPK y de las transaminasas y la reducción de las acilcarnitinas⁽⁹⁾. El objetivo a largo plazo es conseguir un crecimiento y desarrollo normal, el menor número de descompensaciones posibles y la ausencia de complicaciones a largo plazo. Todo ello unido a una buena calidad de vida en lo que a dieta y ejercicio se refiere.

En todas las revisiones se debe realizar una cuidadosa anamnesis y examen físico. Se deben valorar el peso, la talla, el perímetro craneal y el desarrollo psicomotor.

Es de capital importancia la revisión dietética y la actualización del régimen de emergencia en cada visita. Además se deben hacer calibraciones periódicas de la dieta sobre todo cuando se hayan realizado cambios en la misma, para asegurarse de que cumplen las recomendaciones y de que la ingesta de PUFAs, vitaminas y minerales son adecuados (*Tabla 11*).

De forma regular se deben medir la CPK, AST, ALT, carnitina libre plasmática y acilcarnitinas. Los niveles plasmáticos de carnitina libre pueden servir en pacientes no suplementados, indicando la cantidad de acilcarnitinas formadas por excreción en bilis y orina, con la consiguiente pérdida de carnitina libre⁽⁹⁾. Hay una clara reducción de las acilcarnitinas al inicio del tratamiento, siendo de ayuda

SEGUIMIENTO

El seguimiento debe hacerse en centros especializados (*Tabla 11*). La mejor monitorización del tratamiento es la evaluación clínica⁽¹⁷⁾. La efectivi-

para la evaluación de la eficacia del tratamiento. Sin embargo, su valor en la monitorización a largo plazo es dudoso, considerándose un buen control si sus niveles se encuentran entre el rango de normalidad y hasta 3 veces superior. Sin embargo, hay pacientes asintomáticos y con normalización de CPK, AST y ALT con niveles muy elevados de las mismas y viceversa⁽¹⁷⁾.

Los defectos de cadena larga pueden tener riesgo de deficiencia de AG esenciales y vitaminas liposolubles, por lo que deben monitorizarse sus niveles plasmáticos. Si es posible, es mejor realizar el perfil de AG eritrocitarios ya que refleja mejor el estatus nutricional a largo plazo que los niveles plasmáticos⁽¹⁷⁾. Puede existir deficiencia bioquímica sin manifestaciones clínicas.

Los pacientes con deficiencias de cadena larga, MAD y CTD precisan de estudio cardiológico anual (ECG –monitorización de 24 horas en CTD– y ecocardiograma)⁽¹⁷⁾.

También es conveniente realizar ecografía abdominal una vez al año para valorar si hay esteatosis hepática.

En los pacientes con trastornos del complejo MTP incluyendo LCHAD debe realizarse una exploración oftalmológica anual para evaluación de signos de retinopatía o control de la misma, si la tuviera. Según el estadio de la afectación ocular se podría plantear electrorretinografía y potenciales evocados visuales⁽¹⁷⁾.

Asimismo, en los pacientes con trastornos del complejo MTP incluyendo LCHAD debe realizarse una evaluación anual de la velocidad de conducción nerviosa para estudio de neuropatía⁽⁹⁾.

Los pacientes con SCAD no precisan monitorización⁽¹⁷⁾, pero si el niño tiene una encefalopatía se recomienda proseguir con los estudios etiológicos, ya que hay dudas de si el SCAD es solo un fenotipo bioquímico.

CAMBIOS EN LA HISTORIA NATURAL TRAS LA INTRODUCCIÓN DEL DIAGNÓSTICO PRECOZ NEONATAL

A nivel mundial, la experiencia en cribado neonatal de los defectos de la β -oxidación mitocondrial es de unos 15 años. Son 13 las entidades que podemos detectar por un perfil alterado de

acilcarnitinas en sangre mediante espectrometría de masas en tándem (*Tabla 3*). No todas ellas están recomendadas para su inclusión en los programas de cribado neonatal, y las recomendaciones varían según los países. En España en el momento actual solo se recomienda la detección de la deficiencia de MCAD y de LCHAD.

Con la implementación del cribado neonatal la historia natural de estas enfermedades ha cambiado significativamente. La incidencia global es de 1/9.000 aunque es variable según los cribados que se efectúan y los países/regiones^(31,32). Las enfermedades más frecuentemente detectadas son las deficiencias de MCAD y de VLCAD. El cribado ha supuesto una reducción significativa de la morbilidad y mortalidad de estas enfermedades; muchos al diagnóstico están asintomáticos y se identifican formas más moderadas que puede que no desarrollen síntomas clínicos a lo largo de su vida. Frente a ello hay algunas formas, como la de deficiencia de MTP de comienzo neonatal, que a pesar de su diagnóstico precoz se asocia a una elevada mortalidad.

SITUACIÓN ACTUAL DE CADA ENTIDAD Y ACTITUD ANTE SU DETECCIÓN

Deficiencia de MCAD

Presenta una prevalencia de 1/11.945 recién nacidos en la Península Ibérica⁽³¹⁾. Los marcadores más útiles para el cribado de esta entidad son la acilcarnitina C8, los ratios C8/C2 y C8/C10 y C6. También se elevan generalmente C10:1 y C10. Los homocigotos para la mutación común c.985A>G (*Tabla 4*) tienen generalmente estos marcadores más elevados y más riesgo de desarrollar sintomatología clínica, pero no hay una clara relación fenotipo-genotipo, pues también se han detectado casos asintomáticos tardíos en pacientes con esta mutación en homocigosis⁽³³⁾.

Es frecuente observar por cribado fenotipos moderados, que permanecen asintomáticos con el tratamiento de base. Se han detectado algunos casos en madres asintomáticas a través de la carnitina libre (CO) disminuida del cribado de su hijo.

Tras su diagnóstico se debe instaurar tratamiento dietético simple sin modificaciones dietéticas en situación estable, tan solo evitando el ayuno prolongado y, aunque no hay pleno consenso, suple-

mento con carnitina (20-50 mg/kg/día en 3-4 tomas) si presentan niveles de carnitina libre $<12 \mu\text{M}$ ⁽³⁴⁾. Ante situaciones de estrés metabólico (procesos febriles, quirúrgicos...) se debe asegurar un alto aporte de carbohidratos.

Se ha objetivado una reducción del 75% o más de descompensaciones metabólicas severas y/o muerte en los pacientes detectados por cribado neonatal⁽³⁵⁾.

Deficiencia de VLCAD

Es el más común de los defectos de la β -oxidación de los ácidos grasos de cadena larga detectados por cribado: 1/30.000 en EE.UU., aunque en otros centros es menos frecuente. En la Comunidad de Madrid la prevalencia al nacimiento es mayor que en las otras comunidades de España, pues es de 1:38.945.

El marcador primario es la acilcarnitina C14:1. Los marcadores secundarios más importantes para el cribado de esta entidad son los ratios C14:1/C2 y C14:1/C16:0. Los niveles aumentados de acilcarnitinas de cadena larga pueden normalizarse a partir del cuarto día, lo que restaría sensibilidad a cualquier prueba de detección basada en estas determinaciones. En consecuencia, muchos programas de cribado optan por enviar directamente a confirmación diagnóstica a todos los niños con valores elevados de acilcarnitinas de cadena larga en su primera muestra de sangre seca⁽³⁶⁾.

Al igual que en la deficiencia de MCAD, la mayoría están asintomáticos en el momento de la detección y muchos permanecen asintomáticos con medidas preventivas. No obstante, entre un 10 y un 20% presentan episodios de rabdomiolisis, generalmente a partir de los 3 años⁽³⁷⁾. En estos pacientes está indicado el tratamiento dietético (Tabla 7). Si están asintomáticos deben darse suplementos de MCT en situaciones de estrés o ante ejercicio intenso.

Deficiencia de LCHAD/MTP

La incidencia global se estima en 1/120.000. Se detecta por cribado mediante el aumento de la acilcarnitina C16-OH que es el biomarcador primario. Los marcadores secundarios más importantes son C16OH/C16, C18OH/C18, C18OH, C18:1-OH. También se elevan generalmente C16:1-OH, C14:1, C14-OH. Es interesante destacar que en ocasiones esta deficiencia puede asociarse a hiperfenilalaninemia transitoria⁽³⁸⁾.

Algunos de ellos pueden presentar fenotipos moderados con elevación de CPK, cardiomiopatía e hipoglucemia. En general, los fenotipos más severos se asocian a deficiencia de MTP, se manifiestan precozmente (incluso antes del cribado) y son a menudo letales.

Son importantes los antecedentes obstétricos. Así, si la madre desarrolló hígado graso agudo o síndrome de HELLP durante el embarazo implica un mayor riesgo de que tenga un hijo con deficiencia de LCHAD/MTP.

El tratamiento precoz reduce su morbimortalidad⁽³⁹⁾. A pesar del tratamiento, un 30% desarrollan retinopatía pigmentaria progresiva. Pueden también desarrollar neuropatía periférica, aunque con más frecuencia en la deficiencia de MTP.

Deficiencia de CPT1, CPT2 y CACT

Hasta el momento en España se han detectado muy pocos casos. Mediante el cribado no se puede diferenciar CPT2 de CACT, ya que en ambos casos el marcador primario es el aumento de la acilcarnitina C16. Pero estas dos entidades se diferencian perfectamente de la deficiencia de CPT1, la cual se detecta por un aumento de la carnitina libre (CO). Se han diagnosticado niños asintomáticos con deficiencia de CPT1 y CPT2 y permanecen asintomáticos en el seguimiento, aunque algunos pueden presentar hipoglucemia hipocetósica y cardiomiopatía. Puede haber muerte súbita y la deficiencia severa de CPT2 es letal. No obstante, son muy pocos los casos publicados para extraer conclusiones pues su incidencia es muy baja⁽⁴⁰⁾. El tratamiento incluye prevenir el ayuno prolongado, dar alto aporte de triglicéridos de cadena media y carnitina en déficit de CPT2 y CACT.

Deficiencia de CTD

La prevalencia al nacimiento en España está en torno a los 1:79.500⁽⁴¹⁾. Generalmente los pacientes están asintomáticos al diagnóstico y se plantea si todos los neonatos con defecto del transportador de carnitina detectado por cribado necesitarían tratamiento, pero la administración de carnitina oral de 50-400 mg/kg/día (inicial a 150 mg/kg/día) en tres dosis diarias⁽¹⁸⁾ no es un tratamiento dificultoso e impide por completo la potencial morbilidad, aconsejándose mantener un nivel superior a 20 μM de carnitina libre en plasma.

A través del cribado neonatal con la detección de una disminución de la CO, se ha comprobado que no es tan infrecuente detectar adultos asintomáticos con esta entidad. Así, se han diagnosticado varias madres a través de los niveles bajos de carnitina de sus hijos en el cribado, sin que ellos estén afectados.

Es necesario mantener las medidas domiciliarias en caso de infecciones y en caso de cirugía para prevenir descompensaciones⁽¹⁸⁾.

Deficiencia de MAD

El número de pacientes identificados ha ido en aumento gracias al cribado ampliado (7 casos publicados en la Península Ibérica, 1/311.000)⁽³¹⁾. Estos pacientes suelen presentar un aumento generalizado del perfil de acilcarnitinas. El diagnóstico diferencial de la deficiencia de MAD se ha ampliado actualmente a 8 genes, incluyendo los defectos de síntesis y de transporte de riboflavina (*Tablas 2 y 3*) y algunas son formas neonatales severas, otras responden a la riboflavina y otras cursan con síndromes específicos, como Brown-Vialetto-Van Laere o síndrome de Fazio-Londe. Se precisan más estudios a largo plazo para determinar la eficacia de cribado en la evolución de este trastorno de origen múltiple.

Deficiencia de SCAD

Su historia natural ha supuesto un gran cambio con el cribado ampliado, pues previo a este era considerada una entidad potencialmente amenazadora para la vida. Sin embargo, los pacientes diagnosticados de SCAD por cribado, con la detección de un incremento de la acilcarnitina C4, permanecen casi todos asintomáticos, en algunos casos incluso a pesar de haberse confirmado una deficiencia enzimática severa. Por ello, existe una gran controversia acerca de si el déficit de SCAD es meramente un fenotipo bioquímico sin correlación clínica. De ahí que fuese excluida de muchos programas de cribado⁽³⁷⁾.

Deficiencia de dienoil-CoA reductasa (DECR1)

Esta entidad fue descrita hace muchos años, y aunque se encontró una deficiencia de este enzima, nunca se encontró la alteración molecular correspondiente a este gen. Recientemente⁽⁴²⁾ se ha descrito que la causa primaria de esta entidad

reside en una deficiencia de NAD kinasa mitocondrial que afecta, no solo a DECR1, sino también al metabolismo de la lisina y a varios procesos mitocondriales. El cribado neonatal es posible a través de la detección elevada de la acilcarnitina C10:2, pero por el momento no estaría recomendada su inclusión en los programas de cribado, ya que no se ha demostrado todavía si existe un tratamiento eficaz. Por tanto, su detección será un hallazgo casual.

AGRADECIMIENTOS

Nos gustaría reconocer nuestra deuda con los autores de las ediciones anteriores, Dres. Ribes A; Baldellou A; Martínez-Pardo M; Pineda M y Riudor E, base del presente protocolo.

RECURSOS WEB (ACCESO 12-7-17)

- **British Inherited Metabolic Disease Group:**
 - MCADD.... Protocolos de tratamiento http://www.bimdg.org.uk/store/enbs//MCADD-Parents-Info-sheets-April_2015_263953_12052015.pdf
 - MCADD.... Protocolo de emergencia http://www.bimdg.org.uk/store/guidelines/ER-MCADD-v5_232766_05042017.pdf
 - Deficiencia de transportador de carnitina http://www.bimdg.org.uk/store/guidelines/ER-CTD-v4_376453_09092016.pdf
 - Defectos de β -oxidación de AG de cadena larga http://www.bimdg.org.uk/store/guidelines/ER-LCFAO-v5_727151_05042017.pdf
- **OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man):**
 - LCHAD <http://www.omim.org/entry/609016>
 - MCAD <http://www.omim.org/entry/607008>
- **GeneReviews**
 - VLCAD <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK6816/>
 - MCAD <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1424/>
- **Información para padres. Guía metabólica:**
 - MCAD <https://www.guiametabolica.org/ecm/defectos-v-oxidacion/info/deficiencia-acil-coa-deshidrogenasa-cadena-media-mcad>

– LCHAD
<https://www.guiametabolica.org/ecm/defectos-v-oxidacion/info/como-diagnostica-trata-defecto-v-oxidacion>

• **Grupo de apoyo familiar:**

– <https://www.fodsupport.org/>

BIBLIOGRAFÍA

- Bennett MJ. Pathophysiology of fatty acid oxidation disorders. *J Inherit Metab Dis.* 2010; 33: 533-7.
- Li C, Chen P, Palladino A, Narayan S, Russell LK, Sayed S, et al. Mechanism of hyperinsulinism in short-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency involves activation of glutamate dehydrogenase. *J Biol Chem.* 2010; 285: 31806-18.
- Peña Quintana L, Sanjurjo Crespo P. Alteraciones de la Beta-oxidación y del sistema carnitina. En: Sanjurjo P, Baldellou A, editores. *Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas.* 4ª ed. Madrid: Ergon; 2014. p. 599-625.
- Bonnet D, Martin D, De Lonlay P, Villain E, Jouvét P, Rabier D, et al. Arrhythmias and conduction defects as presenting symptoms of fatty acid oxidation disorders in children. *Circulation.* 1999; 100: 2248-53.
- Van A del BA, Tarnopolsky MA. Metabolic myopathies: update. *J Clin Neuromuscul Dis.* 2009; 10: 97-121.
- Laforet P, Vianey-Saban C. Disorders of muscle lipid metabolism: diagnostic and therapeutic challenges. *Neuromuscul Disord.* 2010; 20: 693-700.
- Wanders RJA, Ruiten JPN, Ijlst L, Waterham HR, Houten SM. The enzymology of mitochondrial fatty acid beta-oxidation and its application to follow-up analysis of positive neonatal screening. *J Inherit Metab Dis.* 2010; 33: 479-94.
- Ruiz M, Sánchez -Valverde Visus F, Dalmau J. EIM de las grasas. En: Ruiz M, Sánchez-Valverde Visus F, Dalmau J, editores. *Tratamiento nutricional de los errores innatos del metabolismo.* Madrid: Ergon; 2004. p. 55-62.
- Spiekerkoetter U, Lindner M, Santer R, et al. Treatment recommendations in long-chain fatty acid oxidation defects: consensus from a workshop. *J Inherit Metab Dis.* 2009; 32: 498-505.
- Vockley J, Singh RH, Whiteman DA. Diagnosis and management of defects of mitochondrial beta-oxidation. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2002; 5: 601-9.
- Peña Quintana L, Ramos Varela JC, Cazenave Guier E, Cetera Depetris N. Dieta y trastornos de la beta-oxidación. En: Novartis Consumer Health, SA. *Manual de Recomendaciones nutricionales y dietéticas al alta hospitalaria en Pediatría.* Barcelona: Glosa; 2007. p. 249-56.
- Martínez-Quintana E, Peña-Quintana L, Artiles-Vizcaíno JA, Rodríguez-González F. Long-chain 3-hydroxyacyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency and cardiogenic shock. *Int J Cardiol.* 2009; 136: e1-2.
- Vockley J, Marsden D, McCracken E, DeWard S, Barone A, Hsu K, et al. Long-term major clinical outcomes in patients with long chain fatty acid oxidation disorders before and after transition to triheptanoin treatment-A retrospective chart review. *Mol Genet Metab.* 2015; 116: 53-60.
- Karall D, Mair G, Albrecht U, Niedermayr K, Karall T, Schobersberger W, et al. Sports in LCHAD Deficiency: Maximal Incremental and Endurance Exercise Tests in a 13-Year-Old Patient with Long-Chain 3-Hydroxy Acyl-CoA Dehydrogenase Deficiency. (LCHADD) and Heptanoate Treatment. *JIMD Rep.* 2014; 17: 7-12.
- Labarthe F. New therapeutic approaches in mitochondrial fatty acid oxidation disorders. *Arch Pediatr.* 2008; 15: 608-10.
- Vockley J, Marsden D, McCracken E, DeWard S, Barone A, Hsu K, et al. Long-term major clinical outcomes in patients with long chain fatty acid oxidation disorders before and after transition to triheptanoin treatment--A retrospective chart review. *Mol Genet Metab.* 2015; 116: 53-60.
- Lund AM, Skovby F, Vestergaard H, Christensen M, Christensen E. Clinical and biochemical monitoring of patients with fatty acid oxidation disorders. *J Inherit Metab Dis.* 2010; 33: 495-500.
- Magoulas PL, El-Hattab AW. Systemic primary carnitine deficiency: an overview of clinical manifestations, diagnosis, and management. *Orphanet J Rare Dis.* 2012; 7: 68-73.
- Feillet F, Ogier H, Cheillan D, Aquaviva C, Labarthe F, Baruteau J, et al.; SFEIM (Société française pour l'étude des erreurs innées du métabolisme). Medium-chain acyl-CoA-dehydrogenase (MCAD) deficiency: French consensus for neonatal screening, diagnosis, and management. *Arch Pediatr.* 2012; 19: 184-93.
- Spiekerkoetter U, Duran M. Mitochondrial fatty acid oxidation disorders. En: Blau N, Duran M, Gibson KM, Caro Dionisi-Vici, editores. *Physician's guide to the diagnosis, treatment and follow-up of inherited metabolic disorders.* Springer, Heidelberg; 2014. p. 247-64.
- Brivet M. Carnitina-acylcarnitine translocase deficiency. *Orphanet encyclopedia.* October 2004.
- Grünert S. Clinical and genetical heterogeneity of late-onset multiple acyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency. *Orphanet J Rare Dis.* 2014; 9: 117-24.

23. Djouadi F, Habarou F, Le Bachelier C, Ferdinandusse S, Schlemmer D, Benoist JF, et al. Mitochondrial trifunctional protein deficiency in human cultured fibroblasts effects of bezafibrate. *J Inherit Metab Dis*. 2016; 39: 47-58.
24. Ørngreen MC, Madsen KL, Preisler N, Andersen G, Vissing J, Laforêt P. Bezafibrate in skeletal muscle fatty acid oxidation disorders. *Neurology*. 2014; 82: 607-13.
25. Yamaguchi S, Li H, Purevsuren J, Yamada K, Furui M, Takahashi T, et al. Bezafibrate can be a new treatment option for mitochondrial fatty acid oxidation disorders: Evaluation by in vitro probe acylcarnitine assay. *Mol Genet Metab*. 2012; 107: 87-91.
26. Vatanavicharn N, Yamada K, Aoyama Y, Fukao T, Densupsoontorn N, Jirapinyo P, et al. Carnitine-acylcarnitine translocase deficiency: Two neonatal cases with common splicing mutation and in vitro bezafibrate response. *Brain Dev*. 2015; 37: 698-703.
27. Gautschi M, Weisstanner C, Slotboom J, Nava E, Zürcher T, Nuoffer JM. Highly efficient ketone body treatment in multiple acyl-CoA dehydrogenase deficiency-relatedleucodystrophy. *Pediatr Res*. 2015; 77(1-1): 91-8.
28. Kato K, Mizota T, Hirota K, Fukuda K. Successful perioperative management of a patient with primary systemic carnitine deficiency: a case report. *J Anesth*. 2013; 27: 141-2.
29. Vitoria I, Martín-Hernández E, Peña-Quintana L, Bueno M, Quijada-Fraile P, Dalmau J, et al. Carnitine-acylcarnitine translocase deficiency: experience with four cases in Spain and review of the literature. *JIMD Rep*. 2015; 20: 11-20.
30. Häberle J. Clinical and biochemical aspects of primary and secondary hyperammonemic disorders. *Arch Biochem Biophys*. 2013; 536: 101-8.
31. Rocha H, Castiñeiras D, Delgado C, Egea J, Yahyaoui R, González Y, et al. Birth Prevalence of Fatty Acid β -Oxidation Disorders in Iberia. *JIMD Rep*. 2014; 16: 89-94.
32. Lindner M, Hoffmann GF, Matern D. Newborn screening for disorders of fatty-acid oxidation: experience and recommendations from an expert meeting. *J Inherit Metab Dis*. 2010; 33: 521-6.
33. Gramer G, Haege G, Fang-Hoffmann J, Hoffmann GF, Bartram CR, Hinderhofer K, et al. Medium-Chain Acyl-CoA Dehydrogenase Deficiency: Evaluation of Genotype-Phenotype Correlation in Patients Detected by Newborn Screening. *JIMD Rep*. 2015; 23: 101-12.
34. Couce ML, Sánchez-Pintos P, Diogo L, Leão-Teles E, Martins E, Santos H, et al. Newborn screening for medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency: regional experience and high incidence of carnitine deficiency. *Orphanet J Rare Dis*. 2013; 8: 102.
35. Wilcken B, Haas M, Joy P, Wiley V, Bowling F, Carpenter K, et al. Expanded newborn screening: outcome in screened and unscreened patients at age 6 years. *Pediatrics* 2009; 124: e241-8.
36. Lund AM, Hougaard DM, Simonsen H, Andresen BS, Christensen M, Dunø M, et al. Biochemical screening of 504,049 newborns in Denmark, the Faroe Islands and Greenland--experience and development of a routine program for expanded newborn screening. *Mol Genet Metab*. 2012; 107: 281-93.
37. Wilcken B. Fatty acid oxidation disorders: outcome and long-term prognosis. *J Inherit Metab Dis*. 2010; 33: 501-6.
38. Sykut-Cegielska J, Gradowska W, Piekutowska-Abramczuk D, Andresen BS, Olsen RK, et al. Urgent metabolic service improves survival in long-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase (LCHAD) deficiency detected by symptomatic identification and pilot newborn screening. *J Inherit Metab Dis*. 2011; 34: 185-95.
39. Spiekerkoetter U, Bastin J, Gillingham M, Morris A, Wijburg F, Wilcken B. Current issues regarding treatment of mitochondrial fatty acid oxidation disorders. *J Inherit Metab Dis*. 2010; 33: 555-61.
40. Illsinger S, Lücke T, Peter M, Ruitter JP, Wanders RJ, Deschauer M, et al. Carnitine-palmitoyltransferase 2 deficiency: novel mutations and relevance of newborn screening. *Am J Med Genet A*. 2008; 146A: 2925-8.
41. Asociación Española de Cribado Neonatal (AECNE). Programas de cribado neonatal en España. Reunión bianual AECNE, Barcelona; 2013.
42. Houten SM, Denis S, Te Brinke H, Jongejan A, van Kampen AH, Bradley EJ, et al. Mitochondrial NADP(H) deficiency due to a mutation in NADK2 causes dienoyl-CoA reductase deficiency with hyperlysinemia. *Hum Mol Genet*. 2014; 23: 5009-16.

Protocolo de diagnóstico, tratamiento y seguimiento de las hiperfenilalaninemias

A. Bélanger-Quintana¹, J. Campistol², S. Stanescu¹, R. Gassió²,
M. Castro³, F. Arrieta¹, M. Martínez-Pardo¹

¹Unidad de Enfermedades Metabólicas. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid. ²Servicio de Neurología. Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona.

³Centro de Diagnóstico de Enfermedades Moleculares. Facultad de Ciencias. Universidad Autónoma de Madrid. IDIPAZ. CIBERER. Madrid

RESUMEN

El presente capítulo es una actualización de las recomendaciones encaminadas al diagnóstico diferencial, tratamiento y seguimiento de todo paciente en el que se objetiva un aumento de fenilalanina en sangre, independientemente de su edad. Comprende todos los defectos en el sistema de hidroxilación de la fenilalanina, ya sea por deficiencia de fenilalanina hidroxilasa, por defectos en la síntesis o reciclaje de su cofactor principal, la tetrahidrobiopterina, u otros cofactores de las reacciones de dicho sistema. Se trata de una actualización del anterior protocolo de 2006, incluyendo las directrices del reciente Protocolo Europeo de Fenilcetonuria pero adaptándolas a la realidad española.

Palabras clave: Hiperfenilalaninemia; Fenilcetonuria; Hiperfenilalaninemia benigna; Deficiencia de tetrahidrobiopterina; Tetrahidrobiopterina; Diclorhidrato de sapropterina; Hiperfenilalaninemia materna; HPA, MHP, PKU, BH4, PAH, GTP-CH, PTPS, SR, DHPR, PCD, DNAJC12.

fenilalanina aumenta cuando existe una alteración en alguna de las reacciones enzimáticas necesarias para su hidroxilación, dando lugar a su acumulación en sangre y tejidos. El defecto de la fenilalanina hidroxilasa, que interfiere exclusivamente en la hidroxilación hepática de fenilalanina, es con diferencia la alteración enzimática más frecuente, afectando a 1/10.000 nacidos vivos en España⁽¹⁾. Solo aproximadamente el 2% de las hiperfenilalaninemias se deben a alteraciones en la síntesis o reciclaje de los cofactores, los cuales tienen además repercusión en la síntesis de neurotransmisores dopa y serotoninérgicos.

Independientemente de cuál sea el defecto enzimático, todas ellas pueden producir importantes alteraciones en el funcionamiento cerebral. Las diferencias en su fisiopatología y necesidades terapéuticas hacen indispensable realizar un diagnóstico diferencial de la causa de la hiperfenilalaninemia persistente para establecer el seguimiento y tratamiento más adecuados para cada paciente y así evitar o reducir las secuelas neurológicas que conlleva la elevación de los niveles de fenilalanina^(1,2).

INTRODUCCIÓN

El término de hiperfenilalaninemia se refiere a niveles de fenilalanina (Phe) en sangre superiores de forma persistente a 120 $\mu\text{mol/L}$ (2 mg/dl). La

FISIOPATOLOGÍA

El sistema de hidroxilación de fenilalanina (*Figura 1*) consta de dos enzimas, fenilalanina hidro-

Correspondencia: Dra. Amaya Bélanger Quintana. Unidad de Enfermedades Metabólicas. Servicio de Pediatría. Hospital Ramón y Cajal. Ctra Colmenar Km 9,1. Madrid 28034. e-mail: amaya.belanger@salud.madrid.org

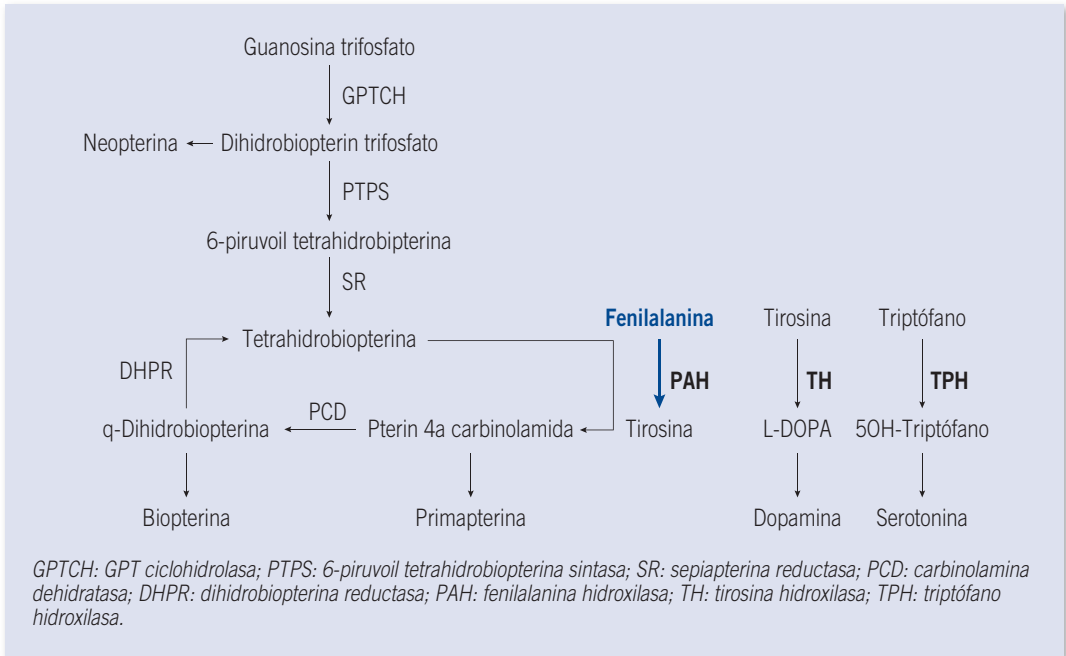


FIGURA 1. Sistema de hidroxilación de la fenilalanina.

xilasa (PAH: EC 1.14.16.1) y dihidropterina reductasa (DHPR: EC 1.6.99.10), y un cofactor no proteico llamado tetrahidrobiopterina (BH4)^(1,3). La BH4 se sintetiza a partir de guanósín trifosfato (GTP) a través de tres reacciones enzimáticas, guanósín trifosfato ciclohidrolasa (GTP-CH: EC 3.5.4.16), 6 piruviloil tetrahidrobiopterina sintasa (PTS: EC 4.6.1.10) y sepiapterina reductasa (SR: EC 1.1.1.153). La PAH cataliza la hidroxilación de fenilalanina convirtiéndola en tirosina, siendo el donador de electrones la BH4 que, a su vez, se oxida convirtiéndose en dihidrobiopterina (qBH2). La qBH2 se reduce de nuevo a BH4 a través de la reacción catalizada por la dihidropterina reductasa (DHPR: EC 1.6.99.7). La oxidación de qBH2 a BH4, se facilita *in vivo* con una deshidratasa, carbinolamina deshidratasa (PCD: EC 4.2.1.96) que hace perder una molécula de agua a un compuesto intermedio denominado carbinolamina. La tetrahidrobiopterina es a su vez no solo cofactor de la PAH, sino también de la tirosina hidroxilasa (TH: EC 1.14.16.2) y la triptófano hidroxilasa (TPH: EC 1.1.4.16.4) y por lo tanto interviene en la síntesis de L-DOPA (3-5 dihidroxifenilalanina) y de 5-hidroxitriptófano (5HT) precursor de la sero-

tonina (*Figura 1*). Es decir, interviene directamente en la síntesis de neurotransmisores dopaminérgicos y serotoninérgicos. Recientemente se han descrito pacientes con hiperfenilalaninemia en los que el defecto se encuentra en otra molécula que también actúa como chaperona de las tres hidroxilasas, codificada en el gen DNAJC12⁽⁴⁾.

Mutaciones en el gen de cualquiera de las enzimas implicadas en el sistema de hidroxilación de la fenilalanina dan lugar a enfermedades con importantes implicaciones en el desarrollo y funcionamiento del sistema nervioso central. Salvo en el caso de la deficiencia de GPT ciclohidrolasa autosómico dominante, el resto se hereda de forma autosómico recesiva.

FISIOPATOLOGÍA

Una pequeña parte de la fenilalanina ingerida se utiliza en la formación de proteínas endógenas, pero la mayoría se hidroxila mediante el sistema descrito anteriormente. Cuando este sistema es deficitario, la fenilalanina se acumula en sangre y tejidos. Es

en el sistema nervioso central donde tiene su efecto más deletéreo. Se plantean diferentes mecanismos por los que la hiperfenilalaninemia repercute sobre el funcionamiento cerebral^(3,5):

- Neurotoxicidad directa de la fenilalanina y/o sus metabolitos.
- Defecto de síntesis de neurotransmisores (dopamina y serotonina) por una menor disponibilidad de sus precursores (tirosina y triptófano) debido a un menor paso a través de la barrera hematoencefálica, así como a una inhibición directa en sus vías de síntesis.
- Síntesis anómala de proteínas a nivel cerebral.
- Defecto de la biosíntesis del colesterol que causaría una alteración en la producción y mantenimiento de la mielinización cerebral, lo que secundariamente afectaría a la producción de neurotransmisores, a la capacidad de conducción del potencial de acción a través del axón y a la interconectividad entre diferentes regiones cerebrales.
- Aumento del estrés oxidativo.

En los defectos de la síntesis de BH4, al daño producido por la hiperfenilalaninemia hay que añadir las consecuencias derivadas de la deficitaria producción de neurotransmisores dopa y serotoninérgicos⁽³⁾.

SÍNTOMAS CLÍNICOS DE LAS HIPERFENILALANINEMIAS

Deficiencia de PAH

Sin tratamiento, los pacientes con niveles elevados (>360 mmol/L y sobre todo si son >600 mmol/L) de fenilalanina tienen un desarrollo aparentemente normal hasta que al cabo de varios meses, generalmente entre los 8 y 12 meses de vida, se empieza a evidenciar un retraso psicomotor progresivo de grado variable pero que puede llegar a ser muy profundo, con o sin convulsiones, manierismos y automutilaciones. Con niveles >1.000 mmol/L pueden aparecer lesiones dérmicas eccematosas y la orina y el sudor adquieren un olor característico “a ratones”. Cuanto más elevados sean los niveles de fenilalanina más riesgo hay de daño neuronal, sobre todo si se añaden otros factores (inmadurez o factores individuales que afecten al transporte de aminoácidos a través de la barrera hematoencefálica). La deficiencia de PAH era la causa metabólica

más frecuente de discapacidad intelectual hasta que, gracias a los programas de detección en el periodo neonatal, se puede hacer un diagnóstico y tratamiento precoz que permiten evitar el desarrollo de las complicaciones secundarias al trastorno metabólico. Si el tratamiento se inicia posteriormente al primer mes de vida la clínica neurológica puede mejorar pero siempre persistirán algunas secuelas^(1-3,5).

Cuando bien de forma espontánea o gracias al tratamiento las concentraciones de fenilalanina se mantienen en rangos cercanos a la normalidad (120-360 mmol/L), los pacientes tienen un desarrollo psicomotor normal aunque en ellos se evidencia una tendencia a sufrir hiperactividad o problemas en el desarrollo de ciertas funciones ejecutivas. Los individuos tratados precozmente pero que abandonan total o parcialmente el tratamiento pueden sufrir dificultades para la concentración, irritabilidad, depresión, ansiedad y mayor riesgo de demencia precoz y parkinsonismo^(1-3,6). Aunque algunos pacientes o sus familias refieren notar inmediatamente los efectos de la hiperfenilalaninemia, la sintomatología no suele ser aguda, sino que aparece al cabo de unos meses o años durante los cuales el paciente aparentemente permanece asintomático, y los efectos de la enfermedad pueden ser solo evidentes al retomar el tratamiento.

Defectos en la síntesis o reciclaje de BH4

En estos casos el comienzo de los síntomas es precoz y se debe a deficiencias en la producción de dopamina, adrenalina y serotonina. Los pacientes tienden a ser pequeños para su edad gestacional, y en el periodo neonatal se han descrito episodios de hipoglucemia. A partir de los 1-2 meses de vida se observa que padecen hipotonía central con hipertonía periférica, episodios distónicos, mioclonías, piramidalismo, estrabismo alternante, opsoclonus, irritabilidad, trastornos del sueño y episodios de sudoración profusa e hipertermias de origen desconocido. A los 5-7 meses, se evidencia ya un retraso motor grave y son frecuentes, aunque no siempre aparecen, las crisis convulsivas. Hay casos de deficiencia de PTS suave, en los que los niveles de neurotransmisores y pterinas al diagnóstico están alterados en sangre pero no en LCR, y en los que el desarrollo psicomotor fue normal en algunos pacientes, mientras que otros desarrollaron

finalmente síntomas similares a los de las formas severas^(3,7).

En la mayoría de estas enfermedades los niveles de fenilalanina no suelen alcanzar cifras excesivamente elevadas y son superponibles a los de la deficiencia de PAH suave. En las deficiencias de sepiapterina reductasa y GPT-ciclo hidrolasa, la hiperfenilalaninemia puede no producirse o ser transitoria. Aunque habitualmente dan lugar a cuadros similares a los anteriores, se han descrito casos en los que el desarrollo psicomotor es normal y solo se manifiestan a partir de la adolescencia con una diabetes tipo Mody en el caso de la deficiencia de SR o de un síndrome de Segawa en el caso de los defectos de GPT-ciclo hidrolasa autosómico dominante^(1,3).

El espectro clínico de los pacientes con mutaciones en el gen *DNAJC12*, recientemente descrito⁽⁴⁾, está aún por determinar. Parece que estos pacientes pueden tener una presentación grave, similar a los defectos de síntesis de BH4, pero con mayor frecuencia tener una clínica y bioquímica similar a las formas benignas de fenilcetonuria.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LAS HIPERFENILALANINEMIAS

El diagnóstico de estas patologías debe ser lo más precoz posible, siempre en el primer mes y de forma ideal en los primeros 10 días de vida, para evitar o minimizar sus secuelas neurológicas. La mayoría de los pacientes se diagnosticarán tras la detección de hiperfenilalaninemia en el cribado neonatal, pero algunos pacientes pueden diagnosticarse de forma tardía por su sintomatología. Todo paciente con hiperfenilalaninemia debería ser remitido a un centro de referencia experimentado que, junto con un centro bioquímico especializado, serán responsables del diagnóstico diferencial, tratamiento y seguimiento de cada caso con el apoyo de los clínicos de su hospital o centro de salud de zona.

Muestras indispensables para el diagnóstico

Estas muestras siempre deben recogerse y analizarse lo antes posible ante el hallazgo de una hiperfenilalaninemia. Para que los resultados sean fiables y se correlacionen con el genotipo y la evolución posterior, la recogida de muestras biológicas

debe hacerse antes de iniciar cualquier tratamiento y habiendo llevado el paciente una alimentación normal durante los días previos⁽¹⁻³⁾.

- Plasma o suero* para la cuantificación de aminoácidos. En esta muestra también se pueden cuantificar pterinas, siempre y cuando se proteja de la luz y se congele inmediatamente.
- Sangre total en papel de filtro* para valoración de la actividad DHPR en eritrocitos.
- Orina* para la cuantificación de aminoácidos, ácidos orgánicos y pterinas (de nuevo protegida de la luz y congelada).
- Líquido cefalorraquídeo*: en los casos en los que exista sospecha o confirmación de una deficiencia de BH4 se debe además obtener muestra para la determinación de pterinas y neurotransmisores dopa y serotoninérgicos. Para esta determinación solo es válida la 3ª o 4ª fracción extraída, ya que en fracciones anteriores los niveles de neurotransmisores son más bajas.

El diagnóstico diferencial de la hiperfenilalaninemia utilizando estos parámetros se resume en la *Tabla 1*.

Se han descrito casos de hiperfenilalaninemia sin aumento de tirosina transitorios, secundarios a inmadurez hepática, prematuridad, drogas (trimetoprim) y patología renal y hepática. También se puede observar hiperfenilalaninemia transitoria con hipertirosinemia (con o sin hipermetioninemia) en prematuridad, alta ingesta proteica, tirosinemia, galactosemia y/o patología hepática. Por este motivo en el diagnóstico inicial se recomienda determinar el hemograma y una bioquímica básica con perfil renal y hepático para descartar otra patología de base.

Determinaciones altamente recomendadas para el diagnóstico

Estas determinaciones se pueden hacer en un tiempo posterior pero su realización durante la valoración inicial no solo ayuda en el diagnóstico diferencial sino que permiten caracterizar mejor al paciente y así ofrecer un tratamiento más personalizado.

- Sobrecarga de BH4*^(1-3,8,9): esta prueba consiste en la administración oral de BH4 y la determinación repetida de los niveles de fenilalanina para observar si se reducen tras la ingesta de la medicación. Se considera una respuesta positiva una reducción superior al 30% respecto al basal de los niveles de fenilalanina en cualquier punto.

TABLA 1. Patrón de marcadores bioquímicos para el diagnóstico diferencial de la hiperfenilalaninemia.

OMIM	Enzima	Gen	Phe (S)	Neo (S,O)	Bio (S,O)	Pri (S,O)	Neo (LCR)	Bio (LCR)	5HIAA (LCR)	HVA (LCR)	5MTHF (LCR)	DHPR (Eri)
261600	Fenilalanina hidroxilasa PAH (EC 1.14.16.1)	PAH	↑	n-↑	n-↑	n	n	n	n	n	n	n
264070	Pterin 4αcarbinolamina dehidratasa PCD (EC 4.2.1.96)	PCBD	↑	↑	n-↓	↑	n	n	n	n	n	n
261630	Dihidrobiopterina reductasa DHPR (EC 1.6.99.7)	QDPR	↑	n	↑	n	n	↑	↓	↓	n-↓	↓
182125	Sepiapterina reductasa SR (EC 1.1.1.153)	SPR	n	n	n	n	n	↑	↓	↓	n	n
261640	6-piruvoil tetrahidrobiopterina sintasa PTPS (EC 4.6.1.10)	PTS	↑	↑	↓	n	↑	↓	↓	↓	n	n
233910	GPT ciclohidrolasa I (aut. recesiva) GPTCH (EC 3.5.4.16)	GCHI	↑	↓	↓	n	↓	↓	↓	↓	n	n
600225	GPT ciclohidrolasa I (aut. dominante) GPTCH (EC 3.5.4.16)	GCHI	n	n	n	n	↓	↓	n-↓	↓	n	n

Phe: fenilalanina; Neo: neopterina; Bio: biopterina; Pri: primapterina; 5HIAA: ácido 5hidroxiindolacético; HVA: ácido homovanílico; 5MTHFR: 5metiltetrahidrofolato; S: sangre; O: orina; LCR: líquido cefalorraquídeo; n: normal.

En todos aquellos pacientes respondedores se puede esperar un beneficio con el tratamiento a largo plazo con este fármaco. Esta prueba se puede hacer:

- Como parte del diagnóstico diferencial antes del inicio de cualquier terapia: permite diferenciar de otros trastornos a las deficiencias en la formación de BH4, que tienen un descenso rápido (en las primeras 4 horas), pronunciado y mantenido de los niveles de fenilalanina. Algunos pacientes con deficiencia de PAH tienen una respuesta positiva, pero es más lenta (generalmente a partir de las 8 horas) y menos pronunciada. En muchos de los pacientes con deficiencia de PAH y aquellos con deficiencia de DHPR los niveles

de fenilalanina no descienden significativamente y se consideran no respondedores. Se determinarán los niveles de fenilalanina basal y cada 4 horas tras la administración de BH4 a 20 mg/kg/día en dosis única, manteniendo durante este tiempo una alimentación normal. Para no retrasar el inicio del tratamiento en aquellos pacientes no respondedores, en la valoración inicial se recomienda realizar una prueba de 24 o como mucho 48 horas de duración tras la obtención de las muestras diagnósticas descritas previamente.

- En pacientes con deficiencia de PAH, una vez iniciado el tratamiento dietético: una respuesta positiva a BH4 permite aumentar la ingesta de proteínas naturales y, por lo tanto,

tiene interés hacer esta prueba en aquellos pacientes en los que no se hizo durante el diagnóstico inicial. También puede ser interesante repetir una prueba de mayor duración en algunos pacientes en los que la prueba corta realizada al diagnóstico fue negativa, ya que se sabe que en pacientes PKU el efecto de la BH4 puede requerir un tiempo más prolongado para hacerse evidente. Es especialmente recomendable probar la respuesta a BH4 en aquellos pacientes en los que su genotipo sugiera una posible respuesta positiva (en general, portadores de mutaciones con alta actividad residual). En cambio, en los pacientes que tengan dos mutaciones con muy baja actividad residual es poco probable que el resultado sea positivo y en ellos no se considera necesario descartar la respuesta a BH4. Para hacer la prueba el paciente debe partir de unos niveles de fenilalanina en sangre de al menos 360-480 mmol/L (6-8 mg/dl) para poder objetivar un descenso e intentar que los niveles sean lo más estables posible. El tratamiento dietético se deberá modificar de forma acorde, en ocasiones aumentando la cantidad de fenilalanina diaria permitida, hasta alcanzar dicho objetivo. No es preciso cambiar la cantidad administrada de los productos con proteínas sin fenilalanina. Esta dieta se mantendrá sin cambios hasta finalizar todo el periodo de estudio. Hay que intentar evitar fluctuaciones importantes durante la prueba para no hacer interpretaciones erróneas del resultado, por lo que no es conveniente hacerla mientras el paciente tenga riesgo de sufrir infecciones o alergias. Durante las semanas previas se les debe hacer un seguimiento más exhaustivo del habitual, sobre todo si el cumplimiento terapéutico es irregular. La prueba se hará dando 20 mg/kg en dosis única diaria durante al menos 48 horas. Se tomarán muestras en ambos días antes de la toma de la medicación y luego cada 4-8 horas. En ocasiones puede interesar prolongar la prueba durante una semana o incluso hasta un mes, en cuyo caso la toma de muestras se hará de forma diaria o semanal, a juicio de cada centro.

- b. *Determinación del genotipo*: supone la prueba diagnóstica definitiva y permite realizar un consejo genético adecuado al paciente y su familia. Se han encontrado mutaciones en los genes de todos los enzimas del sistema de hidroxilación de fenilalanina. Información sobre las mutaciones descritas en la literatura se puede encontrar en distintas bases de datos accesibles a través de la red⁽¹⁰⁾. Al ser la patología más frecuente, se tiene mayor conocimiento sobre la relación del genotipo con la expresión clínica (fenotipo) de los pacientes con deficiencia de PAH y su posible respuesta al tratamiento con BH4. Actualmente se han descrito en este gen más de 900 mutaciones diferentes, en todos los exones, y su número aumenta paulatinamente. La gran mayoría de los pacientes españoles son heterocigotos compuestos, lo que dificulta relacionar los conocimientos que se tienen sobre la actividad residual de una mutación determinada con el fenotipo de los pacientes⁽¹¹⁾. Habitualmente, aunque no en todos los casos, será la mutación con mayor actividad residual la que determine la clínica del paciente. Cada vez hay más estudios en los que se trabaja con genotipos completos y que permitirán hacer una mejor correlación con la clínica y la respuesta a los distintos tratamientos disponibles^(12,13).
- c. *Estudios en familiares*: para poder ofrecer un buen consejo genético, así como para detectar a familiares afectados sin diagnóstico previo, es conveniente ampliar el genotipado al resto de miembros de la familia. Si no se va a estudiar el genotipo o su realización se va a retrasar por cualquier motivo, es recomendable al menos la determinación de los niveles de fenilalanina en los padres y hermanos del paciente.

TRATAMIENTO Y SEGUIMIENTO DE LAS DEFICIENCIAS DE PAH

Aunque la presentación clínica de los pacientes con deficiencias de PAH se trata de un continuo sin claras diferenciaciones, según los niveles de fenilalanina al diagnóstico, la cantidad de proteínas que toleran y el riesgo de sufrir síntomas neurológicos, los pacientes se dividen en diferentes formas clínicas o fenotipos:

- **Hiperfenilalaninemia benigna** (*Mild Hyperphenylalaninemia, MHP*): son aquellos con niveles de fenilalanina al diagnóstico entre 120 y 360 $\mu\text{mol/L}$ (2 y 6 mg/dl). Tienen un riesgo bajo de sufrir síntomas por lo que de entrada no se tratarán, pero se puede considerar hacerlo en aquellos casos que tengan alguna sintomatología o en los que sufran fluctuaciones frecuentes de los niveles de fenilalanina (habitualmente durante procesos infecciosos) por encima del rango recomendado. En las guías para fenilcetonuria no se suelen hacer recomendaciones específicas para ellos, pero en España suponen el 30-40% de los pacientes con deficiencia de PAH y, por lo tanto, hemos creído imprescindible incluir en este protocolo anotaciones concretas basadas en la experiencia personal.

- **Fenilcetonuria** (*Phenylketonuria, PKU*): todos los niños con niveles de fenilalanina superiores a 360 $\mu\text{mol/L}$ (6 mg/dl) deben ser tratados para evitar síntomas neurológicos. Aunque actualmente se tiende a diferenciar a los pacientes más por su tratamiento que por su presentación clínica, tradicionalmente se han clasificado a su vez como:

- *Fenilcetonuria suave*: niveles de Phe al diagnóstico entre 360-1.200 $\mu\text{mol/L}$ (6-20 mg/dl).

Tienen mayor tolerancia a proteínas naturales y mayor posibilidad de respuesta a BH4.

- *Fenilcetonuria clásica*: niveles de Phe al diagnóstico $>1.200 \mu\text{mol/L}$ ($>20 \text{mg/dl}$). Tienen una tolerancia a proteínas naturales muy baja y pocos responden a BH4.

A continuación se exponen unas pautas generales, pero el seguimiento y tratamiento de los pacientes se individualizará según su evolución clínica y controles analíticos. Los pacientes deben recibir atención a lo largo de toda su vida, por lo que es indispensable que los centros que atienden a estos pacientes cuenten con un programa de transición y facultativos que los puedan atender cuando sean adultos. Solo se valorará el alta a partir de los 9-12 años de pacientes varones con formas benignas, con niveles de fenilalanina estables en un rango seguro y un desarrollo psicomotor normal. Es conveniente mantener el seguimiento de las mujeres, cualquiera que sea su fenotipo, para poder informarlas y, en caso necesario tratarlas, cuando deseen ser gestantes⁽²⁾.

Tratamiento

El tratamiento debe iniciarse lo antes posible en todos los pacientes con fenilcetonuria y mantenerse de por vida (se puede valorar suspenderlo en pacientes >12 años de edad que de forma espontánea mantengan niveles de Phe $<600 \text{mmol/L}$)⁽²⁾. Las distintas terapias están encaminadas a reducir el impacto de la hiperfenilalaninemia a nivel cerebral y asegurar un aporte de tirosina, otros aminoácidos y nutrientes adecuados, con el objetivo de conseguir un funcionamiento neuropsicológico normal, un desarrollo antropométrico óptimo y evitar complicaciones a largo plazo. Actualmente existen varias opciones terapéuticas:

Tratamiento dietético

Para muchos pacientes sigue siendo el único tratamiento disponible para tratar la fenilcetonuria. Se define tolerancia a aquella cantidad de proteínas naturales (o fenilalanina) que el paciente puede ingerir sin que sus niveles de fenilalanina en sangre se eleven por encima del rango recomendado para su edad. Dado que la fenilalanina es un aminoácido esencial necesario para la homeostasis, el tratamiento dietético consiste en reducir pero nunca eliminar completamente la ingesta de fenilalanina. Al reducir la ingesta de alimentos proteicos, se debe asegurar una ingesta suficiente del resto de aminoácidos y nutrientes, lo que se hace mediante una combinación de alimentos naturales y productos especiales. El aporte exógeno de tirosina se hace imprescindible, dado que el paciente no es capaz de producirla adecuadamente. Esto se hace de la siguiente forma^(1,2):

- *Proteínas naturales de alto y medio valor biológico* (carnes y pescados de todo tipo, derivados lácteos, huevos, cereales, legumbres y frutos secos): contienen un 5% de fenilalanina en su composición proteica (50 mg de fenilalanina por cada gramo de proteína). A cada paciente se le permitirá tomar aquella cantidad de fenilalanina suficiente y necesaria para mantener niveles de fenilalaninemia adecuados a cada edad y capaz de mantener un crecimiento correcto. Esta cantidad depende de la capacidad residual que tenga cada paciente para hidroxilar la fenilalanina y puede variar a lo largo de la vida dependiendo de las necesidades que tenga el paciente para crecer según su edad o de situa-

ciones especiales (deporte, gestación, etc.). En general, los pacientes con formas clásicas no toleran más de 6-10 g de proteínas naturales al día, mientras que un paciente suave puede llegar a tolerar 30-40 g diarios y un paciente MHP puede tomar una ingesta proteica normal. Aunque el paciente no sufre clínica aguda, enfermedades intercurrentes hacen aumentar los niveles de fenilalanina y por lo tanto recomendamos que durante estos procesos en todos los pacientes se asegure un aporte calórico adecuado (favoreciendo la ingesta de hidratos de carbono y grasas; no son precisos productos especiales) y se reduzcan o incluso suspendan temporalmente la ingesta de proteínas de alto valor biológico. En pacientes bien controlados es recomendable re-evaluar la tolerancia periódicamente para observar si es posible aumentar la cantidad de proteínas naturales, sobre todo tras distintas etapas de crecimiento o cambios vitales.

- *Proteínas naturales de bajo valor biológico* (frutas y verduras): su bajo contenido proteico y su menor tasa de absorción hace que la cantidad de fenilalanina que contienen sea despreciable y todos los pacientes las puedan ingerir sin restricciones. Son una excelente fuente de calorías y oligoelementos y mejoran la palatabilidad de la dieta.
- *Productos con proteínas sin fenilalanina*: la industria comercializa una serie de productos con aminoácidos sin fenilalanina, enriquecidos en tirosina y con un aporte de ácidos grasos esenciales, oligoelementos y vitaminas pensado para distintas edades. En España estos productos están financiados completamente por la Seguridad Social. Su palatabilidad no es óptima y por lo tanto en muchos casos se utiliza el producto que permite el mejor cumplimiento terapéutico, pero siempre se debe asegurar que el aporte de nutrientes sea adecuado para cada paciente según su edad y requerimientos individuales. La cantidad recomendada debe ser aquella que, teniendo en cuenta su tolerancia a proteínas naturales, permita al paciente alcanzar un aporte proteico y calórico normal para su edad (se recomienda seguir los criterios de la ESPGHAN para determinar el aporte proteico normal en niños y los de la ASPEN y ESPEN en

adultos). Al tratarse de productos sintéticos su absorción intestinal no es comparable a la de los alimentos naturales y se debe administrar un 20-30% más de la cantidad calculada para asegurar su biodisponibilidad. Estos productos compiten con el transportador de fenilalanina tanto a nivel intestinal como de barrera hematoencefálica, por lo que si se administran en varias tomas (6-8 tomas en lactantes y al menos 3-5 al día en otras edades) aumentan la tolerancia a proteínas naturales y reducen la fluctuación en los niveles de Phe⁽¹⁴⁾. Finalmente, el contenido calórico de las distintas fórmulas debe tenerse en cuenta, sobre todo en aquellos pacientes con sobrepeso. Estos productos pueden ser:

- *Productos con hidrolizados de aminoácidos*: son los productos tradicionales para el tratamiento de la fenilcetonuria. Su aporte proteico consiste en aminoácidos individuales salvo la fenilalanina en una cantidad aproximada a los requerimientos diarios según la edad para la que cada producto está dirigido. Contienen ácidos grasos esenciales, oligoelementos y vitaminas en diferentes proporciones.
- *Productos con proteínas provenientes de la glicomacroproteína*: en España estos productos aún no están disponibles en el mercado pero como es probable que lo estén en un futuro próximo y como los pacientes los pueden obtener en otros países hemos decidido incluirlos ya en estas recomendaciones. La glicomacroproteína proviene de la fabricación del queso, y es una proteína con un bajo contenido en fenilalanina. Al tratarse de una proteína completa natural se absorbe mejor y tiene mejor palatabilidad⁽¹⁵⁾. Sin embargo, hay que tener varios factores en cuenta: según la edad y fenotipo del paciente, la pequeña cantidad de fenilalanina que contienen deberá tenerse en consideración; además de fenilalanina, son pobres en otros aminoácidos neutros que deben añadirse en forma de aminoácidos individuales similares a las de las fórmulas tradicionales, y su proporción puede no ser igual en todos los productos; finalmente, no todos las presentaciones comercializadas en el extranjero contienen oligoelementos y vitaminas, sino que estos se proporcionan de forma separada.

- *Productos especiales apteicos:* existen en el mercado sucedáneos de alimentos normales con un contenido proteico muy bajo (<1%), lo que hace que los pacientes los puedan consumir sin restricciones. Según la Comunidad Autónoma, estos productos pueden estar financiados o no, y se consiguen *on-line*, a través de las asociaciones de pacientes o bien en el hospital. Algunos artículos de la industria alimentaria normal cumplen estas especificaciones y se pueden considerar como tales. Se trata de harinas, galletas, productos lácteos, etc., que permiten “normalizar” la dieta del paciente. Su contenido calórico no es despreciable, lo cual puede ser útil en algunas situaciones pero vigilarse si el paciente tiene sobrepeso⁽¹⁶⁾.

Tratamiento con BH4

Aquellos pacientes en los que se ha demostrado una disminución de los niveles de fenilalanina tras la administración de BH4 se puede intentar el tratamiento a largo plazo. No todos los pacientes responden en igual medida a esta medicación y habrá que individualizar el tratamiento teniendo en cuenta:

- *Dosis^(1,2):* cada paciente tiene una dosis máxima por encima de la cual no se consigue mayor beneficio. Se utilizan dosis entre 10-20 mg/kg/día (con un máximo de 1.000-1.500 mg/día en adultos). Aunque se han intentado tratamientos a dosis superiores sin efectos secundarios, no existe evidencia de que sean útiles. En pacientes con sobrepeso se recomienda utilizar el peso ideal para su talla para calcular la dosis de la medicación.
- *Dieta⁽¹⁷⁾:* en algunos pacientes la medicación aumenta tanto la tolerancia que permite normalizar completamente la dieta y eliminar la necesidad de utilizar productos especiales. En otros, se consigue aumentar pero no normalizar la cantidad de proteínas naturales permitida, y por lo tanto siguen requiriendo tomar fórmulas sin fenilalanina para completar su aporte de nutrientes y cubrir sus necesidades proteicas⁽¹⁸⁾. Si un paciente no consigue al menos doblar la tolerancia a proteínas naturales que tenía previamente (o la que se esperaba por sus niveles al diagnóstico) se considera que no es respondedor a largo plazo y se debe plantear retirar el tratamiento.

Tratamiento con aminoácidos neutros⁽¹⁹⁾

Esta terapéutica aún no está aprobada en España. Existe controversia en cuanto a su utilización ya que hay pocos estudios en humanos, todos ellos en población adulta. Consiste en la administración a altas dosis de aminoácidos neutros de forma que compitan con la fenilalanina por el transportador a nivel de sistema nervioso central. Aunque los niveles de Phe en sangre se eleven se supone que el metabolismo cerebral está protegido. Todavía está por determinar la mejor proporción y cantidad de aminoácidos a administrar y hasta qué niveles de Phe se pueden permitir y, por lo tanto, hasta qué punto se puede liberalizar la dieta. También hay que vigilar de cerca la dieta del paciente y la necesidad de suplementos proteicos o de oligoelementos ya que estos productos no los contienen.

Otros⁽²⁰⁾

Hay varias líneas de investigación en fenilcetonuria que pueden dar resultados en el futuro y que aquí se exponen de forma resumida:

- *Fenilalanina amonio liasa:* se trata de un enzima de origen vegetal que puede metabolizar la fenilalanina del torrente sanguíneo tras su administración. Al tratarse de un proteína extraña no se integra en las células y debe protegerse para evitar ser degradada. Actualmente existe una formulación pegilada que se administra diariamente de forma subcutánea y que se está probando con éxito en adultos. También se está intentando conseguir una formulación para administración oral.
- *Tratamiento mediante chaperonas:* son moléculas que modifican la forma tridimensional de la fenilalanina hidroxilasa, con el objetivo de aumentar su actividad residual. Su utilidad dependerá de las mutaciones de cada paciente. Los estudios en este campo están aún en estadios básicos.
- *Terapia génica:* la integración del gen *PAH* en células tanto hepáticas como musculares utilizando vectores víricos modificados se está investigando a nivel básico con resultados esperanzadores.
- *Trasplante hepático:* aunque se ha demostrado su efectividad, la agresividad de esta técnica en comparación con el tratamiento dietético no justifica su utilización.

Seguimiento clínico

El seguimiento debe ser de por vida, salvo en los varones con formas benignas en los que se puede valorar el alta entre los 9-12 años cuando se ha objetivado un control metabólico estable en un rango adecuado y un desarrollo psicomotor normal. El seguimiento de los pacientes adultos debería realizarse en unidades específicas para esta edad, que cuenten con especialistas capaces de hacer el seguimiento nutricional y neurológico de estos pacientes y puedan atender las peculiaridades de un posible embarazo o enfermedad intercurrente. El proceso de transición desde cada centro de seguimiento pediátrico será progresivo y protocolizado según las circunstancias de cada unidad⁽²⁾.

Durante las visitas se harán los ajustes necesarios al tratamiento según la evolución del paciente, cambios de peso o estilo de vida, y buscando mejorar la adherencia al tratamiento. En los niños se debe seguir el rendimiento escolar y se recomienda preguntar a todas las edades sobre posibles síntomas psicológicos y detalles de calidad de vida en el paciente o sus cuidadores que puedan ser síntomas de la propia enfermedad y/o interferir en el tratamiento. En la exploración física se debe hacer un reconocimiento general pero hacer hincapié en el desarrollo psicomotor o los signos neurológicos. También es conveniente seguir el desarrollo antropométrico y, especialmente en adolescentes y adultos, calcular el índice de masa corporal y medir el perímetro abdominal para valorar si existe sobrepeso/obesidad.

El número de visitas se adaptará según la edad, cumplimiento del tratamiento, síntomas o necesidades individuales. Las visitas recomendadas son *al menos* las siguientes:

- 0-12 meses de vida: mensuales. Pacientes MHP cada 3 meses.
- 12-36 meses de vida: cada 3 meses. Pacientes MHP cada 6 meses.
- 3-6 años de vida: cada 4 meses. Pacientes MHP anuales.
- 6-18 años de vida: cada 6 meses. Pacientes MHP anuales.
- A partir de los 18 años de vida: al menos anuales. Pacientes MHP bianuales.

Seguimiento nutricional

Es parte fundamental del seguimiento de todos los pacientes con deficiencia de PAH, independien-

temente de su edad, fenotipo o tipo de tratamiento. Además del aporte proteico, hay que asegurar que la dieta sea equilibrada en su conjunto para cada edad, actividad física o situación individual. Se debe asegurar un aporte calórico suficiente evitando que el paciente pase hambre, pero sin favorecer el sobrepeso; vigilar insuficiencias de calcio o vitamina D que favorezcan la osteoporosis, etc. Una encuesta dietética periódica permitirá detectar posibles desequilibrios que favorezcan determinadas deficiencias que deberán compensarse modificando las recomendaciones dadas en cada caso (por ejemplo: los pacientes adultos con un cumplimiento irregular pero con escasa ingesta de carne tienen alto riesgo de padecer una deficiencia de vitamina B12). Es indispensable que en todos los centros de seguimiento de estos pacientes cuenten con personal especializado en el campo de la nutrición que pueda realizar periódicamente estas evaluaciones⁽²⁾.

Seguimiento neurológico

A nivel cognitivo el desarrollo de los niños PKU tratados precozmente es normal, aunque su capacidad intelectual es menor que la de los grupos control. Tienen mayor riesgo de presentar un trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) y pueden mostrar leves deficiencias en algunas funciones cognitivas, como son las funciones ejecutivas (control atencional, planificación estratégica, inhibición de respuestas, memoria de trabajo, flexibilidad cognitiva y velocidad de procesamiento), problemas en motricidad fina, y dificultades visuoespaciales y visuoestructurales^(6,21). Se ha hipotetizado que estos déficits son debidos sobre todo a una disfunción del córtex prefrontal. Todas estas alteraciones descritas, aunque sean leves, pueden incidir de forma negativa en su rendimiento escolar. En pacientes adultos, se ha observado que persisten los problemas de concentración y alteración de funciones ejecutivas. Los pacientes adultos pueden tener síntomas parkinsonianos y estudios en animales además indican que el riesgo de sufrir demencia está aumentado, sobre todo si el control metabólico es subóptimo⁽⁶⁾. En el seguimiento habitual de los pacientes PKU a cualquier edad es, por lo tanto, imprescindible incluir una valoración neurológica y seguimiento del rendimiento escolar para detectar precozmente si hay algún problema de cara a orientar el soporte neurológico, psicológico o psicopedagógico más

adecuado, y/o ajuste del tratamiento dietético o farmacológico si fuera el caso. En todas las visitas clínicas se debe hacer una valoración del desarrollo psicomotor y rendimiento escolar, pero incluso aquellos pacientes sin patología evidente deben ser valorados periódicamente por un neurólogo para descartar signos más sutiles. El seguimiento neurológico recomendado que se podría concretar en:

- Al diagnóstico.
- A los 6 meses.
- Anual de 1-3 años.
- Bianaual a partir de los 3 años.

Seguimiento psicosocial

Para complementar el seguimiento neurológico, se recomienda realizar una valoración neuropsiquiátrica para determinación del coeficiente intelectual y funciones ejecutivas *al menos* a los 12 y 18 años de edad (o antes en el caso de los pacientes MHP en los que se valore la alta). En caso de síntomas neurológicos, problemas en la escolarización o que los recursos del centro lo permitan, se puede valorar realizar valoraciones cognitivas en otras edades. Algunas de las pruebas disponibles validadas en España se exponen en la *Tabla 2*. Además, es recomendable incluir de forma rutinaria evaluaciones del estado psicológico y calidad de vida tanto del paciente como de sus familiares en el seguimiento habitual⁽²⁾. En todos los pacientes, pero sobre todo en los de mayor edad, es frecuente encontrar problemas emocionales como depresión y ansiedad. En este aspecto podrían estar implicados, no solo una alteración neurobiológica (menor síntesis de serotonina), sino también el estrés emocional asociado a cualquier patología crónica⁽²²⁾. Si en las visitas habituales se sospecha cualquier patología deben ser remitidos a consultas especializadas, ya que estos procesos inciden muy negativamente en la vida del paciente y en su capacidad para seguir adecuadamente el tratamiento. Incluso en aquellos sin patología aparente, se recomienda que coincidiendo con la valoración de coeficiente intelectual se realice una valoración psicológica más profunda para descartar patología que no se haya detectado en las visitas de seguimiento habitual.

Otros especialistas

En niños menores de 12 años, cuando el control metabólico es malo (>50% de los niveles de fenilalanina por encima de 360 $\mu\text{mol/L}$), no se remi-

ten los controles solicitados o la familia no acude a las visitas señaladas, se deben plantear medidas extraordinarias para evitar el riesgo de afectación del desarrollo cognitivo. Estas medidas pueden incluir la hospitalización o la intervención de los Servicios Sociales, según cada situación individual⁽²⁾. Los Servicios Sociales también pueden ayudar en aquellos casos en los que las familias son colaboradoras pero no disponen de los recursos cognitivos, sociales o económicos necesarios para hacer frente adecuadamente a la enfermedad.

Pruebas complementarias

Niveles de fenilalanina

Se ha demostrado que niveles elevados de fenilalanina en sangre, sobre todo si tiene fluctuaciones importantes, inciden negativamente en el desarrollo cognitivo de los pacientes. Estudios longitudinales confirman que el cerebro es más vulnerable a las concentraciones elevadas de Phe durante los primeros años de vida. Los valores de Phe por encima de 360 $\mu\text{mol/L}$ durante los primeros 12 años de vida pueden tener efectos negativos sobre la capacidad intelectual^(21,23), así como en el desarrollo de las funciones ejecutivas⁽²⁴⁾. Por lo tanto, el objetivo del tratamiento en los niños con PKU es mantener las concentraciones de Phe en sangre en un rango seguro (120-360 $\mu\text{mol/L}$ hasta los 12 años), para poder alcanzar un desarrollo cognitivo, psicosocial y rendimiento escolar óptimos.

No hay tantos estudios en edades posteriores pero se considera que a partir de los 12 años de edad, aunque lo ideal es mantener al paciente con las cifras de fenilalanina más bajas posible, se pueden permitir niveles más elevados, de hasta 600 $\mu\text{mol/L}$, sin un claro perjuicio de las capacidades cognitivas^(2,25,26).

Los controles de fenilalanina se hacen en sangre capilar recogida en papel de filtro, que el paciente manda desde su domicilio al laboratorio especializado de referencia. La frecuencia con la que se recomienda hacer estos controles es de *al menos*:

- 0-12 meses de vida: semanalmente. Pacientes MHP quincenalmente.
- 1-12 años de vida: quincenalmente. En pacientes MHP cada 1-2 meses.
- A partir de los 12 años de vida: mensualmente. En pacientes MHP cada 3-6 meses.

TABLA 2. Pruebas validadas para valoración cognitiva según la edad.

Edad 1-42 meses	
Desarrollo global	Escala Bayley de desarrollo infantil III
Edad 2-7 años	
Capacidad intelectual	WPPSI-IV
Edad >7 años	
Coefficiente intelectual	WISC-IV (6-16 años) WAIS-IV (>17 años)
Funciones viso-espaciales	Test de copia de figura compleja de Rey
Coordinación motricidad fina	Test de destreza manual de Purdue
Funciones atencionales/ejecutivas	
<i>Control atencional</i>	
Atención selectiva/mantenida	CARAS-R. Test de percepción de diferencias-revisado (<10 años) Toulouse Piéron-revisado (>10 años)
Atención centrada	Span dígitos directos (escalas Weschler)
Control inhibitorio	Subtest inhibición NEPSY-II (<16 años 11 meses) STROOP. Test de colores y palabras (>17 años)
<i>Flexibilidad cognitiva</i>	
Memoria de trabajo	Subtest memoria de trabajo escalas Weschler
Atención alternante	Subtest alternancia NEPSY-II (<16 años 11 meses) Trail making test (>17 años)
<i>“Consecución de metas”</i>	
Fluencia verbal fonética	Subtest fluidez verbal NEPSY-II (<16 años 11 meses) Fluencia fonética FAS (>17 años)
Planificación visuo-espacial	Rey. Test de copia de una figura compleja (modelo)
<i>Procesamiento información</i>	Subtest velocidad de procesamiento escalas Weschler
Valoración conductual y estado de ánimo	
<i>Valoración conductual y estado de ánimo</i>	Achenbach. Inventario del comportamiento del niño para padres (CBCL), para profesores (TRF) y autoinforme para jóvenes a partir de 11 años (YSR)
<i>Valoración del funcionamiento ejecutivo</i>	BRIEF. Escala de comportamiento de las funciones ejecutivas. Cuestionario para padres y profesores
<i>Valoración síntomas de TDAH</i>	ADHD rating scale-5, escalas de Conners, escalas EDAH o SNAP-IV. Cuestionarios para padres y profesores

Se deben hacer controles con mayor frecuencia cuando se realizan cambios en el tratamiento o según la situación individual del paciente. También es recomendable pedir al paciente, ya sea PKU o MHP, que se haga controles coincidiendo con procesos infecciosos, alergia o estrés ya que son periodos en los que los niveles tienden a subir, y si

se producen con frecuencia puede ser necesario hacer cambios en el tratamiento de forma acorde.

Otras analíticas

En los pacientes que siguen un tratamiento dietético, tanto si el cumplimiento terapéutico es bueno y sobre todo como cuando no lo es, es impres-

cindible hacer controles analíticos periódicos para verificar que no solo el aporte proteico sino también de oligoelementos y otros nutrientes que ingieren es adecuado. Se deben hacer de forma anual o al menos cada 2 años, según la edad y características de la dieta. En pacientes que no siguen una dieta restrictiva (formas benignas o pacientes tratados con medicación) los controles analíticos no hace falta que sean tan frecuentes pero sigue siendo recomendable realizarlos cada 2-3 años.

Electroencefalograma y pruebas de imagen

No están justificadas de forma rutinaria y deben reservarse para los pacientes que presenten un curso clínico atípico y/o déficits neurológicos, o por motivos de investigación. La hiperreflexia y el temblor que presentan con frecuencia los pacientes PKU no se correlacionan con las alteraciones de la sustancia blanca, y no serían una indicación de realizar estudio de neuroimagen. En las pruebas de imagen se observan alteraciones de la mielinización de sustancia blanca cuando los niveles de fenilalanina han estado elevados de forma persistente al menos durante los 6 meses previos. En la resonancia magnética se ven como áreas de aumento de señal en secuencias T2 y FLAIR predominantemente en la sustancia blanca periventricular parieto-occipital. Los estudios más actuales de resonancia magnética por difusión muestran en los pacientes PKU anomalías en la integridad microestructural de la sustancia blanca incluso cuando las hiperintensidades no están presentes. Estas imágenes se normalizan al mejorar el estado bioquímico del paciente, pero el volumen cerebral total puede no recuperarse⁽²⁷⁾.

Densitometría ósea

Los pacientes PKU tienen mayor riesgo de osteoporosis y osteopenia, aunque no se ha descrito mayor riesgo de fracturas u otras complicaciones secundarias a esta condición. No queda claro si esta condición es secundaria a la propia enfermedad o a la dieta restrictiva que siguen la mayoría de los pacientes⁽²⁸⁾. En cualquier caso se recomienda asegurar un aporte de calcio, fósforo y vitamina D adecuado y favorecer el ejercicio físico. Es conveniente realizar al menos una determinación de la densitometría ósea al final de la adolescencia, y repetirla periódicamente en aquellos casos en los que los hallazgos o la clínica lo justifiquen.

Pacientes con diagnóstico tardío

Los pacientes en los que el diagnóstico se realice posteriormente al primer mes de vida tendrán síntomas neurológicos de mayor o menor magnitud dependiendo de sus niveles de fenilalanina y su susceptibilidad individual. Cuanto más precoz sea el inicio del tratamiento el pronóstico será mejor, pero lo esperable es que puedan persistir secuelas. A partir de los 7 años de vida algunos pacientes tienen una mejoría en su comportamiento, lo que repercute muy positivamente en su calidad de vida y la de sus cuidadores, pero esta mejoría no se produce en todos los casos y, en ocasiones, el resultado no justifica las dificultades que supone el mantener a largo plazo el tratamiento en este tipo de pacientes, sobre todo aquellos con una afectación neurológica severa⁽²⁹⁾. En estos casos se recomienda tratar durante 6 meses o un año, y al cabo de este periodo evaluar de forma individual la indicación de seguir o suspender la terapia⁽²⁾.

Embarazo y lactancia

La fenilalanina es un potente teratógeno. Un feto no comienza a tener actividad PAH hasta las 25-28 semanas de gestación, y depende de su madre para realizar esta función. Por ello, en los hijos de madres fenilcetonúricas y dependiendo de los niveles de fenilalanina en sangre materna, el feto puede presentar el conocido como síndrome de hiperfenilalaninemia materna que incluye retraso mental, microcefalia, cardiopatías y uropatías en grado variable. Estudios estadísticos han demostrado que el riesgo de padecer una fetopatía se reduce considerablemente cuando la madre mantiene durante todo el embarazo niveles de fenilalanina en sangre por debajo de 360 mmol/L (6 mg/dl)⁽³⁰⁾. Es necesario que cuando una mujer PKU decida que quiere tener hijos, se ponga inmediatamente en contacto con su especialista para poder ajustar adecuadamente el tratamiento hasta conseguir unos niveles en el rango adecuado de forma pre-concepcional. Para conseguir esto, toda mujer fenilcetonúrica debe recibir una educación adecuada para evitar embarazos inesperados. Si la mujer acude ya embarazada, se la debe atender inmediatamente y tomar todas las medidas necesarias para conseguir unos niveles de fenilalanina en rango adecuado en el menor tiempo posible con el fin de evitar/disminuir las malformaciones secundarias producidas por

la hiperfenilalaninemia materna. Según los niveles de fenilalanina, la edad gestacional y la situación de cada paciente se puede valorar la interrupción del embarazo.

El tratamiento dietético de la paciente debe adaptarse, reduciendo el aporte de proteínas naturales pero asegurando mediante los productos especiales sin fenilalanina que la madre ingiera al menos 80-100 gramos de proteína diarios. Durante el embarazo, se deben vigilar de forma estrecha los niveles de tirosina, sin olvidar un aporte de ácido fólico y otros oligoelementos adecuado para una gestación. El aporte de nutrientes debe adaptarse periódicamente durante todo el embarazo; sobre todo durante el último trimestre, cuando el feto tiene un crecimiento rápido y comienza a tener actividad PAH, el aporte de proteínas naturales tiene que aumentar de forma proporcional, en ocasiones muy por encima de la tolerancia habitual de la madre⁽²⁾.

Si la paciente no puede o no quiere conseguir unos niveles de fenilalanina adecuados con estas medidas, se le puede proponer probar o mantener el tratamiento con tetrahidrobiopterina. Aunque la experiencia durante el embarazo con esta droga no es amplia, hasta el momento no se han descrito efectos adversos en el feto^(31,32).

Todo embarazo en una mujer PKU debe considerarse de alto riesgo y tener un seguimiento obstétrico acorde. Los controles de fenilalanina se recomienda que sean al menos semanales y las visitas al especialista en fenilcetonuria mensuales.

Tras el parto, la mujer reanudará su tratamiento y seguimiento habitual. La hiperfenilalaninemia no es contraindicación para que pueda lactar de forma natural a su hijo. No existe suficiente experiencia sobre el uso de sapropterina durante la lactancia y su indicación se hará de forma individualizada.

Es recomendable valorar a los hijos de madre fenilcetonúrica al nacer y al menos de forma anual durante los 3 primeros años de vida para determinar la presencia o no de síntomas sugestivos del síndrome de hiperfenilalaninemia materna.

TRATAMIENTO Y SEGUIMIENTO DE LOS DEFECTOS DEL COFACTOR BH4

Como se ha explicado anteriormente, los síntomas neurológicos de estas enfermedades suelen

ser más precoces y graves que en la deficiencia de PAH. En estos casos el tratamiento dietético no es suficiente para revertir los síntomas, de allí su anti-guo nombre de "Fenilcetonuria Maligna". El pronóstico y la gravedad de las deficiencias de la síntesis o del reciclaje de la BH4 vienen condicionados por el grado de hiperfenilalaninemia, el defecto de síntesis de neurotransmisores dopaminérgicos y serotoninérgicos y la deficiencia de tetrahidrofolato^(3,7).

Tratamiento de los defectos de BH4

El tratamiento irá encaminado a:

- **Mantener niveles de fenilalanina en plasma bajos, a ser posible normales** (<120 μmol/L).
 - Tratamiento con BH4: suelen ser suficientes dosis bajas (5-10 mg/kg/día).
 - Alimentación limitada en fenilalanina en las deficiencias DHPR y en aquellos casos en los que la BH4 no consiga normalizar los niveles de fenilalanina.

- **Mantener los niveles de neurotransmisores dopaminérgicos y serotoninérgicos adecuados en el sistema nervioso central (SNC):**

- L-dopa para apoyar la síntesis de dopamina y noradrenalina, asociada a carbidopa (10% en niños pequeños y 25% en adultos) para inhibir la actividad de la L-dopa decarboxilasa periférica. La dosis de L-dopa será de 1-3 mg/kg/d en neonatos, 4-7 mg/kg/d en menores de 2 años y de 8-15 mg/kg/d a partir de esa edad.

- 5 Hidroxitriptófano para mejorar la síntesis de serotonina. No es necesaria en la deficiencia de sepiapterina reductasa ni en la forma autosómica dominante de deficiencia de GTPCH. La dosis será de 1-2 mg/kg/d en neonatos, 3-5 mg/kg/d en menores de 2 años y de 6-9 mg/kg/d a partir de esa edad.

La dosis y distribución horaria de estas medicaciones se individualizará, dando la mínima necesaria para mantener los niveles de neurotransmisores en SNC adecuados. Suelen requerir ser administrados cada 3-4 horas. Para mantener niveles de L-dopa adecuados en SNC o permitir espaciar su administración hasta las 6 horas, suele ser preciso asociar inhibidores de su degradación por la MAO-B o la COMT, tales como la selegilina (0,1-0,3 mg/kg/d) o la entacapona (5 mg/kg/dosis cada

6 horas; 15 mg/kg/día repartida cada 6 horas; en adultos probar con 200 mg/dosis cada 6 horas). También se pueden emplear la bromocriptina (0,25-0,5 mg/kg/d) o agonistas como el pergolide (0,006-0,75 mg/kg/d). Nunca se debe dar más de una de estas medicaciones conjuntamente.

- **Restaurar niveles adecuados de tetrahidrofolato:** en las deficiencias de DHPR, la administración de ácido fólico (5-formil-tetrahidrofolato) a dosis de 15-45 mg/día, restablece los niveles de folatos en LCR y si el tratamiento es precoz pueden mejorar ostensiblemente. No está indicado en el resto de los defectos, pero se debe evitar la deficiencia de ácido fólico ya que disminuye la biodisponibilidad de BH4.

Seguimiento clínico de los defectos de BH4

Los pacientes con defectos de BH4 requieren un seguimiento clínico y neurológico muy estrecho, sobre todo durante los primeros años de vida, con el fin de ajustar la dosis de neurotransmisores y de otras medicaciones, generalmente anticonvulsivantes, que puedan necesitar. Para ajustar la medicación, se deben vigilar tanto los síntomas propios del defecto de neurotransmisores, como los que puede provocar su exceso. Aunque el pronóstico de estos pacientes ha mejorado con un diagnóstico precoz, suele ser preciso la intervención de un amplio grupo de profesionales (rehabilitadores, fisioterapeutas, etc.) para la atención integral de estos pacientes, que habitualmente tienen grandes discapacidades intelectuales.

Algunos de estos pacientes llegan a la edad adulta. Aunque a esta edad el seguimiento no es preciso que sea tan continuado, sigue siendo preciso controlar y ajustar la medicación al menos cada 6 meses. Hay descritos embarazos en algunas mujeres, en los que con frecuencia se observan fetopatías que se atribuyen a la administración de L-dopa.

Seguimiento analítico de los defectos de BH4

- **Niveles de fenilalanina:** en estos pacientes se mantiene estable y dentro del rango normal y solo es imprescindible medirla al diagnóstico, a la semana del inicio del tratamiento y cuando se modifiquen las dosis de BH4 o la alimentación. Sin embargo, al ser una enfermedad crónica,

recomendamos hacer una determinación cada 6 meses. En los defectos de DHPR tratados con dieta la fenilalanina se debe medir con la misma frecuencia que en los pacientes PKU.

- **Niveles de neurotransmisores y pterinas en sangre:** al igual que la fenilalanina, suelen mantenerse en rango normal o incluso elevado tras el inicio del tratamiento y, por lo tanto, solo tiene interés medirlas para hacer el diagnóstico.
- **Niveles de neurotransmisores y pterinas en LCR:** son los verdaderos indicadores del diagnóstico y de la efectividad del tratamiento. Es preciso recordar que para que sus valores sean fiables, deben medirse en la 3ª o 4ª fracción del LCR extraído, y que para la determinación de pterinas debe mantenerse la muestra protegida de la luz. Es imprescindible medirlos al diagnóstico, pero dado que se trata de una medida invasiva solo se harán otras determinaciones cuando sea imprescindible por la clínica. Se puede valorar repetir su determinación si hay cambios importantes en la clínica o el tratamiento. En este caso se deben valorar “en valle”.
- **Niveles de prolactina⁽³³⁾:** dado que la L-dopa inhibe la secreción de prolactina, la prolactinemia es un indicador indirecto de los niveles de L-dopa a nivel del sistema nervioso central. Se deben medir sus niveles en valle, previos a la administración de la medicación. Se considera que niveles <24 nanogramos/ml indican niveles de L-dopa suficientes, mientras que una elevación sugiere la necesidad de aumentar la dosis de la medicación o asociar inhibidores. Los niveles de prolactina deben medirse siempre que se modifique la medicación, lo cual equivale a aproximadamente mensualmente durante el primer año, al menos cada 2 meses hasta los 2 años, cada 3-6 meses a partir de esa edad. El tratamiento con bromocriptina inhibe la secreción de prolactina y, por lo tanto, dejaría de ser un marcador de utilidad.

BIBLIOGRAFÍA

.....

1. Martínez-Pardo M, Bélanger-Quintana A, García Muñoz MJ, Desviat L, Pérez B, Ugarte M. Fenilcetonuria. Protocolo de Diagnóstico, tratamiento y seguimiento de las hiperfenilalaninemias. En: Sanjurjo P, editor.

- Protocolos de diagnóstico y tratamiento de los Errores Congénitos del Metabolismo. Protocolos oficiales de la AECOM. Ediciones Mead-Johnson; 2007.
- van Spronsen FJ, van Wegberg AM, Ahring K, Bélanger-Quintana A, Blau N, Bosch AM, et al. Key European Guidelines for the diagnosis and management of patients with phenylketonuria. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017.
 - Blau N, Burton B, Thony B, van Spronsen FJ, Waisbren S. Phenylketonuria and BH4 Deficiencies. Bremen: Ed Uni-Med; 2010.
 - Anikster Y, Haack TB, Vilboux T, Pode-Shakked B, Thöny B, Shen N, et al. Biallelic Mutations in DNAJC12 Cause Hyperphenylalaninemia, Dystonia and Intellectual Disability. *Am J Hum Genet.* 2017; 100(2): 257-66.
 - Campistol J, Lambruschini N, Castejón E, Gutiérrez A, Fusté E, Gassió R, et al. Hiperfenilalaninemia. En: Sanjurjo P, Baldellou A, editores. Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias. 4ª ed. Madrid: Ergon; 2014.
 - Enns GM, Koch R, Brumm V, Blakely E, Suter R, Jurecki E. Suboptimal outcomes in patients with PKU treated early with diet alone: revisiting the evidence. *Mol Genet Metab.* 2010; 101(2-3): 110-4.
 - Jäggi L, Zurflüh MR, Schuler A, Ponzone A, Porta F, Fiori L, et al. Outcome and long-term follow-up of 36 patients with tetrahydrobiopterin deficiency. *Mol Genet Metab.* 2008; 93(3): 295-305.
 - Blau N, Bélanger-Quintana A, Demirkol M, Feillet F, Giovannini M, Macdonald A, et al. Optimizing the use of sapropterin (BH4) in the management of phenylketonuria. *Mol Genet Metab.* 2009; 96(4): 158-63.
 - Levy H, Burton B, Cederbaum S, Scriver C. Recommendations for the evaluation of responsiveness to tetrahydrobiopterin (BH4) in phenylketonuria and its use in treatment. *Mol Genet Metab.* 2007; 92(4): 287-91.
 - PAH mutation database: www.pahdb.mcgill.ca; Tetrahydrobiopterin deficiency database: www.bh4.org.
 - Aldámiz-Echevarría L, Larena M, Bueno MA, Dalmau J, Vitoria I, Fernández-Marmiesse A, et al. Molecular epidemiology, genotype-phenotype correlation and BH4 responsiveness in Spanish patients with phenylketonuria. *J Hum Genet.* 2016; 61(8): 731-44.
 - Blau N. Genetics of Phenylketonuria: Then and Now. *Hum Mutat.* 2016; 37(6): 508-15.
 - Danecka MK, Woidy M, Zschocke J, Feillet F, Muntau AC, Gersting SW. Mapping the functional landscape of frequent phenylketonuria hydroxylase (PAH) genotypes promotes personalised medicine in phenylketonuria. *J Med Genet.* 2015; 52(3): 175-85.
 - MacDonald A, Rylance G, Hall SK, Asplin D, Booth IW. Factors affecting the variation in plasma phenylalanine in patients with phenylketonuria on diet. *Arch Dis Child.* 1996; 74(5): 421-7.
 - Ney DM, Stroup BM, Clayton MK, Murali SG, Rice GM, Rohr F, et al. Glycomacropeptide for nutritional management of phenylketonuria: a randomized, controlled, crossover trial. *Am J Clin Nutr.* 2016; 104(2): 334-45.
 - Pena MJ, Almeida MF, van Dam E, Ahring K, Bélanger-Quintana A, Dokoupil K, et al. Special low protein foods for phenylketonuria: availability in Europe and an examination of their nutritional profile. *Orphanet J Rare Dis.* 2015; 10(1): 162.
 - Macdonald A, Ahring K, Dokoupil K, Gokmen-Ozel H, Lammardo AM, Motzfeldt K, et al. Adjusting diet with sapropterin in phenylketonuria: what factors should be considered? *Br J Nutr.* 2011; 106(2): 175-82.
 - Keil S, Anjema K, van Spronsen FJ, Lambruschini N, Burlina A, Bélanger-Quintana A, et al. Long-term follow-up and outcome of phenylketonuria patients on sapropterin: a retrospective study. *Pediatrics.* 2013; 131(6): e1881-8.
 - Ahring KK. Large neutral amino acids in daily practice. *J Inher Metab Dis.* 2010; Suppl3: S187-90.
 - Blau N, Longo N. Alternative therapies to address the unmet medical needs of patients with phenylketonuria. *Expert Opin Pharmacother.* 2015; 16(6): 791-800.
 - Gassió R, Artuch R, Vilaseca MA, Fusté E, Boix C, Sans A, et al. Cognitive functions in classic phenylketonuria and mild hyperphenylalaninemia: experience in a paediatric population. *Dev Med Child Neurol.* 2005; 47(7): 443-8.
 - Brumm VL, Bilder D, Waisbren SE. Psychiatric symptoms and disorders in phenylketonuria. *Mol Genet Metab.* 2010; 99 Suppl 1: S59-63.
 - Waisbren SE, Noel K, Fahrback K, Cella C, Frame D, Dorenbaum A, et al. Phenylalanine blood levels and clinical outcomes in phenylketonuria: a systematic literature review and meta-analysis. *Mol Genet Metab.* 2007; 92(1-2): 63-70.
 - Huijbregts SC, Gassió R, Campistol J. Executive functioning in context: Relevance for treatment and monitoring of phenylketonuria. *Mol Genet Metab.* 2013; 110 Suppl: S25-30.
 - Weglage J, Fromm J, van Teeffelen-Heithoff A, Möller HE, Koletzko B, Marquardt T, et al. Neurocognitive functioning in adults with phenylketonuria: results of a long term study. *Mol Genet Metab.* 2013; 110 Suppl: S44-8.
 - Romani C, Palermo L, MacDonald A, Limback E, Hall SK, Geberhiwot T. The impact of phenylalanine levels on cognitive outcomes in adults with phenylketonuria: Effects across tasks and developmental stages. *Neuropsychology.* 2017; 31(3): 242-54.

27. Anderson PJ, Leuzzi V. White matter pathology in phenylketonuria. *Mol Genet Metab.* 2010; 99 Suppl 1: S3-9.
28. Demirdas S, Coakley KE, Bisschop PH, Hollak CE, Bosch AM, Singh RH. Bone health in phenylketonuria: a systematic review and meta-analysis. *Orphanet J Rare Dis.* 2015; 10: 17.
29. Lee PJ, Amos A, Robertson L, Fitzgerald B, Hoskin R, Lilburn M, et al. Adults with late diagnosed PKU and severe challenging behaviour: a randomised placebo-controlled trial of a phenylalanine-restricted diet. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2009; 80(6): 631-5.
30. Koch R, Hanley W, Levy H, Matalon K, Matalon R, Rouse B, et al. The Maternal Phenylketonuria International Study: 1984-2002. *Pediatrics.* 2003; 112(6 Pt 2): 1523-9.
31. Grange DK, Hillman RE, Burton BK, Yano S, Vockley J, Fong CT, et al.; Phenylketonuria Demographics Outcomes and Safety (PKUDOS) registry.; Maternal Phenylketonuria Observational Program (PKU MOMS) sub-registry. Sapropterin dihydrochloride use in pregnant women with phenylketonuria: an interim report of the PKU MOMS sub-registry. *Mol Genet Metab.* 2014; 112(1): 9-16.
32. Feillet F, Muntau AC, Debray FG, Lotz-Havla AS, Puchwein-Schwepcke A, Fofou-Caillierez MB, et al. Use of sapropterin dihydrochloride in maternal phenylketonuria. A European experience of eight cases. *J Inherit Metab Dis.* 2014; 37(5): 753-62.
33. Porta F, Ponzzone A, Spada M. Target Prolactin Range in Treatment of Tetrahydrobiopterin Deficiency. *J Pediatr.* 2016; 168: 236-9.

Enfermedad de orina de jarabe de arce

Isidro Vitoria Miñana¹, Begoña Merinero Cortés²,
Félix Sánchez-Valverde Visus³, David Gil Ortega⁴, Jaime Dalmau Serra¹

¹Unidad de Nutrición y Metabolopatías. Hospital La Fe. Valencia.

²Centro de Diagnóstico de Enfermedades Moleculares. Facultad de Ciencias.

Universidad Autónoma de Madrid. IDIPAZ. CIBERER. Madrid. ³Servicio de Pediatría. Unidad de Nutrición Pediátrica y Enfermedades Metabólicas. Complejo Hospitalario de

Navarra. Pamplona. ⁴Unidad de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica. Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de orina de jarabe de arce (*maple syrup urine disease*, MSUD, OMIM 248600) es un error congénito de metabolismo caracterizado por un marcado aumento de la concentración de leucina, isoleucina y valina en las células y los fluidos corporales. La MSUD se origina por un defecto del complejo multienzimático mitocondrial, deshidrogenasa de α -cetoácidos de cadena ramificada (*branched-chain α -ketoacid dehydrogenase complex*, BCKDC)^(1,2). Es una enfermedad genética que se transmite con herencia autosómica recesiva, y presenta una prevalencia de 1/185.000 recién nacidos.

BASES FISIOLÓGICAS

La leucina, isoleucina y valina son aminoácidos de cadena ramificada esenciales (*branched chain amino acids*, BCAA) que se metabolizan de manera análoga en sus dos primeros pasos, siendo el inicial la transaminación reversible de los tres BCAA, reacción catalizada por la BCAA aminotransferasa, dando lugar a sus correspondientes α -cetoácidos de cadena ramificada (*branched chain ketoacids*, BCKA): α -ceto-isocaproico, α -ceto- β -metilvalérico y α -ceto-isovalérico. El segundo paso, la descar-

boxilación oxidativa irreversible de los BCKA dependiente de pirofosfato de tiamina, es catalizado por el complejo mitocondrial BCKDC resultando de esta reacción isovaleril-CoA, α -metilbutiril-CoA e isobutiril-CoA. A partir de aquí las vías metabólicas de cada BCAA divergen. Los metabolitos finales del catabolismo de la leucina son el acetoacetato y el acetil-CoA, el cual se puede incorporar al ciclo de Krebs, por lo que la leucina es se considera un aminoácido cetogénico. La valina se metaboliza a propionil-CoA y posteriormente a succinil-CoA, que puede entrar en el ciclo de Krebs o ser convertida en glucosa por gluconeogénesis. La isoleucina se metaboliza a acetil-CoA y a propionil-CoA por lo que es tanto cetogénico como glucogénico (*Figura 1*).

El complejo BCKDC está compuesto por cuatro subunidades catalíticas codificadas por cuatro genes nucleares diferentes: E1 α -BCKDHA (OMIM 608348), E1 β -BCKDHB (OMIM 248611), E2-DBT (OMIM, 248610) y E3-DLD (OMIM 238331) y localizados en los cromosomas 19q13.1, 6p21-p22, 1p31, 7q31-q32, respectivamente. El componente E1 requiere tiamina como cofactor. Este complejo también contiene dos enzimas reguladoras BCKD kinasa y BCKD fosfatasa, codificadas por los genes BCKDK y PPM1K, respectivamente. Se han descrito mutaciones en estos seis genes del complejo, pero solo los pacientes con mutaciones en los

Correspondencia: Dr. J. Dalmau. Unidad de Nutrición y Metabolopatías. Hospital Infantil La Fe. Bulevar Sur s/n. 46021- Valencia.
e-mail: dalmau_jai@gva.es j.dalmau.serra@gmail.com

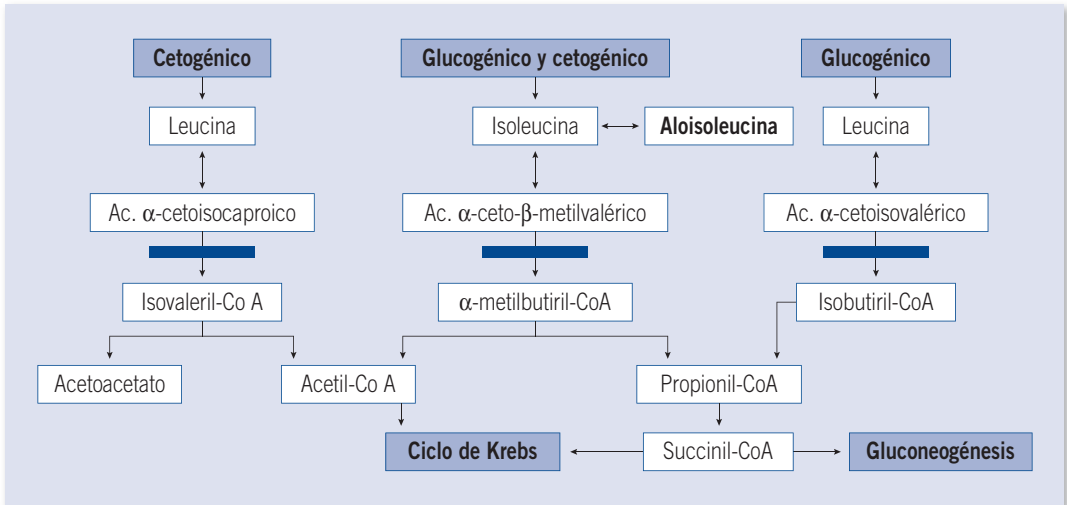


FIGURA 1. Vías metabólicas de los aminoácidos ramificados. Bloqueo por deficiencia del complejo multienzimático deshidrogenasa de los α -cetoácidos de cadena ramificada (■).

genes BCKDHA, BCKDHB, DBT, DLD y PPM1K⁽³⁾ presentan niveles aumentados de BCAA en fluidos fisiológicos.

FISIOPATOLOGÍA

La complejidad en el metabolismo de los aminoácidos ramificados junto con la heterogenicidad genética hace que la MSUD tenga una gran diversidad en la expresión clínica y bioquímica.

La fisiopatología de la MSUD es multifactorial. Hay evidencia de que la acumulación de los metabolitos tóxicos (leucina y ácido α -cetoisocaproico) tiene un efecto sobre numerosos enzimas mitocondriales causando una alteración del metabolismo energético, inducción del estrés oxidativo y apoptosis de células neuronales. Asimismo, esta acumulación causa una disminución del transporte de aminoácidos neutros a nivel de la barrera hemoencefálica causando deficiencias de aminoácidos esenciales en cerebro^(4,5).

El edema cerebral es una complicación frecuente y potencialmente letal. En su fisiopatología, aún no bien conocida, intervienen varios factores. Al iniciarse una descompensación aumenta la concentración plasmática de leucina y demás BCAA, así como de sus α -cetoácidos y de cuerpos cetónicos,

lo cual produciría inicialmente una deshidratación cerebral, y como reacción a ella se produciría desde el cerebro una captación de aminoácidos no esenciales, iones y solutos como el mio-inositol que actúa como cotransportador del sodio, ocasionando todo ello un edema cerebral; simultáneamente se segrega vasopresina que contribuye a la natriuresis e hiponatremia, con la consiguiente alteración del agua en el espacio intracelular y mayor vulnerabilidad cerebral. Con todo ello se establece una asociación entre hiponatremia, disminución de la osmolaridad plasmática y edema cerebral progresivo que son la causa de la sintomatología durante los periodos de descompensación metabólica^(6,7).

PRESENTACIÓN CLÍNICA

Deficiencia de BCKDC

En función de la presentación clínica, la tolerancia a proteínas de la dieta, la respuesta a la administración de tiamina y actividad residual enzimática, la enfermedad MSUD se clasifica en formas clínicas diferentes: clásica o neonatal grave, intermedia, intermitente, tiamina-sensible, y dihidropolipoil deshidrogenasa (E3) deficiente⁽²⁾. Aproximadamente el 75% de los pacientes presentan la forma clásica más grave, en la que la actividad residual enzimá-

TABLA 1. Clasificación clínica de la deficiencia de BCKDC.

Fenotipo	Clínica		Bioquímica	
	Inicio	Síntomas	Metabolitos	Leucina ($\mu\text{mol/L}$) (plasma)
Clásica	1 ^a -2 ^a semana de vida	Rechazo alimentación. Convulsiones. Letargia, hipotonía. Cetoacidosis. Olor dulzón	$\uparrow\uparrow\uparrow$ BCAA, BCKA aloisoleucina	$\gg 500$
Intermedia	6 meses-7 años	Desmedro. Ataxia, convulsiones. Retraso psicomotor	$\uparrow\uparrow$ BCAA, BCKA aloisoleucina	400-2.000
Intermitente	Lactante-adulto	Crecimiento normal. Desarrollo psicomotor normal. Infección/estrés catabólico: ataxia, convulsiones, cetoacidosis. Olor dulzón	Normal BCAA, BCKA (fase asintomática)	50-4.000
Sensible a tiamina	Lactante	Similar a forma "intermedia" Desarrollo psicomotor normal (\pm)	$\uparrow\uparrow$ BCAA, BCKA \downarrow con vitaminoterapia	>50
Deficiencia E3	Lactante	Inicio similar a forma "intermedia". Progresivo y rápido deterioro neurológico. Acidosis láctica	$\uparrow\uparrow$ BCAA, BCKA \uparrow lactato y α -cetoglutarato (orina)	>400

E3: dihidrolipoil deshidrogenasa; BCAA: aminoácidos de cadena ramificada; BCKA: α -cetoácidos de cadena ramificada.

tica es menor del 2% de lo normal. En la *Tabla 1*, adaptada con modificaciones de (1,2), se indican los distintos tipos clínicos.

Forma clásica o neonatal grave

La forma clásica de MSUD es la más frecuente. Los recién nacidos afectados de MSUD no tienen ningún síntoma ni signo al nacer. El periodo asintomático puede durar horas o días dependiendo del grado de deficiencia de la BCKD y no necesariamente de la cantidad de proteínas ingeridas; el catabolismo endógeno proteico causado por el estrés del parto y el ayuno durante las primeras horas de vida pueden ser suficientes para provocar un progresivo aumento de la leucina⁽⁹⁾. La lactancia materna puede retrasar el comienzo de los síntomas hasta la 2^a semana de vida, siendo el primer signo el característico olor dulzón de la orina. Sucesivamente van apareciendo los demás síntomas como succión débil, rechazo de la alimentación, letargia e hipotonía que van progresivamente intensificándose, bradicardia y bradipnea. Puede haber hipotonía tron-

cular con hipertonia de extremidades, movimientos de boxeo o pedaleo, tremulaciones y postura en opistótonos. El cuadro clínico progresa a coma y muerte si no se inicia el tratamiento. Estos síntomas neurológicos "tipo intoxicación", junto con la cetosis y la ausencia de acidosis, hiperlactatoacidemia y de hiperamonemia constituyen la forma más frecuente de presentación, aunque también están descritas presentaciones con acidosis, hipoglucemia y/o discreta hiperamonemia. En el curso evolutivo de la enfermedad pueden surgir complicaciones como el edema cerebral ya citado, hipertensión intracraneal, pancreatitis, trastornos oculares (desepitelización corneal) o dermatológicos (dermatitis eruptivas no sensibles a corticoides tópicos), todas ellas relacionadas con el mal control de las concentraciones sanguíneas de BCAA⁽²⁾.

Las concentraciones de BCAA están muy elevadas, en especial la de leucina, que suele ser superior a 2.000 $\mu\text{mol/L}$, aunque estas cifras dependen de la precocidad en que se realice el diagnóstico. Con concentraciones superiores a 800 $\mu\text{mol/L}$ de

leucina, la clínica predominante es la encefalopatía⁽⁹⁾. La aloisoleucina, metabolito formado por racemización de la isoleucina, se halla siempre en sangre de los pacientes con MSUD.

La actividad de la BCKDC es de 0-2% con respecto a la normal.

Forma intermedia

Los síntomas iniciales ocurren desde los 5-6 meses de edad hasta los 6-7 años, y no suele haber los síntomas de distrés neurológico agudo "tipo intoxicación".

La actividad de la BCKDC oscila entre un 3 y 30% con respecto a la actividad normal.

Han sido descritos muy pocos pacientes con esta forma de la enfermedad.

Forma intermitente

Los pacientes con esta forma de la enfermedad tienen un crecimiento y desarrollo psicomotor normales aunque se han descrito casos con retraso mental leve o fallecimiento durante una crisis de descompensación aguda. Los síntomas pueden ocurrir a cualquier edad, desencadenados por una situación en la que exista catabolismo (infecciones, cirugía, quemaduras), y consisten en síntomas neurológicos graves, semejantes a los de la forma clásica, con el característico olor dulzón de la orina. Estas crisis pueden ser letales.

Durante los periodos asintomáticos las concentraciones de BCAA y BCKA son normales y en las crisis aumentan considerablemente, aunque con grandes variaciones individuales. La actividad de las BCKDC varía entre el 5 y 20% con respecto a la normal.

Forma sensible a tiamina

No hay un criterio uniforme para valorar el grado de dependencia a la tiamina, ya que todos los pacientes son tratados con restricción de proteínas y dosis variables de este cofactor enzimático. En general, la sintomatología es semejante a la forma intermedia, sin crisis de encefalopatía aguda y con predominio de retraso psicomotor, aunque su intensidad es variable y hay casos con buena evolución neurológica, aunque pueden surgir complicaciones a medio y largo plazo⁽¹⁰⁾.

Las concentraciones de BCAA y BCKA están cinco veces por encima de su valor normal, y descienden rápidamente tras dosis de tiamina de entre

10 y 1.000 mg/día. La actividad de la BCKDC es del 2-40% con respecto a la actividad normal.

Deficiencia de dihidroliipoil deshidrogenasa (E3)

Es una forma muy rara de la enfermedad que puede empezar en periodo neonatal aunque más frecuentemente se inicia a partir del segundo mes con un deterioro neurológico progresivo, semejante al de la forma intermedia.

Dado que el componente E3 del complejo BCKDC es común a otros dos complejos multienzimáticos mitocondriales como piruvato deshidrogenasa y α -cetoglutarato deshidrogenasa, los pacientes tienen junto al aumento de las concentraciones de BCAA y BCKA una acidosis láctica y aciduria α -cetoglútica.

La actividad de la BCKDC es del 0-25% con respecto a la normal.

Deficiencia de BCAA aminotransferasa

Recientemente se ha descrito el primer caso confirmado de hipervalinemia e hiperleucinemia-isoleucinemia causado por mutaciones en el gen BCAT2, que codifica la aminotransferasa mitocondrial de aminoácidos de cadena ramificada⁽¹¹⁾.

DIAGNÓSTICO

Diagnóstico de laboratorio

El aumento de los BCAA, así como del cociente leucina:isoleucina puede ser detectado en la muestra de sangre seca de los recién nacidos mediante la espectrometría de masas en tándem (MS/MS) lo que permite la detección precoz de esta enfermedad en los programas de cribado neonatal ampliado.

El aumento de BCAA y BCKA en fluidos fisiológicos, la presencia de aloisoleucina en plasma y la excreción aumentada de los ácidos 2-OH-isocaproico, 2-OH-3-metilvalérico, y 2-OH-isovalérico confirman el diagnóstico de MSUD a nivel de metabolitos⁽¹²⁾.

La demostración del defecto enzimático se lleva a cabo de forma indirecta midiendo la descarboxilación de [1-¹⁴C] leucina en fibroblastos cultivados.

El análisis genético se realiza en DNA extraído a partir de sangre total heparinizada o de fibroblastos.

Los pacientes con niveles aumentados de BCAA pueden presentar mutaciones en alguno de los siguientes genes: BCKDHA, BCKDHB, DBT, DLD, PPM1K y BCAT2. La identificación del defecto molecular permite ofrecer diagnóstico prenatal, diagnóstico preimplantación e identificación de portadores en las familias con pacientes afectados, así como predecir la severidad del defecto o la respuesta a tiamina.

También es posible realizar el estudio prenatal en las familias de alto riesgo mediante el estudio de la descarboxilación de [$1-^{14}\text{C}$] leucina en vellosidad corial intacta o en amniocitos cultivados en aquellas familias que no se haya identificado el defecto molecular.

Diagnóstico neurorradiológico

Los recién nacidos y lactantes que presentan sintomatología neurológica tienen un edema cerebral generalizado. Este hallazgo se visualiza como áreas de hipoatenuación en los estudios de tomografía computarizada (TC) y de hipo/hiperintensidad en imágenes potenciadas en T1/T2⁽¹³⁾. Estos hallazgos son más evidentes en la sustancia blanca profunda del cerebelo (pedúnculos cerebelosos), vertiente dorsal del tronco del encéfalo, brazo posterior de ambas cápsulas internas, y más raramente en ganglios basales. Estas localizaciones suelen estar ya mielinizadas al nacimiento, por lo que estas imágenes radiológicas se describen como de desmielinización. Están en relación con las concentraciones plasmáticas de leucina, por lo que desaparecen al normalizar dichas concentraciones y pueden volver a presentarse si se abandona o relaja el tratamiento. La espectroscopia por resonancia magnética (RM) se ha mostrado útil para detectar descompensaciones metabólicas agudas.

TRATAMIENTO

El objetivo del tratamiento de los pacientes afectados de MSUD es la rápida normalización de los niveles de BCAA, y en especial de la leucina por ser el aminoácido ramificado más neurotóxico. Dado que la mayoría de casos son diagnosticados por un cuadro neurológico grave con descompensación metabólica por ser la forma de presentación más común (neonatal clásica), es urgente el tratamiento

de la enfermedad en esta fase aguda. Posteriormente debe realizarse un tratamiento de mantenimiento para conseguir un crecimiento y desarrollo adecuado, y evitar o detectar precozmente las crisis de descompensación.

Fase aguda

El tratamiento está basado en la reducción de las altas concentraciones de BCAA, disminución del catabolismo e incremento del anabolismo, junto a un apoyo nutricional adecuado.

Los BCAA tienen un aclaramiento renal bajo, por lo que deben utilizarse técnicas extracorpóreas para su eliminación. La técnica de elección es la hemodiálisis con hemofiltración, aunque si esta no es posible también puede realizarse exanguinotransfusión o diálisis peritoneal. Las técnicas de hemodiálisis consiguen descensos más rápidos y mantenidos de BCAA^(14,15), del orden del 50-70% en menos de 10 horas, pero requieren una infraestructura más compleja que las otras técnicas, y el acceso vascular es difícil en neonatos y lactantes pequeños.

La segunda manera de eliminar el exceso de BCAA plasmáticos es incorporarlos a la síntesis proteica con medidas que induzcan al anabolismo, como es la nutrición parenteral y/o enteral con sonda nasogástrica continua. La nutrición parenteral debe hacerse con aportes de glucosa (10 mg/kg/min, y si se precisa insulina a dosis de 0,05-0,15 ui/kg/h), lípidos y una mezcla de aminoácidos exenta de leucina, isoleucina y valina (actualmente no comercializada en España); se recomienda que los lípidos aporten hasta el 40% de la energía necesaria. Por ello, una estrategia eficaz para iniciar el anabolismo es instaurar una fórmula exenta de BCAA por gastroclisis continua, con el fin de aportar en neonatos o lactantes pequeños 100-145 kcal/kg y 2,5-3 g de proteínas/kg. En niños mayores y adultos con MSUD puede ser necesario administrar más del doble de las necesidades energéticas basales para lograr anabolismo proteico. Debe mantenerse la osmolaridad plasmática en rango normal, el sodio sérico entre 140 y 145 mEq/L. Para ello, si es necesario se empleará suero salino hipertónico, furosemida (0,5-1 mg/kg/6 horas), y manitol (0,5-1,0 g/kg en 1 hora)⁽¹⁶⁾. Si hay vómitos se debe administrar ondansetrón (0,15 mg/kg/dosis), y tratar la causa infecciosa desencadenante, si la hay.

TABLA 2. Indicaciones de técnicas extracorpóreas.

1. Al diagnóstico:

- Leucina >2.500 $\mu\text{mol/L}$ (>33 mg/dl)
- Síntomas neurológicos graves
- Valoración individual en caso de:
 - No tolerancia oral
 - Cetoacidosis
 - Más de 10-15 días de vida

2. Si tras 24 horas con dieta exenta de aminoácidos ramificados:

- Leucina >1.000 $\mu\text{mol/L}$ (>13 mg/dl)
- Descenso de leucina <500 $\mu\text{mol/L}$ (6,5 mg/dl) en 24 horas
- No mejoría clínica

Si en 24 horas no hay mejoría clínica y analítica se debe valorar alguna de las técnicas extracorpóreas de eliminación de metabolitos tóxicos cuyas indicaciones se muestran en la *Tabla 2*^(2,17).

En los casos en que el diagnóstico se realiza muy precozmente (antes de los 7 días de vida), ya sea mediante el test de cribado neonatal o por tener un hermano afecto de la enfermedad, y no existe sintomatología neurológica, el tratamiento puede iniciarse únicamente con las medidas ya citadas para conseguir el anabolismo proteico y evitar la instauración del edema cerebral, sin necesidad de técnicas de depuración extracorpórea. En estos casos, dependiendo de la concentración plasmática de leucina en el momento del diagnóstico se debe comenzar con una fórmula exenta de BCAA o con muy bajo aporte de los mismos (leucina <60 mg/kg/día), proteínas 2-3 g/kg/día, 120 kcal/kg/día. Hay que controlar las concentraciones de isoleucina y valina porque puede ser necesaria su suplementación a partir del 2º-3º día. En pacientes de menos de 10-15 días de vida con sintomatología neurológica incipiente la pauta de tratamiento es similar a la descrita anteriormente pero más agresiva: no aporte de leucina aunque sí pueden precisar aportes de isoleucina, valina; proteínas 3 g/kg/día, 140 kcal/kg/día. Esta alimentación puede ser necesario administrarla por sonda nasogástrica⁽¹²⁾.

Fase de mantenimiento

El objetivo de la fase de mantenimiento es conseguir un estado nutricional normal con la preven-

TABLA 3. Objetivos terapéuticos.

1. Control del estado nutricional:

- Aporte de proteínas y de aminoácidos ramificados
- Prevención de deficiencias de minerales
- Prevención de deficiencias de ácidos grasos -3

2. Prevención de patología cerebral:

- Prevención de deficiencias de aminoácidos

3. Prevención de crisis de descompensación

ción de deficiencias de macro y micronutrientes, mantener un crecimiento adecuado, evitar las crisis de descompensación y, en su caso, detectarlas precozmente (*Tabla 3*)⁽¹⁸⁾.

Aporte de proteínas y aminoácidos ramificados

Para mantener un crecimiento pondoestatural adecuado debe suministrarse un aporte calórico y proteico adecuado. En la *Tabla 4*, adaptada de Knerr y cols.⁽¹²⁾, se muestran las recomendaciones de calorías y proteínas, así como de los BCAA. Estos son esenciales, aunque sus requerimientos exactos no son conocidos. En niños afectados de MSUD existen grandes diferencias individuales. Por ello los aportes de BCAA en cada paciente deben basarse en sus concentraciones plasmáticas. Cuando están asintomáticos se recomienda mantener las siguientes concentraciones: leucina 100-200 $\mu\text{mol/L}$ (1,3-2,6 mg/dl), isoleucina 200-400 $\mu\text{mol/L}$ (2,6-5,2 mg/dl), y valina 200-400 $\mu\text{mol/L}$ (2,3-4,7 mg/dl)^(7,19). Con cierta frecuencia, al mantener las concentraciones citadas de leucina, las de isoleucina y valina son inferiores a 100 $\mu\text{mol/L}$ (1,3 y 1,1 mg/dl), respectivamente. Ello puede producir dermatitis, anemia, caída de pelo, alteración de la función inmunitaria y, si se mantienen, malnutrición proteica y detención del crecimiento, por lo que deben administrarse suplementos de estos dos aminoácidos a dosis de 100-200 mg/kg hasta conseguir su normalización. Habitualmente, las necesidades de leucina se estabilizan a partir de los 2-3 años y oscilan entre 400 y 700 mg/día^(2,16).

La dieta de los pacientes con MSUD consiste en una fórmula hidrolizada completa exenta de BCAA o una mezcla de aminoácidos sin BCAA (dependiendo de la edad) como fuente de proteínas, complementada con leche materna o fórmula de inicio en lactantes y con alimentos de bajo contenido proteico

TABLA 4. Requerimientos proteicos y energéticos diarios.

	Pr (g/kg)	Leucina (mg/kg)	Isoleucina (mg/kg)	Valina (mg/kg)	Energía (kcal/kg)
Recién nacidos	2,5-3	50-90	20-50	30-60	120-145
Lactantes	2,0-3,0	40-80	20-50	30-60	115-145
Escolares	1,5-2,0	20-40	5-15	10-30	60-80
Adolescentes adultos	1,0-1,2	5-15	5-15	10-30	40-60

como verduras, hortalizas y frutas en niños mayores; para alcanzar las necesidades calóricas se añaden otros alimentos exentos de BCAA, como aceites o módulos de dextrinomaltosa o de dextrinomaltosa con lípidos^(2,20).

Prevención de la deficiencia de minerales

Debido a la posible excreción crónica de los α -cetoácidos derivados de los BCAA puede haber deficiencia de ciertos minerales, fundamentalmente cationes divalentes tales como calcio, magnesio, zinc y manganeso. A estas deficiencias también pueden contribuir las dietas restrictivas que reciben estos pacientes, y que a medio-largo plazo pueden ocasionar osteoporosis. Por ello debe controlarse su aporte dietético y sus concentraciones sanguíneas, y suplementarse farmacológicamente si fuera preciso.

Prevención de la deficiencia de ácidos grasos esenciales

Las características de la dieta de pacientes afectos de MSUD pueden inducir a la deficiencia de ácidos grasos ω -3, especialmente el eicosapentaenoico y docosahexaenoico, así como a un inadecuado cociente ω -3: ω -6. Además, al ser precursores de leucotrienos, tromboxanos y prostaglandinas, pueden tener efectos en la función inmunitaria.

Prevención de deficiencias crónicas de aminoácidos en cerebro

La fisiopatología de las deficiencias de los aminoácidos en el cerebro es compleja. Nueve aminoácidos (leucina, valina, isoleucina, fenilalanina, triptófano, metionina, tirosina, treonina e histidina) utilizan el transportador L1-NAA-t para entrar en el cerebro, siendo la afinidad de la leucina muy superior al de la tirosina, histidina, treonina y valina. Cuando existe aumento de leucina se produce una captación celular muy disminuida del resto de ami-

noácidos. La deficiencia crónica de los precursores de los neurotransmisores (tirosina, triptófano e histidina) y de los precursores de la taurina y glutatión (metionina) probablemente son los responsables de la sintomatología neurológica en enfermos no bien controlados: disminución de la memoria, alucinaciones, depresión, crisis de ansiedad, etc. Es por ello fundamental mantener un equilibrio en sangre entre aminoácidos esenciales y no esenciales.

Se recomienda suplemento de al menos 50 mg/día de tiamina para todas las formas de la enfermedad. Las formas de MSUD sensibles a tiamina deben tratarse con dosis farmacológicas de tiamina, individualizadas en cada paciente y que oscilan entre 10-1.000 mg/día que, junto con la dieta, son efectivas para prevenir las crisis de descompensación y garantizar un desarrollo adecuado⁽¹⁾.

Prevención de crisis de descompensación metabólica

Por diferentes causas (infecciones respiratorias, episodios diarreicos, traumatismos, vacunaciones, etc.) puede haber descompensaciones metabólicas potencialmente graves, las cuales no son detectables con los estudios bioquímicos rutinarios (pH sanguíneo, glucemia, lactato, amonio) y puede no haber cetosis; solo se alteran precozmente los BCAA, de cuyas concentraciones sanguíneas no suele disponerse con urgencia y, por tanto, no pueden ayudar en el manejo inicial de la crisis de descompensación. Por ello en los pacientes que padecen algún proceso capaz de desencadenar la descompensación metabólica hay que observar la posible presencia de síntomas inespecíficos como hipotonía/hipertonía, decaimiento alternando con agitación, somnolencia, alteraciones en el lenguaje, etc.⁽²¹⁾. Los padres deben conocer la importancia de estos síntomas estando adiestrados para iniciar el tratamiento dietético mientras es trasladado el

TABLA 5. Polímeros de glucosa.

Edad (años)	Concentración	Kcal/100 ml	Volumen/día
0-1	10%	40	150-200 ml/kg
1-2	15%	60	95 ml/kg
2-6	20%	80	1.200-1.500 ml/día
6-10	20%	80	1.500-2.000 ml/día
>10	25%	100	2.000 ml/día

paciente a un centro hospitalario. Este tratamiento consiste en la supresión de alimentos proteicos y la administración de polímeros de glucosa para evitar el catabolismo e incorporar los BCAA a la síntesis de proteínas. En la *Tabla 5* se muestra la concentración y volumen a administrar dependiendo de la edad, debiéndose administrar inicialmente a bajo volumen y alta frecuencia y, si la succión es mala, a través de sonda nasogástrica⁽²⁾.

Tratamiento en situaciones especiales

En intervenciones quirúrgicas programadas es conveniente en los 2-3 días previos a la misma dar una alimentación hipoproteica, con reducción del aporte de BCAA con respecto al que venía recibiendo (disminuir un 50%), y con alto aporte calórico mediante hidratos de carbono. Suele haber aumento en las concentraciones sanguíneas de los BCAA tras la intervención, por lo que debe proseguirse con la administración intravenosa de glucosa.

Durante el embarazo se recomienda mantener la concentración sanguínea de leucina entre 100 y 300 $\mu\text{mol/L}$ (1,3-3,9 mg/dl), si bien la tolerancia a este aminoácido y a las proteínas se incrementa notablemente durante la segunda mitad del embarazo. Puede ser necesaria la suplementación con carnitina. Con una monitorización estricta puede llevarse a término embarazos sin complicaciones.

Otras opciones de tratamiento

El trasplante hepático puede ser también una terapia efectiva en MSUD ya que el hígado trasplantado es capaz de degradar más del 90 % de los BCAA⁽²⁾. Esto permite tomar una dieta sin casi restricción proteica y se evitan descompensaciones metabólicas^(22,23). Esta posible opción debe ser valorada individualmente en cada paciente.

Al igual que en otras enfermedades del metabolismo, la terapia génica es una opción futura. Existen estudios preliminares sobre transferencia génica a células MSUD mediante vectores retrovirales que constituyen el primer paso con esta terapia⁽¹⁾.

Otras posibilidades terapéuticas en estudio y de las que hay datos clínicos limitados incluyen la norleucina (por su potencial efecto para prevenir la encefalopatía durante las crisis de descompensación), fenilbutirato de sodio (por su efecto quelante de BCAA), antioxidantes, y carnitina (por su efecto en el estrés oxidativo).

SEGUIMIENTO

En la *Tabla 6* se indica una propuesta de guía para el seguimiento de los pacientes afectos de MSUD. No obstante, debe individualizarse la frecuencia de las determinaciones clínicas y analíticas en función de la gravedad de la enfermedad.

RECURSOS WEB

- **British Inherited Metabolic Disease Group:** Protocolo de tratamiento dietético http://www.bimdg.org.uk/store/enbs//MSUD_Dietetic_management_pathway_April_2015_660203_12052015.pdf
- **OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man):** <http://omim.org/entry/248600>
- **GeneReviews:** <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1319/>
- **National Library of Medicine Genetics Home Reference:** <http://ghr.nlm.nih.gov/condition=maplesyrupurinedisease>

TABLA 6. Propuesta de frecuencia de monitorización clínica, dietética y analítica.

Edad	Monitorización clínica: crecimiento (peso, talla, perímetro cefálico)	Monitorización bioquímica (niveles de aminoácidos plasmáticos ^a y dietética ^b)	Otros ^c
Neonatos	Semanal	Semanal	Cada 1-3 meses
Lactantes	Mensual	Semanal a cada 2 semanas	Cada 1-3 meses
Niños	Cada 3 meses	Mensual	Cada 3 meses
Adolescentes y adultos	Cada 3 meses	Cada 1-3 meses	Cada 6-12 meses

^aSi se puede, es recomendable analizar los aminoácidos en sangre en papel sin necesidad de extracciones venosas tan frecuentes.

^bDebe valorarse el aporte dietético de aminoácidos ramificados a partir de las proteínas naturales comprobando si se ajusta a las recomendaciones indicadas en la tabla 4. Asimismo, se contabiliza el aporte energético, proteico y del resto de nutrientes a partir de fórmula especial sintética sin BCAA. Cuando los niveles plasmáticos de leucina aumentan debe reducirse la ingesta de leucina y valorar suplementar temporalmente con valina e isoleucina. «La frecuencia y tipo de analíticas a realizar en cada visita incluirán hemograma, proteínas totales, albúmina y prealbúmina. Además, cada 3 meses en niños pequeños o cada 6-12 meses en niños mayores se incluirá estudio lipídico, zinc, vitamina B12, ácido fólico, hierro sérico e índice de saturación de transferrina.

- **Guía metabólica:**

<http://www.guiametabolica.org/informacion/ques-es-la-enfermedad-de-la-orina-con-olor-jarabe-de-arce-o-leucinosis?enfermedad=202>

- **Grupo de apoyo familiar:**

<http://www.msud-support.org/>

and leucine provoke mitochondrial bioenergetic dysfunction in rat brain. *Brain Res.* 2010; 1324: 75-84.

6. Ogier de Baulny H, Dionisi-Vici C, Wendel U. Branched-chain organic acidurias/acidemias. En: Saudubray JM, van den Berghe G, Walter J, editores. *Inborn metabolic diseases*. Berlín: Springer; 2012. p. 277-93.
7. Morton DH, Strauss KA, Robinson DL, Puffenberger EG, Kelley RI. Diagnosis and treatment of maple syrup disease: a study of 36 patients. *Pediatrics.* 2002; 109: 999-1008.
8. Saudubray JM, Nassogne MC, de Lonlay P, Touati G. Clinical approach to inherited metabolic disorders in neonates: an overview. *Semin Neonatol.* 2002; 7: 3-15.
9. Simon E, Flaschker N, Schadewaldt P, Langenbeck U, Wendel U. Variant maple syrup urine disease (MSUD)--the entire spectrum. *J Inherit Metab Dis.* 2006; 29: 716-24.
10. Delis D, Michelakakis H, Katsarou E, Bartsocas CS. Thiamin-responsive maple syrup urine disease: seizures after 7 years of satisfactory metabolic control. *J Inherit Metab Dis.* 2001; 24: 683-4.
11. Wang XL, Li CJ, Xing Y, Yang YH, Jia, JP. Hypervalinemia and hyperleucine-isoleucinemia caused by mutations in the branched-chain-amino-acid aminotransferase gene. *J Inherit Metab Dis.* 2015; 38: 855-61.
12. Knerr I, Vockley J, Gibson KM. Disorders of leucine, isoleucine, and valine metabolism. En: Blau N, Duran M, Gibson KM, Dionisi-Vici C, editores. *Physician's guide to the diagnosis, treatment, and follow-up of inherited metabolic diseases*. Berlín: Springer; 2014. p. 103-41.

BIBLIOGRAFÍA

1. Chuang DT, Shih VE. Maple syrup urine disease (branched chain ketoaciduria). En: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, editores. *The Metabolic and Molecular Basis of Inherited Disease*. New York: McGraw-Hill; 2001. p. 1971-2005.
2. Dalmau J, Sánchez-Valverde F, Vitoria I. Enfermedad de orina de jarabe de arce. En: Sanjurjo P, Baldellou A, editores. *Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias*. Madrid: Ergon; 2014. p. 531-42.
3. Oyarzabal A, Martínez-Pardo M, Merinero B, Navarrete R, Desviat LR, Ugarte M, et al. A novel regulatory defect in the branched-chain alpha-keto acid dehydrogenase complex due to a mutation in the PPM1K gene causes a mild variant phenotype of maple syrup urine disease. *Hum Mutat.* 2013; 34: 355-62.
4. Knerr I, Weinhold N, Vockley J, Gibson KM. Advances and challenges in the treatment of branched-chain amino/keto acid metabolic defects. *J Inherit Metab Dis.* 2012; 35: 29-40.
5. Amaral AU, Leinritz G, Fernandes CG, Seminotti B, Schuck PF, Wajner M. Alpha-ketoisocaproic acid

13. Barkovich AJ. A magnetic resonance approach to metabolic disorders in childhood. *Rev Neurol*. 2006; 43 Suppl 1: S5-16.
14. Jouvét P, Poggi F, Rabier D, Michel JL, Hubert P, Sposito M, et al. Continuous venovenous haemodiafiltration in the acute phase of neonatal maple syrup urine disease. *J Inher Metab Dis*. 1997; 20: 463-72.
15. Puliyaanda DP, Harmon WE, Peterschmitt MJ, Irons M, Somers MJ. Utility of hemodialysis in maple syrup urine disease. *Pediatr Nephrol*. 2002; 17: 239-42.
16. Strauss KA, Wardley B, Robinson D, Hendrickson C, Rider NL, Puffenberger EG, et al. Classical maple syrup urine disease and brain development: Principles of management and formula design. *Mol Genet Metab*. 2010; 99: 333-45.
17. Jouvét P, Hubert P, Saudubray JM, Rabier D, Man NK. Kinetic modeling of plasma leucine levels during continuous venovenous extracorporeal removal therapy in neonates with maple syrup urine disease. *Pediatr Res*. 2005; 58: 278-82.
18. Frazier DM, Allgeier C, Homer C, Marriage BJ, Ogata B, Rohr F, et al. Nutrition management guideline for maple syrup urine disease: an evidence- and consensus-based approach. *Mol Genet Metab*. 2014; 112: 210-7.
19. Hoffmann B, Helbling C, Schadewaldt P, Wendel U. Impact of longitudinal plasma leucine levels on the intellectual outcome in patients with classic MSUD. *Pediatr Res*. 2006; 59: 17-20.
20. Ruiz M, Sánchez-Valverde F, Dalmau J. Tratamiento nutricional de los errores innatos del metabolismo. Madrid: Ergon; 2015. p. 97-103.
21. Morris AA, Leonard JV. Early recognition of metabolic decompensation. *Arch Dis Child*. 1997; 76: 555-6.
22. Mazariegos GV, Morton DH, Sindhi R, Soltys K, Nayyar N, Bond G, et al. Liver transplantation for classical maple syrup urine disease: long-term follow-up in 37 patients and comparative United Network for Organ Sharing experience. *J Pediatr*. 2012; 160: 116-21.
23. Diaz VM, Camarena C, de la Vega A, Martínez-Pardo M, Díaz C, Lopez M, et al. Liver transplantation for classical maple syrup urine disease: long-term follow-up. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2014; 59: 636-9.

Adrenoleucodistrofia ligada al cromosoma X

Luis González Gutiérrez-Solana¹, Carlos Casasnovas Pons²,
María José Coll³, M^a de la Concepción Fournier del Castillo⁴,
Marisa Girós³, Marta González Vicent⁵, Laura López Marín¹,
Consuelo Pedrón Giner⁶, Aurora Pujol Onofre⁷

¹Consulta de Neurodegenerativas. Sección de Neuropediatría. Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Madrid. CIBERER GCV06. ²Servicio de Neurología. Hospital Universitario de Bellvitge. Laboratorio de Enfermedades Neurometabólicas. Institut d'Investigació Biomèdica de Bellvitge (IDIBELL). Barcelona. ³Secció Errors Congènits. Servei de Bioquímica i Genètica Molecular. Hospital Clínic. Barcelona. ⁴Unidad de Neuropsicología Clínica. Servicio de Psiquiatría y Psicología infanto-juvenil. Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Madrid. ⁵Unidad de Trasplante Hematopoyético. Servicio de Oncohematología Pediátrica. Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Madrid. ⁶Unidad de Nutrición y Enfermedades Metabólicas. Sección de Gastroenterología y Nutrición. Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Madrid. ⁷Institut d'Investigació Biomèdica de Bellvitge (IDIBELL). Barcelona. CIBERER U759

INTRODUCCIÓN

La adrenoleucodistrofia ligada a X (X-ALD) es la enfermedad peroxisomal más común, con una incidencia de 1:17.000 recién nacidos vivos (hombres y mujeres)⁽¹⁾. Presenta un espectro clínico muy heterogéneo. Todos los pacientes tienen mutaciones en el gen ABCD1 y acumulan ácidos grasos de cadena muy larga (AGCML), en especial, en las glándulas adrenales y en la sustancia blanca afectada, así como en plasma y en fibroblastos cultivados. Casi todos los varones con X-ALD desarrollan insuficiencia adrenocortical en la niñez y mielopatía y neuropatía periférica progresivas en la vida adulta. Un grupo de varones con X-ALD desarrollan una enfermedad desmielinizante cerebral fatal. Las mujeres con X-ALD también desarrollan mielopatía y neuropatía periférica progresivas, pero generalmente a una edad más tardía que los varones⁽²⁾.

BASES DE LA ENFERMEDAD

La X-ALD está causada por mutaciones en el gen ABCD1, que codifica una proteína peroxisomal del tipo de las "ATP-binding cassette", la ALDP, que está implicada en el transporte transmembrana de los AGCML (C22). Un defecto en la ALDP produce niveles elevados de AGCML en plasma y en tejidos⁽³⁾. Aunque todos los pacientes tienen mutaciones en el gen ABCD1, no existe, en general, correlación genotipo-fenotipo. Factores ambientales y muchos genes modificadores parecen determinar las manifestaciones clínicas en esta enfermedad monogénica pero multifactorial⁽⁴⁾.

FISIOPATOLOGÍA

Las mutaciones en el gen ABCD1 afectan la función de la proteína ALDP en la membrana peroxiso-

mal. La deficiencia de ALDP afecta la beta-oxidación peroxisomal de los AGCML promoviendo su ulterior elongación por ELOVL1, lo que produce acumulación de AGCML en plasma y tejidos⁽⁴⁾. La patogénesis en la X-ALD se relaciona directamente con la acumulación de AGCML, aunque pueden estar implicadas otras funciones relacionadas con la proteína ALDP. La patología presente en las formas cerebrales difiere completamente de la AMN, y el modelo murino deficiente en ABCD1 presenta un fenotipo AMN sin afectación desmielinizante cerebral⁽⁵⁾.

Patología en la X-ALD cerebral

En las formas cerebrales las lesiones desmielinizantes se localizan en las zonas parieto-occipitales de la mielina asociadas a un importante componente inflamatorio. Los causantes de la destrucción de la mielina y de los oligodendrocitos son linfocitos, astrocitos y macrófagos reactivos. Los linfocitos se localizan en los bordes de las zonas desmielinizadas, mientras que los astrocitos y macrófagos están en las zonas morfológicamente normales o levemente afectadas. Estas últimas células muestran la presencia de TNF-alfa e interleucinas (IL-1), así como complejos de histocompatibilidad (Clase II MCH), factores de crecimiento (β -TGF) y moléculas CD1. La mayoría de los linfocitos son células T (CD8) citotóxicas, que infiltran la sustancia blanca morfológicamente normal. Es importante resaltar que la muerte de los oligodendrocitos es por citolisis y no por apoptosis, y que todavía está abierta la cuestión de si la reacción inflamatoria es primaria causando desmielinización o secundaria al proceso inicial de desmielinización. En la actualidad, parece más plausible que la presencia de lípidos complejos con AGCML como gangliósidos, fosfolípidos o proteolípidos puedan ser los antígenos que inician la cascada inflamatoria. Estos antígenos serían específicos del sistema nervioso central. Se ha demostrado la relación directa entre la acumulación de C26:0 en la sustancia blanca en todos los fenotipos y la disminución de proteínas relacionadas con el metabolismo de los AGCML, como la BG1 (sintetasa de acil-derivados de los AGCML de localización microsomal) y la PMP69 (proteína peroxisomal de transporte homóloga en un 25% a la ALDP), postulando la existencia de una predisposición al desencadenamiento del proceso inflamatorio en el sistema nervioso previo al desarrollo de la enfermedad y que está relacionado con los fenotipos⁽⁶⁾.

Patología en la adrenomielopatía (AMN)

En la AMN se presenta básicamente una axonopatía distal y la respuesta inflamatoria es, por definición, inexistente o bien muy leve. La lesión espinal consiste en la pérdida de axones y de vaina de mielina principalmente en los tractos gráciles y córtico-espinales. Las lesiones en los nervios periféricos son variables. No hay, aparentemente, pérdida neuronal. Sin embargo, se ha podido observar, en las neuronas de pacientes AMN, numerosas inclusiones lipídicas mitocondriales. Estos hallazgos sugieren que, paralelamente a la alteración peroxisomal, puede existir un defecto mitocondrial que contribuya al proceso de desmielinización en los tractos espinales a través del fallo en el transporte axonal dependiente de ATP⁽⁷⁾.

Patología de las glándulas adrenales

La ALDP solo se localiza en la corteza de las adrenales y no en la médula. La base de la patología adrenal estaría en: a) la incapacidad de metabolizar los AGCML, produciendo una acumulación de estos en forma de ésteres de colesterol, que se presentan como agregados lamelares de lipoproteínas. Las células que poseen dichas acumulaciones presentan una reducción tanto de los enzimas mitocondriales como microsomales, que a la larga conducen a una atrofia celular; b) el secuestro del colesterol en forma de ésteres de AGCML, disminuye su utilización como precursor para la síntesis de las hormonas esteroídicas; y c) un exceso de AGCML en la membrana plasmática altera la estructura de la misma y modifica la función de los receptores de la ACTH.

Patología de los testes

En los testículos de los pacientes con X-ALD se detectan inclusiones de lípidos en las células de Leydig, con pérdida de las mismas. También se observan cambios degenerativos en los tubos seminíferos.

MANIFESTACIONES Y FORMAS CLÍNICAS

La X-ALD presenta diferentes formas fenotípicas, que se clasifican en función de la edad de aparición de los síntomas y del tipo de afectación clínica predominante. Distintos fenotipos pueden coexistir dentro de una misma familia. La afectación adrenal

TABLA 1. Fenotipos de la adrenoleucodistrofia ligada al cromosoma X (XALD)¹.

Formas clínicas (frecuencia en %)	Descripción
CIALD (31-35%)	Inicio a los 3-10 años. Inicio insidioso (se confunde con TDAH) con alteración progresiva cognitiva, conductual, visual, auditiva y motora y, a menudo, estado vegetativo en 2-4 años del comienzo
CAdoALD (4-7%)	Inicio en la segunda década. Similar a CIALD, aunque evolución algo más lenta
CAALD (2-5%)	A partir de la tercera década: demencia y trastornos conductuales (se confunde con esquizofrenia o psicosis). Progresión similar a CIALD
AMN (40-46%)	Inicio en la 3 ^a -4 ^a década de la vida con paraparesia lentamente progresiva, trastorno de esfínteres y disfunción sexual. Aproximadamente un 40% desarrollan afectación cerebral con más o menos respuesta inflamatoria
Addison aislado (10%)	Insuficiencia adrenal primaria sin afectación neurológica
Mujeres sintomáticas (depende de la edad)	A partir de la cuarta década. Evolución clínica similar al fenotipo AMN con una progresión muy lenta
Presintomáticos o asintomáticos	Alteraciones bioquímicas sin anomalías neurológicas o endocrinas

AMN: adrenomieloparaparesia; CAALD: forma cerebral del adulto; CAdoALD: forma cerebral del adolescente; CIALD: forma cerebral infantil; TDAH: trastorno por déficit de atención e hiperactividad. ¹Globalmente, un 85% de los varones con X-ALD tienen algún grado de afectación adrenal. En mujeres con X-ALD, la afectación adrenal es excepcional.

puede presentarse a cualquier edad y es independiente del tipo de afectación neurológica. Un 86% de los pacientes con la forma cerebral tuvieron síntomas neurológicos antes que insuficiencia suprarrenal, pero un 85% de los pacientes tenían una respuesta de cortisol a la ACTH disminuida en el momento del diagnóstico (insuficiencia suprarrenal subclínica)⁽⁸⁾. En la *Tabla 1* se exponen resumidos los distintos fenotipos clínicos.

Forma cerebral (infantil, adolescente, adulto)

Cuanto más precoz es el comienzo de la desmielinización cerebral más rápida es la progresión de la enfermedad⁽⁴⁾.

La **forma cerebral infantil (CIALD)** es de las más frecuentes (alrededor de un 35%) y la más grave. La edad media de presentación es 7 años (rango: 2,75-10 años), nunca antes de los 2 años y medio. En general, los niños se desarrollan normalmente hasta los 4-8 años en que comienzan con síntomas neurológicos progresivos. El comienzo es insidioso, con alteraciones cognitivas, visoespaciales, visomotoras, atencionales o de razonamiento, que a menudo se confunden con un trastorno por déficit de atención e hiperactividad, que puede responder a medicación estimulante, retrasando el

diagnóstico. En la evolución aparecen síntomas neurológicos más aparentes como aislamiento, hiperactividad, deterioro del rendimiento escolar, apraxia, alteración de la escritura, estereognosia (incapacidad para reconocer objetos por el tacto), alteración de la discriminación auditiva (“agnosia verbal” o incapacidad para reconocer las palabras habladas); dificultades en la lectura, orientación espacial y comprensión del material escrito; trastornos visuales; comportamiento agresivo y desinhibido; y, después, hemiparesia o tetraparesia espástica, ataxia o crisis^(3,9). En aproximadamente 3-5 años desde el comienzo de la desmielinización cerebral sobreviene un estado vegetativo, en que el paciente está en cama, tetraparético, no ve, no oye, no puede hablar, es completamente dependiente, necesita alimentación por sonda nasogástrica o gastrostomía y, tras un intervalo variable, fallece.

Las formas cerebrales están causadas por una desmielinización inflamatoria grave. La resonancia magnética cerebral (RMC) es de gran importancia para definir los fenotipos y seleccionar y evaluar las intervenciones terapéuticas. La mayoría de los pacientes presentan un patrón posterior de inicio en esplenio del cuerpo caloso, y otros un patrón frontal o central⁽¹⁰⁾ (véase diagnóstico neurorradiológico).

Con menos frecuencia puede observarse como forma de presentación **un fenotipo cerebral en la adolescencia (CAdoIALD) o en la edad adulta (CAALD)**, con progresión inicial de los síntomas más lenta, pero similar a CIALD. En adultos con CAALD las alteraciones psiquiátricas pueden confundirse con esquizofrenia u otras formas de psicosis.

Aproximadamente un 10% de los pacientes con la forma cerebral (niños, adolescentes o adultos) no desarrollan la fase neuroinflamatoria rápidamente progresiva de la enfermedad, sino que presentan una X-ALD cerebral “crónica o detenida”, donde el proceso de desmielinización se para espontáneamente y el paciente puede permanecer estable durante una década o más, si bien, puede volver a progresar después⁽³⁾.

Las pruebas electrofisiológicas son poco útiles para el diagnóstico precoz de la ALD cerebral ya que los potenciales evocados visuales se alteran solo en estadios avanzados de la enfermedad⁽⁴⁾.

Adrenomieloneuropatía (AMN)

Prácticamente todos los pacientes con X-ALD que llegan a la edad adulta desarrollan AMN, por lo general en la 3ª y 4ª década de la vida. Los síntomas iniciales se limitan a la médula espinal y el nervio periférico. Los pacientes desarrollan una paraparesia espástica progresiva, ataxia sensitiva con hipopalestesia distal, alteración de esfínteres (sobre todo del esfínter urinario), disfunción eréctil y, ocasionalmente, dolor en extremidades inferiores⁽¹¹⁾. La clínica de afectación del nervio periférico suele ser leve y difícil de evaluar en el contexto de los síntomas prominentes de primera motoneurona. El curso en la mayoría de los casos es lentamente progresivo, llegando a causar una discapacidad severa de predominio en extremidades inferiores en el plazo de una o dos décadas con una afectación motora mínima en extremidades superiores.

Desde el punto de vista electrofisiológico, en la mayoría de los pacientes se encuentra una polineuropatía axonal⁽¹²⁾. En raras ocasiones, la sintomatología inicial puede ser la de una neuropatía periférica⁽¹³⁾. Antes de disponer de resonancia magnética (RM), la AMN se diagnosticaba con frecuencia como una esclerosis múltiple o una paraparesia espástica hereditaria.

La base neuropatológica de la AMN es una axonopatía distal no inflamatoria que involucra a las vías

largas de la médula espinal y, en menor medida, al nervio periférico⁽¹⁴⁾.

La RMC es normal o puede mostrar anomalías sutiles, como un moderado aumento de intensidad de señal de las vías piramidales a nivel del tronco encefálico, la protuberancia y la cápsula interna en las secuencias FLAIR y T2, que reflejan probablemente la degeneración walleriana en pacientes con AMN de larga evolución. Estas anomalías no se consideran manifestaciones de ALD cerebral. Sin embargo, si el aumento de la señal de los tractos piramidales se hace más intenso y se extiende más allá de las cápsulas internas en la sustancia blanca de los centros semioviales, ya se considera una manifestación de ALD cerebral. La RM cervical y dorsal muestra una atrofia inespecífica del cordón medular y, a diferencia de la esclerosis múltiple, sin evidencia de focos de desmielinización ni captación de gadolinio. Por el contrario, las secuencias de imágenes de transferencia de magnetización o basadas en tensor de difusión muestran alteraciones significativas de los tractos de la médula espinal⁽¹⁵⁻¹⁷⁾.

Un estudio retrospectivo reveló que durante un periodo de 10 años, aproximadamente el 20% de los pacientes con AMN desarrollaron desmielinización cerebral (cAMN)⁽¹⁸⁾, aunque otros autores⁽¹⁹⁾ han reportado, en una cohorte de pacientes holandeses, una frecuencia de desmielinización cerebral mayor (de 63% durante un periodo de $10,2 \pm 6,9$ años). Después de una progresión inicial, las lesiones desmielinizantes se pueden estabilizar de forma espontánea produciendo déficits cognitivos moderados. Sin embargo, una vez que las lesiones desmielinizantes cerebrales han entrado en la fase activa de neuroinflamación con captación de gadolinio, el pronóstico es tan pobre como en CCALD. Los síntomas neurológicos de los pacientes con cAMN son idénticos a los observados en CCALD, con síntomas que se añaden a la mielopatía preexistente. Aproximadamente el 70% de los pacientes AMN padecen insuficiencia suprarrenal. Un porcentaje igual de varones afectados muestran signos subclínicos de insuficiencia testicular⁽²⁰⁾. El pelo de los pacientes con AMN es delgado y escaso; estos pacientes a menudo muestran alopecia a una edad temprana⁽²¹⁾.

Addison aislado

Un 70% de todos los varones con X-ALD presentan enfermedad de Addison (insuficiencia de la cor-

teza suprarrenal primaria); la mayoría asociada con X-ALD cerebral o con AMN⁽¹¹⁾. Aproximadamente un 10% de los pacientes presentan enfermedad de Addison (o incluso una crisis adrenal aguda) como síntoma de presentación, años o incluso décadas antes del inicio de los síntomas neurológicos. Los síntomas de presentación incluyen vómitos inexplicados, debilidad o coma, e hiperpigmentación cutánea variable. La X-ALD es una de las causas más frecuentes de Addison en varones. La insuficiencia de la corteza suprarrenal afecta inicialmente a la función glucocorticoide, pero finalmente altera también la función mineralcorticoide.

Mujeres con X-ALD

Más de la mitad de las heterocigotas presentan síntomas similares a AMN⁽⁶⁾. Suele iniciarse a partir de la cuarta década con una progresión muy lenta. Un número creciente de mujeres heterocigotas sintomáticas están siendo identificadas como caso índice de familias con X-ALD. En un estudio de 46 mujeres portadoras, entre 22 y 76 años, alrededor de un 60% presentan signos de AMN (mielopatía y/o neuropatía periférica), aumentando claramente la frecuencia con la edad (18% en <40 años y 88% en >60 años)⁽²²⁾. La ataxia sensitiva, la incontinencia fecal y el dolor en las piernas son más prominentes en mujeres sintomáticas con AMN. Llama la atención la alta frecuencia de incontinencia fecal; el 28% de portadoras lo presentan de forma temprana, incluso sin otros signos de mielopatía (12%). A menudo la paciente no lo explica de forma espontánea por considerarlo vergonzoso⁽²²⁾. La afectación cerebral y adrenal es muy rara, 2% y 1%, respectivamente⁽⁶⁾. La RMC, al igual que en hombres con AMN, muestra anomalías en las imágenes de transferencia de magnetización^(15,22).

Pacientes asintomáticos y presintomáticos

En el estudio familiar puede diagnosticarse a mujeres portadoras sin síntomas y a chicos o adultos varones que están asintomáticos pero en riesgo de desarrollar X-ALD cerebral, AMN o insuficiencia suprarrenal.

Además, los fenotipos pueden evolucionar con el tiempo. Así, los varones que tienen Addison aislado pueden desarrollar AMN o una forma cerebral de X-ALD, y los varones AMN pueden desarrollar desmielinización cerebral.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la X-ALD se sospecha en base a la presentación clínica y la neuroimagen, y se demuestra mediante la determinación del defecto bioquímico y el análisis mutacional.

Diagnóstico clínico

En varones con Addison debe considerarse siempre el diagnóstico de X-ALD. Los niños y hombres con alteraciones cognitivas y neurológicas y lesiones en la sustancia blanca cerebral son sospechosos de padecer una X-ALD. En niños, la presencia de un trastorno por déficit de atención e hiperactividad “agudo” debe alertarnos de la posibilidad de una CIALD. Además, la CIALD puede confundirse con trastorno del espectro autista o con síntomas psicológicos reactivos⁽¹¹⁾. La AMN en varones adultos puede confundirse con paraparesia espástica hereditaria u otras causas de mielopatía con RM medular normal (deficiencias de B12, fólico o cobre, infecciones como HIV, xantomatosis cerebrotendinosa, leucodistrofia metacromática o Krabbe)⁽³⁾. Una mielopatía crónica en una mujer también debe sugerir una AMN, y se debe hacer estudio de mutaciones en el gen ABCD1.

Diagnóstico neurorradiológico

En muchos casos sintomáticos con X-ALD cerebral se sospecha el diagnóstico por los cambios neurorradiológicos. En la RMC las lesiones desmielinizantes se muestran hiperintensas en T2 y FLAIR e hipointensas en T1. En un 80% de los pacientes con X-ALD la desmielinización comienza en el esplenio del cuerpo caloso y progresa para afectar la sustancia blanca adyacente parieto-occipital. En otros casos se inicia en la rodilla (y pico) del cuerpo caloso y progresa de forma simétrica o asimétrica hacia la sustancia blanca de los lóbulos frontales⁽²³⁾; o bien, puede afectar los tractos piramidales en la protuberancia o las cápsulas internas y extenderse a la sustancia blanca de los centros semioviales. La captación de gadolinio no sucede inicialmente, sino en una segunda etapa, cuando la enfermedad empieza a progresar rápidamente (por inflamación grave y disrupción de la barrera hematoencefálica). Esta transición a un estadio rápidamente progresivo puede ocurrir muy pronto, con lesiones restringidas al cuerpo caloso o los tractos piramidales, o tarde,

cuando las lesiones desmielinizantes se han extendido a la sustancia blanca cerebral. La RMC es la única herramienta para detectar esta evolución en un estadio precoz. Se ha desarrollado la escala de Loes⁽²⁴⁾, que tiene en cuenta la localización y extensión de la desmielinización y la atrofia. Una puntuación de 0,5 o menos es normal; de 1 a 3 indica una afectación ligera, y de 3 o más, una afectación moderada a grave. Esta escala se correlaciona bien con los síntomas neurológicos en pacientes con afectación posterior, pero en pacientes con afectación frontal puede haber síntomas graves (sobre todo conductuales) con puntuaciones de Loes bajas.

Hay otras enfermedades peroxisomales con anomalías parecidas en la neuroimagen, sobre todo formas tardías de los trastornos de la biogénesis peroxisomal, acil-CoA oxidasa 1 y deficiencia de la enzima bifuncional⁽³⁾.

La captación de contraste se asocia a progresión de la X-ALD y por tanto ayuda a la determinación del tratamiento⁽²⁵⁾. Debe considerarse la posibilidad de X-ALD en varones con alteraciones confluentes de la sustancia blanca en la región parieto-occipital y esplenio del cuerpo caloso⁽²³⁾, más aún si se observa un realce perilesional tras la administración de gadolinio.

En estudios de resonancia magnética espectroscópica (RMS), un aumento de colina e inositol en sustancia blanca aparentemente normal⁽²⁶⁾ o la reducción en el cociente NAA/Cho en áreas perilesionales⁽²⁷⁾ parecen preceder el desarrollo de cambios progresivos en la RMC.

Diagnóstico bioquímico

Diagnóstico de los hemocigotos de X-ALD

Para el diagnóstico de los varones con X-ALD se recomienda la determinación de AGCML en plasma, que muestra una concentración anormalmente alta de ácido hexacosanoico (C26:0) y del ácido lignocérico (C24:0), y de la relación de ellos con el ácido behénico (C22:0), ya desde el nacimiento e independiente del fenotipo. La dosificación se lleva a cabo mediante cromatografía de gases.

Diagnóstico de heterocigotas de X-ALD

Los AGCML están aumentados en solo el 85% de las mujeres portadoras, por lo que es obligado hacer el estudio mutacional en mujeres con sospecha de X-ALD.

Diagnóstico genético

La X-ALD está producida por defectos en el gen ABCD1, localizado en Xq28, que codifica una proteína de membrana peroxisomal (ALDP). Las mutaciones se localizan a lo largo de sus 10 exones y zonas flanqueantes intrónicas siendo, habitualmente, particulares para cada familia. Se han descrito más de 500 mutaciones. La existencia de numerosos pseudogenes en diferentes autosomas complica el estudio mutacional⁽²⁸⁾. En general, no existe correlación entre fenotipo y genotipo.

Un 95% de los varones con X-ALD han heredado la variante patogénica materna; alrededor de un 4,1% de los individuos con X-ALD tienen una variante patogénica *de novo*. Un 93% de los probandos presentan una variante patogénica (pequeñas deleciones/inserciones intragénicas, y variantes "missense", "nonsense" y del "sitio de empalme") que se detectan con secuenciación; típicamente las deleciones o duplicaciones exónicas o de todo el gen (6%) no se detectan con este método⁽⁹⁾.

Diagnóstico familiar

El diagnóstico bioquímico o molecular de los familiares de un paciente con X-ALD es crucial, ya que permite diagnosticar a los varones hemocigotos presintomáticos, en los que es posible la instauración de un tratamiento preventivo, y a las mujeres heterocigotas, a las que se les podrá ofrecer un consejo genético. Si una mujer es portadora para X-ALD, un 50% de sus hijas serán portadoras heterocigotas y un 50% de sus hijos sufrirán X-ALD. Todas las hijas de un varón afectado serán portadoras, pero ninguno de sus hijos estará afectado.

Diagnóstico prenatal

En la X-ALD es prerequisite indispensable la determinación del sexo fetal. Como primera opción se lleva a cabo el estudio molecular directamente en vellosidades coriales sin cultivar, siendo este el procedimiento de elección en aquellos casos en que se conozca la mutación del caso índice. En caso contrario, el estudio de la herencia del cromosoma X a través de marcadores polimórficos puede servir también de prueba adicional al diagnóstico prenatal.

Como segunda opción se utilizarán los AGCML en células fetales (vellosidades coriales o células amnióticas) cultivadas que, si bien puede realizarse en todos los casos de X-ALD, requiere un proceso

de cultivo de hasta 4 semanas. Por otra parte, han sido descritos dos errores diagnósticos utilizando los AGCML en vellosidades de corion cultivadas^(29,30), por lo que, en el caso de utilizarse exclusivamente este procedimiento, es preferible la determinación en amniocitos cultivados. La determinación de la ALDP en vellosidades coriales y células amnióticas cultivadas, en aquellas familias donde la ALDP no se exprese (un 80% de los pacientes) puede utilizarse en paralelo a los procedimientos descritos anteriormente, pero en ningún caso será utilizado exclusivamente⁽³¹⁾.

Despistaje neonatal

Hoy en día se podría realizar despistaje neonatal de X-ALD mediante la determinación de la lisofosfatidil colina de C26:0 (C26:0-LPC) usando HPLC-espectrometría de tándem masas⁽³²⁾. Con este procedimiento no solo se detectan los varones hemigotos sino también un 85% de las heterocigotas.

TRATAMIENTO

En la X-ALD debe considerarse, además del tratamiento sintomático, la terapia de reemplazamiento hormonal, la terapia dietética con “aceite de Lorenzo” y el trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH).

Tratamiento sintomático

Va a depender de la forma clínica y de la gravedad del cuadro clínico. En pacientes con AMN (también en mujeres heterocigotas sintomáticas) el tratamiento de la espasticidad será tanto farmacológico (baclofén, tóxina botulínica, fampridina) como fisioterapéutico. Puede ser necesario el manejo de las complicaciones urológicas.

Los pacientes con la forma cerebral, además, pueden necesitar antiepilépticos, cuidados nutricionales y tratamiento integral por una Unidad de Cuidados Paliativos.

Terapia de reemplazamiento hormonal

Se debe realizar un control periódico de la función adrenal en todos los varones cuantificando ACTH en plasma, y si es necesario con test de estimulación de ACTH, pues los niveles basales de cortisol no son suficientemente sensibles⁽³³⁾. Un

90% de los niños neurológicamente sintomáticos y un 70% de los varones con AMN tienen función adrenal anormal, y necesitan terapia de reemplazamiento con corticoides. El tratamiento hormonal beneficia el estado endocrino y mejora la fuerza y el bienestar general, pero no modifica sustancialmente el estado neurológico⁽¹¹⁾. El tratamiento de mantenimiento deberá incrementarse en situaciones de estrés o infecciones, igual que en otras formas de insuficiencia adrenal primaria.

Tratamiento dietético preventivo

Tanto la ingesta como la síntesis endógena a través del mecanismo de elongación microsomal son el origen de los AGCML en humanos. La disminución de la ingesta, por sí sola, no consigue disminuir los AGCML, pero la administración de precursores en forma de una mezcla de glicerol trioleato/glicerol trierucato (GTO/GTE) permiten reducir los niveles de C26:0, por una inhibición directa de la elongasa 1 (ELOVL1) de AGCML y de forma indirecta por inhibición competitiva por el C22:1-CoA⁽³⁴⁾. El mayor grado de inhibición se consigue con la mezcla GTO/GTE en proporción 4:1, que se denomina “aceite de Lorenzo”.

El objetivo de la dieta es la restricción de los AGCML (cuyo marcador principal es el C26:0) y de las grasas saturadas (fuente para la formación endógena de AGCML) y la administración de GTO/GTE. La limitación de C26:0 (5-10 mg/día) es efectiva para disminuir los niveles de AGCML cuando se aporta GTO/GTE. Los AGCML se encuentran en los aceites vegetales (maíz, sésamo, cacahuete), en los pescados y carnes grasas, en plantas, frutas y frutos secos. Los alimentos ricos en grasa saturada, son la leche y sus derivados, las carnes y pescados grasos, la yema de huevo y los aceites vegetales de sésamo y cacahuete. El aporte de grasas de la dieta debería limitarse a un 15% del aporte calórico total debiendo evitarse los alimentos particularmente altos en AGCML. Como los resultados de los ensayos clínicos con antioxidantes son alentadores se recomienda la ingesta de alimentos ricos en estos micronutrientes. La administración de GTO/GTE debe cubrir el 20% de las calorías diarias necesarias (2-3 ml/kg por día). Esta mezcla no puede utilizarse para cocinar debido a la inestabilidad del GTE. Si se dan por separado, el GTE se puede proporcionar en 2-3 dosis diarias como una medicación y el

GTO usarse para cocinar. Es importante evaluar las necesidades individuales tanto de energía, como de vitaminas y minerales, especialmente en las fases de crecimiento. En el caso de que las necesidades energéticas no queden cubiertas con los alimentos permitidos y la mezcla de GTO/GTE, está indicada la inclusión de glucosa o polímeros de glucosa. Hay que procurar un aporte adecuado de ácidos grasos esenciales, ácido linoleico/ácido α -linolénico en un ratio 10-4/1 y particularmente ácido docosahexaenoico (DHA).

La dieta GTO/GTE no cambia significativamente el ritmo de progresión de individuos ya sintomáticos, sobre todo aquellos con fenotipo inflamatorio cerebral⁽¹¹⁾. Un estudio en 89 niños neurológicamente asintomáticos, con RMC normal, mostró que una disminución substancial y persistente de los niveles en plasma de ácido hexacosanoico (C26:0) mediante la dieta GTO/GTE reduce el riesgo de desarrollar una forma cerebral de X-ALD, no de forma absoluta, sin efectos adversos graves⁽³⁵⁾. Por otra parte, no se recomienda el inicio del tratamiento dietético en menores de 12 meses de edad, pues el tratamiento con “aceite de Lorenzo” puede disminuir los niveles de DHA⁽³⁵⁾. Así pues, se recomienda tratamiento cuidadosamente supervisado con “aceite de Lorenzo” en niños neurológicamente asintomáticos, con RMC normal, entre los 18 meses y 8 años, que es el periodo de mayor riesgo para el desarrollo de X-ALD cerebral⁽¹¹⁾. El ensayo es abierto sin un grupo placebo, por lo que los resultados deben interpretarse con cautela, de forma que el uso de “aceite de Lorenzo” sigue siendo experimental⁽³⁵⁾. De hecho, algunos autores no recomiendan este tratamiento a sus pacientes⁽³⁾. No se ha demostrado un enlentecimiento significativo de la enfermedad con el tratamiento dietético en pacientes con AMN^(36,37). Sin embargo, en los casos en que el paciente haya iniciado la dieta y esta sea bien tolerada, se recomienda proseguirla ya que no se puede descartar que, a largo plazo, pudiera prevenir la aparición del componente inflamatorio cerebral que se detecta en muchos casos⁽¹⁹⁾. Los pacientes a los que no se les indique esta dieta especial deben realizar una dieta saludable, que no se distingue de la que debe llevar la población general en cualquier rango de edad.

Los pacientes en tratamiento con dieta GTO/GTE deberán someterse a un control de hemograma y

bioquímica general cada 3 meses y precisarán de una valoración de AGCML saturados, monoinsaturados y poliinsaturados cada 6 meses. El efecto secundario más frecuente de la administración de GTO/GTE es la trombocitopenia que responde a la eliminación temporal del GTE de la dieta, pudiendo reintroducirse en un plazo de 4-6 semanas.

Seguimiento de niños y adolescentes neurológicamente asintomáticos

Los pacientes susceptibles de poder necesitar trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) deben ser seguidos de forma periódica y protocolizada. Las bases para la detección precoz de la afectación cerebral incipiente son: la exploración neurológica, los estudios neuropsicológicos⁽³⁸⁾ y las pruebas neurorradiológicas (RMC y RMS)⁽¹⁰⁾.

Se realizará periódicamente una evaluación general y neurológica completa. Si hay alteraciones, se determinará la gravedad mediante la escala de Kurtze o de Raymond (*Tabla 2*). En una serie de 12 pacientes que analiza la evolución tras trasplante de médula ósea, la presencia de síntomas neurológicos en el momento del trasplante disminuye la probabilidad de un pronóstico favorable⁽³⁹⁾.

Evaluación neuropsicológica

Su aportación más importante es establecer marcadores de deterioro precoces en casos neurológicamente asintomáticos. La combinación de RMC y evaluación neuropsicológica es considerada la forma más útil de detección precoz de las formas cerebrales. La caída en las pruebas neuropsicológicas puede registrarse antes incluso de que aparezcan cambios en RMC^(40,41). La evaluación neuropsicológica debe ser ejecutada por un neuropsicólogo clínico con experiencia en la evaluación pediátrica y de niños con X-ALD. Debe incluir un amplio protocolo de pruebas neuropsicológicas estandarizadas y ajustadas a la edad del paciente que permitan detectar el declive temprano de las funciones cognitivas, antes de que aparezcan dificultades escolares o deterioro en el examen neurológico, ayudando a decidir si un niño es candidato a TPH y, posteriormente, examinar la evolución cognitiva de la enfermedad tras el trasplante⁽⁴²⁾. El protocolo inicialmente propuesto por la Dra. Shapiro⁽⁴³⁾ incluye la evaluación, repetida cada 6 meses, de habilidades cognitivas generales, a través de tests

TABLA 2. Escala de Raymond (afectación neurológica en X-ALD).

Síntomas y/o signos	Puntuación
Problemas de audición o de procesamiento auditivo	1
Afasia/apraxia	1
Pérdida de comunicación	3
Alteración de visión/campos cortados	1
Ceguera cortical	2
Alteración de deglución/otras alteraciones del SNC	2
Sonda nasogástrica	2
Alteraciones para correr/hiperreflexia	1
Dificultades para andar/espasticidad/marcha espástica (sin ayuda)	1
Marcha espástica (necesita ayuda)	2
Requiere silla de ruedas	2
No movimiento voluntario	3
Episodios de incontinencia	1
Incontinencia total	2
Crisis afebriles	1
Total	25

de cociente intelectual con las escalas Weschler, y de habilidades cognitivas específicas: motricidad, percepción visual y auditiva, habilidades no verbales, lenguaje (receptivo y expresivo), aprendizaje y memoria (verbal y no verbal), atención, funciones ejecutivas y habilidades académicas. Salvo en la evaluación inicial, en el resto de las exploraciones los resultados obtenidos no reflejan las capacidades del niño ya que los resultados están sujetos al error de medida que supone el efecto de práctica, es decir, la mejoría en una ejecución por la repetición de las pruebas, debido fundamentalmente a factores de memoria, tanto declarativa como procedimental. En este caso este efecto es de utilidad clínica⁽⁴⁴⁾, ya que hace que una caída en las puntuaciones, durante el seguimiento de pacientes asintomáticos, cuando por efectos de la práctica deberían mejorar, sea especialmente indicativo de deterioro. Hay dos patrones de alteraciones neuropsicológi-

cas en estadios tempranos⁽⁴⁵⁾ de la enfermedad: en el primero, asociado a la desmielinización de la sustancia blanca posterior, los signos tempranos son dificultades en el procesamiento visual (80% de los niños con CCALD); en el segundo patrón se registran alteraciones en funciones ejecutivas cognitivas y en la regulación conductual asociadas a desmielinización de zonas frontales (15-20% de niños con CCALD) que pueden emular las conductas que típicamente muestran niños con trastorno por déficit de atención con hiperactividad, pero a diferencia de los mismos su presentación no es evolutiva sino de nueva aparición. En torno a un 5% de los casos aparece un tercer patrón que se asocia a desmielinización del tronco cerebral y la cápsula interna, que presenta alteraciones difusas en tareas visuales, auditivas, función motora y memoria. Los criterios de deterioro temprano se definen como un decremento igual o superior a 1 desviación típica en alguna de las siguientes puntuaciones⁽⁴⁶⁾: 1) en las escalas Weschler: en el cociente intelectual total (CIT), en el índice intelectual visoespacial o en la escala secundaria no verbal. El cociente intelectual manipulativo (CIM) ha desaparecido de las nuevas adaptaciones de las escalas Weschler, sustituyéndose por el índice y la escala citados; 2) test de procesamiento visual o memoria (debe ser confirmado por otras medidas o corroboraciones clínicas); y 3) uno de los dominios de las funciones neuropsicológicas específicas (como el procesamiento auditivo, lenguaje, habilidades no verbales y motor).

Monitorización con RMC

Siguiendo siempre un protocolo estandarizado, con idénticos planos coronal, axial y sagital, en secuencias T1 y T2, con inyección de gadolinio. Las anomalías de la RMC preceden a los cambios neurológicos entre 6 y 24 meses. Se recomienda la monitorización con RMC cada 6 meses entre los 3 y 10-12 años^(3,47). A partir de los 12 años la incidencia de X-ALD cerebral disminuye, pero se debe realizar una RMC anualmente o antes si se presentan nuevos síntomas^(3,47). Si la RMC muestra anomalías, aunque sean limitadas, como hiperintensidad en esplenio o rodilla de cuerpo caloso, la RMC debe repetirse en 3 meses para evaluar la progresión de la lesión e identificar la captación perilesional de gadolinio, informando a la familia de la posibilidad de TPH precoz si se detectan alteraciones RMC

típicas de X-ALD cerebral. Normalmente las lesiones occipitales progresan más rápidamente que las frontales y las de la cápsula interna. Las lesiones deben ser cuantificadas con la escala de Loes⁽²⁴⁾. En la serie de Bauman y cols.⁽³⁹⁾ una puntuación de 10 o más en la escala de Loes se asociaba invariablemente con progresión grave tras trasplante de médula ósea. La presencia de captación de gadolinio indica desmielinización rápidamente progresiva. Hay una estrecha asociación entre captación de gadolinio y progreso de la enfermedad: 18 de 21 pacientes con captación mostraron progresión⁽²⁵⁾. Algunos autores señalan ciertos cambios en la RMS como predictores de progresión^(26,27).

También los adultos con X-ALD pueden desarrollar una forma cerebral, por lo que parece recomendable el seguimiento anual con RMC. No existe un tratamiento demostrado para la forma cerebral del adulto, aunque es probable que un TPH precoz sea también eficaz, si bien con un riesgo mayor que en niños⁽³⁾.

Trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH)

El TPH es el único tratamiento efectivo a largo plazo en la X-ALD cerebral, siempre que se realice en un estadio precoz de la enfermedad. El TPH, ya sea a partir de médula ósea, sangre de cordón umbilical o sangre periférica provee de una población de células hematopoyéticas del donante que pueden entrar en el sistema nervioso central (SNC) y transformarse en microglía. Aubourg en Francia realizó el primer trasplante con éxito en un paciente con X-ADL en 1988⁽³⁶⁾.

El mecanismo de acción del TPH en las enfermedades lisosomales consiste en que las células del donante excretan la enzima defectuosa del receptor, que puede ser transferida a sus lisosomas. Esto es poco probable en la X-ALD porque el producto génico no es excretado por la célula, sino que es una proteína de la membrana de los peroxisomas. Así los dos posibles mecanismos en la X-ADL son: la corrección del defecto metabólico en el SNC y el efecto favorable en el sistema inmune con disminución de la marcada inflamación que se produce en la X-ADL con abundancia de linfocitos CD8 que matan oligodendrocitos⁽⁴⁸⁾.

La experiencia de algunos grupos como el de Krivit (EE.UU.) con 94 casos evaluables de TPH en

pacientes con X-ALD, entre 1982-1999, muestra la eficacia del procedimiento⁽⁴⁹⁾. Comparados estos resultados con un grupo de pacientes con X-ADL no trasplantados, la supervivencia libre de enfermedad a los 5 años del grupo tratado con TPH en fase precoz es del 95% frente a un 54% en el grupo no tratado⁽⁵⁰⁾.

En la actualidad, se consideran candidatos a TPH aquellos pacientes diagnosticados de X-ALD, que muestran en el seguimiento evidencia de enfermedad precoz y bien definida⁽⁴⁹⁾. En general, debe considerarse el TPH cuando un varón presenta lesiones nuevas de desmielinización en la RMC y acompaña signos de enfermedad progresiva: aumento de las lesiones en el seguimiento con RMC, captación de gadolinio típica, cambios característicos en la RMS, afectación neuropsicológica progresiva o nuevos síntomas neurológicos⁽⁵¹⁾. Hay que tener en cuenta que el estado neurológico puede empeorar durante los primeros 6 meses después del TPH, incluso en pacientes que luego van a mejorar⁽⁸⁾. Existe un margen muy estrecho para el éxito del TPH: no se recomienda si no hay signos de enfermedad progresiva cerebral pero, sin embargo, el pronóstico es mucho mejor en fase precoz.

Así pues, no debe usarse TPH en pacientes X-ALD asintomáticos sin evidencia en la RMC de enfermedad inflamatoria desmielinizante, ya que la historia natural indica que un 40% no desarrollarán ese fenotipo. Tampoco se recomienda en pacientes con AMN sin afectación cerebral. Tampoco está indicado en las formas cerebrales avanzadas^(39,49), ya que la mayoría de los pacientes que están gravemente afectados en el momento del TPH continúan deteriorándose tras la intervención. No se recomienda realizar TPH en pacientes con una puntuación de Loes de más de 10, afectación neurológica grave y disfunción neuropsicológica marcada⁽⁵¹⁾. Es importante remarcar que el TPH no corrige la insuficiencia adrenal⁽⁵²⁾ y tampoco previene el comienzo de AMN⁽⁵³⁾.

Un centro en Minnesota ha publicado sus resultados de TPH en 60 niños con X-ALD, con una edad media de 8,7 años. El injerto leucocitario y plaquetario se alcanzó a los 15 y 40 días, respectivamente. En cuanto a la incidencia de la enfermedad injerto contra huésped (EICH) aguda grave fue del 18%. La principal causa de muerte siguió siendo la progresión de la X-ADL. La supervivencia global a los

5 años fue del 76%: para los niños con puntuación de Loes <10 fue del 89%, para aquellos con puntuación de Loes \geq 10 fue del 60%. La supervivencia a los 5 años en los niños sin enfermedad cerebral clínica fue del 91%, frente a un 66% en aquellos con enfermedad cerebral clínica⁽⁵⁴⁾.

La búsqueda de un donante compatible debe realizarse inmediatamente después del diagnóstico inequívoco de un paciente asintomático de X-ALD. El cordón umbilical debe ser incluido en el rastreo por su rapidez en la disponibilidad y porque parece que facilita el injerto con un buen nivel enzimático⁽⁵⁵⁾. No se recomienda utilizar como donante una portadora heterocigota de X-ALD. Debe tenerse en cuenta que la mortalidad es de un 10% empleando donantes de la familia y un 30% si el donante es no emparentado. En la actualidad se están obteniendo también buenos resultados con el uso de sangre de cordón incluso con donantes no idénticos⁽⁵⁴⁾.

El acondicionamiento debe ser mieloablatoivo basado en busulfán y otros fármacos inmunosupresores como ciclofosfamida y fludarabina, ya que el objetivo es obtener quimera completa del donante⁽⁵⁶⁾. Solo en raros casos en fase avanzada se ha usado acondicionamiento de intensidad reducida con melfalán, clofarabina, alemtuzumab⁽⁵⁴⁾.

La profilaxis de la EICH se basa en el uso de ciclosporina asociada a micofenolato, corticoides o metotrexate⁽⁵⁴⁾.

En cuanto a la dieta, según Krivit es recomendable mantener los niveles bajos de AGCML, y por lo tanto, no debe interrumpirse la dieta antes del TPH, ya que durante el trasplante se produce la movilización de los ácidos grasos del tejido adiposo aumentando considerablemente los niveles de C26:0. Sin embargo, Aubourg recomienda interrumpir la dieta con GTO/GTE 3 meses antes del TPH por los efectos que el tratamiento puede tener sobre las plaquetas.

A partir de 2005, todos los niños trasplantados en Minnesota recibieron N-acetilcisteína peritransplante intentando disminuir el daño oxidativo. Se usa por vía intravenosa desde el inicio del acondicionamiento hasta el día +100 a la dosis de 70 mg/kg/6 h⁽⁵⁴⁾.

Una vez realizado el trasplante se debe determinar si ha sido efectivo mediante métodos de biología molecular (detección del gen de la X-ALD o por polimorfismos) además de estudios de quimerismo. Por otra parte, se deben realizar controles de RMC y

neuropsicológicos cada 6 meses durante los primeros tres años y, posteriormente, cada año.

Hay estudios a largo plazo que demuestran que los padres de pacientes afectados de X-ADL defienden el TPH a pesar de las complicaciones que hayan pasado sus hijos⁽⁵⁷⁾.

Terapia génica

El autotrasplante de células madre hematopoyéticas corregidas genéticamente *ex vivo* podría ser una alternativa al TPH. Se han mostrado los resultados obtenidos en 2 pacientes con X-ALD usando un vector lentiviral. Se extraen células CD34+ del paciente, se corrigen genéticamente y se reinfunden al paciente preparado con un acondicionamiento mieloablatoivo. Se detecta durante 24-30 meses una reconstitución policlonal que expresa ALDP. A partir de los 14-16 meses de la infusión la desmielinización cerebral se frenó en los dos pacientes (lo que es similar a lo que sucede tras TPH)⁽⁵⁸⁾.

Inmunosupresión

La administración de inmunosupresores podría teóricamente reducir o abolir la respuesta inflamatoria cerebral asociada a la forma rápida y progresiva de la enfermedad. Sin embargo, los ensayos encaminados a disminuir la respuesta inflamatoria no han demostrado beneficios clínicos. Se ha experimentado con β -interferón, ciclofosfamida, ciclosporina, inmunoglobulinas y pentoxifilina, sin éxito^(59,60).

Terapia farmacológica

Las **estatinas**, paralelamente a la disminución del colesterol, muestran una reducción de los AGCML en el suero de pacientes con X-ALD y aumentan la β -oxidación del C24:0 en los fibroblastos de pacientes con X-ALD, normalizando los niveles de AGCML. Además, la lovastatina puede bloquear la inducción de la nitróxido sintasa inducible y de las citoquinas proinflamatorias en los astrocitos, microglia y macrófagos, y puede traspasar la barrera hematoencefálica⁽⁶¹⁾. Sin embargo, un segundo ensayo clínico no pudo corroborar estos resultados⁽⁶²⁾.

Recientemente, estudios preclínicos utilizando el modelo murino de X-ALD han identificado dianas terapéuticas y han sentado las bases para varios ensayos clínicos en pacientes con AMN⁽⁶³⁾. El exceso de AGCML produce daño oxidativo precoz,

primario y de origen mitocondrial, que no es consecuencia de la degeneración celular sino que es un factor primordial contribuyente a la degeneración axonal^(64,65).

Una combinación de antioxidantes (**N-acetilcisteína, ácido lipoico y vitamina E**) detiene el daño axonal en el modelo murino de la enfermedad⁽⁶⁶⁾. Estos hallazgos constituyeron la prueba de concepto necesaria para desarrollar un ensayo clínico abierto de fase II en pacientes con AMN, con la misma combinación de antioxidantes⁽⁶⁷⁾. En este estudio se validaron los marcadores de lesión oxidativa MDAL, AASA y CEL (en plasma); el 8-oxodG (en orina), y se identificaron y validaron una serie de marcadores de inflamación lipídica en la vía de los esfingolípidos, y cascadas de citoquinas⁽⁶⁸⁾. Asimismo, se evidenció un efecto beneficioso del tratamiento con antioxidantes en los marcadores de inflamación, así como significativas mejoras en los tests neurofisiológicos y los tests de distancias recorridas (C. Casasnovas, en preparación).

Pioglitazona es otro tratamiento prometedor, que previene la depleción mitocondrial, revierte el estrés oxidativo y el fallo metabólico, y normaliza los tests preclínicos locomotores y de degeneración axonal en el modelo murino⁽⁶⁹⁾. Se ha iniciado en 2016 un ensayo fase II multicéntrico para adultos AMN y portadoras sintomáticas (Hospitales de Bellvitge, Barcelona y Donostia).

La **biotina** (vitamina H) es un cofactor para cuatro carboxilasas involucradas en las principales etapas del metabolismo energético y de la síntesis de ácidos grasos, eficaz en detener la evolución clínica en pacientes con esclerosis múltiple primaria y secundaria (F. Sedel, comunicación personal). Se ha iniciado en 2015 un ensayo clínico internacional, multicéntrico y randomizado doble ciego, cuyos resultados se evaluarán en 2017.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bezman L, Moser AB, Raymond GV, Rinaldo P, Watkins PA, Smith KD, et al. Adrenoleukodystrophy: incidence, new mutation rate, and results of extended family screening. *Ann Neurol*. 2001; 49: 512-7.
2. Engelen M, Kemp S, Poll-The BT. X-linked adrenoleukodystrophy: pathogenesis and treatment. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2014; 14: 486.
3. Engelen M, Kemp S, de Visser M, van Geel BM, Wanders RJ, Aubourg P, Poll-The BT. X-linked adrenoleukodystrophy (X-ALD): clinical presentation and guidelines for diagnosis, follow-up and management. *Orphanet J Rare Dis*. 2012; 7: 51.
4. Kemp S, Berger J, Aubourg P. X-linked adrenoleukodystrophy: clinical, metabolic, genetic and pathophysiological aspects. *Biochim Biophys Acta*. 2012; 1822: 1465-74.
5. Pujol A, Hindelang C, Callizot N, Bartsch U, Schachner M, Mandel JL. Late onset neurological phenotype of the X-ALD gene inactivation in mice: a mouse model for adrenomyeloneuropathy. *Hum Mol Genet*. 2002; 11: 499-505.
6. Asheuer M, Bieche I, Laurendeau I, Moser A, Hainque B, Vidaud M, et al. Decreased expression of ABCD4 and BG1 genes early in the pathogenesis of X-linked adrenoleukodystrophy. *Hum Mol Genet*. 2005; 14: 1293-303.
7. McGuinness MC, Lu JF, Zhang HP, Dong GX, Heinzer AK, Watkins PA, et al. Role of ALDP (ABCD1) and mitochondria in X-linked adrenoleukodystrophy. *Mol Cell Biol*. 2003; 23: 744-53.
8. Moser HW, Smith KD, Watkins PA, Powers J, Moser AB. X-linked adrenoleukodystrophy. En: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, editores. *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. 8ª ed. New York: McGraw Hill; 2001. p. 3257-301.
9. Steinberg SJ, Moser AB, Raymond GV. X-Linked Adrenoleukodystrophy. En: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, Wallace SE, Amemiya A, Bean LJH, editores. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2016. 1999 Mar 26 [updated 2015 Apr 9].
10. Loes DJ, Fatemi A, Melhem ER, Gupte N, Bezman L, Moser HW, et al. Analysis of MRI patterns aids prediction of progression in X-linked adrenoleukodystrophy. *Neurology*. 2003; 61: 369-74.
11. Moser HW, Mahmood A, Raymond GV. X-linked adrenoleukodystrophy. *Nat Clin Pract Neurol*. 2007; 3: 140-51.
12. van Geel BM, Koelman JH, Barth PG, Ongerboer de Visser BW. Peripheral nerve abnormalities in adrenomyeloneuropathy: a clinical and electrodiagnostic study. *Neurology*. 1996; 46: 112-8.
13. Engelen M, van der Kooij AJ, Kemp S, Wanders RJ, Siermans EA, Waterham HR, et al. X-linked adrenomyeloneuropathy due to a novel missense mutation in the ABCD1 start codon presenting as demyelinating neuropathy. *J Peripher Nerv Syst*. 2011; 16: 353-5.
14. Powers JM, DeCiero DP, Ito M, Moser AB, Moser HW. Adrenomyeloneuropathy: a neuropathologic review

- featuring its noninflammatory myelopathy. *J Neuro-pathol Exp Neurol.* 2000; 59: 89-102.
15. Dubey P, Fatemi A, Huang H, Nagae-Poetscher L, Wakana S, Barker PB, et al. Diffusion tensor-based imaging reveals occult abnormalities in adrenomyeloneuropathy. *Ann Neurol.* 2005; 58: 758-66.
 16. Fatemi A, Smith SA, Dubey P, Zackowski KM, Bastian AJ, van Zijl PC, et al. Magnetization transfer MRI demonstrates spinal cord abnormalities in adrenomyeloneuropathy. *Neurology.* 2005; 64: 1739-45.
 17. Smith SA, Golay X, Fatemi A, Mahmood A, Raymond GV, Moser HW, et al. Quantitative magnetization transfer characteristics of the human cervical spinal cord in vivo: application to adrenomyeloneuropathy. *Magn Reson Med.* 2009; 61: 22-7.
 18. van Geel BM, Bezman L, Loes DJ, Moser HW, Raymond GV. Evolution of phenotypes in adult male patients with X-linked adrenoleukodystrophy. *Ann Neurol.* 2001; 49: 186-94.
 19. de Beer M, Engelen M, van Geel BM. Frequent occurrence of cerebral demyelination in adrenomyeloneuropathy. *Neurology.* 2014; 83: 2227-31.
 20. Assies J, Gooren LJ, Van GB, Barth PG. Signs of testicular insufficiency in adrenomyeloneuropathy and neurologically asymptomatic X-linked adrenoleukodystrophy: a retrospective study. *Int J Androl.* 1997; 20: 315-21.
 21. Harris-Jones JN, Nixon PG. Familial Addison's disease with spastic paraplegia. *J Clin Endocrinol Metab.* 1955; 15: 739-44.
 22. Engelen M, Barbier M, Dijkstra IM, Schür R, de Bie RM, Verhamme C, et al. X-linked adrenoleukodystrophy in women: a cross-sectional cohort study. *Brain.* 2014; 137: 693-706.
 23. van der Knaap MS, Valk J. X-linked Adrenoleukodystrophy. En: Van der Knaap MS, Valk J, editores. *Magnetic Resonance of Myelination and Myelin Disorders.* 3ª ed. Berlin: Springer; 2005. p. 176-90.
 24. Loes DJ, Hite S, Moser H, Stillman AE, Shapiro E, Lockman L, et al. Adrenoleukodystrophy: a scoring method for brain MR observations. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1994; 15: 1761-6.
 25. Melhem ER, Loes DJ, Georgiades CS, Raymond GV, Moser HW. X-linked adrenoleukodystrophy: the role of contrast-enhanced MR imaging in predicting disease progression. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2000; 21: 839-44.
 26. Pouwels PJ, Kruse B, Korenke GC, Mao X, Hanefeld FA, Frahm J. Quantitative proton magnetic resonance spectroscopy of childhood adrenoleukodystrophy. *Neuropediatrics.* 1998; 29: 254-64.
 27. Eichler FS, Barker PB, Cox C, Edwin D, Ulug AM, Moser HW, et al. Proton MR spectroscopic imaging predicts lesion progression on MRI in X-linked adrenoleukodystrophy. *Neurology.* 2002; 58: 901-7.
 28. Coll MJ, Palau N, Camps C, Ruiz M, Pàmols T, Girós M. X-linked adrenoleukodystrophy in Spain. Identification of 26 novel mutations in the ABCD1 gene in 80 patients. Improvement of genetic counseling in 162 relative females. *Clin Genet.* 2005; 67: 418-24.
 29. Carey WF, Poulos A, Sharp P, Nelson PV, Robertson EF, Hughes JL, et al. Pitfalls in the prenatal diagnosis of peroxisomal beta-oxidation defects by chorionic villus sampling. *Prenat Diagn.* 1994; 14: 813-9.
 30. Gray RG, Green A, Cole T, Davidson V, Giles M, Schutgens RB, et al. A misdiagnosis of X-linked adrenoleukodystrophy in cultured chorionic villus cells by the measurement of very long chain fatty acids. *Prenat Diagn.* 1995; 15: 486-90.
 31. Ruiz M, Coll MJ, Pàmols T, Girós M. ALDP expression in fetal cells and its application in prenatal diagnosis of X-linked adrenoleukodystrophy. *Prenat Diagn.* 1997; 17: 651-6.
 32. Vogel BH, Bradley SE, Adams DJ, D'Aco K, Erbe RW, Fong C, et al. Newborn screening for X-linked adrenoleukodystrophy in New York State: diagnostic protocol, surveillance protocol and treatment guidelines. *Mol Genet Metab.* 2015; 114: 599-603.
 33. Dubey P, Raymond GV, Moser AB, Kharkar S, Bezman L, Moser HW. Adrenal insufficiency in asymptomatic adrenoleukodystrophy patients identified by very long-chain fatty acid screening. *J Pediatr.* 2005; 146: 528-32.
 34. Sassa T, Wakashima T, Ohno Y, Kihara A. Lorenzo's oil inhibits ELOVL1 and lowers the level of sphingomyelin with a saturated very long-chain fatty acid. *J Lipid Res.* 2014; 55: 524-30.
 35. Moser HW, Raymond GV, Lu SE, Muenz LR, Moser AB, Xu J, et al. Follow-up of 89 asymptomatic patients with adrenoleukodystrophy treated with Lorenzo's oil. *Arch Neurol.* 2005; 62: 1073-80.
 36. Aubourg P, Adamsbaum C, Lavallard-Rousseau MC, Rocchiccioli F, Cartier N, Jambaque I, et al. A two-year trial of oleic and erucic acids ("Lorenzo's oil") as treatment for adrenomyeloneuropathy. *N Engl J Med.* 1993; 329: 745-52.
 37. van Geel BM, Assies J, Haverkort EB, Koelman JH, Verbeeten B, Wanders RJ, et al. Progression of abnormalities in adrenomyeloneuropathy and neurologically asymptomatic X-linked adrenoleukodystrophy despite treatment with "Lorenzo's oil". *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1999; 67: 290-9.
 38. Cox CS, Dubey P, Raymond GV, Mahmood A, Moser AB, Moser HW. Cognitive evaluation of neurologically asymptomatic boys with X-linked adrenoleukodystrophy. *Arch Neurol.* 2006; 63: 69-73.

39. Baumann M, Korenke GC, Weddige-Diedrichs A, Wilichowski E, Hunneman DH, Wilken B, et al. Hematopoietic stem cell transplantation in 12 patients with cerebral X-linked adrenoleukodystrophy. *Eur J Pediatr*. 2003; 162: 6-14.
40. Riva D, Bova SM, Bruzzone MG. Neuropsychological testing may predict early progression of asymptomatic adrenoleukodystrophy. *Neurology*. 2000; 54: 1651-5.
41. Kaga M, Furushima W, Inagaki M, Nakamura M. Early neuropsychological signs of childhood adrenoleukodystrophy (ALD). *Brain Dev*. 2009; 31: 558-61.
42. Fournier MC. Neuropsicología de las demencias infantiles: Adrenoleucodistrofia ligada a X. En: Ruano A, editor. *Neuropsicología Infantil*. Madrid: Mapfre; 2002. p. 337-58.
43. Shapiro EG, Klein KA. Dementia in Childhood: Issues in Neuropsychological Assessment with Application to the Natural History and Treatment of Degenerative Storage Diseases. En: Tramontana MG, Hooper SR, editores. *Advances in Child Neuropsychology*. New York: Springer-Verlag; 1994. p. 119-71.
44. Duff K. Evidence-Based Indicators of Neuropsychological Change in the Individual Patient: Relevant Concepts and Methods. *Arch Clin Neuropsych*. 2012; 27: 248-61.
45. Ziegler R, Shapiro E. Metabolic and neurodegenerative disorders across the lifespan. En: Donders J, Hunter SJ, editores. *Principles and Practice of Lifespan Developmental Neuropsychology*. Cambridge: Cambridge University Press; 2010. p. 427-54.
46. Shapiro EG, Lockman LA, Balthazor M, Krivit W. Neuropsychological outcomes of several storage diseases with and without bone marrow transplantation. *J Inher Metab Dis*. 1995; 18: 413-29.
47. Mahmood A, Dubey P, Moser HW, Moser A. X-linked adrenoleukodystrophy: therapeutic approaches to distinct phenotypes. *Pediatr Transplant*. 2005; 9 (Suppl 7): 55-62.
48. Moser HW, Mahmood A. New insights about hematopoietic stem cell transplantation in adrenoleukodystrophy. *Arch Neurol*. 2007; 64: 631-2.
49. Peters C, Charnas LR, Tan Y, Ziegler RS, Shapiro EG, DeFor T, et al. Cerebral X-linked adrenoleukodystrophy: the international hematopoietic cell transplantation experience from 1982 to 1999. *Blood*. 2004; 104: 881-8.
50. Mahmood A, Raymond GV, Dubey P, Peters C, Moser HW. Survival analysis of hematopoietic cell transplantation for childhood cerebral X-linked adrenoleukodystrophy: a comparison study. *Lancet Neurol*. 2007; 6: 687-92.
51. Shapiro E, Krivit W, Lockman L, Jambaqué I, Peters C, Cowan M, et al. Long-term effect of bone-marrow transplantation for childhood-onset cerebral X-linked adrenoleukodystrophy. *Lancet*. 2000; 356: 713-8.
52. Petryk A, Polgreen LE, Chahla S, Miller W, Orchard PJ. No evidence for the reversal of adrenal failure after hematopoietic cell transplantation in X-linked adrenoleukodystrophy. *Bone Marrow Transplant*. 2012; 47: 1377-8.
53. van Geel BM, Poll-The BT, Verrips A, Boelens JJ, Kemp S, Engelen M. Hematopoietic cell transplantation does not prevent myelopathy in X-linked adrenoleukodystrophy: a retrospective study. *J Inher Metab Dis*. 2015; 38: 359-61.
54. Miller WP, Rothman SM, Nascene D, Kivisto T, DeFor TE, Ziegler RS, et al. Outcomes after allogeneic hematopoietic cell transplantation for childhood cerebral adrenoleukodystrophy: the largest single-institution cohort report. *Blood*. 2011; 118: 1971-8.
55. Beam D, Poe MD, Provenzale JM, Szabolcs P, Martin PL, Prasad V, et al. Outcomes of Unrelated Umbilical Cord Blood Transplantation for X-Linked Adrenoleukodystrophy. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2007; 13: 665-74.
56. Boelens JJ, Orchard PJ, Wynn RF. Transplantation in inborn errors of metabolism: current considerations and future perspectives. *Br J Haematol*. 2014; 167: 293-303.
57. Gassas A, Raiman J, White L, Schechter T, Clarke J, Doyle J. Long-term adaptive functioning outcomes of children with inherited metabolic and genetic diseases treated with hematopoietic stem cell transplantation in a single large pediatric center: parents' perspective. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2011; 33: 216-20.
58. Cartier N, Hacein-Bey-Abina S, Bartholomae CC, Veres G, Schmidt M, Kutschera I, et al. Hematopoietic Stem Cell Gene Therapy with a Lentiviral Vector in X-Linked Adrenoleukodystrophy. *Science*. 2009; 326: 818-29.
59. Naidu S, Bresnan MJ, Griffin D, O'Toole S, Moser HW. Childhood adrenoleukodystrophy. Failure of intensive immunosuppression to arrest neurologic progression. *Arch Neurol*. 1988; 45: 846-8.
60. Korenke GC, Christen HJ, Kruse B, Hunneman DH, Hanefeld F. Progression of X-linked Adrenoleukodystrophy under interferon β therapy. *J Inher Metab Dis*. 1997; 20: 59-66.
61. Pai GS, Khan M, Barbosa E, Key LL, Craver JR, Curé JK, et al. Lovastatin therapy for X-linked adrenoleukodystrophy: clinical and biochemical observations on 12 patients. *Mol Genet Metab*. 2000; 69: 312-22.
62. Engelen M, Ofman R, Dijkgraaf MG, Hijzen M, van der Wardt LA, van Geel BM, et al. Lovastatin in X-linked adrenoleukodystrophy. *N Engl J Med*. 2010; 362: 276-7.

63. Pujol A. Novel Therapeutic Targets and Drug Candidates for Modifying Disease Progression in Adrenoleukodystrophy. *Endocr Dev.* 2016; 30: 147-60.
64. Fourcade S, López-Erauskin J, Galino J, Duval C, Naudi A, Jove M, et al. Early oxidative damage underlying neurodegeneration in X-adrenoleukodystrophy. *Hum Mol Genet.* 2008; 17: 1762-73.
65. López-Erauskin J, Galino J, Ruiz M, Cuezva JM, Fabregat I, Cacabelos D, et al. Impaired mitochondrial oxidative phosphorylation in the peroxisomal disease X-linked adrenoleukodystrophy. *Hum Mol Genet.* 2013; 22: 3296-305.
66. López-Erauskin J, Fourcade S, Galino J, Ruiz M, Schlüter A, Naudi A, et al. Antioxidants halt axonal degeneration in a mouse model of X-adrenoleukodystrophy. *Ann Neurol.* 2011; 70: 84-92.
67. ClinicalTrials.gov. Identifier: NCT01495260. A Clinical Trial for AMN: Validation of Biomarkers of Oxidative Stress, Efficacy and Safety of a Mixture of Antioxidants.
68. Ruiz M, Jové M, Schlüter A, Casanovas C, Villarroya F, Guilera C, et al. Altered glycolipid and glycerophospholipid signaling drive inflammatory cascades in adrenomyeloneuropathy. *Hum Mol Genet.* 2015; 24: 6861-76.
69. Morató L, Galino J, Ruiz M, Calingasan NY, Starkov AA, Dumont M, et al. Pioglitazone halts axonal degeneration in a mouse model of X-linked adrenoleukodystrophy. *Brain.* 2013; 136: 2432-43.

Protocolo de diagnóstico y tratamiento de los errores congénitos del metabolismo de la galactosa

José Ángel Cocho de Juan¹, Inmaculada García Jiménez²,
Isidro Vitoria Miñana³, Néstor Benítez Brito⁴
Coordinadora: Mónica Ruiz Pons⁵

¹Laboratorio de Metabolopatías. Unidad de Diagnóstico y Tratamiento de Enfermedades Metabólicas Congénitas. Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela. ²Unidad de Metabolismo. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza. ³Centro de Referencia Nacional (CSUR) para Enfermedades Metabólicas Hereditarias. Unidad de Nutrición y Metabolopatías. Hospital La Fe. Valencia. ⁴Departamento de Nutrición Clínica y Dietética. Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Ntra. Sra. de Candelaria. Santa Cruz de Tenerife. ⁵Unidad de Nutrición y Metabolopatías. Hospital Universitario Ntra. Sra. de Candelaria. Santa Cruz de Tenerife

INTRODUCCIÓN, BASES DE LA ENFERMEDAD Y FISIOPATOLOGÍA

La galactosa es un monosacárido de seis átomos de carbono que forma parte importante de la dieta de la especie humana desde el nacimiento. Está presente en todos los organismos vivos y ejerce numerosos papeles tanto funcionales como estructurales. Es una aldohexosa natural que, al igual que la mayoría de los azúcares, aparece frecuentemente en la naturaleza en su D-configuración. La D-galactosa es ubicua tanto en plantas como en animales y está disponible tanto libre como ligada a otros compuestos como carbohidratos complejos, oligo y polisacáridos, glicoproteínas y glicolípidos. Unido a la glucosa forma un disacárido, la lactosa, presente en la mayoría de los leches de origen animal y principal fuente de energía durante la infancia⁽¹⁾.

La lactosa se hidroliza a través de la lactasa intestinal en glucosa y galactosa. Una vez liberada en el intestino la galactosa es absorbida a través del enterocito, mediante un transportador activo Na-

dependiente que es común para la glucosa. Trasladada por el torrente circulatorio es transformada en glucosa, principalmente por el hígado, aunque también el cerebro y los hematíes poseen los enzimas necesarios para su utilización. El 80% de la galactosa ingerida se utiliza como fuente energética en la vía de la glucólisis, y el 20% para la síntesis de glicoproteínas y glicolípidos.

En circunstancias normales, la conversión de galactosa en glucosa tiene lugar a través de la "vía Leloir". La α -D-galactosa es fosforilada mediante el enzima galactocinasa (GALK, EC 2.7.1.6) a Galactosa-1-fosfato, la cual por la acción del enzima galactosa-1-fosfato-uridiltransferasa [GALT, EC 2.7.7.12]) y utilizando la UDP-glucosa como sustrato, es transformada en glucosa-1-fosfato y UDP-galactosa que, a su vez, mediante la acción del enzima UDPgalactosa 4-epimerasa (GALE, EC 5.1.3.2) se mantiene en equilibrio con la UDP-glucosa. De este modo, por cada molécula de galactosa que entra en esta vía metabólica, se produce una de Glu-1-P.

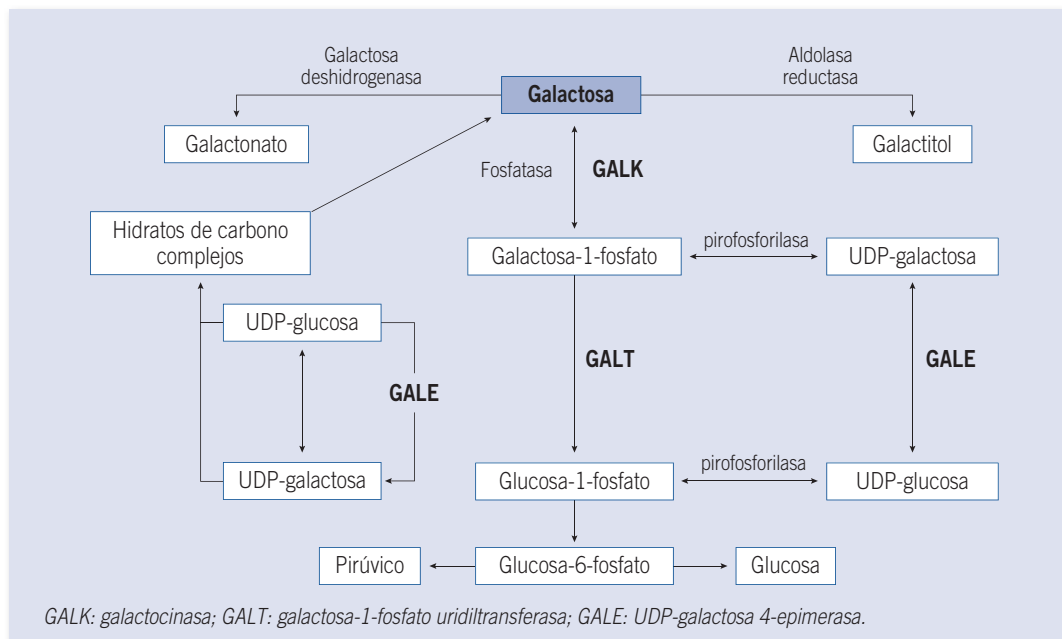


FIGURA 1. Metabolismo de la galactosa.

La “vía Leloir”, además de su importancia en la producción de energía, es crucial para la glicosilación de moléculas complejas, como la mielina, y por tanto para el cerebro. El cuerpo humano es capaz de metabolizar rápidamente la galactosa a través de la “vía Leloir” pero su capacidad de eliminación se satura a niveles de aproximadamente 50 mg/dl en la sangre, se cree que como consecuencia de la limitada capacidad de la GALK para fosforilarla.

La GALE es la que tiene menor actividad específica de las tres, en el hígado sería en realidad enzima limitante de la vía Leloir. Esto estaría relacionado con su importancia biológica principal de mantener los azúcares nucleotídicos dentro de unos ratios bien definidos. Ha mostrado además tener influencia en la virulencia de gran número de patógenos Gram-negativos⁽²⁾.

Una prueba de la importancia de la galactosa para el desarrollo es la capacidad del cuerpo humano de sintetizar galactosa *de novo* a partir de macromoléculas⁽³⁾. Esta producción endógena disminuye con los años desde la infancia a la edad adulta y parece ser muy alta en la etapa prenatal lo que refuerza su gran importancia en las primeras etapas del desarrollo^(4,5).

Existen, además, tres vías accesorias en el metabolismo de la galactosa. La “vía de la pirofosforilasa” es capaz de incorporar la galactosa de la galactosa-1-fosfato a la UDP-galactosa, que a su vez es convertida en UDP-glucosa que produce glucosa-1-fosfato. Este mecanismo sería capaz de oxidar cerca del 1% de la galactosa en la deficiencia de GALT, permitiendo sintetizar UDP-galactosa y asegurar una síntesis endógena de galactosa, que puede ser utilizada en la síntesis de glucoconjugados.

Las otras dos vías alternativas solo adquieren importancia cuando se produce un acúmulo de galactosa a causa de un déficit enzimático en la vía clásica. Mediante una aldosa reductasa puede ser reducida a galactitol que en parte es excretado en el riñón y en parte se acumula en algunos tejidos donde juega un papel importante en la patogenia de la enfermedad; o puede ser oxidada mediante la galactosa-deshidrogenasa a galactonato capaz de ser utilizado para la producción de energía a través de la vía de las pentosas (Figura 1)⁽⁶⁾.

Se conocen tres errores congénitos del metabolismo de la galactosa asociados cada uno al déficit de una de las enzimas de la ruta Leloir. Cada uno de

TABLA 1. Errores congénitos del metabolismo de la galactosa.

Gen Locus	Déficit enzimático	Frecuencia estimada (*)	Síndrome clínico característico
GALK 1 17q24	Galactokinasa	¿1/60.000 r.n.?	Cataratas ¿Pseudotumor cerebri?
GALT 9p13	Galactosa-1-fosfato uridiltransferasa	1/25.000 - 1/50.000 r.n.	Galactosemia clásica
GALE 1p36-p35	Epimerasa	¿1/25.000 - 1/50.000?	Gran variedad de fenotipos: – Forma periférica – Forma sistémica – Formas intermedias

(*) Frecuencias globales estimadas. Varían notablemente en función de las poblaciones y áreas geográficas.

ellos es debido a la mutación de un gen de carácter autosómico recesivo. Para los tres han sido identificadas diversas mutaciones alélicas responsables de un fenotipo bioquímico característico que condiciona, a su vez, unas manifestaciones clínicas.

Su incidencia global está alrededor de 1/16.000-60.000 recién nacidos vivos, y la trascendencia de su diagnóstico precoz radica en que el adecuado tratamiento dietético salva la vida del paciente, aunque no las complicaciones que se presentan a largo plazo.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los errores congénitos del metabolismo de la galactosa dan lugar a tres síndromes clínicos bien identificados, consecuencia cada uno de ellos de la mutación de uno de los tres genes implicados en su etiología (Tabla 1). Como en la mayoría de las enfermedades metabólicas es habitual una notable heterogeneidad clínica derivada de las circunstancias génicas y epigenéticas que concurren en el desarrollo de la secuencia fisiopatológica de cada individuo afecto.

Deficiencia de galactokinasa (MIM 230200)

La única manifestación característica de la enfermedad en los individuos homocigotos es la catarata bilateral de desarrollo precoz, a causa del acúmulo local de galactitol. Se han descrito algunos pocos pacientes con “pseudotumor cerebri” y otros con déficit intelectual, pero estos síntomas no pueden ser relacionados con seguridad con esta defi-

ciencia enzimática. La ingesta de galactosa produce aumento de los niveles de galactosa en plasma, galactosuria y presencia de niveles significativos de galactitol en plasma y orina⁽³⁾.

Deficiencia de GALT (MIM 230400)

Los individuos afectados con muy escasa o nula actividad enzimática residual presentan la clínica de “galactosemia clásica”. En algunos casos, las cataratas o afectación hepática pueden tener un inicio intrauterino, pero en general el niño nace aparentemente normal y tras el inicio de la lactancia materna o de la ingesta de una fórmula con lactosa, se desarrolla de modo rápidamente progresivo un grave cuadro de “intoxicación” general del organismo en forma de rechazo del alimento, vómitos, estancamiento ponderal y depresión neurológica, que se acompaña de daño hepatocelular, tubulopatía renal, cataratas y déficit inmunitario (Figura 2).

La grave y precoz afectación hepática es característica de la enfermedad y da lugar a colestasis, fibrosis y cirrosis progresivas, con la consiguiente presencia de ictericia, ascitis y discrasia sanguínea generalizada. Como consecuencia del fracaso hepático aparece hiperbilirrubinemia de predominio directo (pero que puede ser indirecta en sus inicios), hipoalbuminemia, aumento de transaminasas y GGT, aumento de los ácidos biliares en plasma, alteraciones del perfil de aminoácidos en plasma, déficit de todos los factores del complejo protrombínico y, en algunas ocasiones, hipoglucemia. La tubulopatía proximal es la lesión renal característica de estos pacientes, y cursa con acidosis hiperclorémica, albuminuria, aminoaciduria y glucosuria. Su

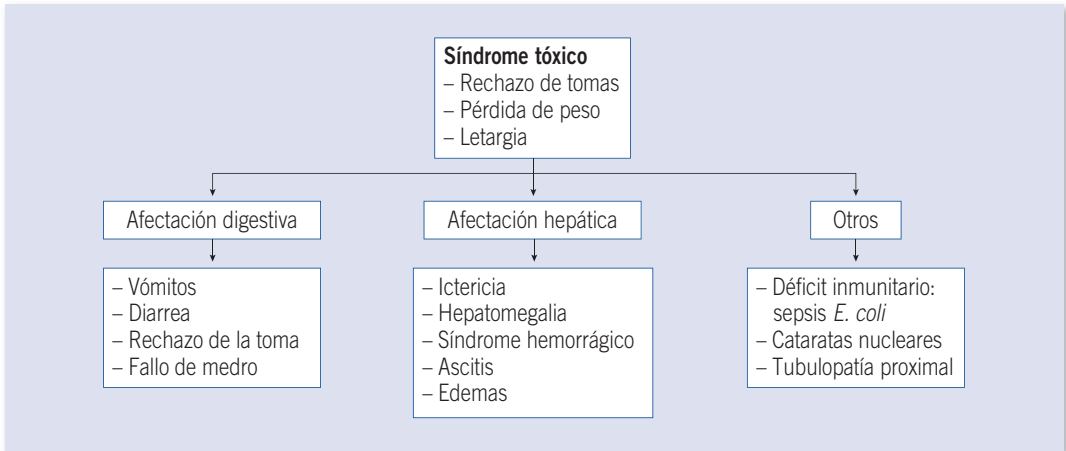


FIGURA 2. Presentación clínica aguda de galactosemia clásica en el neonato.

desarrollo es tan precoz, que su presencia en un niño con otros síntomas sospechosos de galactosemia apoya fuertemente la presencia de la enfermedad. En el cristalino se desarrolla la típica catarata nuclear “en gota de aceite”, que puede ser congénita en casos excepcionales, y cuya presencia debe ser investigada sistemáticamente mediante lámpara de hendidura. Es frecuente en el periodo neonatal la sepsis por *E. coli* debida, al parecer, a una inhibición de la actividad bactericida de los leucocitos, de tal modo que su presencia en el recién nacido obliga a considerar la galactosemia en el diagnóstico diferencial de esta patología⁽⁷⁾.

En todas las formas clásicas es constante un aumento de galactosa en plasma, valores de galactosa-1-fosfato eritrocitarios elevados, galactosuria, y altos niveles de galactitol en plasma y orina. El galactonato también está elevado, aunque no es habitual su medición.

Si la enfermedad no es diagnosticada a tiempo y no se establece el adecuado tratamiento dietético, los pacientes pueden desarrollar un daño cerebral progresivo, y la supervivencia se ve seriamente comprometida por fallo hepatorenal o sepsis. Por el contrario, el diagnóstico precoz y el tratamiento adecuado previene o cura las manifestaciones clínicas agudas de la enfermedad; pero no previene que aparezcan las *manifestaciones tardías* en forma de trastornos cognitivos y neurológicos, del lenguaje, del desarrollo cognitivo, de la función gonadal en las mujeres y de la mineralización ósea⁽⁸⁾:

- La afectación del sistema nervioso se manifiesta en forma de declive progresivo del coeficiente intelectual (IQ), que puede llegar a ser de 80-85 a los 12 años de edad en un porcentaje elevado de pacientes; trastornos del lenguaje y “dispraxia verbal” en más del 50% (el lenguaje expresivo es el que se afecta fundamentalmente, mientras que el receptivo o comprensión están relativamente preservados); dificultades en la escritura, la lectura, y en matemáticas también son comunes; temblores cerebelosos y movimientos extrapiramidales en los casos más graves y ansiedad y depresión con dificultades para la integración y comunicación social. Todo ello configura un síndrome clínico bien definido, con un sustrato anatómico en forma de alteraciones corticales y periventriculares, degeneración de la sustancia blanca y atrofia cerebelosa, que se ponen de manifiesto y pueden ser evaluadas, mediante resonancia magnética y tomografía con emisión de positrones. Este síndrome es de etiología poco precisa y en todo caso no guarda el patrón de un proceso neurodegenerativo, ni es obligado que los diversos síntomas se asocien en un mismo paciente. En su fisiopatología se barajan el efecto tóxico continuado a lo largo de la vida de la galactosa, galactosa 1-fosfato y del galactitol de producción endógena, así como trastornos de la glicosilación de proteínas o fenómenos de apoptosis celular^(9,10).

- La disfunción ovárica con hipogonadismo hiper-gonadotrópico con niveles de hormona antimulleriana disminuidos, aunque con gran variabilidad en la expresión, se halla presente en casi todas las mujeres de 25-30 años de edad. Su patogenia no es bien conocida y en ella puede concurrir una alteración de la expresión de algunos genes, el efecto de la falta de expresión de la GALT en el diencefalo y el efecto tóxico y precoz de la galactosa y sus metabolitos sobre la gónada, alteraciones en la glicosilación de glicoproteínas o glicolípidos. La sugestiva hipótesis de una deficiencia de galactosilación de glicoproteínas responsable de la producción de una isoforma de FSH inactiva es controvertida y se ha puesto en entredicho. Esta disfunción ovárica tiene una gran heterogeneidad clínica que va desde retraso o ausencia del desarrollo puberal, amenorrea primaria, amenorrea secundaria u oligomenorrea, y menopausia prematura. La mayoría de las pacientes son subfértiles con una reserva ovárica disminuida. Algunas mujeres galactosémicas han tenido con normalidad embarazos a término espontáneos. Respecto al varón con galactosemia algunas observaciones sugieren ligera disminución de los niveles de testosterona con una alta incidencia de criptorquidia, y volúmenes de semen disminuidos, quizás como expresión de alteración de la función de las células de Leydig y de Sertoli. La fertilidad no parece estar afectada⁽¹¹⁾.
- El retraso de crecimiento que está presente en casi la mitad de las niñas prepuberales tiene un origen multifactorial por disfunción neuroendocrina, aportes dietéticos inadecuados, déficit en la síntesis de factores de crecimiento hepáticos y alteraciones hormonales gonadales, entre otros. Llama la atención que alcanza su máxima expresión alrededor de los 10 años, para mejorar en edades más avanzadas de la vida, con un pronóstico de crecimiento mejor de lo esperado.
- Probablemente la etiología multifactorial es también la causa de la disminución de la masa ósea que presentan estos pacientes. Es posible que un déficit de galactosilación de la matriz colágena del hueso sea uno de los factores responsables de su aparición, junto con la insuficiencia ovárica en las mujeres, y el déficit de ingesta de

calcio. En la reciente revisión sistemática y meta-análisis sobre la salud ósea de los pacientes afectados de galactosemia clásica⁽¹²⁾, se observó que la densidad ósea está levemente afectada, y que entre un 10-25% de los pacientes pueden estar en riesgo de una masa ósea disminuida (densitometría Z -2) comparados con la población general.

Junto a las formas “clásicas” de la enfermedad coexisten otras denominadas “variantes” en las que, debido a la presencia de mutaciones génicas con mayor actividad enzimática residual, toda la sintomatología está notablemente atenuada, o limitada a determinados órganos o sistemas, incluso bajo dieta normal. Estas formas pueden debutar con las complicaciones graves de la forma clásica, pero si se inicia una fórmula exenta de galactosa en los primeros 10 días de vida, estas complicaciones graves se previenen. Estas variantes clínicas pueden pasar desapercibidas en el cribado neonatal, ya que la hipergalactosemia no es tan marcada como en la forma clásica, y no parece que desarrollen las complicaciones a largo plazo, incluida la insuficiencia ovárica prematura.

Deficiencia de UDP galactosa 4-epimerasa (MIM 230350)

Abarca un continuo y variado espectro de síntomas clínicos. Formas asintomáticas con ingesta dietética normal, en las que la alteración enzimática parece estar limitada a leucocitos y eritrocitos y son identificadas habitualmente a través del cribado neonatal. Formas con diversas combinaciones sintomáticas en las que la deficiencia enzimática se expresa con distinta gravedad en tejidos diferentes. Formas sistémicas con alteración enzimática generalizada, en las que los enfermos presentan (acompañado a veces de dismorfia craneofacial, hiperlaxitud ligamentosa y contracturas articulares en manos) una clínica muy parecida a la galactosemia clásica, habitualmente sin afectación ovárica, pero con una respuesta no tan efectiva al tratamiento dietético. El patrón bioquímico depende del genotipo y del déficit enzimático responsable, de tal modo que las formas más graves cursan con aumento de galactosemia, de galactitol, de galactosa-1-fosfato y de UDP-galactosa, mientras que los individuos asintomáticos pueden cursar con un perfil bioquímico prácticamente normal⁽¹³⁾.

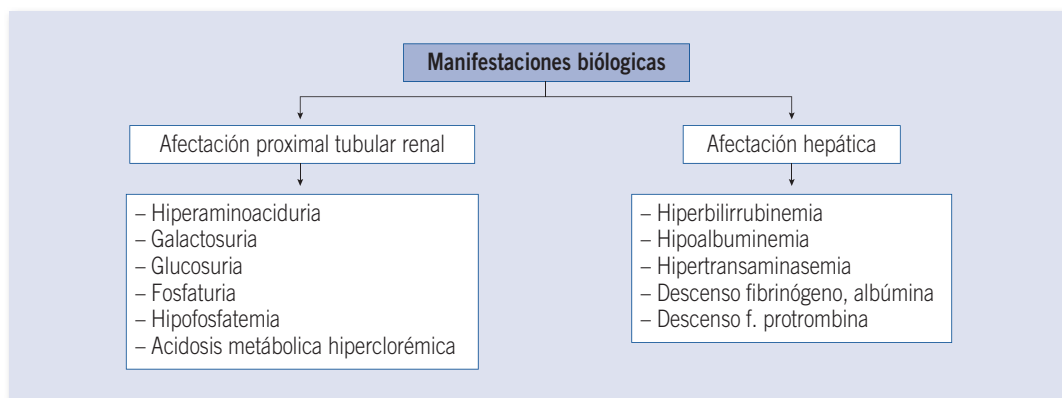


FIGURA 3. Alteraciones analíticas iniciales en la galactosemia clásica.

DIAGNÓSTICO

Cribado sistemático neonatal

La capacidad para determinar la actividad de las tres enzimas (GALT, GALK y GALE) implicadas en la galactosemia mediante ensayo enzimático, complementada por el estudio molecular en los casos positivos, ha hecho que el cribado neonatal para galactosemia forme parte del cribado neonatal de muchos países. Tanto el diagnóstico como el tratamiento precoz están en relación directa con la prevención de la morbilidad y mortalidad de la enfermedad durante la época neonatal⁽¹⁴⁾.

La estrategia de cribado es distinta según los programas. Así se mide galactosa y/o galactosa-1-P en sangre seca y galactosa en orina. La galactosuria sin elevación de galactosa-1-P obliga a descartar déficit de GALK. La galactosuria con galactosa-1-P elevada debe descartar déficit de GALT. Finalmente, la elevación de galactosa-1-P sin galactosuria puede ser indicativa de déficit de GALE. El diagnóstico definitivo se hace por estudio enzimático y/o genético según programas de cribado.

Una vez recogidas las muestras necesarias para estudios de confirmación de la enfermedad, debe retirarse la lactosa (véase “Tratamiento”) hasta conocer el resultado definitivo.

En los programas de cribado en los que no está incluido la galactosemia se pueden detectar algunos casos por elevaciones de fenilalanina y tirosina, como consecuencia del daño hepático.

Diagnóstico clínico de sospecha

Si no se realiza cribado neonatal de galactosemia, debe sospecharse en todo paciente que presenta manifestaciones clínicas y bioquímicas compatibles con la existencia de la enfermedad. Su gravedad dependerá del enzima implicado, de la mutación génica responsable, y de la actividad residual de cada paciente.

En la galactosemia clásica habrá un síndrome metabólico de “intoxicación” por acúmulo de los productos no metabolizados y que resultan especialmente tóxicos para el cristalino, el hígado y el riñón (*Figuras 2 y 3*). En la galactosemia por déficit de galactocinasa el signo principal es la catarata bilateral (véase “Formas clínicas”).

Alteraciones bioquímicas

Déficit de GALT

En la galactosemia clásica por déficit de GALT, se acumula galactosa, galactosa-1-fosfato, galactitol y galactonato en plasma (*Figura 1*). Como consecuencia del aumento de galactosa en sangre, se produce una eliminación de galactosa en orina.

a) Cuerpos reductores positivos.

Cuando haya sospecha clínica, se determinarán cuerpos reductores en orina (Clinitest®). Es un test informativo, no específico ni sensitivo. Las principales causas de cuerpos reductores positivos son la presencia en orina de galactosa, glucosa, fructosa y para-hidroxifenil-derivados, fundamentalmente.

Para confirmar galactosuria se solicitará su determinación al laboratorio. Al mismo tiempo se puede determinar una glucosuria mediante tiras reactivas de orina (Glucostix® - basado en la reacción glucosa-oxidasa) a la cabecera del paciente. En ocasiones la galactosemia se acompaña de glucosuria por la afectación renal. Existen falsos positivos en aquellas condiciones que impiden un aclaramiento sanguíneo de galactosa como en una enfermedad hepática y/o renal grave o tratamientos antibióticos en las que puede haber una galactosuria discreta. Y también falsos negativos, si el paciente ha estado más de 12 horas sin tomar lactosa, fuente habitual de galactosa en el recién nacido. Esto es especialmente útil saberlo pues el neonato con fallo hepático agudo puede estar en ayunas y con perfusión de solución glucosalina dada su gravedad clínica. Como en otros errores innatos del metabolismo, es muy importante una adecuada recogida de muestras.

En la tirosinemia I hay una importante elevación de para-hidroxifenil-derivados en orina que pueden ser responsables de unos cuerpos reductores positivos en orina sin galactosuria. La succinil-cetona en plasma u orina son diagnósticos.

b) *Galactosa y galactosa-1-fosfato.*

La determinación de galactosa-1-fosfato eritrocitaria (Gal-1-P) es la más utilizada. Para ello, se necesita una muestra de sangre total. El valor de Gal-1-P normal es <1 mg/dl. En la galactosemia clásica, Gal-1-P puede ser mayor de 120 mg/dl. En la denominada “variante clínica de la galactosemia”, Gal-1-P suele ser mayor de 10 mg/dl. Cuando el paciente toma una dieta sin lactosa el valor se mantiene 1 mg/dl en la forma clásica, y <1 mg/dl en la variante (elevación transitoria, con normalización posterior)⁽¹⁵⁾.

En cuanto a la galactosa libre plasmática, en ambos casos suele ser mayor de 10 mg/dl, pudiendo llegar a ser de 90-360 mg/dl (5-20 mmol/L).

Déficit de GALK

En la galactosemia por déficit de GALK aumentan la galactosa y el galactitol en plasma. Tras ingesta de galactosa se detecta la presencia de galactosuria.

Déficit de GALE

En la galactosemia por déficit de GALE aumentan Gal-1-P eritrocitaria y UDP-galactosa en plasma, pero los hallazgos son muy variables y dependen de la forma clínica de la enfermedad. En las formas “sistémicas” y tras ingesta de galactosa, esta puede aumentar en plasma y aparecer cuerpos reductores en orina⁽¹⁶⁾.

Diagnóstico de certeza

a) *Estudio enzimático*⁽¹⁷⁾.

La constatación de la deficiencia enzimática puede realizarse en hematíes o fibroblastos cultivados o en biopsia hepática (esta última ya no se utiliza). En la práctica, lo habitual es emplear hematíes procedentes de una muestra de sangre total sobre EDTA. El envío al laboratorio especializado puede realizarse a temperatura ambiente empleando un tiempo máximo de 24 horas para su transporte. Si se han practicado transfusiones sanguíneas, las determinaciones deben posponerse de 2 a 3 meses por falsos negativos⁽¹⁸⁾. En la galactosemia clásica, el valor enzimático suele ser casi indetectable. Sin embargo, en las formas denominadas “variantes clínicas de la galactosemia”, el valor puede ser de hasta un 1-10% de la capacidad enzimática. En todos los casos es imprescindible enviar sangre de un individuo control (indicando su edad), que debe haber sido extraída y manipulada en paralelo a la del paciente.

Las actividades de galactokinasa y GALT son muy estables (hasta 15 días) en sangre conservada a 4°C. Pero la determinación de la actividad galactokinasa requiere sangre libre de hemólisis, ya que el enzima se inestabiliza totalmente cuando los hematíes se rompen. Para la actividad GALT puede enviarse sangre total o bien eritrocitos congelados a menos 20°C, previo lavado con suero fisiológico. En ellos, la actividad es estable durante varios meses. El plasma separado y congelado inmediatamente es de utilidad para la valoración de galactosa y de galactitol.

La actividad de UDP-galactosa 4-epimerasa es muy inestable incluso en eritrocitos congelados. Pueden enviarse sangre total o eritrocitos congelados, pero la actividad debe analizarse en los 3-4 días siguientes a la extracción.

Para los tres enzimas es posible el diagnóstico de portadores, ya que los individuos heterocigotos tienen una actividad enzimática intermedia.

b) *Estudio molecular.*

La galactosemia clásica se hereda con carácter autosómico recesivo. El gen GALT alterado está localizado en el cromosoma 9. Se han descrito al menos 336 mutaciones⁽¹⁹⁾, de las que las más comunes son p.Q188R y p.S135L.

La presencia de variantes patogénicas bialélicas en GALT confirma el diagnóstico de galactosemia clásica (actividad GALT indetectable) y variante clínica (actividad residual GALT 1-10%). Hay variantes alélicas asociadas con un déficit parcial enzimático. La variante más conocida es D2 Duarte. El diagnóstico de galactosemia tipo Duarte exige dos criterios: 1) actividad enzimática GALT 14-25% de la actividad control; y 2) estudio genético que demuestre una mutación patogénica GALT junto con una variante alélica D2 en estado heterocigoto o incluso la variante alélica D2 en estado homocigoto⁽²⁰⁾.

Si se ha demostrado el déficit enzimático y no se detectan variantes patogénicas en el estudio molecular por análisis molecular dirigido, se procederá a análisis genético secuencial seguido por análisis de deleciones y duplicaciones.

Para los estudios de mutaciones se precisan 2-5 ml de sangre con EDTA, pero la búsqueda selectiva de una mutación concreta (por ejemplo, la frecuente p.Q188R para el gen GALT) puede realizarse a partir de sangre seca sin anticoagulante impregnada en papel de filtro.

Diagnóstico prenatal

El diagnóstico prenatal de homocigotos es posible mediante la medición de la actividad GALT en líquido amniótico; valorando la actividad enzimática en vellosidades coriónicas o amniocitos cultivados; o por análisis mutacional en aquellos casos en los que se conoce el genotipo del caso índice.

TRATAMIENTO

Deficiencia de GALT

La lactosa de la dieta debe ser eliminada ante la menor sospecha, incluso antes de confirmar el

diagnóstico, y el tratamiento actualmente debe mantenerse de por vida.

La lactosa es la principal fuente de galactosa en la dieta, presente en cantidades abundantes en la leche de mamíferos y los derivados lácteos (la leche de vaca contiene 2.400 mg galactosa/100 ml), pero también pueden hallarse pequeñas cantidades de galactosa libre o ligada en vísceras, legumbres y polisacáridos de origen vegetal. Galactosa ligada mediante enlaces α está presente en vísceras animales (cerebro, riñón, hígado, páncreas o bazo), en polisacáridos de origen vegetal como rafinosa, estaquiosa, y verbascosa, muy abundantes en algunos cereales y leguminosas, y en algunas moléculas complejas como los galactopinitoles presentes en las legumbres secas, aunque el organismo humano no posee α -galactosidasas intestinales capaces de degradar estos enlaces α . En cambio sí posee β -galactosidasas, capaces de hidrolizar enlaces β presentes en muchos alimentos (manzanas, guisantes, tomates, etc.).

De cualquier manera, y desde un punto de vista práctico, estos alimentos no lácteos son en todos los casos una fuente insignificante de galactosa (la gran mayoría de las verduras, frutas y legumbres tienen menos de 50 mg/100 g de porción) si los comparamos con la producción endógena de galactosa^(21,22), y no se han demostrado efectos en los parámetros clínicos ni bioquímicos cuando se incluyen en la dieta, por lo que en este momento no existe evidencia científica que apoye su exclusión. Desde la etapa del embrión humano, existe una síntesis endógena de galactosa a partir de la glucosa, que es alta en el niño (20-40 mg/kg/día) y disminuye un 50% en el adulto (8,4 mg/kg/día, que supone más de 1 gramo de galactosa al día). Además, esta producción endógena de galactosa no parece verse afectada por la ingesta dietética. Muchos centros europeos recomiendan una dieta muy estricta en el tratamiento a largo plazo, incluyendo frutas y verduras, mientras que otros son más liberales, recomendando solo una dieta libre de lactosa sin haber tenido por ello mayores complicaciones clínicas en sus pacientes⁽²³⁾.

Un elevado número de medicamentos contiene lactosa como excipiente. La normativa vigente española sobre excipientes de declaración obligatoria incluye a la lactosa siempre que la dosis máxima diaria exceda de 5 gramos, mientras que la galac-

tosa se debe declarar siempre a cualquier dosis. Para la mayoría de las medicaciones la cantidad de lactosa no es significativa siempre que se tomen durante un corto periodo de tiempo, pero es importante revisar la cantidad de lactosa que contienen, y obtener la información del laboratorio productor en caso de duda.

Por otro lado, la cantidad de galactosa libre o ligada de la mayoría de los productos comestibles manufacturados, sobre todo artesanales, es muy difícil de establecer. Los manufacturados de un modo industrial son poco fiables debido a que la normativa vigente sobre etiquetado permite que puedan pasar desapercibidas cantidades indeterminadas de galactosa (lactosa), especialmente en forma de saborizantes o edulcorantes artificiales. Muchos productos manufacturados añaden derivados lácteos a su composición como es el caso de galletas, postres, pasta y algunos panes. En otras ocasiones, sin embargo, el etiquetado genera confusión a través de productos que no son realmente lácteos y sí se pueden consumir (*Tabla 2*).

Plan de alimentación

Los requerimientos nutricionales de pacientes con galactosemia son similares a los de la población general, tanto para requerimientos calóricos y proteicos como de vitaminas y minerales. La distribución de macronutrientes debe realizarse según las recomendaciones generales.

Aproximadamente un adulto normal ingiere 10.000 mg de galactosa en una dieta habitual por término medio. En los pacientes afectados de deficiencia de GALT, se ha sugerido que reciban la menor cantidad posible de galactosa, siendo para el lactante una ingesta segura <50 mg de galactosa, <150-200 mg en niños, 250 mg en adolescentes y 300 mg en el adulto. Sin embargo, en el momento actual no existe evidencia suficiente que apoye una recomendación específica por grupos de edad sobre la cantidad de galactosa permitida en la dieta, ni tampoco sobre la posibilidad de una menor restricción de la cantidad de galactosa con la edad.

En el recién nacido se debe suspender inmediatamente la lactancia materna o la leche de fórmula tan pronto se sospeche una galactosemia, sin espera a confirmar el diagnóstico. El tratamiento correcto es con una fórmula exenta por completo de lactosa, siendo la ideal una de soja aunque también

TABLA 2. Derivado no lácteos que originan confusión (pueden ser consumidos).

- Ácido láctico E270, lactato sódico E325, lactato patásico E325, lactato cálcico E327
- Lactoalbúmina, lactoglobulina, licasina, lactilatos, lactosa-glucona-delta, glutamato monosódico, mantequilla de coco, crema no láctea

se puede utilizar una fórmula elemental (disminuye de manera más rápida los niveles de galactosa-1-P eritrocitaria que se utilizan para monitorizar la dieta), sobre todo en el prematuro, en el que no estaría indicada inicialmente una fórmula de soja⁽²⁴⁾. Las fórmulas con hidrolizados de proteínas vacunas pueden seguir conteniendo lactosa en las fracciones de caseína (contiene menos de 1% lactosa) y, sobre todo, en las de seroalbúmina, por lo que no es recomendable su uso⁽²⁵⁾. Si se instaura una dieta libre de lactosa de manera temprana los síntomas agudos desaparecen con rapidez, las cataratas pueden limpiarse, y las funciones renal y hepática se normalizan, previniéndose la cirrosis hepática.

Con la introducción de la alimentación complementaria empiezan los problemas para conseguir una dieta libre de galactosa, debido a las dificultades existentes para conocer el contenido real de galactosa libre o ligada de los alimentos. Pero recientemente se han publicado las Guías Clínicas Internacionales⁽²⁶⁾ para el manejo de la galactosemia en las que se recomienda una dieta para toda la vida limitada en galactosa en la que solo se elimine la lactosa y galactosa de la leche y productos lácteos, pero se permite la galactosa de fuentes no lácteas debido a su mínima contribución a la dieta. En estas guías se recomienda cualquier tipo y cantidad de frutas, verduras, legumbres, productos de soja no fermentados, quesos maduros (con contenidos en galactosa <25 mg/100 g), y los aditivos alimentarios caseinato sódico y cálcico. Respecto a las vísceras, como se desconoce el contenido real de galactosa, y pueden suponer un riesgo teórico, se recomienda un consumo moderado.

De esta manera, la eliminación de la leche y sus derivados es el objetivo principal del tratamiento, y debe realizarse de por vida (*Tabla 3*). Las leches bajas en lactosa aún contienen una cantidad significativa de galactosa y están contraindicadas (la lactosa se hidroliza a glucosa y galactosa tras adición

TABLA 3. Guía de alimentos para la galactosemia.

Alimentos de libre utilización	Alimentos no recomendados
Leche y derivados	
Fórmulas de soja. Fórmulas elementales. Quesos maduros: Emmental, Gruyere, Tilsiter, Cheddar maduro, Parmesano (>10 meses), Suizo, Jarlsberg ^a . Caseinato de sodio y caseinato de calcio	Leche materna, fórmulas infantiles a base de leche. Leche y derivados (flanes, cremas, yogures, quesos, helados, leches bajas en lactosa, etc.). Bebidas con leche, seroalbúmina, caseína, hidrolizado de seroalbúmina y caseína, lactosa. Mantequilla, sólidos de mantequilla
Cereales	
Trigo, cebada, avena, centeno, maíz, avena, arroz. Todas las pastas manufacturadas sin leche: fideos, macarrones, espaguetis, tortitas, palomitas de maíz sin mantequilla, etc.	Todos los manufacturados con leche
Carnes / pescados / aves	
Buey, pollo, ternera, cordero, cerdo, jamón, pescado, marisco. Vísceras (consumo moderado)	Conservas y cocinados con leche. Vigilar embutidos, jamón York, etc.
Huevos	
Todos	Recetas con leche
Grasas	
Bacon, tocino, manteca de cerdo, sebo, margarina sin leche, aceites vegetales	Mantequilla, nata, margarina con leche, mantequilla de cacahuete con leche
Verduras	
Todas, frescas, congeladas, secas	Todas las conservas con lactosa
Azúcares / edulcorantes	
Azúcar de caña, jarabe de maíz, miel, jarabe de arce, sacarina	Edulcorantes con lactosa. Caramelos toffe
Legumbres / semillas	
Cacahuetes, nueces, avellanas, olivas. Garbanzos, lentejas, alubias, guisantes, productos de soja no fermentados (bebidas de soja, tofu, análogos de carne, concentrado de proteína de soja)	Productos de soja fermentados (miso, tempeh, natto, sufu, salsa de soja fermentada)
Frutas / zumos	
Todas, frescas, congeladas, secas	Todas las conservas con lactosa

^aSi el proceso de manufactura está estandarizado y garantizado.

de lactasa). El queso puede ser un contribuyente importante a los aportes de calcio ya que algunos tienen un contenido mínimo de galactosa debido al proceso de fermentación de la lactosa por las bacterias en el proceso de maduración, que la transforman en ácido láctico⁽²⁷⁾. Hay varios factores que

determinan el contenido de galactosa del queso, incluyendo el tipo de cultivo de bacterias, la temperatura del proceso, y el tiempo de maduración. Por ello, el consumo de ciertos tipos de quesos, como el Emmental, Gruyere, Tilsiter, Jarlsberg, Parmesano maduro (de más de 10 meses) y queso Cheddar

maduro pueden utilizarse por contener cantidades inapreciables de galactosa y ser seguros para la dieta de los individuos afectados, siempre que el proceso de manufactura esté estandarizado y garantizado y contengan cantidades indetectables de galactosa (<25 mg/100 g). La leche de soja y los quesos de soja también constituyen una fuente de calcio.

Suplemento de calcio

Una dieta exenta de leche y derivados es potencialmente deficiente en calcio. Las fórmulas de soja que sustentan la base de la alimentación durante la lactancia contienen un aporte de calcio que cubre las RDA. Sin embargo, después de esta época, la dieta no asegura una ingesta adecuada de calcio, principalmente porque el aporte de lácteos se reduce al introducir nuevos alimentos. Por ello se recomienda monitorizar las ingestas y los niveles plasmáticos de 25-hidroxi vitamina D y de calcio, por si fuera necesaria la suplementación de Ca y/o vitamina D oral. La dosis depende de la ingesta dietética de cada persona y en función de los requerimientos de la población general. En general, se recomienda emplear carbonato cálcico (1 gramo proporciona 400 mg de calcio elemental) o pidolato cálcico (250 ml proporcionan 25 mg de Ca) por su menor efecto quelante. Lactobionato de calcio se desaconseja porque es una fuente significativa de galactosa. Respecto a la vitamina K, no existe evidencia suficiente para recomendar su uso rutinario.

Tratamiento de la deficiencia parcial de GALT

Todos los pacientes con una actividad enzimática GALT 10% y/o variaciones patológicas en ambos alelos del gen GALT (incluyendo la p.S135L) deben ser tratados con una dieta restringida en galactosa. Pero no existe suficiente evidencia en la actualidad acerca del tratamiento de los pacientes asintomáticos, identificados por *screening* neonatal o familiar, y con una actividad GALT del 10-15%. En esta situación se toleran cantidades de galactosa ya que la actividad GALT se encuentra disminuida y no ausente. En las recientes guías clínicas internacionales se recomienda no tratar a los pacientes con la variante Duarte.

Tratamiento dietético en mujeres embarazadas

El embarazo puede ocurrir en una madre galactosémica (madre homocigota con feto heterocigoto)

o en una madre que ha tenido previamente un niño con galactosemia (madre heterocigoto con posible feto homocigoto). En el primer caso debe mantenerse la dieta exenta en lactosa ya que, a pesar de que la galactosa-1-fosfato no atraviesa la placenta, sí lo hacen la galactosa y el galactitol, y este último podría dañar el cristalino del feto. En el segundo caso, aunque la madre siga una dieta sin lactosa, se acumula galactosa-1-fosfato y galactitol en el líquido amniótico provenientes de la síntesis endógena que realiza el feto afecto. En este caso, no está indicado seguir una dieta exenta de lactosa.

Control del tratamiento

Los marcadores empleados para monitorizar el tratamiento dietético son los niveles de galactosa-1-P eritrocitarios, y/o galactitol urinario según los centros. Cuando se comienza con la dieta, los valores de Gal-1-P, y galactitol descienden rápidamente hasta los 2-3 meses de vida y después se estabilizan sin llegar a normalizarse. No se ha comprobado una correlación clara entre los metabolitos de la galactosa y otros marcadores con el desarrollo de tanto las complicaciones agudas como a largo plazo. Los niveles de Gal-1-P son útiles para detectar desviaciones importantes de la dieta o intoxicaciones agudas, mientras que el galactitol urinario no se ve afectado.

Los valores máximos en rango terapéutico con una dieta baja en galactosa son <5 mg/dl de Gal-1-P. Sin embargo, la gran variabilidad biológica individual y la falta de correlación bien definida con la ingesta de galactosa, hace que los valores técnicamente aceptados son aquellos mantenidos a lo largo del tiempo de cada individuo.

La monitorización de la galactosidación podría ser un parámetro efectivo en el futuro.

Seguimiento

- Bioquímico:
 - Generales: hemograma, iones, función hepática y renal.
 - Específicos: Gal-1-P: al diagnóstico, cada 3 meses en el primer año de vida, cada 6 meses en el segundo año; posteriormente control anual, y cuando exista aumento de la ingesta de galactosa y/o sospecha de intoxicación. La utilidad clínica de los valores seriados de galactitol en sangre u orina es limitada.

- Oftalmológico: dependiendo de la presencia o no de cataratas neonatales. En ausencia, al año, 5 años, y durante la adolescencia. Si están presentes seguimiento hasta que hayan desaparecido y en aquellos casos en los que el paciente no cumple la dieta.
- Lenguaje: 7-12 meses, 2 años, 3 años y 5 años. La detección de un ligero retraso o un desarrollo borderline del lenguaje o habla requiere una intervención temprana en el primer año de vida.
- Desarrollo psicomotor y complicaciones neurológicas: al año y posteriormente cada 1-3 años según la extensión del retraso y/o aparición de complicaciones. La valoración debe incluir la presencia de ataxia, temblor, dismetría y distonía, así como un cociente intelectual y de desarrollo.
- Función gonadal: determinación FSH y 17-beta-estradiol si a la edad de 12 años tienen unos caracteres sexuales secundarios insuficientes o si han alcanzado la edad de 14 años sin menstruaciones regulares. Para inducir la pubertad, se debe iniciar terapia con etinilestradiol en dosis crecientes, y posteriormente combinarla con progesterona de forma cíclica para conseguir menstruaciones. Las pacientes con un desarrollo puberal normal y reglas regulares se deben monitorizar anualmente para control de anomalías menstruales, amenorrea secundaria, y síntomas de insuficiencia ovárica primaria e iniciar tratamiento hormonal sustitutivo.
- Salud ósea: calcio, fósforo, fosfatasa alcalinas y 25-hidroxivitamina D3 anualmente. Densitometría ósea a los 8-10 años, al finalizar la pubertad, y después cada 5 años en el adulto, si no existe una disminución de la densidad ósea ($Z < -2$). Monitorización dietética de la ingesta de calcio y de vitamina D3 según recomendaciones de la población pediátrica general, y suplementación si fuera necesario por ingesta insuficiente⁽²⁸⁾.

Deficiencia de galactocinas

Deben seguirse las mismas recomendaciones dietéticas que el grupo de galactosemia clásica, con la eliminación de la leche de la dieta. No obstante, estos pacientes por norma general toleran otras fuentes menores de galactosa como derivados de

la leche, legumbres, frutas y verduras. La principal complicación es el desarrollo de cataratas, pero si el tratamiento es precoz pueden resolverse. En cambio, si el diagnóstico es tardío, en ocasiones las cataratas deben ser operadas y sobre todo, debido al peligro de recidiva, la dieta sin leche debe mantenerse de por vida⁽²¹⁾.

Deficiencia de uridín difosfato galactosa-4-epimerasa

La mayoría de los pacientes presentan las formas “periféricas” o formas leves limitadas a las células sanguíneas que no precisan tratamiento, aunque deben ser controladas. Las formas graves y más complejas deben ser tratadas con dieta restrictiva en galactosa de por vida. Hay que tener en cuenta que estos pacientes son galactosa-dependientes para sintetizar los compuestos glicosilados necesarios para el sistema nervioso central. Se ha sugerido que podría ser necesario prescribir pequeñas cantidades de galactosa en la dieta para permitir la síntesis de estos compuestos esenciales, pero no se han descrito casos en los que haya una ausencia total de actividad enzimática⁽²⁴⁾.

AGRADECIMIENTOS

Por la revisión y supervisión del manuscrito: M. Estela Rubio-Gozalbo, MD, PhD. Pediatrician metabolic diseases. Associate Professor of Pediatrics. Dept. Of Pediatrics/Laboratory Genetic Metabolic diseases. P. Debyelaan 25. 6202 AZ Maastricht. The Netherlands.

BIBLIOGRAFÍA

1. Coelho AI, Berry GT, Rubio-Gozalbo ME. Galactose metabolism and health. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2015; 18: 422-7.
2. Beerens K, Soataert W, Desmet T. UDP-hexose 4-epimerases: a view on structure, mechanism and substrate specificity. *Carbohydr Res*. 2015; 414: 8-14.
3. Berry GT WJ. Disorders of galactose metabolism. En: Saudubray JM, van den Berghe G, Walter JH, editores. *Inborn Metabolic Diseases Diagnosis and Treatment*. Springer, Heidelberg; 2012. p. 142-50.
4. Berry GT, Nissim I, Gibson JB, Mazur AT, Lin Z, Elsas LJ, et al. Quantitative assessment of whole body

- galactose metabolism in galactosemic patients. *Eur J Pediatr.* 1997; 156 Suppl 1: S43-9.
5. Coelho A, Rubio-Gozalbo ME, Vicente JB, Rivera I. Sweet and sour: an update on classic galactosemia. *J Inher Metab Dis.* 2017; 40: 325-42.
 6. Baldellou A, Baraibar R, Briones P, Ruiz M. Protocolo para el diagnóstico y el tratamiento de los errores congénitos del metabolismo de la galactosa. *An Esp Pediatr.* 2000; 53(Sup): 1-9.
 7. Bosch AM. Classical galactosaemia revisited. *J Inher Metab Dis.* 2006; 29(4): 516-25.
 8. Viggiano E, Marabotti A, Politano L, Burlina. Galactose-1-Phosphate Uridyltransferase deficiency: a literature review of the putative mechanisms of short and long-term complications and allelic variants. *Clin Genet.* 2017 Apr 4. doi: 10.1111/cge.13030
 9. Berry GT. Is prenatal myo-inositol deficiency a mechanism of CNS injury in Galactosemia? *J Inher Metab Dis.* 2011; 34: 345-55.
 10. Waisbren SE, Potter NL, Gordon CM, Green RC, Greenstein P, Gubbels CS, et al. The adult galactosemic phenotype. *J Inher Metab Dis.* 2012; 35: 279-86.
 11. Gubbels CS, Land JA, Evers JL, Bierau J, Menheere PP, Robben SG, et al. Primary ovarian insufficiency in classic galactosemia: role of FSH dysfunction and timing of the lesion. *J Inher Metab Dis.* 2013; 36: 29-34.
 12. Van Erven B, Welling L, van Calcar SC, Douglgeraki A, Eyskens F, Gribben J, et al. Bone health in classic galactosemia: systematic review and meta-analysis. *JIMD Rep.* 2017; 35: 87-96.
 13. Chay JS, Vargas CA, McCorvie TJ, Fridovich-Keil JL TD. Analysis of UDP-galactose 4'-epimerase mutations associated with the intermediate form of type III galactosaemia. *J Inher Metab Dis.* 2008; 31: 108-16.
 14. Porta F, Pagliardini S, Pagliardini V, Ponzone A, Spada M. Newborn screening for galactosemia: a 30-year single center experience. *World J Pediatr.* 2015; 11: 160-4.
 15. Berry GT. Classic Galactosemia and Clinical Variant Galactosemia. 2000 Feb 4 [Updated 2014 Apr 3]. En: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, et al., editores. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2016. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1518/> (acceso 10-4-16)
 16. Fridovich-Keil J, Bean L, He M, Schroer R. Epimerase Deficiency Galactosemia. 2011 Jan 25 [Updated 2013 Oct 24]. En: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, et al., editores. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2016. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK51671/> (acceso 11-4-16).
 17. Baldellou A, García Jiménez MC. Errores congénitos del metabolismo de la galactosa. En: Sanjurjo P, Baldellou A, editores. *Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias.* 4ª ed. Madrid: Ergon; 2014. p. 418-39.
 18. Berry GT, Walter JH. Disorders of galactose metabolism. En: Saudubray JM, Van den Berghe, Walter JH, editores. *Inborn Metabolic Diseases.* Berlin: Springer; 2012. p. 141-9.
 19. University of Utha. Department of Pathology. GALT database http://www.arup.utah.edu/database/galt/GALT_display.php (acceso 10-3-17).
 20. Fridovich-Keil JL, Gambello MJ, Singh RH, et al. Duarte Variant Galactosemia. 2014 Dec 4. En: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, et al., editores. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2016. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK258640/> (acceso 11-4-16).
 21. Bosch A.M. Classic galactosemia: dietary dilemmas. *J Inher Metab Dis.* 2011; 34: 257-60.
 22. Bosch AM, Bakker HD, Wenniger-Prick B, Wanders RJ, Wijburg FA. High tolerance for oral galactose in classical galactosemia: dietary implications. *Arch Dis Child.* 2004; 89: 1034-6.
 23. Van Calcar S, Bernstein LE, Rohr F, Scaman CH, Yannicelli S, Berry GT. A re-evaluation of life-long severe galactose restriction for the nutrition management of classic galactosemia. *Mol Genet Metab.* 2014; 112: 191-7.
 24. Mac Donald A, Portoni P. Disorders of carbohydrate metabolism. En: Shaw V, editor. *Clinical Paediatric Dietetics.* 4ª ed. Oxford: Blackwell Scientific Publications; 2015. p. 526-40.
 25. Bernstein L, Van Calcar S. The diet for galactosemia. En: Bernstein L, Rohr F, Helm, editores. *Nutritional management of Inherited Metabolic Diseases.* Springer; 2015. p. 285-93.
 26. Welling L, Bernstein LE, Berry GT, Burlina AB, Eyskens F, Gautschi M, et al. International clinical guideline for the management of classical galactosemia: diagnosis, treatment, and follow-up. *J Inher Metab Dis.* 2017; 40: 171-6.
 27. Van Calcar SC, Bernstein LE, Rohr FJ, Yannicelli S, Berry GT, Scaman CH. Galactose content of legumes, caseinates, and some hard cheeses: implications for diet treatment of classic galactosemia. *J Agric Food Chem.* 2014; 62: 1397-402.
 28. van Erven B, Römers MM, Rubio-Gozalbo ME.. Revised Proposal for the Prevention of Low Bone Mass in Patients with Classic Galactosemia. *JIMD Rep.* 2014; 17: 41-6.

Protocolo para el diagnóstico y tratamiento de tirosinemia tipo I

Mireia Del Toro Riera¹, M^a Luz Couce Pico², Luis Aldámiz-Echevarría³, José Antonio Arranz⁴, Celia Pérez-Cerdá⁵, Félix Sánchez-Valverde⁶

¹Servicio de Neuropediatría y Unidad de Enfermedades Metabólicas. Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona. ²Servicio de Neonatología. Unidad de Diagnóstico y Tratamiento de Enfermedades Metabólicas Congénitas. Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela. IDIS, CIBERER. ³Unidad de Enfermedades Metabólicas Hereditarias. Hospital Universitario de Cruces. Vizcaya. ⁴Laboratorio de Metabolopatías. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona. ⁵Centro de Diagnóstico de Enfermedades Moleculares. Facultad de Ciencias. Universidad Autónoma de Madrid. IDIPAZ. CIBERER. ⁶Servicio de Pediatría. Unidad de Nutrición Pediátrica y Enfermedades Metabólicas. Complejo Hospitalario de Navarra. Pamplona

Palabras clave: Tirosinemia; Fumarilacetoacetato hidrolasa; Trasplante hepático; NTBC.

INTRODUCCIÓN

La tirosinemia hereditaria tipo I (THI) o tirosinemia hepato-renal (McKusick 276700) es una enfermedad autosómica recesiva causada por la deficiencia del enzima fumarilacetoacetato hidrolasa (FAH; E.C.3.7.1.2), último enzima en la vía de degradación de la tirosina, que tiene lugar en el citosol de las células hepáticas. Los síntomas clínicos son variables e incluyen fallo hepático agudo, cirrosis, carcinoma hepatocelular (CHC), síndrome renal de Fanconi y neuropatía periférica. Bioquímicamente se caracteriza por hipertirosinemia (HT), tiosiluria (concentraciones aumentadas en orina de tirosina y ácidos 4-hidroxifenilderivados) y niveles elevados de succinilacetona (SA) en plasma y orina, metabolito este último patognomónico de la enfermedad⁽¹⁾. El pronóstico de la THI ha presentado un cambio sustancial desde que existe un tratamiento específico con Nitisinona o NTBC.

La THI es una enfermedad rara, de la que se calcula una frecuencia de 1 cada 100.000-120.000 recién nacidos vivos en la población mundial⁽²⁾, con algunas excepciones. Se han registrado numerosos casos de THI en Europa septentrional, especialmente en los países escandinavos, con una frecuencia descrita de 1/50.000 en Noruega y de 1/63.000 en Finlandia. En la región de Saguenay Lac St Jean de la provincia de Quebec, Canadá, la incidencia de la enfermedad es de 1 cada 1.800 recién nacidos⁽³⁾ y una de cada 25 personas son portadoras de la mutación IVS12+5G>A.

BASES DE LA ENFERMEDAD

El gen humano de la FAH se localiza en el cromosoma 15 (q23-q25). Tiene aproximadamente 35 Kb de longitud y contiene 14 exones. Se han descrito más de 55 mutaciones de las cuales la más prevalente en España es la IVS6-1 G>T (c.554-1G>T), hallada en el 60% de los alelos en la población mediterránea^(4,5). No se ha descrito una

Correspondencia: Félix Sánchez-Valverde.
e-mail: fsanchev@cfnavarra.es

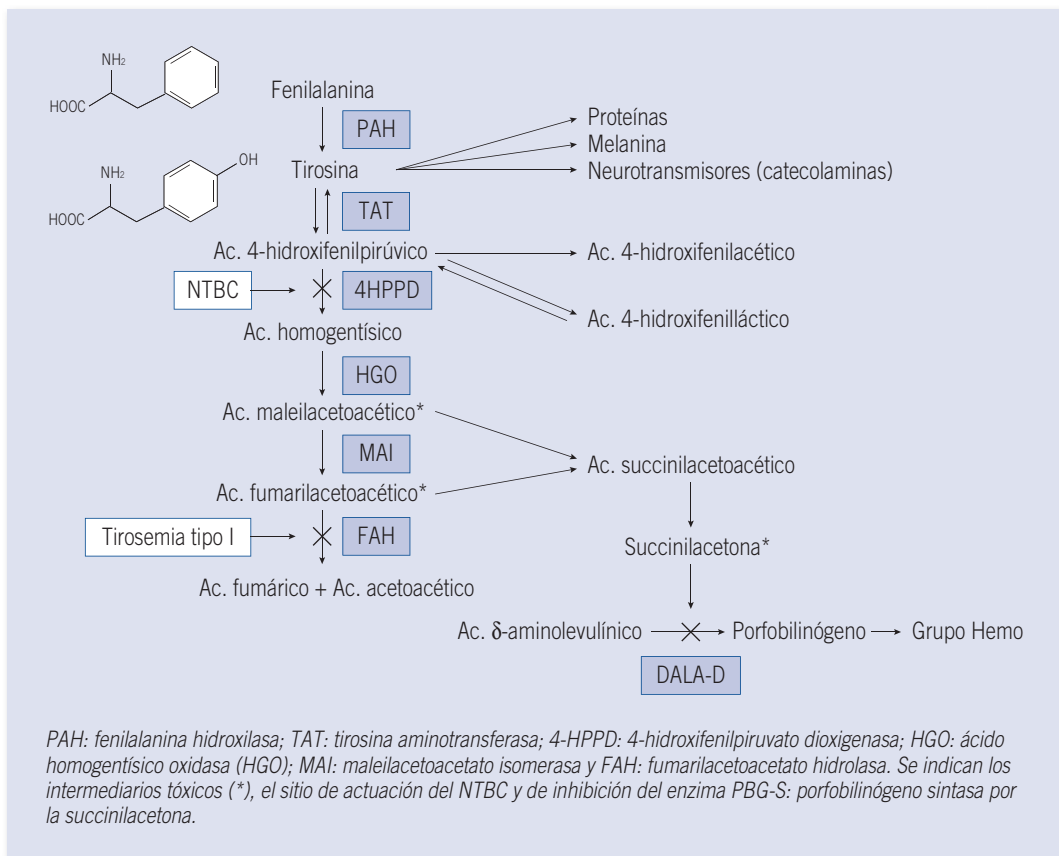


FIGURA 1. Metabolismo de la tirosina.

correlación genotipo-fenotipo. La proteína fumarilacetato hidrolasa (FAH) es un homodímero de 46,3 KDa, no requiere ningún cofactor para su funcionamiento y se expresa fundamentalmente en hígado y riñón.

La tirosina se considera un aminoácido semiesencial en humanos, ya que se obtiene de la hidrólisis de las proteínas de la dieta o de la hidroxilación de la fenilalanina. La tirosina puede ser utilizada en la síntesis de proteínas, anabolizada para la producción de neurotransmisores y melanina o bien ser degradada a fumarato y acetoacetato en el citoplasma de los hepatocitos (Figura 1). La FAH es la enzima que cataliza la degradación de fumarilacetoacetato (FAA). Su deficiencia conlleva el acúmulo de ácidos fenilderivados tóxicos para diferentes tejidos.

FISIOPATOLOGÍA

No parece probable que la patología hepato-renal de esta enfermedad esté causada por la HT, ya que esta se encuentra en otras enfermedades hereditarias que cursan sin síntomas hepáticos ni renales. Se ha demostrado que FAA, sustrato de la FAH, es un compuesto citotóxico responsable de apoptosis de hepatocitos y de células epiteliales del túbulo renal⁽⁶⁾; también está directamente implicado en el mecanismo de carcinogénesis hepática⁽⁷⁾ e inestabilidad cromosómica⁽⁸⁾. El FAA y su precursor maleilacetoacetato (MAA) son citotóxicos para los hepatocitos y las células epiteliales del túbulo renal y son metabolizados a succinilacetona (SA) y succinilacetoacetato (SAA). El acúmulo de SA inhibe de forma muy potente el enzima por-

fobilinógeno sintasa (PBG-S) o δ -aminolevulínico deshidratasa (δ -ALAD)⁽⁹⁾ implicada en la ruta biosintética del grupo hemo, produciéndose el acúmulo del ácido δ -aminolevulínico (D-ALA) (*Figura 1*). Se ha postulado que el daño oxidativo causado por el aumento de los niveles de D-ALA está relacionado con las manifestaciones neuromusculares agudas (crisis porfiria-like) que presentan algunos pacientes con THI⁽¹⁰⁾. También se ha demostrado que la SA, que tiene gran similitud estructural con el ácido maleico, inhibidor de la función tubular renal, inhibe el transporte renal de glucosa y de aminoácidos⁽¹¹⁾.

En los pacientes no tratados o con diagnóstico tardío los órganos diana de la afectación son el hígado, riñones y hueso. La afectación hepática en la THI puede incluir desde cirrosis micronodular que puede evolucionar a macronodular a carcinoma hepatocelular que puede ser multifocal y dar lugar a metástasis. En ocasiones solo se observan nódulos regenerativos. Los riñones suelen estar aumentados de tamaño pudiendo alcanzar hasta tres veces su tamaño normal. Existen alteraciones glomerulares tipo glomerulosclerosis y dilatación tubular proximal. Los nervios periféricos pueden mostrar degeneración axonal con desmielinización secundaria, lesiones similares a las de las crisis porfíricas. Pueden observarse además importantes lesiones óseas de raquitismo, hipertrofia de los islotes pancreáticos y miocardiopatía⁽¹²⁾.

CLÍNICA

.....

Los pacientes afectados de THI se han clasificado tradicionalmente en una forma aguda, de presentación en los primeros meses de la vida con un rápido deterioro de las funciones hepáticas y renales, una forma subaguda de inicio más tardío y una forma crónica, con disfunción renal, cirrosis y carcinoma hepatocelular. De todas formas, los pacientes que debutan como forma aguda en los primeros años de la vida pueden seguir un curso crónico después, y viceversa. Los recién nacidos diagnosticados en el cribado neonatal pueden presentar ya hepatomegalia, alteración de los factores de coagulación y elevación de transaminasas. La THI se manifiesta en tres órganos diana: el hígado, el riñón y el sistema nervioso periférico.

Manifestaciones hepáticas

La crisis hepática aguda suele ser la forma de presentación más habitual de la enfermedad, generalmente desencadenada por una infección intercurrente. Se manifiesta con ascitis, sangrado gastrointestinal, hepatomegalia e ictericia. Existe una afectación de la función de síntesis hepática con una disminución de los factores de coagulación, aumento de los tiempos de protrombina y parcial de tromboplastina y de transaminasas. La α -fetoproteína suele estar elevada ($>400.000 \mu\text{g/L}$) tanto durante las crisis como entre ellas.

La enfermedad hepática crónica se caracteriza por la aparición de cirrosis y un riesgo muy elevado de carcinoma hepatocelular (CHC). Es frecuente en pacientes no tratados la existencia de nódulos regenerativos que son difíciles de diferenciar por imagen del CHC⁽¹³⁾. Un aumento de α -fetoproteína en ausencia de crisis hepática debe hacer sospechar un CHC.

Manifestaciones renales

Todos los pacientes suelen presentar un grado variable de afectación renal, desde una leve disfunción tubular hasta una insuficiencia renal franca. La tubulopatía es la manifestación más frecuente y conlleva una pérdida de fosfatos que da lugar a raquitismo hipofosfatémico. Puede haber acidosis tubular proximal e hiperaminoaciduria generalizada. Es frecuente observar en la ecografía renal una nefromegalia y algunas veces nefrocalcinosis moderada.

Crisis neurológicas

Son episodios agudos de neuropatía periférica de 1 a 7 días de duración caracterizados por crisis dolorosas que se manifiestan con irritabilidad, dolor en extremidades inferiores, hiperextensión extrema de tronco y cuello que puede confundirse con opistótonos. Pueden acompañarse de signos autonómicos (hipertensión arterial y taquicardia) y parálisis muscular.

Otras manifestaciones clínicas

Podemos encontrar una hipertrofia de los islotes pancreáticos que puede originar hipoglucemias por hiperinsulinismo, aunque en general es asintomática. Asimismo, se han descrito casos con miocardiopatía hipertrófica.

DIAGNÓSTICO

Diagnóstico diferencial de la hipertirosinemia

La hipertirosinemia puede ser secundaria a enfermedades hereditarias o adquiridas (*Tabla 1*). Las causas más frecuentes de HT son las hepatopatías y la tirosinemia neonatal transitoria. La tirosinemia transitoria en el recién nacido es el resultado de la combinación de la inmadurez del enzima 4-HPPD, de una relativa deficiencia de vitamina C y de una ingesta elevada de proteínas⁽¹⁴⁾. En la práctica, el problema diagnóstico más difícil se plantea ante la HT observada en el contexto de una disfunción hepática de etiología desconocida ya que en la cirrosis y en el fallo hepático agudo pueden estar elevados de forma inespecífica los niveles plasmáticos de tirosina y metionina. El hallazgo de una disfunción tubular renal en un paciente con fallo hepatocelular sugiere una THI, pero también puede observarse en la galactosemia, la intolerancia hereditaria de la fructosa, la glucogenosis tipo I, algunas acidosis lácticas y la enfermedad de Wilson.

Diagnóstico de la THI

La *Tabla 2* muestra los hallazgos clínicos y bioquímicos más frecuentes de la enfermedad.

Exámenes bioquímicos

- Analítica general: hipertransaminasemia, coagulopatía (generalmente más severa de lo esperable por la elevación de transaminasas), hiperamonemia moderada, hipofosfatemia, hiperfosfaturia, elevación de los niveles de alfa-fetoproteína (valores normales de <1.000 ng/ml en niños hasta 3 meses, <12 ng/ml después)⁽¹⁵⁾.
- Cuantificación de aminoácidos:
 - a. Niveles plasmáticos elevados de tirosina (>200 $\mu\text{mol/L}$), metionina (en algunos casos la hipermetioninemia es mayor que la HT), y de fenilalanina.
 - b. Hiperaminoaciduria generalizada con especial aumento de tirosina y metionina. Niveles elevados del ácido γ -aminolevulínico en orina.
- Análisis de ácidos orgánicos por cromatografía de gases-espectrometría de masas:
 - a. Niveles aumentados en orina de los ácidos 4-hidroxifenilderivados (ácidos 4-hidroxifenilacético, 4-hidroxifenilacético y 4-hidroxifenilpirúvico), ácido succinilacetoacético y

TABLA 1. Causas de la hipertirosinemia.

Disfunción hepatocelular severa
<i>Errores congénitos del catabolismo de la tirosina:</i>
<ul style="list-style-type: none"> • Tirosinemia transitoria del recién nacido • Tirosinemia tipo I o hepatorenal (Def. FAH) • Tirosinemia tipo II u oculocutánea (Def. TAT) • Tirosinemia tipo III (Def. 4-HPPD)
<i>Otros errores innatos del metabolismo:</i>
<ul style="list-style-type: none"> • Galactosemia • Glucogenosis tipo I • Intolerancia hereditaria a la fructosa • Acidosis láctica • Enfermedad de Wilson
<i>Otras:</i>
<ul style="list-style-type: none"> • Escorbuto • Hipertiroidismo • Estado postprandial

TABLA 2. Hallazgos clínicos y bioquímicos en la tirosinemia hereditaria tipo I.

Síntomas	<ul style="list-style-type: none"> • Hepatomegalia • Ictericia • Ascitis • Tendencia al sangrado • Nefromegalia
<ul style="list-style-type: none"> • Vómitos • Fallo en el crecimiento • Irritabilidad • Letargia 	
Bioquímica	
<i>Plasma:</i>	<i>Orina:</i>
<ul style="list-style-type: none"> • Hipertirosinemia • Hipermetioninemia • Aumento de succinilaceton • Hiperbilirubinemia • Hipoglucemia • Hipoprotrombinemia • Hipofosforemia • Factores de coagulación alterados • Transaminasas elevadas • Aumento de α-fetoproteína 	<ul style="list-style-type: none"> • Tiosiluria • Aumento succinilaceton • Aument o ác. γ-aminolevulínico • Síndrome de Fanconilike • Hiperaminoaciduria • Fosfaturia
Patología	<ul style="list-style-type: none"> • Raquitismo • Síndrome porfiria-like • Crisis neurológicas • Cirrosis • Carcinoma hepático

succinilacetona. En casos excepcionales la SA en orina puede ser normal⁽¹⁶⁾.

b. Niveles aumentados de succinilacetona en plasma.

- Determinaciones enzimáticas:

a. Medida de la actividad PBG-S o -ALAD en sangre total heparinizada (no usar nunca EDTA-K₃ como anticoagulante) o eritrocitos⁽¹⁷⁾. Esta actividad se inhibe muy sensible y específicamente por acción de la SA, disminuyendo el valor de la actividad PBG-S a menos del 10% del valor control.

b. Medida de la actividad FAH en linfocitos, fibroblastos de piel cultivados, biopsia hepática y/o eritrocitos, que se encuentra muy disminuida (<5% del valor control)⁽¹⁸⁾.

Estudios genéticos

La detección de mutaciones en el gen FAH confirma el diagnóstico y desde hace unos años sustituye a los estudios enzimáticos en la mayoría de los países. Existe una gran heterogeneidad genética y se han descrito hasta la fecha más de 50 mutaciones^(19,20), algunas asociadas a un grupo de población concreto⁽⁴⁾; por ejemplo, la mutación IVS12+5->A a la población franco-canadiense, la mutación W262X en los fineses y la IVS6-1G->T a la población mediterránea, lo que facilita el genotipado de pacientes y los estudios prenatales y de portadores. Hay que tener en cuenta que pacientes con el mismo genotipo pueden presentar un cuadro clínico diferente⁽²¹⁾.

Diagnóstico de portadores y diagnóstico prenatal de la THI

La detección de portadores mediante la determinación enzimática de la FAH no es recomendable por carecer de especificidad suficiente, ya que algunos portadores pueden tener una actividad residual alta indistinguible de controles. Por otro lado, se ha descrito en ciertos individuos asintomáticos y sin HT la existencia de alelos pseudodeficientes con una actividad FAH muy baja (10% del valor control)⁽²²⁾. Actualmente la detección de portadores debe realizarse por técnicas de biología molecular cuando el caso índice está genotipado.

En familias de alto riesgo para THI, puede llevarse a cabo el diagnóstico prenatal⁽²³⁾ mediante diferentes técnicas:

1. Cuantificación de succinilacetona en líquido amniótico.
2. Medida de la FAH en vellosidad corial.
3. Análisis de mutaciones en vellosidad corial o amniocitos, en el caso en el que las mutaciones de los padres estén identificadas.

Detección neonatal precoz de THI

En los últimos años se han desarrollado métodos relativamente sencillos y fácilmente aplicables para la cuantificación de tirosina y SA en sangre en papel mediante MS-MS y su diagnóstico está incluido en la mayoría de programas de cribado neonatal ampliado⁽²⁴⁾. El aumento de los niveles de tirosina es poco específico y puede dar lugar a un significativo número de falsos positivos, por lo que es recomendable la confirmación con la determinación de SA. El diagnóstico presintomático de la THI a los pocos días de vida junto con el inicio de tratamiento supone una mejoría muy relevante en el pronóstico de los pacientes y en su calidad de vida⁽²⁵⁾.

TRATAMIENTO

Médico

La nitisinona o NTBC [2-(2-nitro-4-trifluorometilbenzoil)-1-3-ciclohexanediona] es una trice-tona con actividad herbicida capaz de inhibir la actividad del enzima 4-HPPD y, en consecuencia, prevenir la degradación de la tirosina y la formación de metabolitos tóxicos^(26,27). Actualmente el NTBC es distribuido por Sobi en forma de cápsulas de 2, 5 y 10 mg (Orfadin®).

La dosis inicial es de 1 mg/kg/día repartido en 2 dosis salvo en caso de fallo hepático agudo en que la dosis inicial debe ser de 2 mg/kg/día. Esta dosis puede ser modificada en función de la respuesta individual del paciente (entre 0,5 y 1,5, normalmente) valorando la evolución clínica y los parámetros analíticos⁽²⁸⁾. Se ha reportado la utilización de dosis bajas con buen resultado⁽²⁹⁾ y la posibilidad de administración en dosis única diaria con un buen mantenimiento de las concentraciones plasmáticas de NTBC, debido a su larga vida media calculada en unas 54 horas⁽³⁰⁾.

Durante el tratamiento con NTBC debe mantenerse la dieta restringida en fenilalanina y tirosina puesto que el bloqueo de la vía a un nivel más proximal facilita el acúmulo de tirosina y su toxicidad.

TABLA 3. Productos dietéticos disponibles.

Edad (años)	Nutricia	Vitaflo	Mead Johnson
0-1	TYR ANAMIX INFANT	No disponible	TYROS 1 (0-3 a)
1-10	TYR ANAMIX JUNIOR TYR ANAMIX JUNIOR LQ	Vitaflo Tyr GEL (>6 m-10 a)	
>4 + adulto >8 + adulto	TYR LOPHLEX LQ 20 XPHEN, TYR MAXAMUN	XPHEN, TYR TYROSIDON Tyr Cooler 15 (>3) VITAFLO TIROSINEMIA EXPRESS	TYROS 2 (>3 a)

Los efectos bioquímicos del tratamiento son:

- Normalización de la concentración de SA en orina y plasma.
- Normalización del valor de la actividad PBG-S eritrocitaria.
- Disminución de los niveles de α -ALA en orina.
- Aumento de los niveles de tirosina plasmática, que no deben exceder los 500 $\mu\text{mol/L}$, así como la de sus 4-hidroxifenilderivados.
- Niveles de NTBC entre 15-40 $\mu\text{mol/L}$.
- Normalización de los niveles de α -fetoproteína.

El tratamiento con NTBC es generalmente bien tolerado. Los efectos secundarios son poco frecuentes e incluyen:

- Trombocitopenia y/o neutropenia transitorias.
- Aumento de transaminasas.
- Lesiones corneales (erosiones, opacidad corneal) que se manifiestan con picor o fotofobia. Estas lesiones oculares se observan en el 5% de los pacientes tratados con NTBC y se relacionan con los niveles altos de tirosina. Pueden desaparecer de forma espontánea pero es recomendable reducir de forma transitoria la dosis de NTBC y regular los niveles plasmáticos de tirosina⁽³¹⁾.

Dietético

El tratamiento con NTBC no exige de una dieta baja en tirosina sino todo lo contrario ya que el bloqueo de la vía a un nivel superior aumenta considerablemente los niveles^(32,33). El objetivo del tratamiento dietético es mantener los niveles plasmáticos de tirosina entre 200-400 $\mu\text{mol/L}$ y de fenilalanina entre 30-70 $\mu\text{mol/L}$, para lo que se requiere una dieta baja en ambos aminoácidos:

- Restricción de proteínas naturales de la dieta con un aporte entre 0,5 y 1 g/kg/día que cubre las necesidades de fenilalanina y tirosina diarias

(400-500 mg/día hasta los 2 años y de 900 mg/día de 2 a 10 años). De forma orientativa pueden servir las tablas preparadas para pacientes con fenilcetonuria.

- El resto de aporte proteico hasta el total de necesidades diarias (hasta 3 g/kg/día (0-2 años), 2,5 g/kg/día (2-6 años), 2 g/kg/día (6-10 años) y 1,5 g/kg/día (10-14 años), se suministra en forma de preparados exentos de fenilalanina y tirosina bien sea en fórmulas hidrolizadas o suplementos proteicos (*Tablas 3 y 4*).

Se administrará siempre un aporte suficiente de calorías y nutrientes para evitar el catabolismo y se controlarán los niveles de vitaminas y elementos traza. En recién nacidos y lactantes pequeños puede combinarse la lactancia materna con el uso de fórmulas exentas de fenilalanina y tirosina (Mead-Johnson, Nutricia). Para niños mayores existen preparados específicos en forma de bebidas (Vitaflo, Nutricia).

Está discutido el suplemento de fenilalanina cuando los niveles son inferiores a 30 $\mu\text{mol/L}$ ⁽³⁴⁾, por su hidrólisis a tirosina y el consecuente aumento de niveles plasmáticos.

Trasplante hepático

Antes del tratamiento con NTBC, el trasplante hepático era el tratamiento de elección en la THI^(35,36). Actualmente, el trasplante hepático ofrece una alternativa a los pacientes críticamente enfermos que no muestran mejoría con el NTBC (insuficiencia hepática grave aguda o crónica) y a los pacientes que presentan carcinoma hepatocelular.

El trasplante evitaría el desarrollo del carcinoma hepatocelular permitiendo, además, una dieta normal. Corrige las alteraciones metabólicas y normaliza la función hepática. Después del trasplante pueden persistir en orina aumentos de SA de origen renal,

TABLA 4. Productos dietéticos para tirosinemias tipo I. Características nutricionales.

Sustituto proteico	Contenido	Formato	Envase	Sabor	Energía	Eq. proteico	HdC	Azúcares	Lactosa	Lípidos	MCT	DHA	AA	Fibra
TYROS 1	450 g	Polvo	Bote	Neutro	67,5 kcal/100 ml (13,5%PV)	2,25 g/100 ml	6,9 g/100 ml	Contiene cantidad no indicada	No disponible	3,5 g/100 ml	No	0,012 g/100 ml	0,023 g/100 ml	No
TYROS 2	450 g	Polvo	Bote	Neutro	85 kcal/100 ml (20,8%PV)	4,6 g/100 ml	12,5 g/100 ml	Contiene cantidad no indicada	No disponible	1,8 g/100 ml	No	No	No	No
XPHEN, TYR TYROSIDON	500 g	Polvo	Bote	Neutro	16,3 kcal/100 ml (5%PV)	3,85 g/100 ml	0,25 g/100 ml	0,02 g/100 ml	No	No	No	No	No	No
METHIONINE FREE TYR ANAMIX INFANT	400 g	Polvo	Bote	Neutro	69 kcal/100 ml (15%PV)	2 g/100 ml	7,4 g/100 ml	1,1 g/100 ml	0,24 g/100 ml	3,5 g/100 ml	0,1 g/100 ml	0,02 g/100 ml	0,01 g/100 ml	Si- GOS/FOS
TYR ANAMIX INFANT	400 g	Polvo	Bote	Neutro	69 kcal/100 ml (15%PV)	2 g/100 ml	7,4 g/100 ml	1,1 g/100 ml	0,24 g/100 ml	3,5 g/100 ml	0,1 g/100 ml	0,02 g/100 ml	0,01 g/100 ml	Si- GOS/FOS
TYR ANAMIX JUNIOR	30 x 36 g	Polvo	Sobre	Neutro	107 kcal/100 ml 135 kcal/sobre 36 g (28,6%PV)	8 g/100 ml- 10 g/126 ml = 1 sobre	9,2 g/100 ml- 11,5 g/126 ml = 1 sobre	0,94 g/100 ml- 1,2 g/126 ml = 1 sobre	No	3,6 g/100 ml- 4,5 g/126 ml = 1 sobre	0,15 g/100 ml- 0,19 g/126 ml = 1 sobre	51,5 mg/100 ml- 64,8 g/126 ml = 1 sobre	No	Si Multifibre (ME+Sol +Insol)
TYR ANAMIX JUNIOR LQ	36 x 125 ml	Líquido	Botella	Naranja	95 kcal/100 ml 119 kcal/125 ml (botella)	10 g/125 ml (1 botella)	7 g/100 ml- 8,8 g/125 ml (1 botella)	5,5 g/100 ml- 6,9 g/125 ml (1 botella)	No	3,8 g/100 ml- 4,8 g/125 ml (1 botella)	No	48 mg/100 ml- 60 mg/125 ml	No	Si
TYR LOPHLEX LQ 20	30 x 125 ml	Líquido	Bolsa	Frutas bosque	96 kcal/100 ml 120 kcal/125 ml (bolsa)	16 g/100 ml- 20 g/125 ml (1 bolsa)	7 g/100 ml- 8,8 g/125 ml (1 bolsa)	7 g/100 ml- 8,8 g/125 ml (1 bolsa)	No	0,35 g/100 ml- 0,44 g/125 ml (1 bolsa)	0,004 g/100 ml- 0,005 g/125 ml	120 mg/100 ml- 150 mg/125 ml	No	Si 0,5 g/125 ml
TYR COOLER 15	30 x 130 ml	Líquido	Bolsa	Naranja	71 kcal/100 ml 92 kcal/130 ml (bolsa)	11,5 g/100 ml- 15 g/130 ml (1 bolsa)	5,4 g/100 ml- 7 g/130 ml (1 bolsa)	4,5 g/100 ml- 5,9 g/130 ml (1 bolsa)	No	0,5 g/100 ml- 0,4 g/130 ml (1 bolsa)	No	77 mg/100 ml- 100 mg/130 ml (1 bolsa)	No	No
VITAFLO TIROSINEMIA EXPRESS	30 x 25 g	Polvo	Sobre	Neutro	74 kcal/sobre	15 g/sobre	3,4 g/sobre	0,24 g/sobre	No	0,05 g/sobre	No	No	No	No
VITAFLO TYR GEL	30 x 24 g	Polvo	Sobre	Neutro	81 kcal/sobre	10 g/sobre	10,3 g/sobre	6,5 g/sobre	No	0,02 g/sobre	No	No	No	No
XPHEN, TYR MAXAMJUN	500 g	Polvo	Bote	Neutro	149 kcal/100 ml (50 g producto)	19,5 g/250 ml (50 g producto)	17 g	1,55 g/100 ml	No	<0,25 g	No	No	No	No

generalmente sin tubulopatía, pero que en ocasiones pueden requerir de tratamiento con NTBC a dosis bajas (<0,2 mg/kg).

Tratamiento durante la gestación

Una paciente gestante afecta de tirosinemia requiere de controles metabólicos estrictos siendo más rigurosos en los niveles de tirosina y fenilalanina. Es recomendable planificar la gestación con una buena optimización de dieta y tratamiento en los meses previos.

No se ha establecido la seguridad de nitisinona durante la gestación. Existen evidencias de pacientes tratadas que han tenido recién nacidos sanos a pesar de que se detectaron niveles altos de SA en líquido amniótico^(37,38). En un caso en el que el feto también estaba afecto el tratamiento mejoró su estado.

Descompensaciones agudas y medidas domiciliarias

Los pacientes con tirosinemia tratados con NTBC y con una dieta restringida en fenilalanina y tirosina no suelen presentar descompensaciones severas salvo en casos de incumplimiento terapéutico o dietético prolongado. En el momento del diagnóstico, que en los lactantes suele coincidir con una situación de fallo hepático se recomienda:

- Retirar de la dieta la tirosina y fenilalanina durante 24-48 h, administrando una fórmula especial exenta de tirosina y fenilalanina y asegurando un aporte calórico e hídrico adecuado. El aporte proteico total se ajustará al estado del paciente.
- Reintroducir progresivamente las cantidades de tirosina y fenilalanina necesarias para completar las necesidades mínimas comentadas previamente.
- Iniciar el tratamiento con NTBC a 1 mg/kg/día en 2 dosis.

Las crisis de descompensación severas se caracterizan por:

- Disfunción renal con acidosis tubular severa e hipertensión arterial refractaria a tratamientos habituales.
- Fallo hepático agudo.
- Crisis neurológica.

En estos casos es necesaria la estabilización y tratamiento en una unidad de cuidados intensivos.

En caso de situaciones de estrés metabólico (infección, ayuno prolongado) es conveniente realizar medidas preventivas domiciliarias, reduciendo temporalmente el aporte de proteínas naturales y compensando el aporte calórico y asegurando un aporte hídrico adecuado.

SEGUIMIENTO

El seguimiento de pacientes afectados de tirosinemia requiere de unos controles clínicos y analíticos periódicos así como de la realización de pruebas complementarias. En las fases iniciales de tratamiento los controles clínicos y bioquímicos deben practicarse cada 3 meses y el control ecográfico cada 6 meses. En función de la respuesta pueden alargarse a cada 6 y 12 meses, respectivamente.

Durante el seguimiento de los pacientes a largo plazo deben controlarse:

- Desarrollo pondoestatural y estado nutricional.
- Controles analíticos con niveles de alfa-fetoproteína, función hepática, renal, hemograma (trombopenia, neutropenia) y análisis de coagulación. Hay que tener en cuenta que el incremento en unos niveles bajos de alfa-fetoproteína debe alertar de riesgo de lesión hepática por hepatocarcinoma.
- Exámenes oftalmológicos en caso de molestias oculares.
- Estudios de imagen: ecografía abdominal, RMN abdominal, ecocardiografía.
- Valoración neuropsicológica y conductual: muchos pacientes tienen dificultades de aprendizaje y trastornos de atención. No está clara la etiología si bien se ha relacionado con niveles altos de tirosina también podrían influir otros factores como bajos niveles de fenilalanina o la propia enfermedad⁽³⁹⁻⁴¹⁾.

Se han establecido unas recomendaciones a nivel de seguimiento en cuanto a los parámetros bioquímicos:

- Aminoácidos plasmáticos: mantener los niveles de tirosina entre 200 y 500 $\mu\text{mol/L}$ de fenilalanina entre 35-120 $\mu\text{mol/L}$.
- Succinilacetona en sangre (sangre seca o plasma): <0,1 $\mu\text{mol/L}$ y en orina: <1 mmol/mol creatinina.

- Niveles de NTBC: mantener entre 30-60 $\mu\text{mol/L}$, pueden ser medidos por cromatografía líquida de alta eficiencia (HPLC)⁽⁴²⁾ o también mediante muestra de sangre impregnada en papel⁽⁴³⁾.

El pronóstico de la THI ha ido variando en el tiempo y desde el inicio del tratamiento con NTBC se ha convertido en una enfermedad con muy buen pronóstico y compatible con una buena calidad de vida. El inicio precoz del tratamiento es fundamental para evitar las complicaciones de la enfermedad y reduce de forma significativa el riesgo de hepatocarcinoma^(44,45).

BIBLIOGRAFÍA

- Mitchell GA, Grompe M, Lambert M, Tanguay R. Hypertyrosinemia. En: Scriver CR, Beaudet AR, Sly WS, et al., editores. *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. 8ª ed. New York: Mc Graw-Hill; 2001. p. 1777-805.
- Couce ML, Aldamiz-Echevarria L. Tirosinemia aguda hereditaria. En: Sanjurjo P, Baldellou A, editores. *Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias*. 4ª ed. Madrid: Ergon; 2014. p. 489-95.
- De Braekeleer M, Larochelle J. Genetic epidemiology of hereditary tyrosinemia in Quebec and in Saguenay-Lac-St-Jean. *Am J Hum Genet*. 1990; 47(2): 302-7.
- Angileri F, Bergeron A, Morrow G, Lettre F, Gray G, Hutchin T, et al. Geographical and ethnic distribution of mutations of the fumarylacetoacetate hydrolase gene in hereditary Tyrosinemia Type 1. *JIMD Rep*. 2015; 19: 43-58.
- Couce ML, Dalmau J, del Toro M, Pintos-Morell G, Aldamiz-Echevarria L; Spanish Working Group on Tyrosinemia type 1. Tyrosinemia type 1 in Spain: mutational analysis, treatment and long-term outcome. *Pediatr Int*. 2011; 53: 985-9.
- Endo F, Sun MS. Tyrosinaemia type I and apoptosis of hepatocytes and renal tubular cells. *J Inherit Metab Dis*. 2002; 25: 227-34.
- Kubo S, Sun M, Miyahara M, Umeyama K, Urakami K, Yamamoto T, et al. Hepatocyte injury in tyrosinemia type 1 is induced by fumarylacetoacetate and is inhibited by caspase inhibitors. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1998; 95: 9552-7.
- Jorquera R, Tanguay RM. Fumarylacetoacetate, the metabolite accumulating in hereditary tyrosinemia, activates the ERK pathway and induces mitotic abnormalities and genomic instability. *Hum Mol Genet*. 2001; 10(17): 1741-52.
- Sassa S, Kappas A. Hereditary tyrosinemia and the heme biosynthetic pathway. Profound inhibition of delta-aminolevulinic acid dehydratase activity by succinylacetone. *J Clin Invest*. 1983; 71: 625-34.
- Hermes-Lima M, Valle VG, Vercesi AE, Bechara EJ. Damage to rat liver mitochondria promoted by delta-aminolevulinic acid-generated reactive oxygen species: connections with acute intermittent porphyria and lead-poisoning. *Biochim Biophys Acta*. 1991; 1056: 57-63.
- Roth KS, Spencer PD, Higgins ES, Spencer RF. Effects of succinylacetone on methyl alpha-D-glucoside uptake by the rat renal tubule. *Biochim Biophys Acta*. 1985; 820: 140-6.
- Mohamed S, Kambal MA, Al Jurayyan NA, Al-Nemri A, Babiker A, Hasanato R, et al. Tyrosinemia type 1: a rare and forgotten cause of reversible hypertrophic cardiomyopathy in infancy. *BMC Res Notes*. 2013; 6: 362.
- Seda Neto J, Leite KM, Porta A, Fonseca EA, Feier FH, Pugliese R, et al. HCC prevalence and histopathological findings in liver explants of patients with hereditary tyrosinemia type 1. *Pediatr Blood Cancer*. 2014; 61: 1584-9.
- Techakittiroj C, Cunningham A, Hooper PF, Andersson HC, Thoene J. High protein diet mimics hypertyrosinemia in newborn infants. *J Pediatr*. 2005; 146: 281-2.
- Dehghani SM, Haghighat M, Imanieh MH, Karamnejad H, Malekpour A. Clinical and para clinical findings in the children with tyrosinemia referring for liver transplantation. *Int J Prev Med*. 2013; 4: 1380-5.
- Cassiman D, Zeevaert R, Holme E, Kvittingen EA, Jaeken J. A novel mutation causing mild, atypical fumarylacetoacetase deficiency (Tyrosinemia type I): a case report. *Orphanet*. 2009; 4: 28.
- Burch HB, Siegel AL. Improved method for measurement of delta-aminolevulinic acid dehydratase activity of human erythrocytes. *Clin Chem*. 1971; 17: 1038-41.
- Kvittingen EA, Brodtkorb E. The pre- and post-natal diagnosis of tyrosinemia type I and the detection of the carrier state by assay of fumarylacetoacetase. *Scand J Clin Lab Invest Suppl*. 1986; 184: 35-40.
- St-Louis M, Tanguay RM. Mutations in the fumarylacetoacetate hydrolase gene causing hereditary tyrosinemia type I: overview. *Hum Mutat*. 1997; 9: 291-9.
- Arranz JA, Pinol F, Kozak L, Perez-Cerda C, Cormand B, Ugarte M, et al. Splicing mutations, mainly IVS6-1(G>T), account for 70% of fumarylacetoacetate hydrolase (FAH) gene alterations, including 7 novel mutations, in a survey of 29 tyrosinemia type I patients. *Hum Mutat*. 2002; 20: 180-8.
- Poudrier J, Lettre F, Scriver CR, Larochelle J, Tanguay RM. Different clinical forms of hereditary tyrosinemia

- (type I) in patients with identical genotypes. *Mol Genet Metab.* 1998; 64: 119-25.
22. Rootwelt H, Brodtkorb E, Kvittingen EA. Identification of a frequent pseudodeficiency mutation in the fumarylacetoacetase gene, with implications for diagnosis of tyrosinemia type I. *Am J Hum Genet.* 1994; 55: 1122-7.
 23. Ploos van Amstel JK, Jansen RP, Verjaal M, van den Berg IE, Berger R. Prenatal diagnosis of type I hereditary tyrosinaemia. *Lancet.* 1994; 344: 336.
 24. Sander J, Janzen N, Peter M, Sander S, Steuerwald U, Holtkamp U, et al. Newborn screening for hepatorenal tyrosinemia: Tandem mass spectrometric quantification of succinylacetone. *Clin Chem.* 2006; 52: 482-7.
 25. McKiernan PJ, Preece MA, Chakrapani A. Outcome of children with hereditary tyrosinaemia following newborn screening. *Arch Dis Child.* 2015; 100: 738-41.
 26. McKiernan PJ. Nitisinone in the treatment of hereditary tyrosinaemia type 1. *Drugs.* 2006; 66: 743-50.
 27. Holme E, Lindstedt S. Tyrosinaemia type I and NTBC (2-(2-nitro-4-trifluoromethylbenzoyl)-1,3-cyclohexanedione). *J Inherit Metab Dis.* 1998; 21: 507-17.
 28. Azorn M, Pitkänen S, Salo MK, Heikinheimo M. Current strategies for the treatment of hereditary tyrosinemia type 1. *Pediatr Drugs.* 2006; 8: 47-54.
 29. D'Eufemia P, Celli M, Tetti M, Finocchiaro R. Tyrosinemia type I: long-term outcome in a patient treated with doses of NTBC lower than recommended. *Eur J Pediatr.* 2011; 170: 819.
 30. Schlune A, Thimm E, Herebian D, Spiekerkoetter U. Single dose NTBC-treatment of hereditary tyrosinemia type I. *J Inherit Metab Dis.* 2012; 35: 831-6.
 31. Gissen P, Preece MA, Willshaw HA, McKiernan PJ. Ophthalmic follow-up of patients with tyrosinaemia type I on NTBC. *J Inherit Metab Dis.* 2003; 26: 13-6.
 32. de Laet C, Dionisi-Vici C, Leonard JV, McKiernan P, Mitchell G, Monti L, et al. Recommendations for the management of tyrosinaemia type 1. *Orphanet J Rare Dis.* 2013; 8: 8.
 33. Couce ML, Aldámiz-Echevarría L, Baldellou A, Blasco J, Bueno MA, Dalmau J, et al. Recomendaciones y manejo de la tirosinemia hereditaria Tipo I o Tirosinemia hepatorenal. *An Pediatr (Barc).* 2010; 73: 279 e1-4.
 34. Wilson CJ, Wilson CJ, Van Wyk KG, Leonard JV, Clayton PT. Phenylalanine supplementation improves the phenylalanine profile in tyrosinaemia. *J Inherit Metab Dis.* 2000; 23: 677-83.
 35. Murcia FJ, Vazquez J, Gamez M, Lopez Santamaria M, de la Vega A, Diaz MC, et al. Liver transplantation in type I tyrosinemia. *Transplant Proc.* 1995; 27: 2301-2.
 36. Perez-Cerda C, Merinero B, Sanz P, Castro M, Gangoiti J, Garcia MJ, et al. Liver transplantation in nine Spanish patients with tyrosinaemia type I. *J Inherit Metab Dis.* 1995; 18: 119-22.
 37. Kassel R, Sprietsma L, Rudnick DA. Pregnancy in an NTBC-treated patient with hereditary tyrosinemia type I. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2015; 60: e5-7.
 38. Vanclooster A, Devlieger R, Meersseman W, Spraul A, Vande Kerchhove K, Vermeersch P, et al. Pregnancy during nitisinone treatment for tyrosinaemia type 1: first human experience. *J Inherit Metab Dis.* 2012; 35: 374.
 39. Bendadi F, de Koning TJ, Visser G, Prinsen HC, de Sain MG, Verhoeven-Duif N, et al. Impaired cognitive functioning in patients with tyrosinemia type I receiving nitisinone. *J Pediatr.* 2014; 164: 398-401.
 40. Thimm E, Richter-Werkle R, Kamp G, Molke B, Heebian D, Klee D, et al. Neurocognitive outcome in patients with hypertyrosinemia type I after long-term treatment with NTBC. *J Inherit Metab Dis.* 2012; 35: 263-8.
 41. van Vliet D, van Dam E, van Rijn M, Derks TG, Venema-Liefwaard G, Hitzert MM, et al. Infants with Tyrosinemia Type 1: Should phenylalanine be supplemented? *JIMD Rep.* 2015; 18: 117-24.
 42. La Marca G, Malvagia S, Materazzi S, Della Bona ML, Boenzi S, Martinelli D, et al. LC-MS/MS method for simultaneous determination on a dried blood spot of multiple analytes relevant for treatment monitoring in patients with tyrosinemia type I. *Anal Chem.* 2012; 84: 1184-8.
 43. Sander J, Janzen N, Terhardt M, Sander S, Gökçay G, Demirkol M, et al. Monitoring tyrosinaemia type I: Blood spot test for nitisinone (NTBC). *Clin Chim Acta.* 2011; 412: 134-8.
 44. Bartlett DC, Lloyd C, McKiernan PJ, Newsome PN. Early nitisinone treatment reduces the need for liver transplantation in children with tyrosinaemia type 1 and improves post-transplant renal function. *J Inherit Metab Dis.* 2014; 37: 745-52.
 45. Van Spronsen FJ, Bijleveld CM, van Maldegem BT, Wijburg FA. Hepatocellular carcinoma in hereditary tyrosinemia type I despite 2-(2 nitro-4-3 trifluoromethylbenzoyl)-1, 3-cyclohexanedione treatment. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2005; 40(1): 90-3.

Dislipemias genéticas

L. Aldámiz-Echevarría Azuara¹, M. Llarena Fernández¹,
F. Andrade Lodeiro¹, J. de las Heras Montero¹, C. Alcalde Martín²,
M.L. Couce Pico³, D. González-Lamuño Leguina⁴

¹Unidad de Enfermedades Metabólicas Hereditarias. Hospital Universitario de Cruces. Vizcaya. ²Hospital Universitario Río Ortega. Valladolid. ³Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela. ⁴Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander

INTRODUCCIÓN

Las dislipemias primarias (o genéticas) son las enfermedades de mayor trascendencia socio-sanitaria dentro del grupo de los llamados errores innatos del metabolismo. Ello es debido a su elevada frecuencia y a que son la causa de enfermedad cardiovascular precoz (ECVP). Existe en la actualidad un número importante de diferentes entidades dentro de las llamadas dislipemias genéticas. Las de mayor prevalencia originan hiperlipemia (*Tabla 1*), con tendencia a la ECVP como manifestación bioquímico-clínica, pero existe otro grupo mucho menos frecuente que origina hipolipemia y afectación neurológica como principal manifestación bioquímico-clínica.

Las lipoproteínas desempeñan un papel esencial en el metabolismo de los lípidos, ya que intervienen en el transporte de los ácidos grasos y del colesterol. Presentan dos partes bien diferenciadas en su estructura: la membrana en forma de monocapa, que contiene fosfolípidos, apo(lipo)proteínas y colesterol y el centro, que es hidrofóbico y contiene fundamentalmente triglicéridos y ésteres de colesterol, en una proporción que varía según el tipo de lipoproteína (*Figura 1*).

CLASIFICACIÓN DE LAS DISLIPEMIAS

Se puede establecer una clasificación de las dislipemias atendiendo a la ruta metabólica afectada:

TABLA 1. Fenotipos en las dislipemias.

Fenotipo	Lipoproteína elevada
Tipo I	Quilomicrones
Tipo IIa	LDL
Tipo IIb	LDL, VLDL
Tipo III	VLDL enriquecida en colesterol
Tipo IV	VLDL
Tipo V	Quilomicrones, VLDL

- *Alteraciones de la vía exógena:* se caracterizan por un aumento de quilomicrones (QM), manifestándose bioquímicamente mediante una hipertrigliceridemia. La consecuencia clínica más relevante es el riesgo de padecer una pancreatitis.
- *Alteraciones de la vía endógena:* a su vez, se dividen en dos grandes grupos: aquellas entidades que se manifiestan con hiperlipoproteinemias, en las que se incluyen las hipertrigliceridemias, debidas generalmente a alteraciones de la ruta de las partículas VLDL y QM, y los defectos del metabolismo de las LDL, con elevación de los niveles de colesterol; el otro grupo lo componen las dislipemias que muestran hipolipoproteinemias, con niveles descendidos de partículas de LDL. Las hiperlipoproteinemias se asocian a un aumento del riesgo de una aterosclerosis

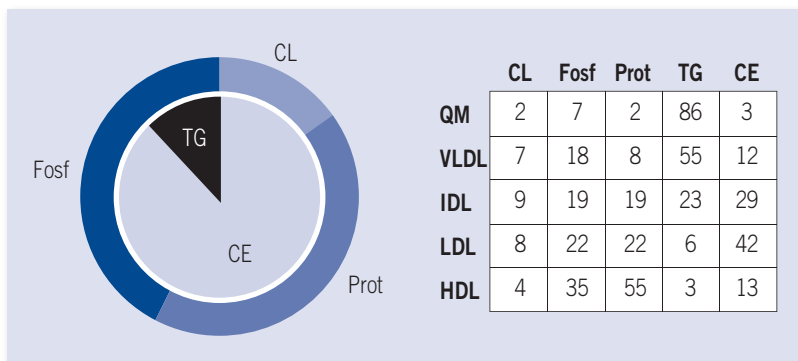


FIGURA 1. Composición de las lipoproteínas (%).

precoz, y las hipolipoproteinemias, a una malabsorción y, por lo tanto, descenso de vitaminas liposolubles y riesgo de daño neurológico.

- *Alteraciones de las vías endógena y exógena:* son las llamadas entidades mixtas, que bioquímicamente muestran una elevación de los niveles de TG y colesterol, y se asocian a un aumento del riesgo cardiovascular precoz.
- *Alteraciones de la vía "reversa":* estas entidades se presentan con niveles alterados de HDL. Si estos niveles se encuentran disminuidos, se asocian a un riesgo aumentado de ECV. Si se produce un aumento de las HDL, la manifestación clínica es muy variable y la gravedad de la enfermedad depende de la sintomatología.

Otra clasificación se puede realizar desde un punto de vista genético, considerándose entonces dos grupos de dislipemias primarias:

- *Monogénicas:* se producen por alteraciones específicas de un solo gen, que participa en la regulación del metabolismo lipídico o en su transporte. Su modo de herencia sigue las Leyes de Mendel. Son infrecuentes y graves; muestran un perfil lipídico anormal y suele existir una historia familiar de hipercolesterolemia y/o enfermedad cardiaca coronaria. Son responsables del 20-30% de infartos de miocardio en menores de 50 años.
- *Poligénicas:* ocasionadas por la actuación conjunta de numerosos genes de pequeño efecto. Son menos severas y con niveles de lipoproteínas menos elevadas que las monogénicas. La hipercolesterolemia presente en la mayoría de niños y adolescentes es debida a una forma poligénica de dislipemia y está influenciada claramente por los factores ambientales.

ENTIDADES CLÍNICAS

Dislipemias con afectación de la vía exógena

Dentro de esta vía existen dos alteraciones hereditarias, donde la actividad de la LPL es nula o deficitaria, responsables de diferentes fenotipos clínicos:

Déficit en lipoproteína lipasa (LPL) (hiperlipoproteinemia tipo I familiar)

La deficiencia en LPL es una enfermedad autosómica recesiva rara (1/10⁶ en la población, con frecuencia de portador en heterocigosis de 1/500). La edad a la que se detecta la patología puede depender de la capacidad del paciente para evitar la ingesta de grasas en la dieta. Algunos pacientes adultos presentan los síntomas por primera vez durante el embarazo o tras un periodo de exceso de grasa en la dieta.

Los heterocigotos tienen hasta un 50% menos de actividad de la LPL en plasma post-heparínico, pero tienen un fenotipo lipídico en plasma normal o levemente alterado.

Bioquímica: el déficit de LPL está caracterizado por mostrar un fenotipo I (Tabla 1) con un aumento masivo de los QM e hipertrigliceridemia, y puede ser de tres tipos: con ausencia de la enzima, con LPL defectuosa que se une a la heparina, o con LPL defectuosa que no se une a la heparina.

Clínica: la enfermedad se presenta a menudo en la edad infantil caracterizada por dolor tipo cólico, fallo en el crecimiento y el resto de síntomas similares a los del síndrome de quilomicronemia, como son xantomas eruptivos en nalgas y zonas extensoras, hepatoesplenomegalia con aumento de enzimas, riesgo de pancreatitis recurrente con evolución

TABLA 2. Fenotipos en las dislipemias.

Entidad	Sintomatología	TG	Col-T	HDL
Déficit de LPL	Dolor abdominal, pancreatitis, xantomas, lipemia retinalis	ME	E	B
Déficit de Apo C-II	Dolor abdominal, pancreatitis, xantomas, lipemia retinalis	ME	E	B
Hipertrigliceridemia familiar	Dolor abdominal, pancreatitis, xantomas	E	N/E	B
FCH	Hipertensión, obesidad, resistencia a la insulina. Estenosis vascular, infarto <50 años	E	E	B
FH (Homocigota. Autosómica dominante)	Xantomas, arco corneal, estenosis vascular, infarto muy precoz	N	ME	B
FH (Heterocigota. Autosómica dominante)	Xantomas, estenosis vascular, infarto <50 años	N	E	B
Apo B-100 defectuosa	Xantomas, estenosis vascular, infarto <50 años	N	E	N/B
Hipercolesterolemia dominante por mutación en el gen <i>PCSK9</i>	Xantomas, enfermedades coronarias, infarto de miocardio precoz	N	ME	B
Hipercolesterolemia autosómica recesiva (AHR)	Xantomas grandes, dolor en articulaciones, aterosclerosis precoz, enfermedades coronarias, estenosis aórtica (rara y tardía)	N	E	B
Abetalipoproteinemia	Malabsorción, ataxia, retinitis pigmentaria	B	B	B
Hipobetalipoproteinemia (homocigota)	Malabsorción, ataxia, retinitis pigmentaria	B	B	B
Hipobetalipoproteinemia (heterocigota)	Acantocitosis, esteatosis hepática, retinopatía, diabetes, alteraciones neurológicas	N	B	N
Retención de quilomicrones (enfermedad de Anderson)	Dolor abdominal, mala absorción, lipemia retinalis	N	B	B
Déficit de LH	Estenosis vascular, infarto <50 años	E	E	E
Déficit de lipasa ácida lisosomal	Hepatomegalia, infarto <50 años	N/E	E	MB
Disbetalipoproteinemia	Xantomas, estenosis vascular, infarto <50 años	E/N	E/N	N
Déficit de LCAT (parcial)	Arco corneal, depósitos corneales <20 años	N/E	N	B
Déficit de LCAT (total)	Arco corneal, depósitos corneales <20 años, insuficiencia renal	E	E	B
Enfermedad de Tangier	Tonsilas naranjas, esplenomegalia, aterosclerosis precoz	E/N	MB	MB
Déficit de Apo A1	Estenosis vascular, infarto <50 años	N/E	N	MB

E: elevado; ME: muy elevado; B: bajo; MB: muy bajo; N: normal.

a crónica. En todas las edades, la manifestación clínica más común es un episodio de dolor abdominal. En el caso de que los valores de TG sean superiores a 2.000 mg/dl, pueden llegar a desarrollar una lipemia retinalis (Tabla 2). En general, la deficiencia en LPL no se asocia a enfermedad aterosclerótica vascular.

Genética: la consanguinidad es bastante común en la deficiencia de LPL, teniendo una herencia autosómica recesiva. El gen de la *LPL*, situado en el cromosoma 8p22, hasta la fecha se han descrito al menos 163 mutaciones responsables de la deficiencia en LPL, la mayoría encontrada en heterocigosis y localizada en los exones 5 y 6.

Déficit en apoproteína C-II (hiperlipoproteinemia tipo Ib)

De herencia autosómica recesiva, es más rara, y menos severa, que la deficiencia en LPL. Los niveles de lípidos plasmáticos son normales en heterocigosis, excepto algunos casos aislados en los que se relaciona el déficit en apo C-II con la presencia del alelo E4 del gen de la apo E (Tabla 2).

Bioquímica: los pacientes homocigóticos con deficiencia en apo C-II presentan un patrón marcadamente elevado de TG en plasma (500-10.000 mg/dl). La mayoría de estos TG se encuentran en forma de QM, pero existe también un incremento en los TG provenientes de VLDL. El colesterol en forma de VLDL presenta niveles situados por encima del rango normal, mientras que los niveles de HDL y LDL son muy bajos, similares a los que se manifiestan en la deficiencia LPL familiar. Los inmunoensayos han revelado la existencia en estos pacientes de niveles plasmáticos bajos de apo A-I, A-II y B y niveles elevados de apo C-III y E.

Clínica: el síntoma predominante en las pacientes con deficiencia de apo C-II es el dolor abdominal recurrente, aparentemente causado por ataques de pancreatitis repetitivos. Se ha sugerido que este tipo de pacientes no presenta xantomas eruptivos y hepatoesplenomegalia de modo tan frecuente a como ocurre en el caso de los que presentan deficiencia de LPL. Al igual que en el caso de esta última, existe poca evidencia de aterosclerosis prematura en individuos con deficiencia de apo C-II. Se han descrito dos casos donde el depósito de lípidos en el sistema nervioso central se presenta junto con una severa hiperquilomicronemia en edades tempranas; indicando así que el desarrollo del sistema nervioso se ve afectado.

Genética: la deficiencia apoC-II se hereda de forma autosómica recesiva. Parece presentarse de manera menos común que la deficiencia LPL. La consanguinidad es común entre este tipo de pacientes, que hasta la fecha han sido descritos como homocigóticos. El gen de la apo C-II (*APOC2*), cofactor de la LPL en la hidrólisis de partículas ricas en triglicéridos, se encuentra en el cromosoma 19q13.2. Hay descritas unas 20 mutaciones, en zonas exónicas e intrónicas, que conducen a la síntesis de una proteína sin capacidad de activar la LPL.

Además, se ha descrito un caso extremadamente raro en el que parece probable la existencia

de un inhibidor de la LPL, no dializable, estable al calor, sensible a (des)congelaciones sucesivas, cuya identidad es desconocida y que parece estar presente en la fracción no lipoproteica del plasma, responsable asimismo de un fenotipo similar al de la deficiencia en LPL y/o en apo C-II, que suele presentar una herencia autosómica dominante y se asocia con enfermedades autoinmunes.

Además de las mutaciones en los genes *LPL* o *APOC2*, también se han descrito otras mutaciones en los genes de dos proteínas esenciales para el correcto funcionamiento de la LPL: la proteína 1 de unión a HDL anclada a GPI (GPIHBP1) y el factor 1 de maduración de la lipasa (LMF1). La GPIHBP1 es una proteína de membrana que es importante para la estabilidad de la LPL y su transporte al interior de los capilares. LMF1 es una chaperona localizada en el retículo endoplasmático, que es necesaria para el correcto plegamiento de la LPL después de ser sintetizada.

Dislipemias con afectación de la vía endógena

Asociadas a hiperlipoproteinemia

Alteraciones familiares del metabolismo de las lipoproteínas ricas en triglicéridos

Hipertrigliceridemia endógena (hipertrigliceridemia familiar): es una dislipemia de herencia autosómica dominante, con penetrancia reducida. En general, los pacientes sufren desórdenes genéticos en el metabolismo de los triglicéridos, a la vez que una hipertrigliceridemia secundaria adquirida de forma independiente (diabetes, terapia con estrógenos, consumo de alcohol, etc.). Ambos desórdenes dan por separado un aumento moderado de los niveles de TG, pero su combinación provoca una elevación drástica del valor de los TG en el plasma de estos pacientes.

Bioquímica: el diagnóstico se establece por un perfil lipídico con hipertrigliceridemia y niveles de colesterol elevado, con apo B inferior a 130 mg/dl. Se distingue de la hiperlipidemia familiar combinada gracias a los estudios familiares.

Clínica: las manifestaciones clínicas (Tabla 2) dependen de los niveles de TG: si son inferiores a 500 mg/dl, no se presenta sintomatología, mientras que si son superiores a 1.000 mg/dl se manifiesta un síndrome de quilomicronemia.

Genética: la enfermedad se asocia a diferentes causas genéticas: el gen de la apo A-5 (11q23) y el

gen de la lipasa I (21q11.2) e incluso a polimorfismos del gen *RPI* (8q11-q13). Se han descrito más de 15 mutaciones en el gen *APOA5* que causan o a una deficiencia en apo A-5 o severos cambios en la estructura de la proteína, y que están relacionadas con hipertrigliceridemia en humanos. Otro locus susceptible está localizado en el cromosoma 1q (*HYPLIP1*); algunas mutaciones en el gen *ABC1* causan la enfermedad de Tangier mientras que otras causan deficiencia familiar en HDL tipo II (ambas enfermedades están relacionadas con hipertrigliceridemia). Existe una zona entre dos marcadores conocidos (*GABRB3* y *D15S165*), en el cromosoma 15q, relacionada con el aumento de los valores de triglicéridos.

Hiperlipidemia familiar combinada (FCH): se denominó así en 1973 a la forma de hiperlipidemia genética más común en estudios de supervivientes de infarto de miocardio. El desorden se observa en la infancia, pero su expresión está limitada hasta la tercera década aproximadamente. La frecuencia de la FCH puede ser hasta 5 veces mayor que la de la FH (1-2% en la población occidental), a pesar de lo cual solo en el 10-20% de los pacientes se detecta en la infancia. Los estudios familiares realizados por varios autores son compatibles con un modelo de herencia autosómica dominante con gran penetrancia.

Bioquímica: los afectados pueden presentar tres fenotipos diferentes: hipercolesterolemia (con aumento de LDL - fenotipo IIa), hiperlipidemia mixta (con aumento de VLDL y LDL - fenotipo IIb) o hipertrigliceridemia (con aumento de VLDL - fenotipo IV) (Tabla 1). Dentro de una misma familia, los individuos afectados presentan a menudo diferentes patrones en los niveles de lipoproteínas y el patrón puede cambiar con el paso del tiempo. Sin embargo, la mayoría de los pacientes manifiestan el patrón combinado en algún momento. La FCH está asociada a otras alteraciones, como la hiper-apo B, en los llamados "síndromes de pequeña y densa LDL".

La alteración metabólica se caracteriza por una sobreproducción de VLDL y apo B-100, con una lenta eliminación de los quilomicrones remanentes y con una anormal elevación de los ácidos grasos libres. Este aumento de los AGL sugiere una alteración post-prandial del efecto de la insulina. Así, los AGL pueden competir con la glucosa como fuente energética en el músculo y dar lugar a una resis-

tencia a la insulina. A nivel hepático, los AGL estimulan la producción de TG y apo B-100. Asimismo, inhiben la hidrólisis de los QM por acción de la LPL.

Clínica: desde un punto de vista clínico, no se presentan xantomas, incluso cuando los pacientes tienen niveles de colesterol LDL comparables a aquellos típicos de los FH heterocigotos. Asimismo, es poco frecuente la presencia del arco corneal (Tabla 2). La FCH se asocia a hipertensión arterial, obesidad y a un desarrollo precoz de la arteroesclerosis, y en ocasiones con la insulinorresistencia. La distribución lipídica de familiares y los patrones individuales permiten diferenciarla tanto de la FH como de la hipertrigliceridemia familiar.

Genética: el defecto genético responsable de la FCH permanece todavía sin determinar.

Alteraciones familiares del metabolismo de las LDL

Hipercolesterolemia familiar (FH): es la dislipemia más frecuente y más conocida en la infancia y la adolescencia. Con una herencia autosómica dominante y un efecto gen-dosis se estima su prevalencia en heterocigosis en 1/200 o 1/500 individuos y en homocigosis en 1/10⁶, aunque en ciertas poblaciones endogámicas la frecuencia es superior (judíos ashkenazi, 1/67; afrikaners de Sudáfrica, 1/100). La mayoría de las familias muestran heterocigotos. Los homocigotos son raros pero se caracterizan por tener altas concentraciones de LDL-C y aterosclerosis severa en la niñez. Como resultado, todos los pacientes con FH homocigota se deben clasificar en la categoría de hipercolesterolemia severa. La FH representa el 5% de las dislipemias primarias en todas las edades y es la forma más frecuente en la edad pediátrica.

Bioquímica: los pacientes de FH muestran un fenotipo IIa. Los niveles de colesterol total y LDL-C en heterocigosis se duplican respecto a la normalidad y en homocigosis llegan a ser cinco veces mayor de lo normal, manteniendo los niveles de TG normales. En homocigosis, la FH se caracteriza por niveles muy altos de colesterol total (6-10 g/L) y LDL-C. Los niveles de HDL-C suelen disminuir y los niveles de TG son normales. Los pacientes homocigotos se clasifican en dos grupos según la cantidad de actividad LDL-R: a) receptor negativo, pacientes con menos del 2% de la actividad normal de LDL-R; y b) receptor defectivo, pacientes con 2-5% de

la actividad normal de LDL-R. En heterocigosis, los pacientes de FH tienen niveles de LDL-C (1,9-4 g/L). Sin embargo, el intervalo de concentraciones de colesterol total y LDL-C se parece al de las concentraciones observadas en hipercolesterolemia poligénica. Además, los heterocigotos de FH pueden tener concentraciones de LDL-C inferiores a 1,9 g/L. Por este motivo se necesitan otros criterios para confirmar el diagnóstico de FH. Los niveles de TG son normales, aunque algunos pacientes muestran niveles altos de TG debido a factores ambientales o interacciones con otros genes. Las concentraciones de lipoproteína a (Lp_a) suelen estar también elevadas en pacientes heterocigotos de FH.

Clínica: en los pacientes heterocigotos, la primera manifestación es la hipercolesterolemia, que se presenta en el nacimiento de la mayoría de los pacientes afectados y permanece como el único síntoma clínico durante la primera década de vida. El arco corneal y los xantomas en los tendones aparecen al final de la segunda década y dentro de la tercera cada uno de ellos se presentan en el 50% de todos los heterocigotos. En el momento de la defunción, el 80% de los heterocigotos presenta xantomas. Los síntomas clínicos de enfermedad coronaria aparecen en la cuarta década. En la práctica el diagnóstico clínico puede ser difícil debido a la variabilidad de la expresión clínica, incluso entre individuos que comparten el mismo defecto genético. Como consecuencia, se han descrito varios criterios para el diagnóstico de FH. Entre ellos el criterio *Simon Broome Register Group* en Reino Unido, publicado por *National Institute of Clinical Health and Excellence* (NICE), el criterio de *Dutch Lipid Clinic Network* en Holanda y el Programa *MedPed (make early diagnosis-prevent early deaths in medical pedigree)* en EE.UU. Sin embargo, ninguno de ellos da un diagnóstico de certeza, y según distintas series pueden dar falsos negativos hasta en el 25% de los casos. Por eso se recomienda que el diagnóstico de heterocigotos con FH debería ser comprobado mediante un test genético, como los comerciales Elucigene FH20 o LIPOchip®.

La manifestación clínica de los homocigotos es marcadamente uniforme y claramente diferente de la que presentan los heterocigotos. La hipercolesterolemia presente en el nacimiento permanece durante toda la vida. Los xantomas cutáneos que se presentan con frecuencia en el momento del nacimiento

son desarrollados por la mayoría de los homocigotos a la edad de 4 años. Los xantomas en los tendones, el arco corneal y la arteroesclerosis generalizada se desarrollan inevitablemente durante la infancia de los homocigotos. La muerte debida a un infarto de miocardio ocurre típicamente antes de los 30 años.

Genética: el defecto primario en la FH es un trastorno en la estructura y/o función del receptor de LDL plasmáticas (LDLR). El gen que codifica para este receptor se encuentra situado en el cromosoma 19p13 y consta de 18 exones y 17 intrones, con un tamaño de más de 45 kb. En la actualidad, la base de datos de *University College London* (Reino Unido) recoge más de 1.700 variantes en la secuencia del LDLR.

La hipercolesterolemia familiar (FH) con herencia autosómica dominante (ADH) se debe principalmente a la mutación en el gen del receptor de LDL (*LDL-R*). Sin embargo, se han descrito otras mutaciones en otros genes: *AoB* y *PCSK9*, que también causan FH.

Apo B-100 defectuosa familiar (FDB): es un defecto genético de la apo B-100 que causa hipercolesterolemia en grado variable, desde moderada a severa. La acumulación de LDL en el plasma se produce porque se altera el catabolismo de estas partículas vía receptor específico. Se presenta con una prevalencia de 1/300-700 en la población occidental, lo que representa el 3-5% de los enfermos diagnosticados de FH. De herencia autosómica codominante es clínica y bioquímicamente semejante a la FH (*Tabla 2*). En la mayoría de los casos, se debe a una mutación de arginina a glutamina en el aminoácido 3.500 (R3500Q) de la apo B, que corresponde a una sustitución del triplete CGG por CAG. Este cambio se localiza en el dominio de unión al receptor LDL y causa una reducción de la capacidad de unirse a este y de catabolizar las LDL, lo que explica la hipercolesterolemia que muestran los pacientes. Esta mutación R3500Q es común en Europa, siendo responsable del 2-5% del fenotipo de FH. En los últimos años, se han localizado otras dos mutaciones diferentes (R3500W, R3531C) que dan lugar a formas de apo B defectuosas para la unión.

Hipercolesterolemia dominante por mutación en el gen PCSK9 de la proproteína convertasa subtilisina/kexin tipo 9: el tercer locus involucrado en la hipercolesterolemia autosómica dominante (ADH)

es el gen de la proproteína convertasa subtilisina/kexin tipo 9 (PCSK9), descubierto en 2003 en dos mutaciones causantes de la enfermedad en la población francesa. El gen *PCSK9* (MIM# 607786) se localiza en el cromosoma 1p34.1-1p32, y tiene un tamaño de 25 Kb, con 12 exones, que codifica una proteína de 695 aminoácidos. PCSK9 se une al dominio EGF-A del receptor de LDL (LDLR) provocando su degradación. Así, los niveles reducidos de LDLR pueden causar hipercolesterolemia. Actualmente, se describen 161 variantes en la secuencia del gen. Las mutaciones en *PCSK9* pueden afectar al fenotipo de diferentes formas: a) mutaciones que causan un aumento en la función, son raras y están asociadas con un descenso de LDLR en la superficie y un fenotipo severo de FH; y b) mutaciones que causan una pérdida de función están asociadas con un descenso en los niveles de colesterol. Además, muchos SNPs existen en *PCSK9* y afectan a la regulación del colesterol de forma diferente en diferentes poblaciones. De hecho, la prevalencia es muy rara (no está cuantificada epidemiológicamente) en familias francesas, españolas e italianas. Aunque mutaciones en *PCSK9* como causa de la hipercolesterolemia autosómica dominante es rara, en comparación con *LDLR* y *apo B-100*, un gran número de los polimorfismos de *PCSK9* están asociados con niveles de colesterol en estudios de poblaciones.

Hipercolesterolemia autosómica recesiva (ARH): observaciones iniciales del modo de herencia de la FH mostraron una herencia autosómica recesiva. En 2001, se descubrió que la hipercolesterolemia autosómica recesiva (ARH) era causada por mutaciones en la proteína adaptadora 1 para el receptor de LDL (*LDLRAP1*), también conocida como el gen *ARH*. El gen *ARH* o *LDLRAP1* se localiza en el cromosoma 1p36-1p35, consta de 9 exones y codifica una proteína de 308 aminoácidos. El defecto fisiológico es la imposibilidad de mediar la internalización del complejo LDL-LDLR y todos los receptores de LDL se acumulan en la superficie celular. Se han descrito 10 mutaciones.

La AHR es extremadamente rara en comparación con la autosómica dominante (DHR), y el número de pacientes descritos con un defecto en el gen *ARH* no supera los 100. Fue inicialmente descrita en familias de Cerdeña y Líbano, pero más tarde también se ha encontrado en familias de

América, Irán, Japón, México, Asia, India, Inglaterra, Turquía y Siria.

Hipercolesterolemia poligénica: esta entidad constituye casi el 80% de las hipercolesterolemias en edad adulta, no manifestándose durante la edad pediátrica. Se caracteriza por presentar unos niveles de LDL-C superiores al percentil 95, sin que se demuestre una herencia monogénica y siendo los receptores de las LDL normales.

Clínica: la presencia de xantomas y del arco corneal es poco frecuente, pero los pacientes presentan un elevado riesgo de cardiopatía isquémica precoz.

Genética: las bases genéticas están aún por determinar.

Asociadas a hipolipoproteinemia

Abetalipoproteinemia (síndrome de Bassen-Kornzweig): es una alteración con herencia autosómica recesiva. Se da en una proporción hombres:mujeres de 6:4, por lo que se piensa que puede existir un mecanismo ligado al cromosoma X responsable de este desorden.

Bioquímica: el síndrome manifiesta ausencia de QM, niveles de colesterol muy bajos (<50 mg/dl), con VLDL y LDL escasamente presentes y niveles de HDL bajos, siendo la apo B habitualmente indetectable. En los padres el perfil lipídico es normal.

Clínica: a nivel hematológico se caracteriza por presentar los eritrocitos modificados, a los que se denomina acantocitos, por la forma característica que presenta su membrana similar a la hoja del acanto. Representan del 50 al 100% de los eritrocitos en este tipo de pacientes. No se encuentran en la médula ósea, lo que sugiere que los cambios que sufren en la membrana se adquieren en contacto con el plasma.

Asimismo, se caracteriza por la presencia de síntomas de malabsorción de grasas, con déficit de vitaminas liposolubles, fallo de medro y problemas neurológicos en la adolescencia caracterizados por ataxia, espasticidad y retinitis pigmentosa. También se describen cuadros de arritmia y anemia con acantocitosis (Tabla 2).

Genética: todas las familias de pacientes descritas hasta el momento indican un modo de herencia genética autosómico recesivo. No existen ejemplos de un padre y su hijo afectados.

Hipobetalipoproteinemia familiar: es una dislipemia con herencia autosómica codominante, que

se caracteriza por concentraciones muy bajas de colesterol total, LDL-C y apo B. En estado heterocigoto (entre 1/500 y 1/1.000 en poblaciones occidentales), los pacientes suelen ser asintomáticos, e incluso pueden estar protegidos frente al desarrollo de arteriosclerosis debido a sus bajos niveles de apo B y LDL-C. Sin embargo, en ocasiones, sí se asocian a ciertas patologías (Tabla 2). En estado homocigoto, las manifestaciones clínicas (Tabla 2) son semejantes a las de la abetalipoproteinemia, siendo los niveles de apo B y LDL-C muy bajos o incluso indetectables. La concentración de vitaminas liposolubles suele ser baja o normal.

Clínica: la mayoría de los heterocigotos simples no presentan signos clínicos. Los rasgos descritos hasta la fecha se asocian normalmente con la forma severa de la hipobetalipoproteinemia familiar, tal y como ocurre en los heterocigotos compuestos o en los homocigotos. Se han descrito diversos ejemplos de acantocitosis en los heterocigotos pero, en general, la fracción de eritrocitos afectados es menor que en el caso de la ABL recesiva. En lo que se refiere al sistema digestivo, los heterocigotos apenas presentan anormalidades en su funcionamiento, al contrario de lo que ocurre en el caso de los homocigotos, para los cuales las manifestaciones clínicas son prácticamente indistinguibles de las que se dan en el caso de la ABL recesiva. En contraste con las manifestaciones hematológicas y gastrointestinales, los heterocigotos pueden manifestar enfermedades neurológicas. La más frecuente es la ausencia o reducción en los reflejos de los tendones, aunque también se han descrito casos de ataxia.

Genética: la hipobetalipoproteinemia está asociada a defectos en el gen de la apo B (*APOB*). Este gen, situado en el cromosoma 2p24, tiene un tamaño de 43 kb, con un total de 29 exones y 28 intrones. Hasta la fecha se han detectado más de 60 mutaciones en el gen *APOB*, muchas de las cuales están relacionadas con la hipobetalipoproteinemia.

Recientemente se ha descrito otro tipo de hipobetalipoproteinemia con detección selectiva de apoB, llamada enfermedad de retención de quilomicrones o enfermedad de Anderson, donde se presenta un descenso de los niveles de LDL-C y HDL-C caracterizada por malnutrición y retraso del desarrollo (Tabla 2).

Dislipemias con alteraciones de las vías exógena y endógena

Déficit de lipasa hepática: es una enfermedad poco frecuente, que se manifiesta en la edad adulta y que se presenta con una herencia autosómica recesiva.

Clínica: depende del fenotipo lipídico, pudiendo ser este de dos tipos: fenotipo III, en el que hay que establecer el diagnóstico diferencial con la disbetalipoproteinemia (cociente VLDL-C /TG <0,3 y HDL elevadas), y fenotipo IIb, en el que se manifiesta el síndrome de quilomicronemia (Tablas 1 y 2). El diagnóstico se establece por una actividad de la lipasa hepática disminuida, con una prueba de la heparina normal.

Genética: el gen responsable está localizado en el cromosoma 15q21-q23 y consta de 9 exones.

Disbetalipoproteinemia (hiperlipoproteinemia tipo III): también conocida con el nombre de “enfermedad de la beta ancha”, en base al curioso patrón de migración de la β -VLDL sobre papel de electroforesis, sigue un modelo de herencia autosómica recesiva, siendo su prevalencia en la población general de aproximadamente 1/5.000-1/10.000, afectando sobre todo a varones.

Bioquímica: los pacientes muestran un fenotipo III (Tabla 1) con aumento del colesterol total (300-1.000 mg/dl) y triglicéridos (300-1.000 mg/dl). Las LDL y HDL se encuentran en intervalos normales y existe una característica presencia de VLDL que migran como β -lipoproteínas. El cociente VLDL-C/TG es superior a 0,3 y es el que permite establecer el diagnóstico. Recientemente se ha descrito un test útil y más sencillo para el diagnóstico de la hiperlipoproteinemia tipo III, que se basa en el cociente non-HDL-C/apoB.

Clínica: los enfermos presentan xantomas palmares (tuberosos o planos) y tendinosos y un riesgo elevado de enfermedad coronaria y vasculopatía periférica (Tabla 2).

Genética: el defecto molecular se localiza en el gen *APOE*, situado en el cromosoma 19q13.2 y que consta de 4 exones y 3 intrones, con una longitud total de 3,6 kb. Casi todos los pacientes de disbetalipoproteinemia son homocigotos para la apo E2 (E2/E2), que es la isoforma que presenta una unión más defectuosa al receptor LDL. Además de esta, existen otras causas de la HLP tipo III, debidas a isoformas de apo E más infrecuentes, todas ellas

con defecto en la unión al receptor y con un modelo de herencia que parece ser dominante y manifiesta mayor riesgo vascular.

Dislipemias con alteraciones de la vía “reversa”

Deficiencias en HDL

Hipoalfalipoproteinemia familiar: definida por valores de HDL inferiores al percentil 5 para edad y sexo, con niveles normales de las otras fracciones de lípidos. La enfermedad se transmite en algunas familias de una manera autosómica dominante, aunque el modo más habitual es autosómico recesivo. Se asocia con riesgo elevado de enfermedad cardiovascular precoz, representando el 10% de las ECVP.

Genética: el gen *APOA1* codifica para la principal proteína estructural de las HDL. Este gen está localizado en el cromosoma 11q23, agrupado junto a los genes *APOC3* y *APOA4*. El gen *APOA1* contiene 4 exones y codifica una proteína madura de 243 aminoácidos, que inicialmente incluye un prepéptido de 18 aminoácidos y un propéptido de 6 aminoácidos perteneciente a una secuencia poco usual que se fragmenta extracelularmente. Se ha comprobado que las mutaciones en el gen *APOA1* influyen en los niveles de HDL-C y, en algunos casos, en la predisposición a sufrir enfermedades coronarias.

Deficiencia de lecitín: colesterol aciltransferasa (LCAT) familiar: la LCAT es una enzima localizada en la superficie de las moléculas de HDL, que participa en la esterificación del colesterol, transfiriendo ácidos grasos desde la fosfatidilcolina al colesterol (en este caso se denomina α -LCAT). Cuando esta esterificación sucede en las partículas VLDL/LDL se debe a la acción de la β -LCAT. Existen varios defectos relacionados con la LCAT, de herencia autosómica recesiva y prevalencia muy baja: la deficiencia de LCAT, que implica la ausencia total (o casi total) de actividad LCAT (α y β) en el plasma y la llamada enfermedad “de ojo de pez”, caracterizada por la ausencia de actividad LCAT en relación con las HDL pero con presencia de actividad LCAT sobre las LDL. La cantidad de colesterol total puede ser baja o elevada, pero en todos los casos los ésteres de colesterol representan solo el 10-15% del total.

Clínica: ambas entidades pueden dar lugar a opacidad corneal y el déficit de LCAT puede además resultar en enfermedad renal (proteinuria y hematu-

ria). Ni la deficiencia de LCAT ni la enfermedad “de ojo de pez” conllevan generalmente un aumento del riesgo de arteriosclerosis prematura, a pesar de lo cual se pueden producir episodios de enfermedad coronaria, asociados con la hipertensión e hiperlipidemia que pueden acompañar al fallo renal (Tabla 2). El diagnóstico en el déficit de LCAT se realiza por sospecha clínica junto con la presentación de un cociente en plasma de colesterol libre/colesterol total $>0,7$.

Genética: el defecto molecular se localiza en el cromosoma 16q22.1, en el gen LCAT. Este gen de 4,2 kb, con 6 exones, codifica una proteína de 440 aminoácidos, con un péptido señal de 24. Se han identificado más de 70 mutaciones diferentes en el gen LCAT (*Human Gene Mutation Database*: <http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/index.php>).

Enfermedad de Tangier: es una enfermedad rara, de herencia autosómica recesiva, descrita por primera vez en 1961. El defecto metabólico exacto permanece por determinar, aunque se sabe que existen fallos en la ruta transcelular del colesterol, concretamente a nivel de membrana. De todos modos, estudios en diversos pacientes de la enfermedad de Tangier indican que se trata de una enfermedad heterogénea en sus causas. Hasta la fecha no hay un tratamiento específico para esta enfermedad. La terapia debería ser diseñada para obtener un aumento selectivo en la concentración de las HDL maduras y así restaurar el flujo de colesterol. Fármacos como dalcetrapib y anacetrapib, inhibidores de la CETP, se podrían considerar hasta el desarrollo de una terapia génica.

Bioquímica: la enfermedad de Tangier está caracterizada por una deficiencia severa o incluso ausencia de HDL-C sérico, niveles de colesterol total y LDL-C bajos, acumulación de ésteres de colesterol en muchos tejidos (amígdalas, hígado, bazo, etc.) y niveles de apo A-I casi nulos ($<3\%$ del valor de las pacientes control). En el plasma se presentan lipoproteínas anormales, a las que se denomina “quilomicrones-like”.

Clínica: se caracteriza por amígdalas naranjas-amarillas como consecuencia del depósito de ésteres de colesterol ricos en caroteno en el tejido linfático, manifestándose también esplenomegalia y neuropatía periférica. Los pacientes muestran asimismo depósitos de células espumosas en piel, médula y recto, pudiendo presentar en la época

adulta hepatomegalia, linfadenopatía e infiltrado corneal. En general, se presenta un aumento de aterosclerosis precoz (Tabla 2). Los individuos heterocigotos no presentan síntomas clínicos pero poseen valores de HDL y apo A-I que son alrededor del 50% de los valores normales.

Genética: el fenotipo clínico de la enfermedad de Tangier se hereda como un rasgo autosómico recesivo y el fenotipo bioquímico se hereda como un rasgo autosómico codominante. A nivel molecular, se descartó el gen *APOA1* como causante de la enfermedad. Se han descubierto diversas mutaciones causantes de la enfermedad de Tangier en el gen *ABCI*, que codifica para el miembro 1 de la subfamilia A de los cassettes de unión al ATP, una enzima clave en el transporte intracelular de colesterol. El gen *ABCI* está localizado en el cromosoma 9q22-q31, consta de 149 kb y contiene 50 exones, que codifican una proteína de 2.261 aminoácidos. A día de hoy, hay descritas más de 90 mutaciones en el gen relacionadas con la enfermedad, sufriendo la proteína producida una pérdida de función respecto a la enzima normal.

Déficit en apo A-I: la apo A-I es el mayor componente estructural de las HDL y participa en el “transporte reverso” del colesterol. Controla además la toma selectiva de ésteres de colesterol por parte del hígado y de los tejidos productores de hormonas esteroideas (como la glándula adrenal), por lo que su deficiencia causa, además de la reducción de HDL-C, una disminución de la producción basal de corticosteroides y un incremento en la expresión de vías de compensación que proporcionen colesterol como sustrato para la producción de esteroides.

Bioquímica: en estos enfermos los niveles de HDL son bajos (0-4 mg/dl) y los de apo A-I menores de 5 mg/dl. A nivel bioquímico, la deficiencia en apo A-I se diferencia de la enfermedad de Tangier solo en que la primera presenta niveles de colesterol total y de LDL-C normales, mientras que en la enfermedad de Tangier se presentan bajos.

Clínica: los pacientes se caracterizan por presentar arco corneal, en ocasiones también xantomas y la mayoría desarrollan enfermedad coronaria precoz (Tabla 2).

Genética: la síntesis de apo A-I ocurre en el hígado e intestino. El gen *APOA1*, situado en el cromosoma 11q23, de aproximadamente 2 kb, consta de 4 exones y 3 intrones.

Alteraciones familiares del metabolismo de las HDL

Hiperalfalipoproteinemia: es un trastorno genético hereditario, con causa desconocida, aunque se considera que es poligénico y de herencia autosómica dominante. El colesterol total aumenta a expensas del HDL-C. Existen formas tanto heterocigotas como homocigotas, apareciendo en las primeras niveles normales de colesterol. Esta enfermedad se asocia con variaciones en los genes que codifican para la proteína transportadora de ésteres de colesterol (CETP), para la apo C-III, el gen *LIPG* para la lipasa endotelial, el gen *LIPC* para la lipasa hepática o el gen *GALNT2*. Estudios realizados en ratones con genes homólogos al *APOA2* humano intentaron relacionar a este, o a genes próximos, con la enfermedad.

Deficiencia de la proteína transportadora de ésteres de colesterol (CETP): en esta entidad las partículas de HDL son menos eficaces en la vía “reversa”. Esto puede ser debido a que el colesterol en las HDL no está esterificado debido a una CETP defectuosa o menos activa, lo que inhabilita la incorporación por parte de las HDL de nuevo colesterol desde los tejidos periféricos. La deficiencia en CETP, con niveles elevados de HDL-C, fue descrita por primera vez en familias japonesas. Posteriormente, en un estudio sobre esta población con déficit de CETP, se evidenció un incremento de la ECVP si los individuos presentaban cifras normales o bajas de LDL y apo B, y niveles de HDL-C de 40-60 mg/dl (el gen de la CETP estaba mutado en heterocigosis). Si los afectados tenían niveles de HDL-C 60 mg/dl no mostraban ECVP (la mutación aparecía en homocigosis). Esto último probablemente refleje los efectos protectivos de los niveles elevados de HDL. Así pues, el papel del déficit de la CETP en la arteroesclerosis no está bien establecido.

Genética: el gen de la CETP se localiza en el cromosoma 16q21. Se han descrito varios polimorfismos asociados a la deficiencia en CETP, siendo tres los principales: dos variantes en el intrón 14 en la zona de *splicing* (unión exón-intrón) y una sustitución G-A en el exón 15. Todos estos cambios tienen carácter dominante y es frecuente la aparición de dos o más de ellos a la vez. Asimismo, se han descrito mutaciones puntuales que generan proteínas truncadas en pacientes con esta patología.

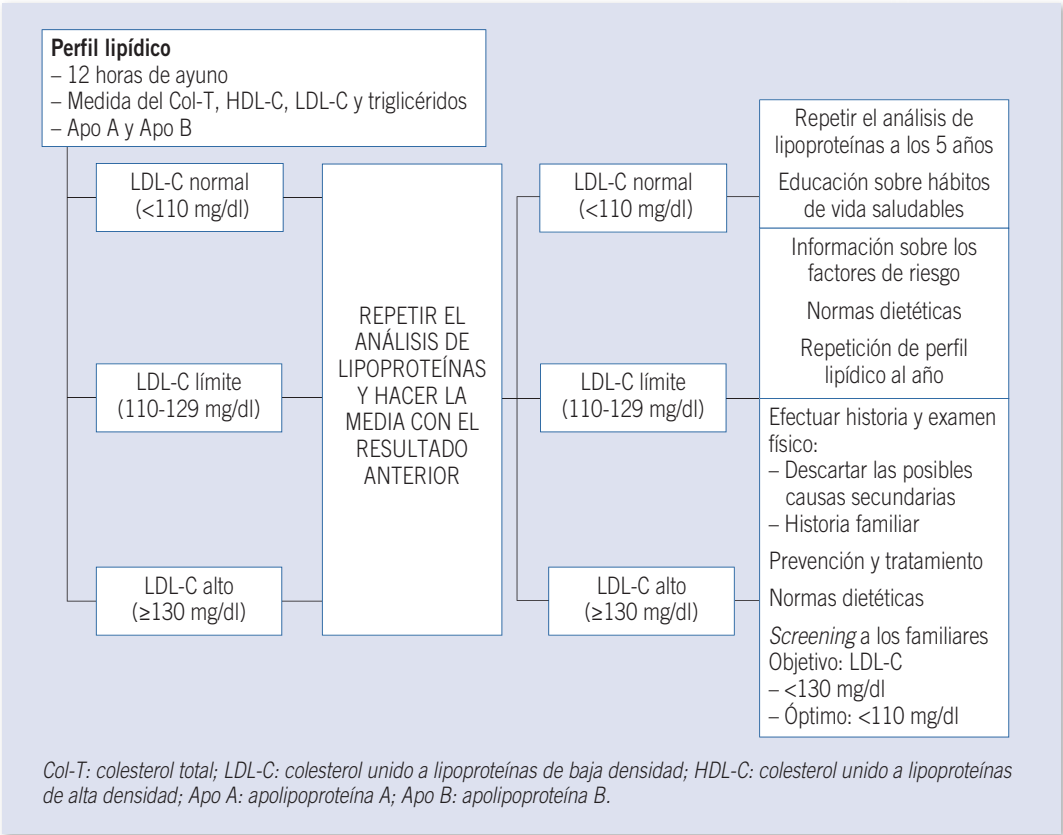


FIGURA 2. Clasificación, educación y seguimiento en la hipercolesterolemia en el niño.

EVALUACIÓN DE LA DISLIPEMIA EN LA ÉPOCA INFANTIL

Teniendo en cuenta que desde la primera década de vida se manifiestan las primeras lesiones arteromatosas y la proyección hacia el adulto tanto de la dislipemia como de otros factores de riesgo cardiovascular, se impone la necesidad de prevenir la enfermedad cardiovascular desde la pediatría. Cuando estudiamos los factores que a esta edad influyen en la formación de lesiones vasculares, se comprueba que las variables que predicen las mismas son los niveles elevados de colesterol, en especial las LDL, y el índice de masa corporal (OR 1,42; y 1,25, respectivamente). Se establecen como puntos de corte de la dislipemia los niveles superiores a dos desviaciones estándar de la población sana, que para los TG son 150 mg/

dl, y para el colesterol total unos 200 mg/dl. Es muy importante descartar causas secundarias de la dislipemia, establecer la influencia de los factores ambientales y determinar en lo posible el diagnóstico etiológico. Además, actualmente se recomienda el uso de diferentes estrategias de *screening* para identificar niños con hipercolesterolemia familiar y así iniciar el tratamiento lo antes posible.

En la *Figura 2* se muestran las recomendaciones a seguir con los niños que presenten niveles de colesterol total superiores a 200 mg/dl, a quienes deberá realizarse un perfil lipídico. A continuación, habrá que establecer el algoritmo de clasificación de gravedad y actuación según los niveles de LDL-C. Se puede comprobar que la intervención dietética se realiza con niveles de LDL-C mayores o iguales a 130 mg/dl, con el objetivo de obtener como resultado óptimo niveles inferiores a 110 mg/dl.

TRATAMIENTO DE LA DISLIPEMIA

Evaluación y diagnóstico

Todo enfermo de dislipemia debe ser sometido a una evaluación de su riesgo cardiovascular, para lo cual es imprescindible la realización de una historia clínica en la que se debe constatar la existencia de ECVP, dislipemia, hipertensión arterial y/o diabetes en familiares de primer orden. Entre todos los datos presentes en la anamnesis, es necesario centrarse en aquellos relacionados con las complicaciones de la dislipemia (arterosclerosis, pancreatitis, etc.), descartando las posibles etiologías que den lugar a una alteración lipídica de un modo secundario (síndrome nefrótico, hipotiroidismo, déficit de lipasa ácida lisosomal, etc.). Es, asimismo, importante estudiar la presencia de otros factores de riesgo en el paciente (diabetes, hipertensión, tabaquismo, sedentarismo, etc.) y valorar los hábitos dietéticos mediante una encuesta.

En la exploración física, el índice de masa corporal se objetiva como un marcador de la obesidad severa (igual o mayor del 30%, o igual o mayor del percentil 95 del peso para la altura).

La realización de una historia familiar completa y el descarte de la dislipemia secundaria son especialmente importantes en la edad pediátrica, ya que permitirán, a falta de otros síntomas claros, efectuar un enfoque terapéutico adecuado.

Tratamiento dietético

En la hiperquilomicronemia

En estas situaciones, el componente graso de la dieta debe ser reducido al 10-15% de las calorías totales. En ocasiones, algunos pacientes responden bien a aportes de triglicéridos de cadena media (MCT), que mejoran la palatabilidad, o a grasa de la serie 3. Siempre hay que asegurarse de que las necesidades de ácidos grasos esenciales estén cubiertas, comprobando que su ingesta corresponda por lo menos al 1% de las calorías totales, con una relación 6/3 de 1-3. En todo caso, la dieta debe tratar de mantener los niveles de TG próximos a los valores saludables. La categorización de estos valores es la siguiente: normales, TG <150 mg/dl; límites, TG entre 150-399 mg/dl; altos, TG entre 400-999 mg/dl y muy altos, TG >1.000 mg/dl.

En las hipercolesterolemias

El objetivo de este tratamiento es conseguir la reducción del LDL colesterol hasta niveles razonables de menor riesgo cardiovascular (Tabla 3).

Disminución del aporte de grasa total y del colesterol de la dieta. Mejoría de la calidad

Ingesta de colesterol: el colesterol es un alcohol de alto peso molecular, con un característico núcleo cíclico, que se encuentra de manera natural únicamente en alimentos de origen animal, sobre todo vísceras y yema de huevo, aunque las carnes rojas, piel de aves, leche entera y quesos, también constituyen una importante fuente dietética del mismo. El efecto principal del colesterol dietético consiste en aumentar los niveles de colesterol-LDL. Se sabe que las cifras de colesterol plasmático solo están en parte condicionadas genéticamente y que pueden elevarse a partir de una mayor ingesta del mismo que, en principio, no debería exceder la cifra total de 300 mg/día en adultos o 100 mg/día en niños.

Ingesta de diferentes tipos de grasa: la grasa total de la dieta está constituida por ácidos grasos saturados (AGS), poliinsaturados (AGP) y monoinsaturados (AGM).

Los AGS ejercen un marcado efecto hipercolesterolemizante, probablemente al interferir con el aclaramiento de colesterol-LDL en sus receptores específicos y al aumentar la síntesis de apo B transportadora de lipoproteínas. No todos los AGS ejercen el mismo efecto hipercolesterolemizante, siendo más marcado el ejercido por los ácidos palmítico, mirístico y láurico que por el ácido esteárico. En principio, la grasa saturada no debe sobrepasar el 10% del total de calorías ingeridas.

Existen dos tipos de AGP en la dieta, correspondientes a las series 6 y 3. El principal AGP de la serie 6 es el ácido linoleico, que se halla en alimentos vegetales, sobre todo en aceites germinales. El principal AGP de la serie 3 es el ácido linolénico, que se encuentra principalmente en el aceite de soja y pescados. Dos AGP 3 importantes son el ácido eicosapentanoico (EPA) y el ácido docosahexanoico (DHA), que metabólicamente derivan del ácido linolénico, pero que también se encuentran de modo natural en pescados, principalmente de tipo azul. El ácido linoleico es capaz de disminuir la concentración de colesterol total y de sus fracciones. También se transforma en ácido araquidónico que,

TABLA 3.

Clasificación de los niveles de colesterol total y LDL en niños

Categoría	Colesterol total (mg/dl)	LDL colesterol (mg/dl)	Actitud
Aceptable	<170	<110	Consejos sobre vida saludable
Límite	170-190	110-129	Iniciar dieta limitada en grasa
Alto	200	130	Dieta limitada en grasa y valoración terapéutica

Características de las dietas en dislipemia infantil (NCEP)

	Lípidos totales*	Grasa saturada*	Grasa poliinsaturada*	Colesterol**
Nivel 1	20- 30	<10	10	300
Nivel 2	20-30	<7	10	200

*: porcentaje sobre el total calórico; **: miligramos al día.

a su vez, por acción de la ciclooxigenasa, forma tromboxano A-2, un potente vasoconstrictor y agregante plaquetario que favorece la trombogénesis y la enfermedad cardiovascular. El ácido linolénico también disminuye el colesterol total y sus fracciones. A diferencia de lo que ocurre con el ácido linoleico, el metabolito que deriva del ácido linolénico (EPA) se transforma en prostaciclina por acción de la ciclooxigenasa, constituyendo una sustancia vasodilatadora y antiagregante plaquetaria que reduce el riesgo de trombogénesis y enfermedad cardiovascular. La ingesta total de AGP debe ser, aproximadamente, de un 6-8% del total de calorías ingeridas, no debiendo sobrepasar una cantidad cercana al 10%.

El principal AGM es el ácido oleico, contenido en el aceite de oliva. Este ácido parece ejercer un efecto beneficioso ya que disminuye el colesterol-LDL, de forma semejante al ácido linolénico. A diferencia de este, no solamente no disminuye la cifra de colesterol-HDL, sino que la aumenta. Asimismo, facilita la expresión de la vía metabólica del ácido linolénico y no aumenta la concentración de TG. Además, se ha enfatizado el aspecto antioxidante del aceite de oliva que, junto a su mejor comportamiento respecto a lipoproteínas, lo convierte en el aceite de elección para la prevención de la enfermedad cardiovascular.

Ingesta de grasa con isómeros trans: la hidrogenación de los aceites vegetales es un proceso tecnológico destinado a convertir los aceites líquidos en sólidos (margarinas), lo que les permite protegerse de la oxidación y mejorar su sabor. Este proceso

no solamente reduce el grado de insaturación sino que además genera isómeros trans, en los que los átomos de hidrógeno están colocados en lugares opuestos del doble enlace. Hoy día se sabe que los ácidos grasos trans-monoinsaturados aumentan el colesterol-LDL y reducen el colesterol-HDL. Estudios iniciales parecían confirmar la hipótesis de que la ingesta habitual de trans-monoinsaturados en torno al 3-4% del total de calorías de la dieta tiene riesgo aterogénico. La confirmación definitiva se obtuvo en estudios realizados con animales transgénicos como modelo para la aterosclerosis humana. Así se demostró que una dieta rica en trans-saturados podía inducir la formación de placas ateroscleróticas. Además, el riesgo de enfermedades coronarias aumenta al menos 1-3% con el consumo de trans-saturados. Datos epidemiológicos proporcionan evidencias de que la inclusión de trans-saturados en la dieta está asociada con enfermedades cardiovasculares.

Recomendaciones dietéticas: la dieta recomendada por *American Heart Association/National Cholesterol Education Program (AHA/NCEP)*, en niños con LDL-C elevado (>130 mg/dl) es similar a la recomendada para la población, pero restringe la grasa saturada al 7% de las calorías totales y el colesterol dietético a 200 mg/día. Una vez más, los datos de los ensayos clínicos aleatorizados en los niños a partir de los 7 meses demuestran que estas recomendaciones dietéticas son seguras y no interfieren con el normal crecimiento, desarrollo y maduración sexual. No obstante, la adhesión al tra-

tamiento es difícil de realizar y puede conllevar un grado de estrés entre los niños y sus padres.

El *National Cholesterol Education Program* (NCEP) recomienda una intervención dietética (nivel I) con un contenido en grasa total del 30% del aporte calórico diario. Si a los 6 meses no se ha conseguido el objetivo del tratamiento, se debe pasar a nivel II, reduciendo el aporte de grasa saturada hasta el 7% del total calórico y el colesterol dietético hasta 200 mg/día (Tabla 3). Sin embargo, esta dieta es poco eficiente por su efecto sobre el colesterol HDL y la poca adhesión a la misma.

En los niños con una concentración de LDL >190 mg/dl no es probable que la dieta aislada alcance las concentraciones adecuadas de LDL. Sin embargo, es importante instaurar los cambios dietéticos asociados con la disminución de las concentraciones de LDL, lo que puede permitir el empleo de menores dosis de agentes farmacológicos cuando se instauren. Los cambios dietéticos siguen siendo una parte importante de cualquier intervención a largo plazo.

Otros nutrientes de la dieta

Deben aportarse las proteínas (10-15% del total calórico) e hidratos de carbono (50-60% del total calórico, de los cuales no más del 10% deben aportarse como hidratos de carbono de absorción rápida) en proporciones adecuadas. El aumento de la ingestión de fibras solubles puede ser útil en la disminución de la concentración plasmática de LDL. Algunos estudios han mostrado una modesta disminución de la concentración de LDL cerca del 7%, pero otros han sido dudosos. Se cree que la fibra se fija al colesterol en los ácidos biliares, eliminándolo de la circulación enterohepática. Esto suele necesitar suplementos de fibra. La dosis adecuada de fibra suplementaria se calcula como la edad del niño más 5 g/día, hasta una dosis de 20 g/día a los 15 años de edad.

Es especialmente importante el aporte de antioxidantes naturales: vitamina E (aceite de soja, girasol y oliva), vitamina A (hígado, zanahoria, leche) y vitamina C (frutas y hortalizas), aunque se desconoce cuál es la cantidad más recomendable.

Los estanoles y esteroides de las plantas se añaden a una serie de productos, incluyendo la margarina, el zumo de naranja, el yogur líquido, las barras de cereales y los suplementos dietéticos.

Estos compuestos también aminoran la absorción del colesterol dietético. Uno de los pocos ensayos clínicos aleatorizados en niños demostró que un producto de margarina que produjo una ingestión de esteroles vegetales de 20 g/día disminuyó la concentración de LDL en un 8%. La preocupación de seguridad más importante con estos productos es que también resultan en una disminución de la absorción de vitaminas y betacarotenos liposolubles. Sin embargo, no se han producido grandes avances desde el establecimiento del uso de ésteres de estanol y esteroles para la reducción de colesterol-LDL en 2001. De ahí, que se cuestione la relevancia de los mismos en el contexto del 2011.

Los ácidos grasos ω -3, en concreto, el eicosapentanoico (EPA) y el docosahexanoico (DHA), tanto dietético como en suplementos, disminuyen los niveles de TG. Se recomiendan suplementos de ω -3 (2-4 g/día) para niños con baja ingesta de pescado o niños con niveles elevados de TG (>600 mg/dl).

Con los datos actuales podemos afirmar:

1. La “dieta reductora de colesterol” es eficaz para reducir un 10-15% los niveles de colesterol. La diferencia entre la dieta 1 y 2 solo se pone de manifiesto al primer y tercer año de seguimiento. Posteriormente la diferencia en la reducción no es significativa.
2. La dieta “reductora de colesterol” es segura en niños, sin efectos secundarios sobre el crecimiento y desarrollo puberal.
3. En adultos, las dietas 1 y 2 son efectivas en la reducción de los niveles de colesterol. No obstante, se remarca la importancia de la disminución del IMC para reducir el colesterol-LDL sin reducir el colesterol-HDL.
4. El ejercicio es el factor que más influye en la disminución de los niveles de colesterol-LDL y TG y previene la disminución del colesterol-HDL, que se asocia a la dieta baja en grasa o “reductora de colesterol”.

Otras medidas

A la vez que se produce una intervención dietética directa sobre la dislipemia, es necesario actuar sobre otros factores de riesgo cardiovascular asociados a estas patologías, como pueden ser el sobrepeso, el tabaquismo, la diabetes y la hipertensión.

TABLA 4. Recomendaciones de inicio del tratamiento farmacológico.

Situación	Colesterol LDL	Objetivo de C-LDL
Tratamiento dietético		
Sin EC y <2 factores de riesgo	160 mg/dl	<160 mg/dl
Sin EC y 2 factores de riesgo	130 mg/dl	<130 mg/dl
Con EC	100 mg/dl	<100 mg/dl
Tratamiento farmacológico		
Sin EC y <2 factores de riesgo	190 mg/dl	<160 mg/dl
Sin EC y 2 factores de riesgo	160 mg/dl	<130 mg/dl
Con EC	130 mg/dl	<100 mg/dl

EC: enfermedad coronaria. Se consideran factores de riesgo: edad (en varones >45 años, y en las mujeres >55 años), tabaquismo, hipertensión arterial (>140/90 mmHg o empleo de medicación antihipertensiva), diabetes mellitus, HDL-C <35 mg/dl y antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular precoz (antes de los 55 años de edad en familiares masculinos de primer grado o antes de 65 años de edad en familiares femeninos de primer grado). Si la concentración de HDL-C es >60 mg/dl, se resta un factor de riesgo.

Esta segunda medida de intervención debe consistir en un adecuado control de estas afectaciones secundarias: en el caso del tabaco, promover estrategias de prevención del hábito o aconsejar el abandono en los ya fumadores y, en todos los casos, la realización de ejercicio, en general aeróbico y, de modo programado, de cuatro a seis veces a la semana.

Situaciones especiales

En la abetalipoproteinemia y la hipobetalipoproteinemia familiar homocigota se debe disminuir la ingesta de grasa a unos 5-20 g/día, con un aporte de ácidos grasos esenciales suficiente (1% de las calorías totales). La utilización de MCT puede ser beneficiosa y la dieta se verá complementada con el aporte de vitaminas D, A (20-400 UI/kg), K (5-10 mg/día) y E (150-200 mg/kg/día).

En la enfermedad de Tangier suele ser beneficiosa una dieta baja en grasas.

Tratamiento farmacológico

El tratamiento farmacológico debe plantearse en niños y adolescentes afectados de hiperlipidemia en los que, tras un mínimo de 6 meses de tratamiento dietético, se siguen presentando niveles patológicos de LDL-C, en cualquiera de estas formas:

- LDL-C >190 mg/dl.
- LDL-C >160 mg/dl con: a) historia familiar de ECVP; o b) dos o más factores de riesgo distintos, a pesar de haber realizado intentos para controlar dichos factores.

No se conoce la edad idónea para iniciar un tratamiento farmacológico. Se desconoce si los tratamientos farmacológicos iniciados precozmente son eficaces para prevenir daños cardiovasculares en edad adulta y si los diferentes fármacos son seguros a largo plazo. Por todo ello, y dado que la lesión anatomopatológica arteriosclerótica puede empezar a evidenciarse sobre los 10 años, ésta debe ser la edad a partir de la cual deben ser prescritos los fármacos, aunque solo en los casos que así lo indiquen. En cualquier caso, el médico debe valorar de manera individual cada caso, puesto que existen circunstancias en las cuales puede estar indicado iniciar el tratamiento de modo más precoz. En la época adulta el criterio de intervención farmacológica se basa en las guías del NCEP (Tabla 4).

Elección de fármaco(s)

Modo de actuación: disminución del LDL colesterol

1. **Resinas quelantes de ácidos biliares: colestiramina y colestipol.** Actúan mediante conjugación con los ácidos biliares en el intestino delgado, con lo que se interrumpe la circulación enterohepática de los ácidos biliares y se aumenta la excreción fecal de ácidos biliares y colesterol hasta 15 veces, dependiendo de la dosis administrada. Provocan una disminución del colesterol total (Co-T) y el LDL-C, hasta un 15 y un 21%, respectivamente. Las resinas tienen varios efectos secundarios que habitualmente no son graves: a) provocan trastornos digestivos: náuseas y estreñimiento; b) provocan la malab-

TABLA 5. Fármacos hipolipemiantes en Pediatría.

Principio activo	Dosis en mg/día	Usual % de disminución del C-LDL
Estatinas		
Atorvastatina	10-40 (80*)	40-45
Lovastatina	20-80	21-36
Pravastatina	10-40 (80**)	23-33
Simvastatina	10-40	17-41
Rosuvastatina	5-20	28-50
Inhibidores de la absorción		
Ezetimibe	10	18
Fibratos		
Bezafibrato	400-600	18-28
Fenofibrato	100-300	22
Gemfibrozil	600-1.200	18
Resinas		
	Dosis en g/día	
Resincolesteramina	4-20	12
Colestipol	0,5-3	8

*Dosis alcanzada durante la edad pediátrica en la forma homocigota de la hipercolesterolemia familiar monogénica. **A la dosis de 80 mg/día no existe ensayo clínico en la época infantil.

sorción de vitaminas liposolubles y ácido fólico; c) producen un aumento de los TG; y d) pueden unirse en el intestino a otros fármacos e inhibir su absorción, por lo que se recomienda que, si existe ingesta de otros medicamentos, estos sean ingeridos una hora antes o cuatro horas después de tomar la resina. Además, tienen mal sabor, lo que, unido a las altas dosis que habitualmente hay que utilizar, causa el abandono del tratamiento por parte del paciente. Actualmente se recomienda el uso del colesevelam, resina quelante de ácidos biliares de segunda generación, que puede ser utilizado en menores dosis y está asociado con menos efectos secundarios gastrointestinales.

- Inhibidores de la hidroximetilglutaril-coenzima A reductasa (HMG-CoA-reductasa): estatinas.** En varios meta-análisis, se ha demostrado que este grupo de fármacos es el más adecuado para prevenir la ECVP y, por tanto, es aconsejable su elección para el tratamiento. Se dispone en la actualidad de diferentes principios activos: lovastatina, simvastatina, pravastatina, fluvastatina, atorvastatina, cerivastatina, rosuvastatina y pitavastatina. Estos fármacos tienen gran similitud estructural con la enzima HMG-CoA reductasa. La inhibición de la HMG-CoA

por los fármacos citados es competitiva, reversible y con una afinidad 10.000 veces mayor que la de la enzima por su sustrato natural. El mecanismo de acción a nivel celular transcurre mediante la inhibición de la síntesis de colesterol y a este efecto beneficioso se le une también su actividad antiinflamatoria. Son fármacos bien tolerados, aunque aún no se han evaluado sus efectos secundarios a largo plazo: se produce un aumento de las transaminasas en un 2% de los casos, proporcional a la dosis, aunque se desconoce si dicha elevación puede producir lesión hepática permanente; también pueden darse casos de miopatía, con aumento de la creatinfosfoquinasa (CPK), en 1/500-1.000 pacientes, pudiendo ser intermitente o severa. Las dosis recomendadas y el grado de efecto esperado quedan reflejadas en la *Tabla 5*. La preocupación inicial sobre la seguridad de las estatinas, especialmente en niños, ha desaparecido después de varios ensayos clínicos. Se dan casos de hipercolesterolemia familiar en los que el tratamiento con estatinas no es suficiente, y además algunos pacientes muestran intolerancia a las mismas. Por eso es necesaria la combinación de las estatinas o la monoterapia con otros fármacos que se describen a continua-

ción. En los casos de intolerancia a estatinas se recomienda la LDL aféresis.

3. **Ezetimibe.** En aquellos pacientes de FH en los que el tratamiento con estatinas no es suficiente para disminuir los niveles de LDL-C, se debe considerar la combinación con ezetimibe. La ezetimibe es un inhibidor selectivo de la absorción intestinal del colesterol dietético y biliar, que actúa bloqueando el transportador NPC1L1, que reduce el transporte de colesterol del intestino al hígado. Como resultado, aumenta la expresión del receptor de LDL y así disminuye el colesterol-LDL del plasma (aproximadamente un 15-20%). Aunque todavía no se ha demostrado el beneficio clínico de la adición de ezetimibe, y no hay una relación directa con un beneficio vascular, se recomienda la combinación de ezetimibe con estatinas por su seguridad y tolerancia.
4. **Anticuerpos monoclonales** inhibidor de la proteína convertasa subtilisina/kexina de tipo 9 (PCSK9), actualmente se ha autorizado su empleo en las formas homocigotas de hipercolesterolemia familiar, y aquellas formas heterocigotas sin respuesta a las estatinas.

Modo de actuación: disminución de los triglicéridos

1. **Fibratos.** Son derivados del ácido clorofenoxiisobutírico y con mecanismo de acción a través de los receptores nucleares conocidos como PPAR α (receptores activados por proliferador de peroxisoma α), dando lugar a un aumento del catabolismo de las partículas ricas en TG, con una disminución plasmática de las concentraciones de VLDL y TG. En situaciones de hipertrigliceridemia la utilización de fibratos permite una disminución de cerca del 40% de los niveles de TG y un aumento del HDL-C en un 10-15%, mostrando escaso efecto en disminuir el LDL-C. Las concentraciones de LDL pequeñas y densas (patrón B) descienden, transformándose en partículas más grandes (patrón A), menos aterogénicas. Tienen diversos efectos secundarios, como son: la intolerancia digestiva, la potenciación del efecto de los anticoagulantes orales, la elevación de CPK y, en raras ocasiones, mialgias y miopatía. No están indicados en situaciones de insuficiencia

renal, debido a que su eliminación se produce a través de esa vía. Los fibratos se han utilizado en las hipertrigliceridemias III, IV o V. Las dosis habituales recomendadas son: bezafibrato (200 mg x 3)/día o 1 comprimido/día del compuesto retard (400 mg); fenofibrato (100 mg x 3)/día o 1 cápsula de 200 mg/día de fenofibrato micronizado; gemfibrozilo (600 mg x 2)/día o 900 mg con el desayuno. Se han descrito diferentes terapias combinadas de fibratos con estatinas, por ejemplo, la combinación de fenofibrato con pravastatina (Pravafenix®).

2. **Derivados del ácido nicotínico.** Son los agentes hipolipemiantes más antiguos y pertenecen al grupo de vitaminas del complejo B. Su mecanismo de acción tiene un efecto antiadrenérgico supresor de la lipólisis y dan lugar a una disminución de las VLDL y LDL (potentes inhibidores de la producción de la apo B-100), con elevación de las HDL. En algunos estudios se evidencia asimismo una reducción de la Lp(a). Como efectos secundarios se pueden producir crisis de sofoco, urticaria, intolerancia digestiva, hiperuricemia e hiperglicemia. Algunos de estos efectos secundarios (sofocos y enrojecimiento) disminuyen considerablemente cuando se combina la niacina con un inhibidor de prostaglandina D2 (Iaropiprant). Están indicados en situaciones de hipertrigliceridemia y niveles aislados bajos de HDL y están contraindicados en pacientes con úlcera gástrica y diabetes. Un meta-análisis muestra un beneficio de la niacina en la reducción de eventos cardiovasculares y aterosclerosis.

Recomendaciones farmacológicas según la entidad clínica

En las situaciones de hiperquilomicronemia está indicado el tratamiento dietético. Esta intervención puede ser suficiente para la normalización del perfil lipídico.

El tratamiento de la deficiencia en LPL es mediante una dieta baja en grasa con el uso de fibratos, ácidos grasos ω 3, niacina, estatinas o terapias de sensibilización a la insulina, dependiendo del grado de deficiencia en la actividad de la LPL. Recientemente, se proponen nuevas terapias para el tratamiento de la hipertrigliceridemia, que se describen en el siguiente apartado.

En las hipercolesterolemias y déficit de LH se emplearán las estatinas. En caso de no obtener los niveles de LDL-C deseados, el tratamiento se podrá complementar con los fibratos, derivados del ácido nicotínico o resinas quelantes de ácidos biliares (únicas recomendadas en la edad infantil). En la FH homocigota se debe plantear la necesidad de emplear la plasma-aféresis o LDL aféresis.

En la FCH la utilización de fibratos disminuye los niveles de TG y establece un patrón A en las LDL, pero no modifica los niveles de LDL-C, por lo que, en muchas ocasiones, se deberán emplear asociados a las estatinas. En algunos casos, es recomendable la elección de estas últimas como primer fármaco a emplear.

En la disbetalipoproteinemia, el empleo de fibratos puede normalizar el perfil lipídico, aunque también se recomienda la utilización de estatinas y derivados del ácido nicotínico.

En la dislipemia secundaria asociada al déficit de LCAT, es importante intervenir, en caso de nefropatía, mediante la administración de estatinas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kusters DM, Avis HJ, de Groot E, Wijburg FA, Kastelein JJ, Wiegman A, et al. Ten-year follow-up after initiation of statin therapy in children with familial hypercholesterolemia. *JAMA*. 2014; 312: 1055-7.
2. Gaddi A, Cicero AF, Odoio FO, Poli AA, Paoletti R. Practical guidelines for familial combined hyperlipidemia diagnosis: An up-date; Atherosclerosis and Metabolic Diseases Study Group. *Vasc Health Risk Manag*. 2007; 3: 877-86.
3. Wojciechowski AP, Farrall M, Cullen P, Wilson TM, Bayliss JD, Farren B, et al. Familial combined hyperlipidemia linked to the apolipoprotein AI-CIII-AIV gene cluster on chromosome 11q23-q24. *Nature*. 1991; 349: 161-4.
4. McCrindle BW. Familial hypercholesterolemia in children and adolescents. *Curr Opin Lipidol*. 2012; 23(6): 525-31.
5. Rader DJ, Cohen J, Hobbs HH. Monogenic hypercholesterolemia: new insights in pathogenesis and treatment. *J Clin Invest*. 2003; 111: 1795-803.
6. Südhof TC, Goldstein JL, Brown MS, Russell DW. The LDL receptor gene: A mosaic of exons shared with different proteins. *Science*. 1993; 228: 815-22.
7. Alan RT, Jan LB, Edward MR. Genetic Disorders affecting plasma high-density lipoproteins. En: Valle, Beaudet, Vogelstein, Kinzler, Antonarakis, Ballabio, editores. *The online metabolic and molecular bases of inherited disease*. New York: McGraw-Hill; 2009.
8. Bodzioch M, Orso E, Klucken J, Langmann T, Bottcher A, Diederich W, et al. The gene encoding ATP-binding cassette transporter 1 is mutated in Tangier disease. *Nat Genet*. 1999; 22: 347-51.
9. Brooks-Wilson A, Marcil M, Clee SM, Zhang LH, Roomp K, van Dam M, et al. Mutations in ABC1 in Tangier disease and familial high-density lipoprotein deficiency. *Nature Genet*. 1999; 22: 336-45.
10. Edmondson AC, Brown RJ, Kathiresan S, Cupples LA, Demissie S, Manning AK, et al. Loss-of-function variants in endothelial lipase are a cause of elevated HDL cholesterol in humans. *J Clin Invest*. 2009; 119: 1042-50.
11. Li S, Chen W, Srinivasan SR, Bond MG, Tang R, Urbina EM, et al. Childhood cardiovascular risk factors and carotid vascular changes in adulthood: the Bogalusa Heart Study. *JAMA*. 2003; 290: 2271-6.
12. Kusters DM, de Beaufort C, Widhalm K, Guardamagna O, Bratina N, Ose L, et al. Paediatric screening for hypercholesterolaemia in Europe. *Arch Dis Child*. 2012; 97(3): 272-6.
13. Ruiz-Canela M, Martínez-González MA. Olive oil in the primary prevention of cardiovascular disease. *Maturitas*. 2011; 68(3): 245-50.
14. Daniels SR, Greer FR, Committee on Nutrition. Lipid screening and cardiovascular health in childhood. *Pediatrics*. 2008; 122: 198-208.
15. Gidding SS, Dennison BA, Birch LL, Daniels SR, Gillman MW, Lichtenstein AH, et al. Dietary recommendations for children and adolescents: a guide for practitioners. *Pediatrics*. 2006; 117: 544.
16. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhalra N, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 2010; 376: 1670-81.
17. Kastelein JJ, Akdim F, Stroes ES, Zwinderman AH, Bots ML, Stalenhoef AF, et al. Simvastatin with or without ezetimibe in familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med*. 2008; 358: 1431-43.
18. Graaf A, Cuffie-Jackson C, Vissers MN, Trip MD, Gagné C, Shi G, et al. Efficacy and safety of coadministration of ezetimibe and simvastatin in adolescents with heterozygous familial hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol*. 2008; 52: 1421-9.

19. Van Craeyveld E, Jacobs F, Gordts SC, De Geest B. Gene therapy for familial hypercholesterolemia. *Curr Pharm Des.* 2011; 17(24): 2575-91.
20. Wiegman A, Gidding SS, Watts GF, Chapman MJ, Ginsberg HN, Cuchel M, et al. Familial hypercholesterolaemia in children and adolescents: gaining decades of life by optimizing detection and treatment. *Eur Heart J.* 2015; 36(36): 2425-37.
21. Berenson GS, Srinivasan SR, Bao W, Newman WP 3rd, Tracy RE, Wattigney WA. Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults. The Bogalusa Heart Study. *N Engl J Med.* 1998; 338: 1650-6.
22. Daniels SR. Pediatric guidelines for dyslipidemia. *J Clin Lipidol.* 2015; 9: S5-10.

Protocolos diagnósticos y tratamiento de enfermedades metabólicas hereditarias. Glucogenosis

José Manuel Moreno Villares¹, María del Carmen Díaz Fernández²,
 Monserrat Morales Conejo³

¹Servicio de Pediatría. Unidad de Nutrición Clínica. Hospital 12 de Octubre. Facultad de Medicina. Universidad Complutense. Madrid. ²Servicio de Hepatología. Hospital Infantil La Paz. Universidad Autónoma. Madrid. ³Servicio de Medicina Interna. Consulta de Enfermedades Minoritarias. CSUR Errores Congénitos del Metabolismo. Hospital 12 de Octubre. Facultad de Medicina. Universidad Complutense. Madrid

INTRODUCCIÓN

El glucógeno es la forma en la que las células animales almacenan la glucosa tras la ingesta para su utilización durante los periodos de ayuno. Está compuesto de polímeros largos de glucosa unidos por enlaces α 1-4, interrumpidos cada 4 a 10 residuos por ramificaciones α 1-6. Las glucogenosis, o enfermedades por acumulación del glucógeno (*Glycogen Storage Disease*, GSD), son un grupo de enfermedades hereditarias con una característica bioquímica común: una alteración del depósito de glucógeno en los tejidos afectados, en los que puede estar aumentado o tener una estructura anómala. Se producen cuando existe una deficiencia genética de la actividad de alguna de las enzimas relacionadas con la síntesis, la degradación o la regulación del glucógeno. Clásicamente se han denominado de acuerdo a la cronología en el reconocimiento del posible defecto enzimático (*Tabla 1*).

La incidencia global de todas las glucogenosis es aproximadamente un caso cada 20.000 a 25.000 recién nacidos vivos. Los tipos I, III y VI constituyen el 80% de las GSD hepáticas, mientras que la II, la V

y la VII son las musculares más frecuentes, aunque probablemente estén infra-diagnosticadas.

FISIOPATOLOGÍA. BASES DE LA ENFERMEDAD

El glucógeno almacenado sirve como proveedor de las necesidades de glucosa. Al ingerir hidratos de carbono se acumula, mientras que se libera cuando existen necesidades aumentadas o la disponibilidad en la dieta es baja. En el músculo, como en otros tejidos, el glucógeno se utiliza como combustible glucolítico de la propia célula, aunque, en este caso, acoplado a las necesidades de su función contráctil. Su papel es muy diferente en el hígado; la glucosa producida en la glucogenolisis y liberada al líquido extracelular ayuda a mantener la glucemia, principalmente durante el ayuno temprano, y será utilizada por todos los tejidos. De ahí que los dos tejidos más afectados sean aquellos en los que el metabolismo del glucógeno es más importante: el hígado y el músculo. En la mayoría de las GSD las manifestaciones clínicas

Correspondencia: Dr. José Manuel Moreno Villares. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario 12 de Octubre. Carretera de Andalucía km 5,400. 28041 Madrid.
 e-mail: Josemanuel.moreno@salud.madrid.org

TABLA 1. Clasificación de las glucogenosis.

Tipo	Déficit enzimático	Tejido afecto
Hígado		
0	Glucógeno-sintetasa	Hígado
Ia Von Gierke	Glucosa-6-fosfatasa	Hígado, riñón
Ib	Glucosa-6-fosfatasa traslocasa	Hígado, riñón, leucocitos
III, Cori, Forbes	Enzima desramificante	Hígado, músculo
IV, Anderson	Enzima ramificante	Hígado
VI, Hers	Fosforilasa hepática	Hígado
IX	Fosforilasa-b-quinasa	Hígado y/o músculo
Músculo		
Ob	Glucógeno-sintetasa muscular	Músculo
II, Pompe	Lisosomal. α -glucosidasa	Generalizada, en los lisosomas
IIb PseudoPompe, Danon	Proteína de membrana lisosomal 2	Corazón, músculo
V, McArdle	Miofosforilasa	Músculo
VII, Tauri	Fosfofructoquinasa y variantes	Músculo, glóbulos rojos
-	Fosfogliceratoquinasa	Músculo, glóbulos rojos, SNC
X	Fosfoglicerato mutasa	Músculo
XI	Láctico deshidrogenasa	Músculo
XII	Aldolasa A	Músculo
XIII	β -enolasa	Músculo
XIV	Fosfoglucomutasa 1	Músculo
XV	Glucogenina-1	Músculo
Lafora	No conocido	En todos los órganos

se consideran, esencialmente, expresión de la dificultad que existe en estos tejidos para movilizar sus depósitos de glucógeno. Así, si el hígado es el afectado, se produce hepatomegalia, hipoglucemia en el periodo de ayuno y un crecimiento disminuido. Cuando es el músculo, puede aparecer debilidad muscular, fatigabilidad precoz al ejercicio e incluso, en algunos tipos, dolor muscular y contracturas cuando el ejercicio es rápido e intenso. También existen otras GSD cuyas manifestaciones clínicas no están relacionadas con la existencia de un defecto en la degradación fosforolítica del glucógeno, como es el caso de la deficiencia de α -glucosidasa ácida y en la deficiencia de la enzima ramificante. En general, se pueden distinguir dos grupos de GSD atendiendo a la expresión clínica y a los hallazgos histopatológicos: hepáticas y musculares que describiremos de forma separada a continuación.

En todos los tejidos, la síntesis y degradación del glucógeno se produce por vías metabólicas dife-

rentes, en las que, en último término, dos enzimas: glucógeno-sintetasa y glucógeno-fosforilasa, actúan directamente en cada una de ellas. Ambas enzimas existen en dos formas interconvertibles, alternativamente activa e inactiva. La deficiencia de cualquiera de las enzimas que intervienen en esta regulación puede dar origen a acumulación de glucógeno⁽¹⁾ (Figura 1).

GLUCOGENOSIS HEPÁTICAS

Las GSD hepáticas comprenden la GSD I, las formas de presentación hepáticas de la III, IV, VI y IX, la GSD 0 y la deficiencia del transportador de glucosa 2 (GLUT 2). La forma de presentación de la I, III, VI y IX es similar durante el periodo de lactante, con hipoglucemia, marcada hepatomegalia y fallo de crecimiento. La I es la forma más grave puesto que no solo implica un problema en la glucogenolisis sino también en la neoglucogénesis⁽²⁾.

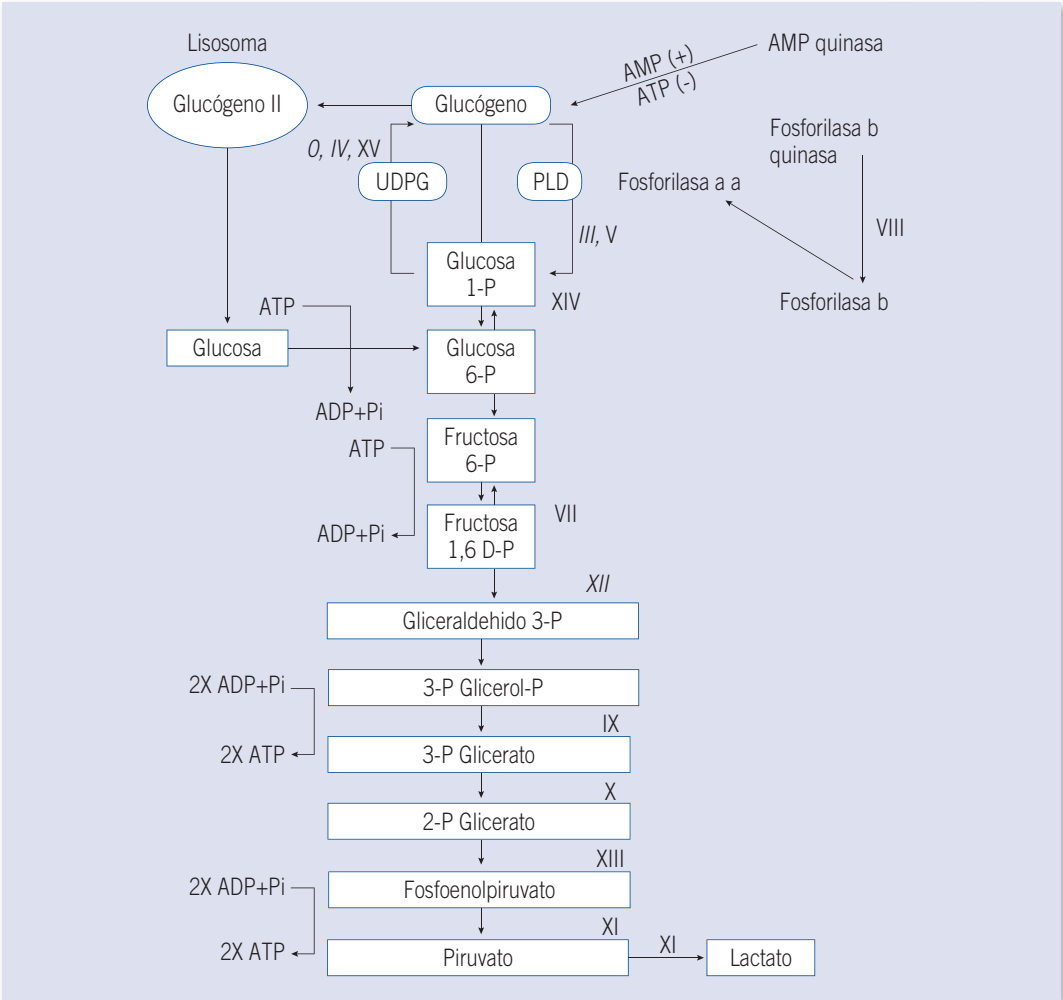


FIGURA 1. Metabolismo del glucógeno. En números romanos, la deficiencia enzimática. 0: glucógeno sintasa; I: glucógeno-6, fosfatasa; II: maltasa ácida; III: enzima desramificante; IV: enzima ramificante; V: miofosforilasa; VI: fosforilasa hepática; VII: fosfofructoquinasa; VIII: fosforilasa quinasa; IX: fosfoglicerato quinasa; X: fosfogliceratomutasa; XI: lactato deshidrogenasa; XII: aldolasa A; XIII: β-enolasa; XIV: fosfoglucomutasa; XV: glucogenina.

Abordaje diagnóstico en las glucogenosis hepáticas

El reconocimiento de la mayoría de las mutaciones para cada una de las GSD, así como la disponibilidad de las técnicas de diagnóstico molecular han modificado radicalmente el planteamiento diagnóstico, habiendo relegado las pruebas funcionales (fundamentalmente las sobrecargas de azúcares o el test de glucagón) y la cuantificación de la actividad enzimática en hígado (obtenido mediante biopsia

hepática) u otros tejidos, solo para los casos con diagnóstico incierto. Las técnicas de imagen (ecografía abdominal, TAC, resonancia magnética) están reservadas para el diagnóstico y seguimiento de las complicaciones.

En la *Tabla 2* se muestran los datos clínicos y los hallazgos de laboratorio en las glucogenosis hepáticas, que orientarán hacia un tipo u otro de glucogenosis hepática. En la página web de Orphanet pueden encontrarse los laboratorios de referen-

TABLA 2. Rasgos clínicos y datos de laboratorio de las principales glucogenosis hepáticas.

Deficiencia enzimática	Láctico	Úrico	Cetosis	Lípidos séricos	Respuesta a glucagón	Rasgos clínicos
Glucógeno sintasa GSD 0	↑*	↑	+	↑	↓	Hígado normal Debut neonatal Hipoglucemia de ayuno grave
G6PC GSD I	↑	↑	+	↑	↓	Hepatomegalia Debut neonatal Hipoglucemia de ayuno grave
Enzima desramificante GSD III	Normal o ↑	Normal	+	Normal o ↑	Normal 2 horas después de comer, pero ausente tras el ayuno	Hepatomegalia Debut en el periodo de lactante Hipoglucemia moderada Puede tener manifestaciones cardíacas o musculares
Fosforilasa hepática GSD VI	Normal	Normal	+	Normal o ↑	normal	Hepatomegalia Debut en la infancia Hipoglucemia moderada
Fosforilasa b quinasa GSD IX	Normal	Normal o ↑	+	Normal o ↑	Normal	Hepatomegalia Debut en la infancia Hipoglucemia moderada

*Posprandial.

cia para los estudios genéticos de cada uno de los tipos (<http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/index.php?lng=ES>).

Glucogenosis tipo I

Está causada por la deficiencia en la actividad de la glucosa-6-fosfatasa, G6Pasa, (GSD Ia) o de su transportador microsomal (GSD Ib) y ocasiona una acumulación de glucógeno en el hígado, el riñón y la mucosa intestinal. El 80% de los afectados tienen la tipo Ia y un 20% la Ib.

El diagnóstico se basa en la presencia de datos clínicos sugestivos (hipoglucemia y hepatomegalia en un recién nacido o en un lactante), aunque el diagnóstico diferencial de la hipoglucemia en esta edad es mucho más amplio, por lo que es clave obtener una muestra de sangre y orina en el momento de la hipoglucemia ("muestra crítica"), que permita descartar otras enfermedades metabólicas o endocrinológicas⁽³⁾. Los datos clínicos característicos incluyen: cara de muñeca, talla baja, abdomen distendido. Bioquímicamente presentan: hipoglucemia, hiperlipidemia, hiperlactacidemia e hiperuricemia. En la tipo Ib se asocia además neutropenia y un funcionamiento anómalo del neutrófilo,

que ocasiona infecciones bacterianas de repetición y úlceras mucosa orales e intestinales.

Típicamente se produce un aumento en la concentración de lactato a medida que desciende la glucemia, con solo un aumento leve de β -hidroxibutirato. La elevación del ácido úrico y del ácido láctico es sugestiva de GSD I, mientras que las transaminasas solo están discretamente aumentadas.

Los hallazgos clínicos y de laboratorio pueden sugerir el diagnóstico de GSD I (Tabla 3), que se confirmará con el diagnóstico molecular no invasivo⁽⁴⁾ (Tabla 4). Un test de estimulación con glucagón puede ocasionar un agravamiento de la acidosis láctica y no está indicada su realización para el diagnóstico de GSD tipo I. La biopsia hepática, en la actualidad, tampoco es necesaria para el diagnóstico. Si se realiza, se encontrará balonización de los hepatocitos por acumulación de glucógeno y grasa, distribuido de forma uniforme. La actividad enzimática de la G6Pasa es inferior al 10% de la normalidad (cifras normales $3,5 \pm 0,8 \mu\text{mol}/\text{min}/\text{g}$).

Glucogenosis tipo III

Causada por la disminución o ausencia de la actividad de la enzima desramificante (amilo-

TABLA 3. Recomendaciones para el diagnóstico de glucogenosis tipo I.

- La hipoglucemia, acidosis láctica, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia e hiperuricemia sugieren GSD tipo I
- La presencia además de neutropenia sugiere GSD Ib, aunque las cifras de neutrófilos pueden ser normales los primeros años de vida
- El diagnóstico se confirmará con la secuenciación completa de los genes *G6PC* (GSD Ia) y *SLC37A4* (GSD Ib). Un alternativa inicial, más barata, es la búsqueda de las mutaciones más comunes de acuerdo a la frecuencia de las mismas en el país o según el origen racial
- Si se realiza biopsia hepática, los hallazgos típicos son balonización de los hepatocitos por glucógeno y grasa, sin fibrosis. Puede realizarse la cuantificación de la actividad enzimática de G6PC en una muestra de hígado congelada, pero no nos servirá para el diagnóstico de GSD Ib
- Un análisis dirigido a las mutaciones conocidas puede ser útil para el diagnóstico prenatal y el estudio de portadores

1,6-glucosidasa). Los síntomas clínicos atribuibles a la alteración en la degradación del glucógeno y a su acumulación correspondiente incluyen disfunción hepática (hipoglucemia, hepatomegalia y cirrosis), miopatía en grado variable, miocardiopatía y retraso del crecimiento. En los hallazgos de laboratorio destacan: aumento importante de transaminasas, hipoglucemia, hiperlipidemia y cetosis. Si hay afectación muscular, puede haber aumento en los niveles de CPK. La variante IIIa tiene afectación muscular y hepática mientras que la IIIb solo hepática. La clínica es similar a la GSD I, pero más leve y la tendencia es hacia una mejoría de los síntomas hepáticos alrededor de la pubertad. Además, en la GSD III no hay elevación de ácido láctico ni hiperuricemia, mientras que suelen tener transaminasas elevadas alrededor de x 10 los valores normales. El ayuno desencadena hipoglucemia con cetosis en GSD III. La afectación muscular o cardiaca, cuando está presente, se diferencia tanto en la intensidad como en los grupos musculares afectados de la que ocurre en glucogenosis musculares y en otras enfermedades neuromusculares.

La administración de glucagón 2 horas después de una comida rica en hidratos de carbono produce

TABLA 4. Mutaciones más comunes en GSD tipo I.

GSD Ia (gen <i>G6PG</i>) 86 mut descritas	GSD Ib (gen <i>SLC37A4</i>) 82 mut descritas
c.247C>T	c.352T>G
c.248G>A	c.1015G>T
c.378_379dupTA	c.1042_1043delCT
c.648G>T	
c.1039C>T	

un aumento en la glucemia, que no ocurre si se realiza tras un ayuno prolongado. En la biopsia hepática la concentración de glucógeno es muy elevada (entre el 15 y el 21% en comparación con el 6% del hígado normal). En el músculo también está elevada (6% en los pacientes frente a 1,5% en los controles). Además se trata de un glucógeno que tiene una estructura anómala. El diagnóstico se basa actualmente en el estudio enzimático en leucocitos, glóbulos rojos y/o fibroblastos, combinado con el estudio de análisis de mutaciones. Destaca el hecho de que no hay ninguna predominante como ocurre en otras enfermedades metabólicas hereditarias. En el tipo IIIa y en pacientes caucásicos y afroamericanos las más frecuentes son: R864X, 3964delT, IVS32-12A>G y R1228X. En los pacientes con el subtipo III b, se ha demostrado su asociación exclusiva con dos mutaciones en el exón 3: 17delAG y Q6X. Cuando no es posible, mediante la demostración de la deficiencia en hígado o músculo⁽⁵⁾. Los amniocitos y las células de las vellosidades coriales expresan actividad de la enzima desramificante, pero a niveles muy bajos. La determinación enzimática prenatal se ha realizado pero es técnicamente difícil, lo que hace muy difícil el diagnóstico prenatal.

Glucogenosis IV por deficiencia de la enzima ramificante

Sin la enzima ramificante el glucógeno no puede arborizarse y el resultado es un glucógeno anormal parecido a la amilopectina (poliglucosán), que se acumula en los tejidos produciendo daño celular.

En la forma de presentación hepática clásica el comienzo de los síntomas suele ocurrir entre los 3 y los 15 meses. Los síntomas más frecuentes suelen ser fallo de medro, hepatomegalia, distensión abdominal y otros síntomas digestivos. Al progresar la enfermedad son evidentes signos y síntomas de hepatopatía crónica (cirrosis).

En la forma hepática clásica, la hipoglucemia es infrecuente. El lactato y piruvato son normales. Las transaminasas están moderadamente elevadas. El diagnóstico se sospecha con los datos clínicos de presentación y el hallazgo de una acumulación de glucógeno anómalo en hígado o músculo. Se confirma demostrando la deficiencia de la enzima en hígado, músculo o fibroblastos de la piel, y/o con la identificación de las mutaciones en el gen de la enzima ramificante, que es ahora el método diagnóstico de elección.

Deficiencia de glucógeno fosforilasa hepática, glucogenosis tipo VI

El diagnóstico se basa en los hallazgos clínicos (hepatomegalia, hipocrecimiento, hipoglucemia cetósica tras el ayuno nocturno o hipoglucemia leve tras ayuno prolongado). Su forma de presentación es bastante similar a la GSD I, pero más leve, y con tendencia a mejorar con la edad⁽⁶⁾. Existe riesgo de desarrollar adenomas hepáticos.

Actualmente el diagnóstico de confirmación se realiza con el análisis mutacional del gen *PYGL*. La determinación de la actividad enzimática en eritrocitos, leucocitos o en hepatocitos es posible, pero los falsos negativos son frecuentes. Es posible hacer el diagnóstico prenatal con el análisis mutacional.

Déficit de glucógeno-fosforilasa quinasa, glucogenosis tipo IX

Es la glucogenosis más frecuente. De acuerdo con el modo de herencia y la forma de presentación clínica se definen en dos grandes grupos y varios subgrupos: deficiencia de PhK hepática y déficit de PhK muscular. De todas ellas la más frecuente es la glucogenosis ligada a X (GSD IXa), con ausencia de la actividad enzimática en hígado pero con actividad normal en músculo.

La clínica, habitualmente más leve que en otras glucogenosis, suele ser hepatomegalia, distensión abdominal y retraso del desarrollo, manifestándose en el periodo de lactante o en la infancia.

Tras el ayuno nocturno la curva de glucagón se caracteriza por aumento de la glucemia sin aumento del lactato. Esta curva no diferencia entre el déficit de fosforilasa-quinasa y el de fosforilasa. El diagnóstico exacto exige la determinación de las actividades enzimáticas en diferentes muestras de tejido y células hemáticas. El diagnóstico de la glucogenosis

hepática por deficiencia de la actividad glucógeno fosforilasa solo se puede realizar en una biopsia de hígado, ya que es una isozima que solo se expresa en este tejido. La actividad glucógeno fosforilasa en el hígado puede estar disminuida, tanto en la deficiencia primaria de esta enzima o como consecuencia del déficit de la glucógeno fosforilasa quinasa. Por lo tanto, para poder llegar al diagnóstico fiable de uno u otro déficit habrá que medir ambas enzimas.

Existe un gran número de mutaciones, al ser una enzima formada por cuatro subunidades (α , β , γ , δ), codificada por diferentes genes en distintos cromosomas. Como la presentación es parecida a la GSD VI si el paciente es una niña hemos de hacer el análisis genético para la GSD VI y en caso de varones comenzar por la búsqueda del gen de la GSD IX.

Deficiencia de glucógeno sintetasa o glucogenosis 0a

Esta causada por la deficiencia de la isoforma hepática de la glucógeno sintetasa. No es típicamente una enfermedad por depósito de glucógeno, sino todo lo contrario: una disminución de la síntesis de glucógeno. Es la única de las GSD hepáticas que no presenta hepatomegalia.

Todos los pacientes <5 años presentan hipoglucemia en ayunas con cetosis. La demostración de mutaciones patogénicas en material para DNA de otros muestras (sangre o saliva) pueden confirmar el diagnóstico sin necesidad de biopsia hepática.

Tratamiento

El tratamiento de estas enfermedades es preferiblemente multidisciplinar, dirigido por el médico experto en metabólicas en colaboración con un dietista-nutricionista⁽⁷⁾.

En todas las glucogenosis hepáticas con hipoglucemia el tratamiento se basa en medidas dietéticas encaminadas a evitar la hipoglucemia y sus consecuencias. Tomamos como modelo la GSD I, por ser aquella en la que las hipoglucemias son más graves. Se recomienda la realización de comidas frecuentes ricas en hidratos de carbono durante el día junto a una infusión nocturna de glucosa a través de una sonda nasogástrica o de gastrostomía. A partir del año de edad se pueden suplementar las tomas con almidón crudo de maíz (1-2 g/kg/toma) para espaciar el intervalo entre las mismas e incluso poder prescindir de la infusión continua nocturna

TABLA 5. Manejo nutricional de pacientes con glucogenosis hepáticas, en especial tipo I.

Edad	Tomas durante el día	N. enteral	Glucosa (mg/kg/minuto)	Almidón de maíz (g/kg/toma)
0-8 m	Leche sin sacarosa + arroz cada 2-3 h	Posible	7-9	No
8-12 m	Similar al anterior. Pan	12 horas	7	No
1-3 a	3 comidas 2 entretomas	12 horas	7	1,5-2,5
3-6 a	3 comidas 2 entretomas	12 horas	6-7	1,75-2,5
6-14 a	3 comidas 1-2 entretomas	10 horas	5-6	1,75-2,5
>14 a	3 comidas 1-2 snacks	8 horas	5	1,5

(Tabla 5). La administración de almidón crudo de maíz parece ser más eficaz que la nutrición enteral nocturna en prevenir la hipoglucemia nocturna⁽⁸⁾. Recientemente se dispone de una forma de almidón de maíz rico en amilopectina, que permite el mantenimiento de la glucemia durante periodos más prolongados (hasta 6 horas). Se recomienda realizar una dieta normocalórica, normoproteica y baja en lactosa, sacarosa, fructosa y sorbitol, azúcares que no contribuyen en estos pacientes a la producción de glucosa sino de lactato, por el bloqueo de la ruta neoglucogénica propio de este trastorno⁽⁹⁾.

Las glucogenosis I, III y IV pueden asociarse a enfermedad grave en el hígado. La insuficiencia hepática y el desarrollo de carcinoma hepatocelular hacen de estos pacientes potenciales candidatos para un trasplante de hígado. Las indicaciones de trasplante en la glucogenosis I son:

- Desajuste metabólico difícil de controlar.
- Adenomas hepáticos múltiples y/o riesgo de malignización.
- Hepatocarcinoma.
- Cirrosis progresiva con signos de insuficiencia hepática.

Con el trasplante pueden corregirse las alteraciones metabólicas y en algunos pacientes se consigue una mejoría de la curva de crecimiento. Sin embargo, no se evita la progresión de la enfermedad renal ni la desaparición de las manifestaciones extrahepáticas. La neutropenia en la tipo Ib persiste, precisando tratamiento con factor estimulante de colonias. El trasplante es excepcional en glucoge-

nosis III. La indicación más frecuente de trasplante es la glucogenosis IV, cuando presentan una cirrosis o un fallo hepático.

Seguimiento

GSD I (Tabla 6)

Las complicaciones a largo plazo son frecuentes, más graves cuanto más tardío es el diagnóstico. Destacan el desarrollo de adenomas hepáticos, alguno de los cuales puede evolucionar a hepatocarcinoma. Las indicaciones para el trasplante hepático son: lesiones multifocales que aumentan de tamaño y no disminuyen pese al mejor control metabólico y siempre que no existan lesiones metastásicas. Presentan riesgo elevado de osteoporosis y fracturas. Si no existe un buen control metabólico, se produce daño renal (disfunción glomerular) que puede progresar a insuficiencia renal y precisar trasplante. Existe un riesgo aumentado de sangrado por la disfunción plaquetaria. En la tipo Ib además de las complicaciones citadas, tienen riesgo de infecciones bacterianas de repetición, úlceras bucales y desarrollo de una enterocolitis tipo Crohn.

GSD III

El seguimiento debe implicar además del especialista en enfermedades metabólicas, un cardiólogo, un especialista en enfermedades neuromusculares, además del dietista, al genetista y al rehabilitador. En la Tabla 7 se señalan los aspectos claves del seguimiento.

TABLA 6. Seguimiento y tratamiento de las complicaciones en GSD tipo I.

Complicación	Seguimiento y tratamiento
Adenoma hepatocelular; hepatocarcinoma	Ecografía cada 12-24 meses o TAC o resonancia para descartar malignización Trasplante hepático si transformación maligna
Afectación renal; disfunción tubular renal que progresa a daño glomerular e insuficiencia renal	Seguimiento de la función renal, con pruebas de imagen Uso de inhibidores del enzima de conversión de angiotensina o bloqueantes del receptor de angiotensina, si microalbuminuria
Aspectos hematológicos	Evaluación de la anemia. Si se documenta, suplementos de hierro Factores estimulantes de colonias en GSD Ib
Aspectos cardiovasculares	Monitorizar la tensión arterial Mantener niveles de lípidos séricos en rango normal Descartar hipertensión pulmonar
Otros aspectos	Actividad física regular Tratamiento precoz de la hipoglucemia en los procesos intercurrentes Tratamiento de la osteoporosis

TABLA 7. Seguimiento y tratamiento de las complicaciones en GSD tipo III.

Complicación	Seguimiento y tratamiento
Cardiológicas; hipertrofia ventricular y miocardiopatía (en la tipo IIIa)	Ecocardiografía y ECG de rutina cada 12-24 meses
Nutrición	Evitar el ayuno. Tomas frecuentes. Uso de almidón crudo de maíz. Ocasionalmente nutrición enteral nocturna En niños mayores y adolescentes, dieta hiperproteica (25% del aporte calórico total)
Hepáticas: tendencia a la mejoría con la edad. Se han comunicado pacientes con cirrosis y, muy excepcionalmente, adenomas hepáticos	Pruebas de imagen 12-24 meses Excepcionalmente trasplante hepático
Complicaciones musculares: generalmente en pacientes adultos	Rehabilitación y fisioterapia

GSD VI y IX

La mayoría de pacientes mejoran con la edad, Para aquellos con episodios de hipoglucemia, mantener tomas de almidón de maíz nocturno. Es recomendable hacer una ecografía hepática periódicamente (cada 1-2 años), así como medición de la densidad mineral ósea.

GLUCOGENOSIS MUSCULARES

Existen dos presentaciones típicas de las gluco-genosis musculares: dolor muscular relacionado con el ejercicio, generalmente recurrente y reversible, pero que en ocasiones puede ocasionar rabdomio-

lisis con mioglobulinuria y debilidad muscular más o menos progresiva (*Figura 2, Tabla 8*)⁽¹⁰⁾.

Glucogenosis con calambres musculares y mioglobulinuria

La clínica general consiste en mialgia como síntoma principal, que puede progresar a rabdomiolisis cuando se produce la ruptura del sarcolema. Esta se acompaña de debilidad, tensión muscular, edemas y orinas coloreadas. Desde el punto de vista analítico presenta mioglobulinuria (>1.000 µg/ml), elevación de la CK (>1.000 UI/L). El pico de mioglobulinuria aparece en las primeras 24 horas, mientras que el de la CK ocurre entre las 24-72 horas del comienzo del dolor muscular. La rabdomiolisis puede llegar a oca-

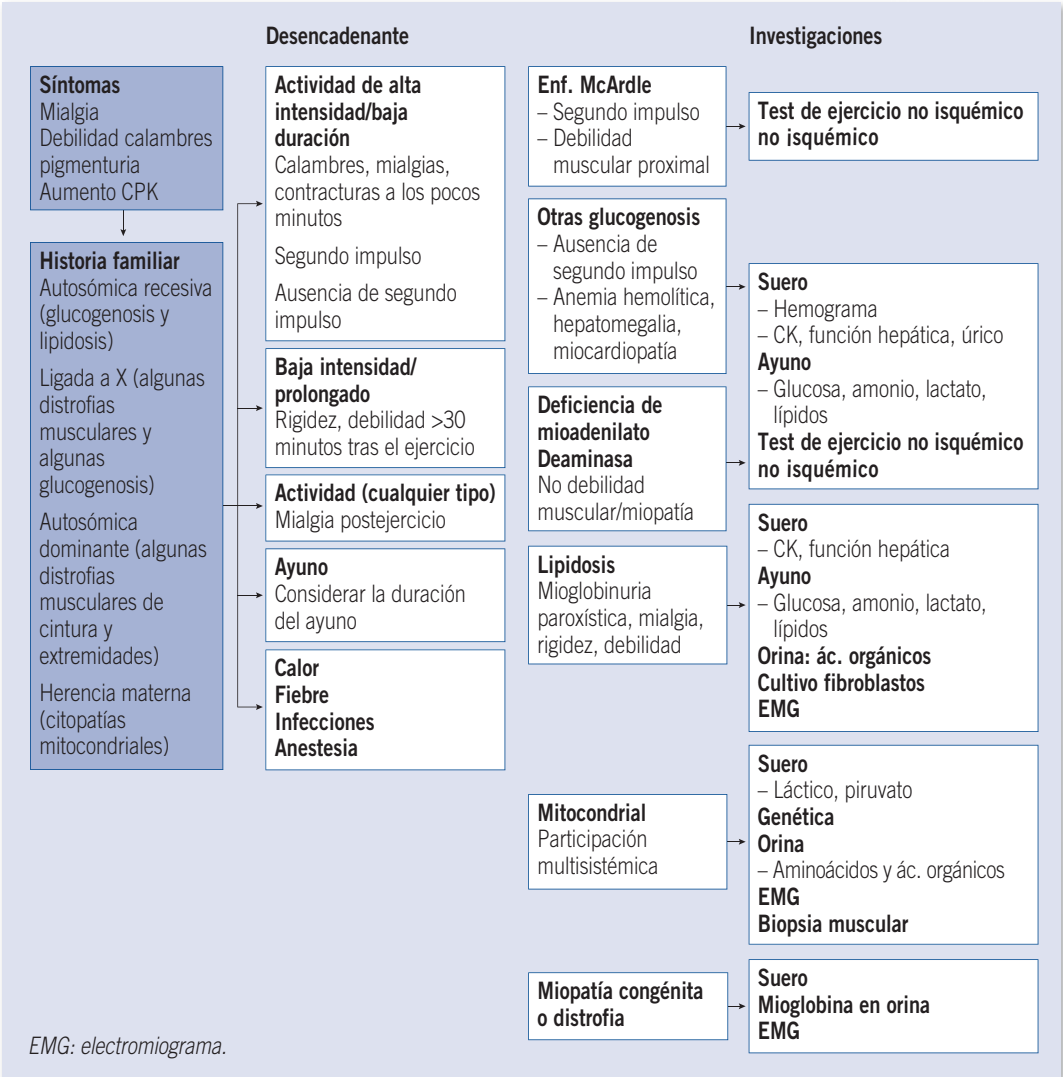


FIGURA 2. Enfoque diagnóstico de los dolores musculares recurrentes, los calambres y la debilidad muscular.

sionar fracaso renal agudo. Existe un gran número de causas de rdbdomiolisis, algunas relacionadas con otros EIM, y otras no (trauma, ejercicio intenso, etc.).⁽¹¹⁾ El enfoque diagnóstico de los dolores musculares recurrentes, los calambres y la debilidad muscular se muestran en la *figura 2*.

En general, síntomas como la fatiga precoz o el dolor muscular con el ejercicio se ponen de manifiesto a los pocos instantes de haber realizado una actividad física intensa, como resultado de una

glucolisis anaerobia ineficaz y la consiguiente falta de energía.

La mayoría de estos defectos enzimáticos se heredan con patrón autosómico recesivo, excepto las deficiencias de fosforilasa b quinasa y la fosfoglicerato quinasa, que son recesivas ligadas a X.

La GSD V, enfermedad de McArdle, es una de las glucogenosis más frecuentes. Es el resultado de mutaciones en el gen *PYGM* que ocasiona una falta de la función miofosforilasa. El rasgo característico

TABLA 8. Signos, síntomas y datos de laboratorio de las glucogenosis musculares.

Deficiencia enzimática	CPK	Mioglobinuria	Glucógeno en músculo	Datos clínicos
Glucosa sintasa muscular	N	-	Reducido	Miocardopatía, debilidad
Maltasa ácida lisosomal	↑	No	↑ Glucógeno lisosomal	Hipotonía, miocardopatía, debilidad
Enzima desramificante	↑	No	Aumentado	Debilidad progresiva, miocardopatía
Enzima ramificante	N	No	Poliglucosan	Edad variable. Afectación hepática. Miocardopatía
Fosforilasa muscular	↑	+	↑	Dolor muscular, debilidad
Fosfofructoquinasa	↑	+	↑	Intolerancia al ejercicio
Fosfoglicerato quinasa	↑	+	↑	Intolerancia al ejercicio; hemólisis, afectación neurológica
Fosforilasa quinasa	↑	No	↑	Intolerancia al ejercicio
Fosfoglicerato mutasa	↑	+	↑	Intolerancia al ejercicio; hemólisis, afectación neurológica
Láctico deshidrogenasa A	↑	+	↑	Intolerancia al ejercicio
Aldolasa A	↑	+	↑	Miopatía, hemólisis
Beta-enolasa	↑	+	N o ↑	Intolerancia al ejercicio
Fosfoglucomutasa 1	↑	+	N o ↑	Intolerancia al ejercicio, miocardopatía dilatada
Glicogenina 1	N	No	Poliglucosan	Miocardopatía, debilidad muscular

es el del segundo “impulso” (*second wind*): una disminución o el cese de la actividad al comienzo de los síntomas permite la desaparición de estos y reanudar la actividad después de 6-10 minutos, sin reaparecer la clínica. La razón es la movilización de glucosa extramuscular y el aporte de ácidos grasos al músculo para la producción de ATP.

El diagnóstico de sospecha se basa en la prueba del ejercicio no isquémico bajo isquemia en el antebrazo. Es una prueba con alta sensibilidad y especificidad, de escasa agresividad y bajo coste que consiste en medir las concentraciones de lactato y amonio, basal y tras dos minutos de ejercicio (30 contracciones de la mano) mientras se genera isquemia en el antebrazo mediante compresión con un manguito. Los pacientes afectados presentan una respuesta plana sin ascenso de estos valores como se ve en la población sana. También se ha indicado la posibilidad de realizar esta prueba diagnóstica en ausencia de isquemia (determinación de lactato y amonio basal y tras dos minutos de ejercicio que consiste en 30 contracciones de la mano en ese

periodo) o se puede hacer uso de la bicicleta ergonómica mediante la que se constata un descenso en la frecuencia cardiaca entre los 7 y los 15 minutos del inicio de la prueba (reflejo del fenómeno del segundo impulso). La biopsia muscular muestra depósitos subsarcolemas de glucógeno que desaparecen con la exposición a diástasa. Podemos determinar la cantidad de miofosforilasa mediante técnicas específicas (aunque la prueba no es valorable si la biopsia se realiza muy poco tiempo después de un episodio de rhabdomiólisis). La prueba definitiva es la determinación de la actividad enzimática en músculo, pero puede no ser necesaria si se constata la presencia de alguna de las mutaciones conocidas en el gen de la miofosforilasa (PYGM).

En las otras glucogenosis no existe el fenómeno del “segundo impulso”, además de otros rasgos clínicos y bioquímicos⁽¹²⁾.

El tratamiento se basa en preservar al músculo, por ejemplo, realizando calentamiento progresivo en la enfermedad de McArdle para ocasionar el fenómeno del “segundo impulso”. El monohidrato de

creatina o la ingesta de sacarosa antes del ejercicio se han mostrado útiles en algunos estudios, aunque su eficacia no ha sido probada con certeza⁽¹³⁾.

Glucogenosis con debilidad progresiva

Glucogenosis tipo II o déficit de maltasa ácida, déficit de α -glucosidasa ácida lisosomal (enfermedad de Pompe)

A diferencia de las enfermedades descritas en este capítulo hasta ahora, la GSD tipo II es una enfermedad de depósito lisosomal, causada por una deficiencia de una enzima lisosomal, la α -glucosidasa ácida o maltasa⁽¹⁴⁾.

Desde la aprobación del tratamiento sustitutivo con α -glucosidasa ácida humana recombinante el pronóstico de la enfermedad ha cambiado.

La enfermedad de Pompe se presenta con un espectro de manifestaciones que pueden aparecer a cualquier edad. En general, cuanto más tardío es el inicio, mayor es la afectación muscular, mínima o ausente la cardíaca y más lenta la evolución.

En el lado más grave del espectro se encuentra la forma infantil clásica, que debuta en los primeros meses de vida (edad media al debut entre 1,6 y 2 meses). Los síntomas iniciales son dificultades para la alimentación, fallo de medro, infecciones respiratorias, hipotonía y escasos movimientos. Existe afectación cardíaca que en la ecocardiografía se manifiesta como cardiomiopatía hipertrófica con engrosamiento de las paredes ventriculares y del tabique que puede llegar a producir obstrucción del tracto de salida y un fallo cardíaco. El electrocardiograma muestra elevados voltajes, alteraciones de la repolarización y un intervalo PR corto. También presentan retraso en el desarrollo motor.

En la exploración física destaca la profunda hipotonía, macroglosia y una discreta hepatomegalia. Puede haber también un déficit auditivo. La muerte se produce de forma precoz, generalmente por fracaso cardiorrespiratorio o por una neumonía aspirativa. La supervivencia por encima del año de edad es excepcional. En los pacientes con formas menos graves, la aparición de los síntomas puede variar desde la infancia a la edad adulta sin poder hacer una distinción clara de subgrupos aunque clásicamente se hable de una forma infantil no clásica o variante muscular, una forma infanto-juvenil y una forma del adulto. En todas ellas predomina

la debilidad muscular progresiva y la aparición de insuficiencia respiratoria secundaria, que suele ser la principal casusa de morbi-mortalidad.

En la forma infantil grave los hallazgos del ECG y de la ecocardiografía son altamente sugestivos, no siéndolo tanto en las formas tardías. Casi todos los pacientes presentan aumento en la creatin-quinasa sérica y un electromiograma característico. La biopsia muscular muestra una miopatía vacuolar grave con acumulación de glucógeno lisosomal y libre.

El diagnóstico de confirmación debe realizarse determinando la actividad enzimática en tejidos que contengan lisosomas. Todos los pacientes tienen una deficiencia enzimática.

La sensibilidad y especificidad de la prueba van a depender del tipo de tejido que se analice y de las condiciones de la prueba. Habitualmente se realiza en cultivo de fibroblastos de piel. Los lactantes con la forma grave tienen <1% de actividad enzimática residual; en las demás formas la actividad es superior pero nunca sobrepasa el 30%. El diagnóstico puede realizarse también en tejido muscular. Se han desarrollado métodos de determinación de la actividad en muestra de sangre seca que pueden servir para el despistaje precoz neonatal o de las formas tardías. El diagnóstico prenatal puede hacerse midiendo la actividad enzimática en vellosidades coriales o en amniocitos. En la identificación de las mutaciones más comunes que causan la forma infantil grave posibilitan el diagnóstico prenatal mediante análisis mutacional.

El tratamiento es el empleo de α -glucosidasa humana recombinante, además de las medidas de soporte. La administración de la enzima (20 mg/kg cada 2 semanas) consigue la mejoría de la función cardíaca y respiratoria, disminuir la necesidad de soporte ventilatorio y mejora la supervivencia, aunque en algunos casos sigue siendo limitada. Puede emplearse también en los casos de debut más tardío.

RECURSOS WEB

1. <http://www.hon.ch/HONselect/RareDiseases>
Página con información general para pacientes o para profesionales de la salud, sobre distintas enfermedades, incluidos errores del metabolismo.

2. <http://www.agsd.org.uk>
Página web de la Asociación de enfermos de glucogenosis en Reino Unido.
 3. www.curegsd.org
Página web de la Asociación de Enfermos de Glucogenosis Norteamericana.
 4. <http://www.omim.org/>
Catálogo online de enfermedades genéticas y de los genes humanos.
 5. www.glucogenosis.org
Página de la Asociación Española de Enfermos con Glucogenosis. Información detallada para pacientes y profesionales.
 6. <http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/index.php?lng=ES>
Página web de Orphanet donde se pueden encontrar los laboratorios de referencia (nacionales e internacionales) para estudios específicos, incluyendo estudios moleculares.
 7. <https://ufhealth.org/glycogen-storage-disease-program>
Página web de la Universidad de Florida, donde pueden encontrarse los últimos avances en diagnóstico y tratamiento de la mayoría de glucogenosis.
5. Kishnani PS, Austin SL, Arn P, Bali DS, Boney A, Case LE, et al. Glycogen storage disease type III diagnosis and management guidelines. *Genet Med.* 2010; 12(7): 446-63.
 6. Roscher A, Patel J, Hewson S, Nagy L, Feigenbaum A, Kronick J, et al. The natural history of glycogen storage disease types VI and IX: Long-term outcome from the largest metabolic center in Canada. *Mol Genet Metab.* 2014; 113(3): 171-6.
 7. Rake JP, Visser G, Labrune P, Leonard JV, Ullrich K, Smit GP. Glycogen storage disease type I: diagnosis, management, clinical course and outcome. Results of the European Study on Glycogen Storage Disease Type I (ESGSD I). *Eur J Pediatr.* 2002; 161 Suppl 1: S20-34.
 8. Shah KK, O'Dell SD. Effect of dietary interventions in the maintenance of normoglycemia in glycogen storage disease type 1a: a systematic review and meta-analysis. *J Hum Nutr Diet.* 2013; 26: 329-39.
 9. Bhattacharya K. Dietary dilemmas in the management of glycogen storage disease type I. *J Inher Metab Dis.* 2011; 34: 621-9.
 10. Oldfors A, DiMauro S. New insights in the field of muscle glycogenosis. *Curr Opin Neurol.* 2013; 26: 544-53.
 11. Chan EK, Kornberg AJ, Ryan MM. A diagnostic approach to recurrent myalgia and rhabdomyolysis in children. *Arch Dis Child.* 2015; 100: 793-7.

BIBLIOGRAFÍA

1. Roach PJ, Depaoli-Roach AA, Hurley TD, Tagliabracci VS. Glycogen and its metabolism: some new developments and old themes. *Biochem J.* 2012; 441(3): 763-87.
2. Moreno JM, Oliveros L. Enfermedades por almacenamiento de glucógeno y trastornos relacionados. En: Sanjurjo P, Baldellou A, editores. *Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias.* Madrid: Ergon; 2014. p. 397-418.
3. Chou JY, Jun HS, Mansfield BC. Type I glycogen storage diseases: disorders of the glucose-6-phosphatase/glucose-6-phosphate transporter complexes. *J Inher Metab Dis.* 2015; 38: 511-9.
4. Kishnani PS, Austin SL, Abdenur JE, Arn P, Bali DS, Boney A, et al.; American College of Medical Genetics and Genomics. Diagnosis and management of glycogen storage disease type I: a practice guideline of the American College of Medical Genetics and Genomics. *Genet Med.* 2014; 16(11): e1.
5. Kishnani PS, Austin SL, Arn P, Bali DS, Boney A, Case LE, et al. Glycogen storage disease type III diagnosis and management guidelines. *Genet Med.* 2010; 12(7): 446-63.
6. Roscher A, Patel J, Hewson S, Nagy L, Feigenbaum A, Kronick J, et al. The natural history of glycogen storage disease types VI and IX: Long-term outcome from the largest metabolic center in Canada. *Mol Genet Metab.* 2014; 113(3): 171-6.
7. Rake JP, Visser G, Labrune P, Leonard JV, Ullrich K, Smit GP. Glycogen storage disease type I: diagnosis, management, clinical course and outcome. Results of the European Study on Glycogen Storage Disease Type I (ESGSD I). *Eur J Pediatr.* 2002; 161 Suppl 1: S20-34.
8. Shah KK, O'Dell SD. Effect of dietary interventions in the maintenance of normoglycemia in glycogen storage disease type 1a: a systematic review and meta-analysis. *J Hum Nutr Diet.* 2013; 26: 329-39.
9. Bhattacharya K. Dietary dilemmas in the management of glycogen storage disease type I. *J Inher Metab Dis.* 2011; 34: 621-9.
10. Oldfors A, DiMauro S. New insights in the field of muscle glycogenosis. *Curr Opin Neurol.* 2013; 26: 544-53.
11. Chan EK, Kornberg AJ, Ryan MM. A diagnostic approach to recurrent myalgia and rhabdomyolysis in children. *Arch Dis Child.* 2015; 100: 793-7.
12. DiMauro S, Lamperti C. Muscle glycogenosis. *Muscle Nerve.* 2001; 24: 984-99.
13. Quinlivan R, Martinuzzi A, Schoser B. Pharmacological and nutritional treatment for McArdle disease (Glycogen Storage Disease type V). *Cochrane Database Syst Rev.* 2014; (11): CD003458.
14. Kishnani PS, Corzo D, Nicolino M, Byrne B, Mandel H, Hwu WL, et al. Recombinant human acid alpha-glucosidase: major clinical benefits in infantile-onset Pompe disease. *Neurology.* 2007; 68: 99-109.
15. Kishnani P, Beckermeyer AA, Mendelsohn NJ. The new era of Pompe disease: advances in the detection, understanding of the phenotypic spectrum, pathophysiology, and management. *Am J Med Genet.* 2012; 160C: 22-9.

Protocolo de homocistinuria

M.L. Couce¹, S. Balcells², P. Sánchez-Pintos¹, L. Aldámiz-Echevarría³,
M. del Toro⁴, D. Grinberg²

¹Servicio de Neonatología. Unidad de Diagnóstico y Tratamiento de Enfermedades Metabólicas Congénitas. Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela.

²Departamento de Genética, Universidad de Barcelona. ³Unidad de Enfermedades Metabólicas Hereditarias. Hospital Universitario de Cruces. Vizcaya.

⁴Servicio de Neuropediatría y Unidad de Enfermedades Metabólicas. Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona

INTRODUCCIÓN

Se conoce con el nombre de homocistinurias al conjunto de errores congénitos del metabolismo de la homocisteína, caracterizados bioquímicamente por una elevada concentración de homocisteína en plasma y orina, como consecuencia de la acumulación de este aminoácido en tejidos. Esta acumulación se produce a causa del defecto de actividad de alguna de las enzimas implicadas en el metabolismo de la homocisteína.

METABOLISMO DE LA HOMOCISTEÍNA

La homocisteína es un aminoácido azufrado, no esencial, no proteinógeno, que se origina a partir de la metionina, aminoácido esencial que proviene de las proteínas. La homocisteína se halla en una encrucijada de vías metabólicas: la de la **trans-sulfuración y la de la remetilación** (Figura 1).

Por la vía de la trans-sulfuración, la homocisteína se transforma en cistationina mediante la **cistationina β -sintetasa**, con ayuda del cofactor piridoxal-fosfato. La cistationina se transforma en cisteína, precursora del glutatión y la taurina, compuestos de gran importancia metabólica como antioxidante (glutatión) y neurotransmisor (taurina). La

cisteína es finalmente catabolizada eliminándose por la orina en forma de sulfato.

La homocisteína se puede también remetilarse transformándose en metionina por dos vías. La reacción de remetilación más importante es catalizada por la **metionina sintetasa** (MS), que utiliza como sustrato el metiltetrahidrofolato (MTHF) y debe ser activada por la **metionina sintetasa reductasa** (MSR). Esta reacción de remetilación requiere metil-cobalamina (MCbl) como coenzima. El MTHF constituye la mayor fuente de folato plasmático y proviene de la reducción de 5,10-metilentetrahidrofolato, catalizada por la enzima **5,10-metiléntetrahidrofolato reductasa** (MTHFR). Esta enzima tiene un papel indirecto, pero básico, en la remetilación de la homocisteína. La otra vía de remetilación se localiza principalmente en el hígado y riñón, siendo catalizada por la betaína: homocisteína metiltransferasa (BHMT).

El metabolismo de la homocisteína se halla estrechamente regulado por la ingesta de aminoácidos sulfurados. Cuando existe un exceso de metionina debido a una elevada ingesta proteica, la homocisteína es catabolizada por la vía de la trans-sulfuración, transformándose en cisteína y eliminándose por la orina en forma de sulfato. Si la ingesta de metionina es baja, la homocisteína se remetila, formándose metionina y S-adenosilmetionina (SAM), que es un importante dador de grupos metilo del

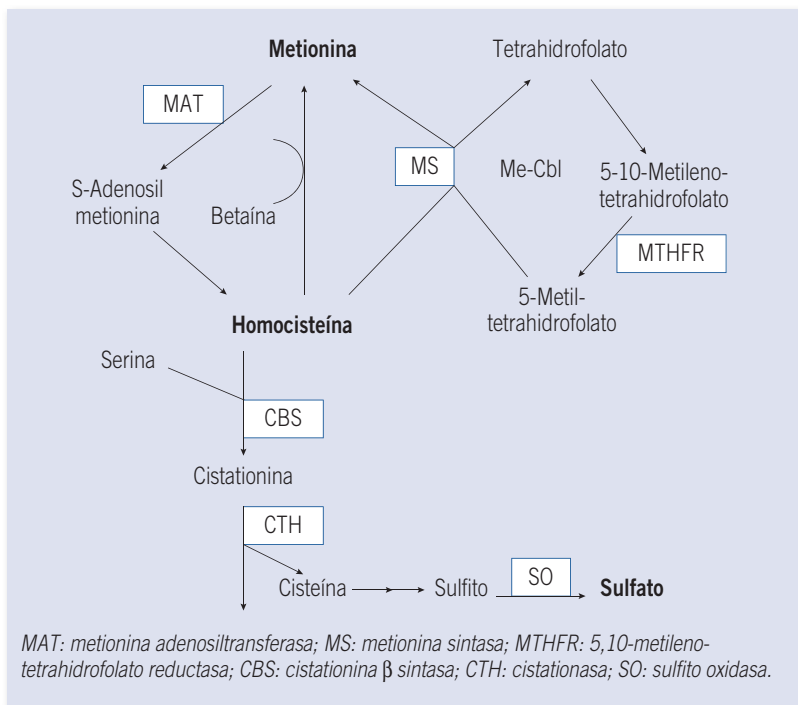


FIGURA 1. Vía metabólica de los aminoácidos azufrados. Vía de transulfuración de la metionina y ciclo de transmetilación.

organismo, actuando en la remetilación de más de 100 metabolitos (DNA, creatina/creatinina, hormonas, neurotransmisores).

CAUSAS DE HOMOCISTINURIA

Las causas genéticas de homocistinuria son las deficiencias totales o parciales de las enzimas implicadas en su metabolismo, básicamente la deficiencia de CBS y los defectos del metabolismo de la cobalamina/folato: la deficiencia de MTHFR y del sistema MS (CblG) & MSR (CblE) y las variantes CblC, D y F. El defecto total de una de estas enzimas causa **homocisteinurias graves**, con concentraciones plasmáticas de homocisteína total (tHcy: suma de todas las formas que generan este aminoácido por reducción: homocisteína, homocistina, cisteín:homocisteín disulfuro y homocisteína ligada a proteínas) entre 100-250 $\mu\text{mol/L}$, que en el caso de algunos defectos del metabolismo intracelular de la Cbl (CblC, D y F) se acompañan de aciduria metilmalónica. También deben considerarse en este grupo los defectos congénitos de transporte (factor intrínseco [FI] y transcobalamina II [T-II]) y absorción de cobalamina (defecto del receptor

del complejo factor intrínseco-cobalamina: síndrome de Immerslund-Grasbeck [S I-G]).

La hiperhomocisteinemia moderada de origen genético puede estar causada por la condición de portador para las deficiencias enzimáticas citadas anteriormente o bien por la de homocigoto para ciertos polimorfismos, el más prevalente de los cuales es la mutación c.677T de *MTHFR*, que da lugar a una proteína enzimática termolábil, con un 50% de actividad residual. Estas condiciones causan una hiperhomocisteinemia que oscila entre 15-100 $\mu\text{mol/L}$, pero que puede incluso ser totalmente normal, dependiendo de las concentraciones séricas de folato.

La hiperhomocisteinemia de origen adquirido puede estar causada por factores relacionados con el estilo de vida, ciertas condiciones clínicas y fármacos. Unas son fisiológicas (edad, sexo, masa muscular); otras vienen determinadas por un estilo de vida (sedentarismo, tabaquismo, ingesta excesiva de café y/o alcohol, baja ingesta de vitamina B₁₂ y folatos, etc.). La insuficiencia renal y la arteriosclerosis cursan con aumento de Hcy, así como la administración de algunos fármacos (antagonistas del ácido fólico, carbamacepina, óxido nítrico, metotrexate, colestira-

mina y niacina, etc.)^(1,2). En la infancia, la causa más importante de hiperhomocisteinemia con aciduria metilmalónica es de origen nutricional y se da en niños con lactancia materna exclusiva de madres con deficiencia de factor intrínseco, no tratadas, o vegetarianas puras⁽³⁾.

HOMOCISTINURIA CLÁSICA

Debida al déficit de cistationina β -sintasa (CBS), es la causa más frecuente de homocistinuria. Su incidencia aproximada basada en el cribado neonatal es de 1/200.000-300.000 recién nacidos vivos, aunque varía de unos países a otros, siendo más frecuente en Irlanda y Nueva Gales del Sur (1/60.000). Estudios basados en análisis de mutaciones en las muestras de recién nacidos sugieren que puede ser más frecuente: 1/20.000 o incluso mayor⁽⁴⁾.

Genética

La enfermedad es de herencia autosómica recesiva. El gen *CBS*, que codifica la proteína enzimática CBS, se encuentra en el brazo largo del cromosoma 21 (21q22.3). Hoy en día se sabe que CBS es un tetrámero de subunidades idénticas de 63 kDa y el gen *CBS* humano ha sido clonado y secuenciado en 1998. Se extiende a lo largo de casi 30 kb y consta de 23 exones, 15 de los cuales son codificantes. Se han hallado más de 180 mutaciones (5-7, *Human Gene Mutation Database [HGMD] Professional 2015*), la mayoría de las cuales (72%) son mutaciones puntuales, muchas de ellas privadas. Las dos de mayor relevancia epidemiológica en países europeos son:

- p.G307S, en grupos de origen celta, principalmente en Irlanda, sin respuesta a piridoxina.
- p.I278T, más frecuente en países centroeuropeos, piridoxín sensible.

No obstante, en la Península Ibérica la mutación p.T191M, sin respuesta a la piridoxina, es la más prevalente^(7,8).

Fisiopatología

La caracterización del defecto enzimático no ha permitido comprender totalmente el mecanismo de las alteraciones clínicas de la enfermedad.

Se sabe que la elevación plasmática de la homocisteína es el factor responsable de las principales manifestaciones clínicas, como las alteraciones

vasculares y las complicaciones tromboembólicas, debido a su toxicidad sobre el endotelio de los vasos sanguíneos, mayor adherencia plaquetaria y aumento de la proliferación de las células del músculo liso. Este hecho se corrobora porque los pacientes afectados de homocistinuria por trastornos de la vía de remetilación, que tienen concentraciones elevadas de homocisteína pero normales o disminuidas de metionina, presentan lesiones similares en los vasos sanguíneos. Puede haber factores de riesgo adicionales, como la coexistencia de homocigosis para el factor V de Leiden que disminuye la actividad de la proteína C favoreciendo la trombosis venosa, y la homocigosis para la mutación termolábil C677T del metilentetrahidrofolato reductasa⁽⁹⁾.

La hiperhomocisteinemia también afecta a la síntesis del colágeno y de la elastina del tejido conjuntivo, y por ello se observan en estos enfermos alteraciones óseas y cutáneas. La luxación del cristalino es debida más probablemente a alteraciones de la estructura de la fibrilina. Se ha demostrado en cultivos celulares que la fibrilina⁽¹⁾, proteína alterada en el síndrome de Marfan, está disminuida en caso de deficiencia en cisteína⁽¹⁰⁾.

El retraso mental que presentan el 50% de los pacientes parece ser debido al déficit de cistationina (aminoácido muy importante en la composición cerebral) y a la inhibición competitiva del transporte de aminoácidos al cerebro y formación de neurotransmisores por la elevada concentración de metionina y homocisteína⁽¹⁰⁾. Influyen asimismo los accidentes cerebrovasculares recidivantes secundarios a la enfermedad trombótica.

Manifestaciones clínicas

El espectro clínico de la homocistinuria es muy amplio, abarcando desde casos con síntomas y signos leves que dificultan el reconocimiento del proceso hasta los que cursan con complicaciones graves y de inicio desde los primeros años de vida. Los recién nacidos son normales y los primeros síntomas ocurren a partir del primer o segundo año y suelen ser inespecíficos (desmedro, retraso psicomotor, etc.). La presentación clínica característica incluye la afectación de cuatro sistemas orgánicos: ocular, esquelético, vascular y nervioso^(10,11) (*Tabla 1*).

1. *Sistema ocular*: la alteración típica es la luxación del cristalino, muchas veces precedida por una miopía que progresa rápidamente por lo que

TABLA 1. Principales características clínicas de la homocistinuria por déficit de cistationina β sintasa.

	Más frecuentes	Menos frecuentes
Sistema nervioso central	Retraso mental Síntomas psiquiátricos	Convulsiones Signos extrapiramidales
Ojos	Ectopia lentis Miopía	Glaucoma Cataratas Atrofia óptica
Esqueleto	Osteoporosis Hábito marfanoide Escoliosis Vértebras bicóncavas Aracnodactilia	Genu valgum Pies cavos Pectus excavatum Pectus carinatum
Vascular	Oclusiones Tromboembolismo	Flujo malar Livedo reticularis

con mucha frecuencia son los oftalmólogos los que sospechan la enfermedad. Un signo objetivo importante de desplazamiento del cristalino es la iridodonesis, un temblor del iris por la falta de su soporte habitual. La ectopia se presenta en etapas precoces de la vida, en muchos casos se hace evidente a los 5 años, en el 80% a los 10 años y en prácticamente todos en la tercera década de la vida. Esta alteración es también típica del síndrome de Marfan pero, a diferencia de la homocistinuria en que el desplazamiento es en dirección inferior, en este síndrome el desplazamiento del cristalino suele ser hacia arriba. Otras complicaciones menos frecuentes son el glaucoma que se debe en algunos casos al bloqueo pupilar por el cristalino luxado. Los pacientes también pueden presentar desprendimiento y degeneración de la retina, cataratas y atrofia óptica.

2. *Sistema esquelético*: la osteoporosis es prácticamente constante, sobre todo después de la niñez. Debido a ello es frecuente que presenten escoliosis, fracturas patológicas y colapso vertebral. Al igual que en el síndrome de Marfan los pacientes suelen ser altos y el aumento de talla es sobre todo a expensas de unas extremidades largas (dolicoestenomelia) con elongación de metáfisis y epífisis, por lo que la relación segmento superior/segmento inferior está reducida. Es frecuente la aracnodactilia.

Otras deformidades óseas que pueden presentar son genu valgum, pectus excavatum o carinatum, pies cavos. Presentan a menudo limitación de la movilidad articular, sobre todo en extremidades, lo que contrasta con la laxitud articular observada en el síndrome de Marfan.

Con frecuencia el paladar es estrecho y muy abovedado, los dientes brotan prematuramente y se presentan a menudo amontonados.

Hallazgos radiológicos característicos: osteoporosis con vértebras bicóncavas; espículas metafisarias sobre todo a nivel de las partes distales del cúbito y radio; elongamiento de los huesos del carpo, 4º metacarpiano corto y retardo del desarrollo del semilunar.

3. *Sistema nervioso central*: aproximadamente algo más de la mitad de los pacientes presentan retraso mental con un grado variable de afectación aunque una alteración mental grave es rara. Son frecuentes los trastornos de la conducta con personalidad esquizoide y alteraciones electroencefalográficas con actividad muy lenta de las ondas. El 20% tienen convulsiones. Pueden presentar signos neurológicos focales como consecuencia de accidentes cerebrovasculares.
4. *Sistema vascular*: las alteraciones vasculares son las que marcan el pronóstico de la enfermedad y constituyen la principal causa de muerte de estos pacientes. Estos presentan arteriosclerosis prematura y complicaciones tromboembólicas en venas y arterias de cualquier localización corporal, tanto de vasos grandes como de pequeños y pueden aparecer a cualquier edad. Tromboflebitis y embolismo pulmonar son los accidentes vasculares más frecuentes. La oclusión de las arterias coronarias, renales y cerebrales con el consiguiente infarto tisular puede ocurrir en el 1º decenio de la vida; un 50% de los pacientes no tratados presentan complicaciones vasculares antes de los 30 años⁽¹²⁾. El riesgo de fenómenos tromboembólicos parece superior después de las infecciones, estrés o intervenciones y sobre todo después del parto. También parece mayor durante el embarazo. Otras manifestaciones clínicas menos características que pueden presentar: piel seca y delgada, pelo quebradizo, hernias, hígado graso...
5. *Embarazo y descendencia*: el riesgo de accidentes vasculares es mayor durante el embarazo y

sobre todo después del parto. La mayoría de los embarazos han tenido lugar en mujeres piridoxín sensibles y presentan riesgo elevado de pérdida fetal (embarazo ectópico, aborto, mortinato) pero no de malformaciones. También se han comunicado exitosos embarazos con recién nacidos normales en mujeres no piridoxín sensibles⁽¹³⁾.

Diagnóstico

Diagnóstico bioquímico

Se deben cuantificar los aminoácidos, incluida la homocisteína total en plasma y orina. Esta última determinación se puede realizar por HPLC con detección fluorimétrica o electroquímica o bien por procedimientos inmunoenzimáticos automatizados⁽¹⁴⁾. Hay elevación en plasma y orina de homocist(e)ína y metionina con disminución de cistina y cistationina.

El test de Brand o test del cianuro nitroprusiato es un método sencillo de cribado para demostrar el aumento de la eliminación de los compuestos que contienen sulfhidrilo en la orina. La cistina y la S-sulfocisteína dan también un resultado positivo. La reacción de Spaeth y Barber, una modificación del test de Brand, en la que se añade nitrato de plata es más específica de la homocistinuria y puede ser de utilidad como procedimiento de cribado inicial. No obstante, ambos test cualitativos pueden dar resultados negativos en orinas diluidas, por lo que su negatividad no descarta una homocistinuria y, si la clínica lo sugiere, es indispensable cuantificar los aminoácidos.

Diagnóstico enzimático

Para la confirmación diagnóstica se debe valorar el déficit de actividad enzimática de cistationina β sintasa que se realiza normalmente en cultivo de fibroblastos, también es posible en tejido hepático o en linfocitos estimulados con fitohemaglutinina.

Estudio genético directo

Para deficiencia en CBS, se puede realizar el análisis de la mutación p.T191M, mayoritaria en pacientes de la península Ibérica⁽⁸⁾. En principio, se podría esperar que el 75% de los pacientes homocistinúricos clásicos españoles tengan al menos un alelo con esta mutación. Mutaciones prevalentes en otras poblaciones (p.G307S en Irlanda y p.I278T en países centroeuropeos) no lo son en la población española.

La p.G307S no se ha encontrado, hasta la fecha, en ningún paciente español, mientras que la p.I278T sólo se encontró en dos pacientes españoles⁽¹⁵⁾. Por lo tanto, no se recomienda su análisis excepto en el caso de que no se conozca la ascendencia del paciente.

Diagnóstico prenatal

Por estudio enzimático es posible en los defectos de CBS en amniocitos, no en vellosidades coriónicas ya que la actividad CBS es muy baja en este tejido.

La medición de homocisteína total en líquido amniótico es también posible. Asimismo, el estudio genético de mutaciones en vellosidades coriónicas o amniocitos es cada vez más importante en el diagnóstico prenatal de familias de riesgo, conociendo la(s) mutación(es) en el caso índice. Si alguna de las mutaciones no se conocen, se puede realizar un estudio genético indirecto.

Estudio genético indirecto

Esta aproximación se puede realizar para cualquier caso de homocistinuria en la que se conozca el defecto bioquímico y la localización del gen respectivo. El análisis consiste en analizar marcadores SNPs que flanquean al gen y/o que cubran toda la región codificante. Es importante que los SNPs sean informativos. Se considera que un número de 6 puede ser suficiente. Para el gen CBS, algunos de los SNPs útiles pueden ser los siguientes: rs1788484, 5' del gen (MAF: 0,21); rs9980564, intrón 2 (MAF: 0,46); rs234706, exón 18, (MAF: 0,20); rs1801181, exón 12 (MAF: 0,30); rs6586281, intrón 14 (MAF: 0,15); rs706209 en 3' UTR (MAF: 0,37). Se requiere muestras de DNA del caso índice y de ambos padres.

Detección por cribado neonatal de homocistinuria

Los programas de cribado metabólico ampliado del recién nacido por espectrometría de masas en tándem permiten poder realizar la detección de esta entidad a partir de observar metionina elevada y elevación del ratio metionina/fenilalanina. Tienen el inconveniente de dar un porcentaje elevado de falsos negativos, particularmente en los niños que responden a la piridoxina, a pesar de reducir el límite (*cut-off*) de metionina. La determinación de homocisteína como prueba de segundo nivel si la metionina es superior a 40 $\mu\text{mol/L}$ podría ser una alternativa^(16,33).

Diagnóstico de portadores

La frecuencia de heterocigosis para la deficiencia de CBS es <1-2% de la población general. Los portadores heterocigotos son asintomáticos, aunque muestran una hiperhomocisteinemia moderada (15-30 $\mu\text{mol/L}$), por lo que se piensa que tienen mayor riesgo de vasculopatía oclusiva prematura; no obstante, algunos estudios refieren que la frecuencia con que presentan estas complicaciones es similar a la de la población general.

En condiciones basales, sus niveles plasmáticos y urinarios de aminoácidos son normales, a excepción de la homocisteína total. La identificación de heterocigotos se puede realizar midiendo la elevación máxima sérica de homocisteína tras administrar una sobrecarga oral de metionina (0,1 g/kg o 3,8 g/m² s.c.), o puede determinarse la actividad enzimática tisular en fibroblastos. Hay que tener en cuenta que, aunque raramente, la actividad enzimática puede estar en el límite bajo de la normalidad y superponerse a la de los controles y que los niveles de homocisteína no siempre se muestran alterados tras la sobrecarga de metionina, sobre todo si se realiza una sola medición; por ello, la única prueba diagnóstica válida es el estudio de mutaciones para la detección de heterocigotos. Por estudio genético directo es posible cuando se conocen las mutaciones del caso índice. Si no, se puede realizar un estudio genético indirecto, pero requiere muestra de varios miembros de la familia. Claramente se recomienda identificar las mutaciones del caso índice para hacer análisis directo de portadores.

Diagnóstico diferencial

Desde el punto de vista clínico el diagnóstico diferencial de la homocistinuria debe hacerse con las entidades que presentan las alteraciones esqueléticas citadas, esto es, con el síndrome de Marfan, y con los procesos que cursan con aumento de la concentración sérica de Hcy.

Los pacientes con síndrome de Marfan tienen un fenotipo similar (altos, aracnodactilia, etc.), padecen complicaciones similares como la luxación del cristalino (aunque en el síndrome de Marfan es dirección superior y en la homocistinuria inferior) y cardiovasculares (en el síndrome de Marfan aneurisma disecante e insuficiencia mitral, y en la homocistinuria tromboembolismo).

Sin embargo, su concentración de Hcy es normal por lo que el diagnóstico diferencial es fácilmente realizable.

Desde el punto de vista bioquímico, existen otros errores metabólicos congénitos que cursan con aumento de Hcy, aunque generalmente de menor magnitud que en la homocistinuria clásica, pudiendo alcanzar concentraciones entre 50 y 200 $\mu\text{mol/L}$. Estos son la deficiencia de metilnetetrahidrofolato reductasa (MTHFR) y los defectos del metabolismo de la cobalamina: defectos de remetilación de la homocisteína: CblE y CblG, defecto de síntesis de adenosilcobalamina CblA y CblB y deficiencia combinada de ambos CblC y CblD; las deficiencias de transcobalamina II y las alteraciones de los receptores ileales de vitamina B₁₂ (enfermedad de Imerslund-Grasbeck) también cursan con aumento de la concentración de Hcy y metilmalonato. Ninguna de estas enfermedades tiene el fenotipo característico. La clínica de la deficiencia de MTHFR consiste en retraso psicomotor, hipotonía, alteraciones electroencefalográficas y trombosis. Los defectos del metabolismo de la cobalamina se manifiestan por síntomas inespecíficos (astenia, anorexia, desmedro) con anemia megaloblástica, alteraciones neurológicas (retraso o regresión psicomotor, parestesias, ataxia) y psiquiátricas (demencia, cambios de personalidad, etc.).⁽¹⁷⁻²⁰⁾

El diagnóstico diferencial de estos procesos se realiza mediante la determinación de aminoácidos en sangre y orina, y de ácidos orgánicos en orina (*Tabla 2 y Figura 2*). Básicamente, en la homocistinuria hay gran aumento de la concentración de Hcy y de metionina, lo cual no ocurre en ninguna de las otras alteraciones metabólicas citadas. Hay que tener en cuenta que, aunque raramente, algunos pacientes mayores con déficit de CBS pueden desarrollar también una depleción de folato y por tanto un defecto de la remetilación, pudiendo presentar entonces niveles normales de metionina.

Los niveles de cistationina están generalmente reducidos en la homocistinuria clásica mientras que los otros defectos metabólicos cursan generalmente con cistationinuria elevada.

Hay que tener en cuenta asimismo que el aumento de la concentración sérica de Hcy puede no deberse a un defecto metabólico primario, sino adquirido en relación con el estilo de vida, ciertas condiciones clínicas y fármacos.

TABLA 2. Hallazgos bioquímicos en los defectos metabólicos con homocistinuria.

	Metionina (P)	Homocisteína total (P)	Homocistina (o)	Cistationina (P/o)	Ácido metilmalónico (o)
Déficit CBS	↑↑	↑↑↑	↑↑↑	↓	N
Deficiencia de MTHFR	↓	↑↑	↑↑	N o ↑	N
Deficiencia de metionina sintasa (enf. CblE/G)	↓	↑	↑	N o ↑	N
Deficiencia de adenosil y metilcobalamina (enf. CblC/D/F)	↓	↑↑	↑↑	N o ↑	↑↑

P: plasma; o: orina; N: normal.

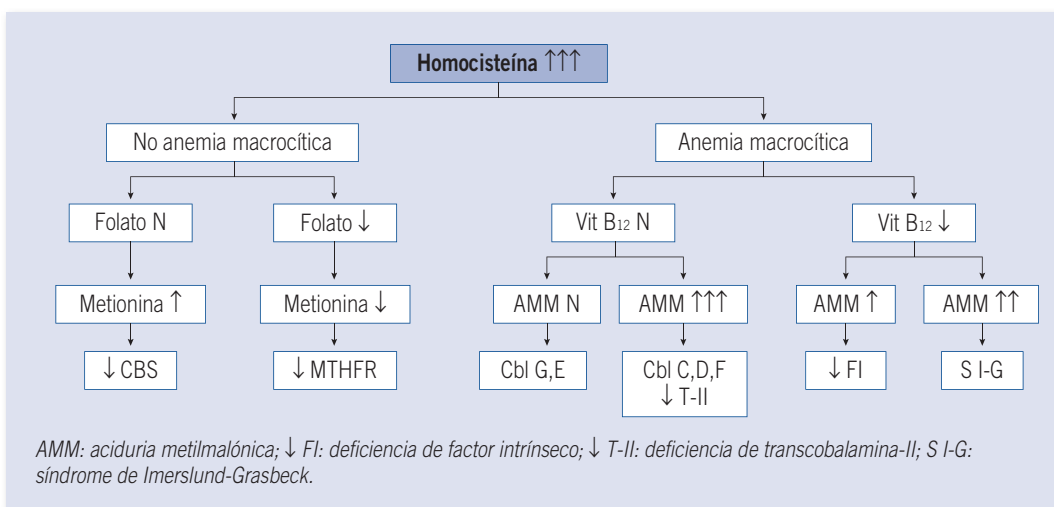


FIGURA 2. Algoritmo de diagnóstico diferencial de las homocistinurias.

Tratamiento

El objetivo del tratamiento es reducir la concentración de Hcy con el fin de retrasar el curso clínico de la enfermedad y prevenir o disminuir la severidad de sus complicaciones. Para ello se dispone de 3 estrategias terapéuticas.

1. *Aumentar la actividad enzimática residual.* La piridoxina a dosis farmacológicas puede disminuir la concentración de Hcy, aunque es excepcional que la normalice. El grado de respuesta varía ampliamente en cada paciente, habiendo pacientes respondedores (si la Hcy total desciende por debajo de 50 µmol/L), parcialmente respondedores y no respondedores a la piridoxina. Actualmente se acepta que un paciente no

puede clasificarse como no respondedor hasta que no ha recibido dosis de 500-1.000 mg/día durante varias semanas⁽²¹⁾. La dosis recomendada de clorhidrato de piridoxina oral en lactantes es de 100 mg/día, se puede aumentar hasta un máximo de 250 mg/día, en escolares 200 a 500 mg/día y adolescentes y adultos 500 a 1.200 mg/día, repartidas en 2-3 dosis. Dosis superiores a 1.000 mg/día pueden asociarse a neuropatía sensorial, la cual responde en general de manera rápida a la suspensión del tratamiento⁽²²⁾. La eficacia de la piridoxina en prevenir complicaciones tromboembólicas ha sido demostrada, por lo que se recomienda que todos los pacientes, aunque no sean responde-

dores a una dosis de mantenimiento de 50-100 mg/día.

La respuesta a la piridoxina está influenciada por el *status* de folato, por lo que se recomienda su administración sistemática, a dosis de 5-10 mg/día o mejor ácido fólico (1 a 5 mg/día) en adición a la piridoxina.

Hay que prevenir igualmente la deficiencia de vitamina B₁₂, el cofactor en la vía de la remetilación mediada por folato. Se administra 1 mg intramuscular/mes inicialmente y después si hay disminución de los niveles séricos de vitamina B₁₂ se puede administrar también vía oral en dosis de 1 mg/día a 1 mg/semana⁽²³⁾.

2. **Tratamiento dietético.** Los pacientes que no responden a la piridoxina o los detectados en el periodo neonatal deben iniciar tratamiento dietético restringido en proteínas naturales con una fórmula láctea baja en metionina y suplementada con cisteína. Existen diferentes fórmulas de estas características en España; el aporte de metionina debe hacerse en función del descenso de la Hcy. En lactantes pequeños puede iniciarse con 30-35 mg/kg/día y modificar según la concentración de Hcy; las necesidades de metionina disminuyen con la edad. Se puede utilizar un sistema de intercambios similar al de la fenilcetonuria: 25 mg de metionina = aproximadamente 1 g de proteína natural = 1 intercambio⁽²¹⁾.

Estas dietas destinadas a prevenir la acumulación de Hcy, metionina y sus metabolitos precisan la suplementación con L-cistina ya que este se convierte en aminoácido esencial al estar bloqueada su biosíntesis endógena. Se administra a dosis de 100-200 mg/kg/día. Es importante saber que, a pesar de un suplemento adecuado de L-cistina pueden no lograrse concentraciones plasmáticas normales de este aminoácido si hay niveles elevados de metionina y homocisteína, pues una gran proporción de la cistina libre en plasma se liga a la homocisteína por enlaces disulfuro. Recientemente también se aconseja controlar los niveles de serina en estos pacientes y suplementarla si fuera necesario.

Betaína. Esta sustancia actúa como cofactor en la remetilación de la homocisteína a metionina, ofreciendo una alternativa terapéutica adicio-

nal a las descritas. Su administración produce una disminución de la Hcy y un aumento de metionina séricas⁽²⁴⁾. La dosis recomendada de betaína anhidra (Cystadane®) es de 150 mg/kg/día en edad pediátrica, 6-9 g/día en adultos, dividido en 2-3 dosis. Para evitar las elevadas concentraciones plasmáticas de metionina causadas por el tratamiento con betaína, conviene combinarlo con una dieta restringida en proteínas naturales suplementada con la fórmula especial sin metionina.

Se han descrito algunos casos de edema cerebral tras el tratamiento con betaína, aconsejándose disminuir la dosis de betaína si la concentración plasmática de metionina alcanza los 1.000 µmol/L⁽²⁵⁾.

3. **Medidas terapéuticas adicionales.** Otras modalidades terapéuticas (aspirina, dipiridamol, etc.) no han demostrado claramente su eficacia. Los fenómenos tromboembólicos son la causa principal de morbilidad y mortalidad de esta enfermedad, por lo que es muy importante su prevención. Se comprobó que el suplemento de vitamina C (1 g/día) mejora la disfunción endotelial en estos pacientes, lo cual sugiere que pueda reducir a largo plazo el riesgo de complicaciones trombóticas. Hay que evitar actividades asociadas con aumento de riesgo de tromboembolismo: uso de anticonceptivos orales, la cirugía si es posible, la deshidratación. Ante una intervención quirúrgica hay que realizar terapéutica de hiperhidratación con fluidos i.v. pre y postoperatorio.

Una prometedora estrategia terapéutica podría ser el uso de chaperonas químicas o inductores de la proteína Hsp70 que actúa como una chaperona natural aumentando la actividad enzimática de CBS⁽²⁶⁾.

Seguimiento

El objetivo del tratamiento sería la normalización de la concentración sérica de la Hcy lo cual raramente se consigue por lo que se acepta que un aceptable control es mantener la Hcy total inferior a 40-50 µmol/L. Si recibe tratamiento con betaína se disminuirá la dosis si la metionina plasmática es 1.000 µmol/L.

Los controles clínicos y analíticos a realizar dependen de la edad del paciente, de la ya pre-

TABLA 3. Estudios de confirmación de los defectos del metabolismo de la homocisteína y cobalamina.

Defecto	Confirmación diagnóstica	Análisis mutacional	Diagnóstico prenatal	Detección portador
CBS	↓ CBS	Sí	VC (mut), Amn (mut)	mut
MTHFR	↓ MTHFR	Sí	VC (mut), Amn (mut)	mut
MS/MSR (cbIE, G)	↓ MS,MSR	Sí	VC (mut), Amn (mut)	mut
CbIC,D	E. complementación	Sí	VC (mut), Amn (mut)	mut
FI	Análisis inmunoquímico	Sí	VC (mut), Amn (mut)	mut
S.I-G	T. Schilling	Sí	VC (mut), Amn (mut)	mut
T-II	Análisis inmunoquímico	Sí	VC (mut), Amn (mut)	mut

sencia de complicaciones al diagnóstico y de la respuesta bioquímica al tratamiento.

Una vez diagnosticado el paciente debe ser valorado analíticamente en 1-2 meses para ver su respuesta al tratamiento con piridoxina y a la dieta, y si ésta es mala añadir betaína y revalorar en 1-2 meses. Los lactantes deben ser seguidos a intervalos de 2-3 meses para comprobar un correcto crecimiento. En niños mayores estos controles pueden espaciarse.

Es recomendable la valoración anual oftalmológica, cardiológica y determinación analítica de B₁₂ y ácido fólico. Igualmente es recomendable la realización periódica de densitometría y de marcadores bioquímicos de osteopenia.

Pronóstico

El pronóstico en los pacientes no tratados es malo. Un 25% mueren de vasculopatía antes de los 30 años. El tratamiento precoz mejora el pronóstico, pero también depende de la heterogeneidad clínica pues el 50% de los pacientes que responden favorablemente a la vitamina B₆ presentan manifestaciones clínicas más leves. Los pacientes no piridoxin sensibles con el tratamiento temprano adecuado (dietético y/o medicamentoso) presentan en general una evolución clínica buena o aceptable.

Los heterocigotos y otras personas con altas concentraciones plasmáticas de homocisteína muestran un mayor riesgo de enfermedad oclusiva vascular periférica y cerebral prematura⁽²⁷⁾.

El diagnóstico precoz con la espectrometría de masas en tándem mejora particularmente el pronóstico de estos pacientes.

HOMOCISTINURIA POR DÉFICIT DE METILENTETRAHIDROFOLATO REDUCTASA (MTHFR)

Aunque su incidencia es muy baja (<200 casos descritos), constituye la segunda deficiencia enzimática en orden de frecuencia responsable de severa hiperhomocistinemia/uria y, a su vez, el error congénito más frecuente en el metabolismo del folato⁽²⁸⁾.

Genética

La herencia es autosómica recesiva. En homocigotos la actividad enzimática medida en cultivo de fibroblastos varía de 0 a 30%. El gen *MTHFR* que codifica el enzima se encuentra en el brazo corto del cromosoma 1 (1p36.3) y se sabe que la proteína es un dímero de subunidades idénticas de 77kDa. Se han identificado unas 100 mutaciones diferentes, algunas con muy baja actividad enzimática (p.R157Q, p.T227M) y otras con alta actividad residual^(29,30) (HGMD Professional 2015).

Se ha descrito una elevada prevalencia de la condición de homocigosis para una variante termolábil de la enzima (debida a la mutación c.C677T) generalmente con un 50% de actividad que causa una hiperhomocisteinemia moderada, sobre todo si los niveles de folato plasmático son bajos. Dicha mutación parece asociarse a aumento de la incidencia de defectos del tubo neural y enfermedad cardiovascular prematura y puede contribuir a complicaciones durante el embarazo incluyendo preeclampsia, retraso de crecimiento intrauterino, pérdida fetal y bajo peso al nacimiento⁽³¹⁾.

Fisiopatología

Como consecuencia de la deficiencia de metil-tetrahidrofolato reductasa se altera la síntesis de metionina, adenosilmetionina y de ácidos nucleicos, lo cual parece ser responsable de la disfunción del sistema nervioso que presentan los pacientes con esta enfermedad.

La hiperhomocisteinemia es responsable de las alteraciones vasculares, de modo similar a la deficiencia de CBS.

Manifestaciones clínicas

La gravedad de las manifestaciones clínicas varía considerablemente de unas personas a otras, en general la severidad clínica se correlaciona con el grado de deficiencia enzimática.

Predomina la sintomatología neurológica. Pueden iniciarse los síntomas en el periodo neonatal, durante la niñez o incluso en la edad adulta. Más de la mitad presentan manifestaciones clínicas en el primer año de vida.

En la etapa neonatal son característicos los signos de afectación neurológica aguda. Problemas de alimentación, hipo/hipertonía, letargia, episodios de apnea, convulsiones, pudiendo llegar al coma.

Si el inicio es más tardío hay un progresivo deterioro neurológico; tienen retraso mental desde moderado a severo, microcefalia, convulsiones, trastornos de la marcha, alteraciones psicóticas (esquizofrenia).

El riesgo de tromboembolia vascular es elevado. En los pacientes con esta deficiencia se debe evitar la anestesia con óxido nitroso (N₂O), al inhibir éste la metionina sintasa⁽³²⁾.

En la resonancia magnética cerebral se objetiva en la mayoría de los casos atrofia y desmielinización periventricular, de predominio en las astas frontales y occipitales.

Diagnóstico

- **Bioquímico:** el perfil de aminoácidos plasmáticos y urinarios revela hiperhomocist(e)inemia y homocistinuria y la concentración de metionina está reducida o en el límite inferior de la normalidad.

La concentración sérica de folato está reducida aunque no se objetiva en todos los pacientes. No presentan anemia megaloblástica.

- **Enzimático:** el diagnóstico se confirma por la deficiencia enzimática en cultivo de fibroblastos, se puede analizar igualmente en linfocitos y en hígado.
- **Genético:** el diagnóstico también se puede confirmar por el estudio genético molecular, se han descrito más de 100 mutaciones responsables de la enfermedad.
- **Diagnóstico prenatal:** se puede medir la actividad enzimática en vellosidades coriónicas y/o en cultivo de células amnióticas; también medir la homocisteína en líquido amniótico. No obstante, el estudio mutacional en vellosidades coriónicas puede ser muy útil si se conocen las mutaciones del caso índice.
- **Detección por cribado neonatal:** aunque en casi ningún centro es contemplado el cribado de esta entidad sin ser a través del diagnóstico diferencial, se recomienda el cribado de la deficiencia severa de MTHFR⁽³³⁾.

Tratamiento

Estrategias de tratamiento incluyen:

- Betaína: buen control bioquímico y mejoría clínica puede lograrse con altas dosis de betaína, iniciando con 150-250 mg/kg en niños y 6-9 g/día en niños mayores y adultos según los niveles de homocisteína, hasta un máximo de 20 g/día. Con el tratamiento con este fármaco se han obtenido los mejores resultados terapéuticos si se instauró precozmente (en algún caso puede no ser efectiva) y, aunque no remite el daño neurológico establecido, no obstante se han comunicado notable mejoría de los síntomas psiquiátricos^(34,35).
- Tratamiento con piridoxina (100-250 mg/día), para maximizar la vía de transulfuración como cofactor de CBS, ácido fólico o probablemente mejor folínico (5-30 mg/día) para maximizar la función residual de MTHFR⁽³⁶⁾, riboflavina por el componente de flavina del enzima MTHFR, carnitina y vitamina B₁₂, por ser cofactor de la metionina sintasa, se han empleado con éxitos terapéuticos limitados.
- Suplemento con metionina (40-50 mg/kg/día) puede ser un tratamiento eficaz, y así se ha descrito en un recién nacido que no respondía a betaína y ácido fólico notable mejoría clínica y bioquímica tras el suplemento con metionina.

Evolución

La respuesta al tratamiento se evalúa generalmente por la medición de los aminoácidos homocist(e)ína y metionina, considerándose un buen control si:

- Metionina: 15 a 25 $\mu\text{mol/L}$.
- Homocisteína total <50 $\mu\text{mol/L}$.

Sin embargo, algunas investigaciones han demostrado que los pacientes con déficit de MTHFR tienen bajos niveles de neurotransmisores (ácido homovalínico, ácido 5-hidroxiindolacético, bipterininas) en LCR, especialmente durante los episodios de deterioro neurológico agudo; además la metionina y S-adenosilmetionina están también muy disminuidas en LCR. Por ello, para valorar la efectividad del tratamiento, tal vez se debiera controlar también el nivel de estos metabolitos.

Pronóstico

Variable, desde muerte durante la infancia hasta supervivencia prolongada con retraso mental moderado. Es muy importante el diagnóstico precoz por cribado neonatal pues en las formas infantiles los únicos pacientes con buena evolución son los tratados desde el nacimiento.

DÉFICIT FUNCIONAL DE METIONINA SINTASA Y METIONINA SINTASA REDUCTASA (CBLE/G)

.....

La deficiencia de metionina sintasa es una afección rara, descrita por primera vez en 1967. Se han descrito al menos 30 pacientes con defecto CblE y 30 con CblG en el momento actual.

Genética

La herencia en ambos defectos es autosómica recesiva. El gen *MTR* de la metionina sintasa ha sido clonado y está localizado en el cromosoma 1 (1q42.3-43), mientras que el gen *MTRR* que codifica la metionina sintetasa reductasa se ha localizado en el cromosoma 5p15.2-15.3⁽³⁷⁾.

Han sido identificadas varias decenas de mutaciones responsables de ambas deficiencias. La mutación Pro1137Leu en *MTR* se asocia con enfermedad grave y es la más frecuentemente encontrada. En el gen de metionina sintetasa reductasa se ha identificado también diversas mutaciones, la más común es la c.903+469T C⁽³⁴⁾.

Fisiopatología

Presentan defectos del metabolismo intracelular de la cobalamina que interfieren con la remetilación de homocisteína a metionina. La metilcobalamina, coenzima de la metionina sintasa contiene un cobalto (I) reducido, que se oxida a cobalto (II), inactivándose la enzima. La regeneración de la enzima funcional requiere una metilación reductiva que se realiza mediante la metionina sintasa reductasa, utilizando S-adenosilmetionina como donador de grupo metilo. Los pacientes con deficiente remetilación pueden pertenecer al grupo de complementación cblG, con deficiencia de actividad de metionina sintetasa por mutaciones que afectan al apoenzima, o bien al grupo cblE, con mutaciones en el gen que codifica a metionina sintasa reductasa, la enzima que regenera la actividad de metionina sintasa. Las consecuencias clínicas y bioquímicas de ambos defectos son similares.

Clínica

Generalmente inician muy temprano su sintomatología. Presentan un rápido y progresivo deterioro neurológico, inicialmente con rechazo de la alimentación, vómitos, retraso del crecimiento y desarrollo, hipotonía, letargia. En pocos días pueden entrar en coma, tienen hipo o hipertonía y son frecuentes las convulsiones. En el hemograma se objetiva pancitopenia o al menos anemia no regenerativa. Tienen alteraciones oculares con disminución de la visión, nistagmo, electroretinograma anormal.

En los diagnosticados tardíamente predomina igualmente la sintomatología neurológica con signos \pm severos de degeneración subaguda espinal. Se puede confundir con esclerosis múltiple.

Son frecuentes también las alteraciones psiquiátricas.

Es de destacar la descripción de dos casos con cblE de la Península Ibérica que son los únicos de la literatura que presentaban únicamente anemia megaloblástica y ambos pacientes eran homocigotos para la mutación c.1361C>T⁽³⁸⁾.

Diagnóstico

- **Bioquímico:** alteración de los aminoácidos con disminución de la metionina plasmática y aumento de la homocist(e)ina en plasma y orina. No hay aciduria metilmalónica.

Muchos presentan pancitopenia; otros sólo anemia que puede estar asociada con macrocitos y hipersegmentación de los neutrófilos. En el examen de médula ósea se objetiva que es megaloblástica.

- **Enzimático:** en cultivo de fibroblastos, la actividad de metionina sintasa es baja en CblE en ausencia de agentes reductores en el medio de incubación, mientras que en CblG la actividad de metionina sintetasa está reducida con respecto a los controles en todas las condiciones de ensayo. En ambos hay disminución de la síntesis de metilcobalamina. Estudios indirectos de complementación genética son útiles para distinguir pacientes con CblE o CblG.
- **Diagnóstico prenatal:** es posible en cultivo de células amnióticas y por estudio mutacional de las vellosidades coriónicas, si se conocen las mutaciones del caso índice.

Tratamiento

Hidroxocobalamina i.m. diaria los primeros 5 días (1-2 mg/dosis). Posteriormente 1-2 mg/semanal. Cianocobalamina oral es menos eficaz.

A pesar de la eficacia de la vitamina B₁₂ parenteral la mayoría siguen presentando hiperhomocisteinemia e hipometioninemia. Se aconseja, sobre todo en los pacientes con cblG, un suplemento de betaína (250 mg/kg/día), y en algunos fue útil la metionina (40 mg/kg/día). Algunos pacientes pueden beneficiarse también del tratamiento con ácido fólico o folínico a altas dosis.

Pronóstico

A pesar del tratamiento, muchos tienen pobre respuesta con daño neurocognitivo⁽³⁹⁾.

BIBLIOGRAFÍA

1. Refsum H, Fiskerstrand T, Guttormsen AB, Ueland PM. Assessment of homocysteine status. *J Inher Metab Dis.* 1997; 20: 286-94.
2. Campistol J. Errores congénitos del metabolismo intermediario con repercusión neurológica. Aminoacidopatías. Acidurias orgánicas. En: Glaxo Wellcome, Neurología Pediátrica. Madrid: Ergon; 2000. p. 95-113.
3. Gutierrez-Aguilar G, Abenia-Uson P, García-Cazorla A, Vilaseca MA, Campistol J. Encefalopatía con aciduria metilmalónica y homocistinuria secundaria a un suministro exógeno deficiente de vitamina B12. *Rev Neurol.* 2005; 40(10): 605-8.
4. Refsum H, Fredriksen A, Meyer K, Ueland PM, Kase BF. Birth prevalence of homocystinuria. *J Pediatr.* 2004; 144: 830-2.
5. Kraus JP, Janosik M, Kozich V, Mandell R, Shih V, Sperandio MP, et al. Cystathionine beta-synthase mutations in homocystinuria. *Hum Mutat.* 1999; 13: 362-75.
6. Harksen A, Ueland PM, Refsum H, Meyer K. Four common mutations of the cystathionine β -synthase gene detected by multiplex PCR and matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry. *Clin Chem.* 1999; 45(8): 1157-61.
7. Urreiziti R, Balcells S, Rodés M, Vilarinho L, Baldellou A, Couce ML, et al. Spectrum of CBS mutations in 16 homocystinuric patients from the Iberian Peninsula: high prevalence of T191M and absence of I278T or G307S. *Hum Mut.* 2003; 22: 103.
8. Urreiziti R, Asteggiano C, Bermúdez M, Córdoba A, Szlago M, Grosso C, et al. The p.T191M mutation of the CBS gene is highly prevalent among homocystinuric patients from Spain, Portugal and South America. *J Hum Genet.* 2006; 51(4): 305-13.
9. Wilcken DEL, Wilcken B. The natural history of vascular disease in homocystinuria and the effects of treatment. *J Inher Metab Dis.* 1997; 20: 301-6.
10. Mudd SH, Levy HL, Kraus J. Disorders of transsulfuration. En: Scriver CR, Beaudet AL, Sly L, Valle D, Childs B, Kinzler KW, et al, editores. *The metabolic basis of inherited disease.* 8ª edición. New York: McGraw Hill; 2001. p. 2007-56.
11. De Franchis R, Sperandio MP, Sebastio G, Andria G. Clinical aspects of cystathionine b-synthase deficiency: how wide is the spectrum? *Eur J Pediatr.* 1998; 157(suppl 2): S67-70.
12. Cardo E, Campistol J, Caritg J, Ruiz S, Vilaseca MA, Kirkham F, et al. Fatal haemorrhagic infarct in a infant with homocystinuria. *Dev Med Child Neurol.* 1999; 41: 132-5.
13. Vilaseca MA, Cuartero ML, Martínez de Salinas M, Lambruschini M, Pinto X, Urreiziti R, et al. Two successful pregnancies in pyridoxine-nonresponsive homocystinuria. *J Inher Metab Dis.* 2004; 27: 775-7.
14. Blanco F, Deulofeu R, Vilaseca MA, Chacón P, Dulín E. Determinación de homocisteína en plasma: metodología, interpretación de resultados y papel en la evaluación del riesgo vascular. *Quim Clin.* 2002; 21: 243-50.
15. Cozar M, Urreiziti R, Vilarinho L, Grosso C, Dodelson de Kremer R, Asteggiano CG, et al. Identification and functional analyses of CBS alleles in Spanish and Ar-

- gentinian homocystinuric patients. *Hum Mutat.* 2011; 32: 835-42.
16. Gan-Schreier H, Kebbewar M, Fang-Hoffmann J, Wilrich J, Abdoh G, Ben-Omran T, Shahbek N, Bener A, Al Rifai H, Al Khal AL, Lindner M, Zschocke J, Hoffmann GF. Newborn population screening for classic homocystinuria by determination of total homocysteine from Guthrie cards. *J Pediatr.* 2010; 156: 427-32.
 17. Rosenblatt DS, Aspler AL, Shevell MI, Pletcher BA, Fenton WA, Seashore MR. Clinical heterogeneity and prognosis in combined methylmalonic aciduria and homocystinuria (CblC). *J Inher Metab Dis.* 1997; 20: 528-38.
 18. Ogier de Baulny H, Gérard M, Saudubray JM, Zittoun J. Remethylation defects: guidelines for clinical diagnosis and treatment. *Eur J Pediatr.* 1998; 157(suppl 2): S77-83.
 19. Rasmussen SA, Fernhoff PM, Scanlon KS. Vitamin B12 deficiency in children and adolescents. *J Pediatr.* 2001; 138: 10-7.
 20. Couce Pico ML, Fernández Lorenzo JR, Fraga Bermúdez JM. Trastornos del metabolismo de los aminoácidos azufrados. En: Sanjurjo P, Baldellou A, editores. *Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias.* Madrid: Ergon; 2014. p. 509-18.
 21. Walter JH, Wraith JE, White FJ, Bridge C, Till J. Strategies for the treatment of cystathionine β -synthase deficiency: the experience of the Willink Biochemical Genetics Unit over the past 30 years. *Eur J Pediatr.* 1998; 157(suppl 2): S71-6.
 22. Hartmann H, Fingerhut M, Jakobs C, Plecko B. Status epilepticus in a neonate treated with pyridoxine because of a familial recurrence risk for antiquitin deficiency: pyridoxine toxicity? *Dev Med Child Neurol.* 2011; 53: 1150-53.
 23. Schiff M, Blom HJ. Treatment of inherited homocystinurias. *Neuropediatrics.* 2012; 43(6): 295-304.
 24. Montero C, Dalmau J, Cabello ML, García AM, Rodés M, Vilaseca A. Homocistinuria: eficacia del tratamiento con piridoxina, ácido fólico y betaina. *An Esp Pediatr.* 1993; 39: 37-41.
 25. Devun AM, Hajipour L, Gholkar A, Fernández H, Armes V, Morris AAM. Cerebral edema associated with betaine treatment in classical homocystinuria. *J Pediatr.* 2004; 144: 545-8.
 26. Sing LR, Singh LR, Gupta S, Honig NH, Kraus JP, Kruger WD. Activation of mutant enzyme function in vivo by proteasome inhibitors and treatments that induce Hsp70. *PLoS Genet.* 2010; 6: e100080.
 27. De Valk HW, Van Eeden MKG, Banga JD. Evaluation of the presence of premature atherosclerosis in adults with heterozygosity for cystathionine- β -synthase deficiency. *Stroke.* 1996; 27: 1134-6.
 28. Huemer M, Mulder-Bleile R, Burda P, Froese DS, Suormala T, Zeev BB, et al. Clinical pattern, mutations and in vitro residual activity in 33 patients with severe 5, 10 methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) deficiency. *J Inherit Metab Dis.* 2016; 39: 115-24.
 29. Sibani S, Christensen B, O'Ferrall E, Saadi I, Hiou-Tim F, Rosenblatt DS, et al. Characterization of six novel mutations in the metylenetetrahydrofolate reductase(MTHFR) gene in patients with homocystinuria. *Hum Mutat.* 2000; 15: 280-7.
 30. Urreiziti R, Moya-García AA, Pino-Ángeles A, Cozar M, Langkilde A, Fanhoe U, et al. Molecular characterization of five patients with homocystinuria due to severe methylenetetrahydrofolate reductase deficiency. *Clin Genet.* 2010; 78: 441-8.
 31. Eskes TKAB. Neural tube defects, vitamins and homocysteine. *Eur J Pediatr.* 1998; 157(suppl 2): S139-41.
 32. Shay H, Frumento RJ, Bastien A. General anesthesia and methylenetetrahydrofolate reductase deficiency. *J Anesth* 2007; 21: 493-496.
 33. Huemer M, Kožich V, Rinaldo P, Baumgartner MR, Merinero B, Pasquini E, Ribes A, Blom HJ. Newborn screening for homocystinurias and methylation disorders: systematic review and proposed guidelines. *J Inherit Metab Dis.* 2015; 38: 1007-19.
 34. Böinig H, Däublin G, Schwahn B, Wendel U. Psychotic symptoms in severe MTHFR deficiency and their successful treatment with betaine. *Eur J Pediatr.* 2003; 162: 200-1.
 35. Strauss KA, Morton DH, Puffenberger EG, Hendrickson Ch, Robinson DL, Wagner C, et al. Prevention of brain disease from severe 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase deficiency. *Mol Genet Metab.* 2007; 91: 165-75.
 36. Li D, Karp N, Wu Q, Wang XL, Melnyk S, James SJ, Rozen R. Mefolinate (5-methyltetrahydrofolate), but not folic acid, decreases mortality in an animal model of severe methylenetetrahydrofolate reductase deficiency. *J Inherit Metab Dis.* 2008; 31: 403-11.
 37. Leclerc D, Odievre M, Wu Q, Wilson A, Huizenga JJ, Rozen R, et al. Molecular cloning, expression and physical mapping of the human methionine synthase reductase gene. *Gene.* 1999; 240: 75-8.
 38. Vilaseca MA, Vilarinho L, Zavadakova P, Vela E, Cleto E, Pineda M, et al. CblE type of homocystinuria: mild clinical phenotype in two patients homozygous for a novel mutation in the MTRR gene. *J Inherit Metab Dis.* 2003; 26: 361.
 39. Huemer M, Bürer C, Ješina P, Kožich V, Landolt MA, Suormala T, et al. Clinical onset and course, response to treatment and outcome in 24 patients with the cblE or cblG remethylation defect complemented by genetic and in vitro enzyme study data. *J Inherit Metab Dis.* 2015; 38: 957-67.

Protocolo de diagnóstico y tratamiento de las enfermedades mitocondriales

María Teresa García Silva^{1,7}, Pilar Quijada Fraile^{2,7},
Elena Martín Hernández^{3,7}, Montserrat Morales Conejo^{4,7},
Mercedes Pineda⁵, Miguel Ángel Martín Casanueva^{6,7}

¹Unidad Pediátrica de Enfermedades Mitocondriales-Enfermedades Metabólicas Hereditarias. Dpto. de Pediatría, Instituto de Investigación i+12, Hospital Universitario 12 de Octubre CIBERER-ISCI, Profesor Asociado de Pediatría, Universidad Complutense de Madrid. CSUR Enfermedades Metabólicas Hereditarias.

²Unidad Pediátrica de Enfermedades Raras, Enfermedades Mitocondriales-Enfermedades Metabólicas Hereditarias. Dpto. de Pediatría, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid. CSUR Enfermedades Metabólicas Hereditarias.

³Unidad Pediátrica de Enfermedades Raras, Enfermedades Mitocondriales-Enfermedades Metabólicas Hereditarias, Dpto. de Pediatría, Hospital Universitario 12 de Octubre. Universidad Complutense de Madrid. CSUR Enfermedades Metabólicas Hereditarias.

⁴Unidad de Enfermedades Metabólicas y Enfermedades Raras. Dpto. Medicina Interna. Hospital Universitario 12 de Octubre. Universidad Complutense de Madrid. CSUR Enfermedades Metabólicas Hereditarias. ⁵Instituto Pediátrico. Hospital Sant Joan de Déu. Departamento de Pediatría, Servicio de Neuropediatría. Fundación del Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona. ⁶Servicio de Bioquímica, Laboratorio de Enfermedades Mitocondriales y Neurometabólicas. Sección de Investigación Traslacional. Instituto de Investigación i+12, Hospital Universitario 12 de Octubre-CIBERER-ISCI, Madrid. ⁷Centro Europeo de Referencia para Enfermedades Metabólicas Hereditarias (MetabERN)

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades mitocondriales son debidas a alteraciones en genes relacionados con el sistema de fosforilación oxidativa (OXPHOS) y cadena respiratoria mitocondrial (CR), de forma directa o indirecta, causando un defecto en la síntesis de ATP además de múltiples alteraciones y disfunciones celulares. Estos genes pueden codificar las proteínas que componen la CR, aquellas que intervienen en el ensamblaje de las subunidades de la CR, fac-

tores que intervienen en la regulación y expresión de genes mitocondriales o nucleares, factores que afectan a la síntesis de proteínas mitocondriales, la biogénesis y homeostasis mitocondrial, metabolismo de lípidos o cofactores mitocondriales.

El espectro clínico y genético es muy amplio y heterogéneo y sigue en rápida expansión. Los órganos principalmente afectados son aquellos con mayores requerimientos energéticos. La afectación del sistema nervioso central (SNC), neuromuscular, cardíaca y la participación oftalmológica

Correspondencia: Profesor María Teresa García Silva. Unidad de Enfermedades Mitocondriales-Enfermedades Metabólicas Hereditarias. Dpto. de Pediatría. Hospital Universitario 12 de Octubre. Avenida de Córdoba s/n. 28041 Madrid. España
e-mail: mgarciasilva@salud.madrid.org

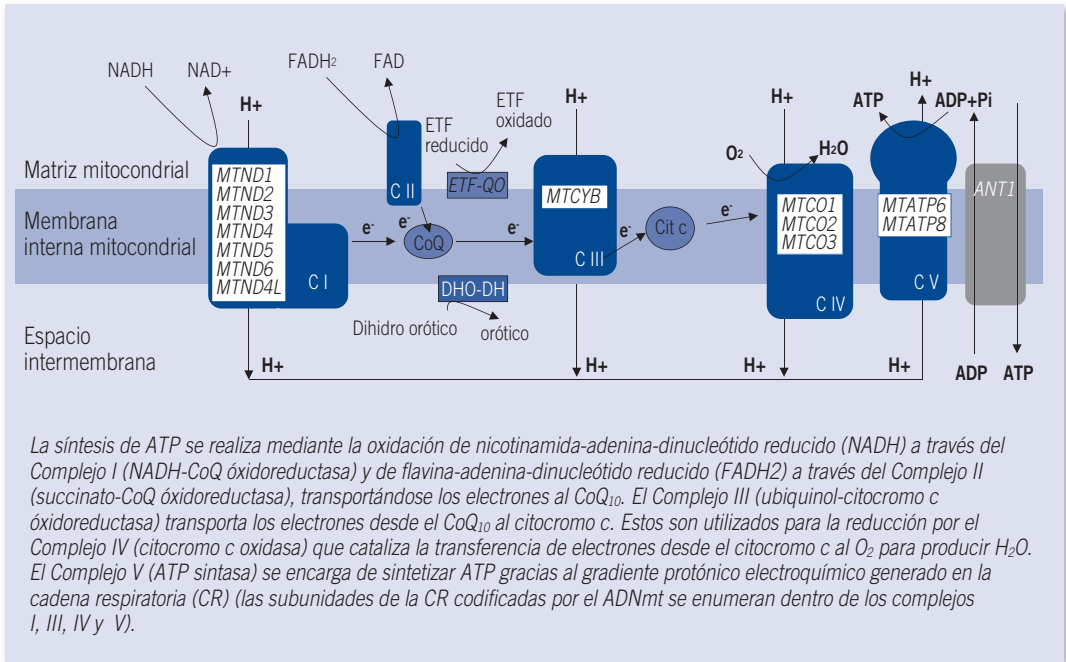


FIGURA 1. Biosíntesis de ATP mediante el sistema de cadena respiratoria y fosforilación oxidativa mitocondrial (OXPHOS).

son frecuentes. Cada órgano puede afectarse de diferentes maneras. Los signos más habituales relacionados con el SNC son: encefalopatía, convulsiones, demencia, migrañas, ictus-like, ataxia y espasticidad⁽¹⁻³⁾.

En la edad pediátrica suelen presentarse como enfermedades multiorgánicas. Se han descrito síndromes muy característicos de los trastornos OXPHOS a los que se van uniendo nuevas descripciones de síndromes mitocondriales.

La prevalencia de enfermedad mitocondrial se estima en 1/5.000 a 1/8.500 nacidos vivos. Las enfermedades OXPHOS en el adulto son causadas por mutaciones en el ADNmt en el 60% de los casos, sin embargo en los pacientes pediátricos el 80% de estas enfermedades se deben a defectos en genes nucleares⁽⁴⁾.

BASES DE LA ENFERMEDAD

La mitocondria es un orgánulo celular que posee su propio genoma, el ADNmt. Su función más

conocida es la síntesis de la molécula energética adenosín trifosfato (ATP), aunque participa en una gran variedad de procesos como la termogénesis, regulación de calcio celular, la respuesta inmunitaria innata, la señalización por especies reactivas de oxígeno (ROS) o la muerte celular programada (apoptosis).

El sistema OXPHOS lo componen 4 complejos multienzimáticos de la cadena respiratoria (CR) (CI, CII, CIII y CIV) y el CV (ATP sintasa) localizados en la membrana interna mitocondrial, y dos transportadores móviles, el coenzima Q₁₀ (CoQ₁₀) y el citocromo c. En su biogénesis intervienen proteínas de ensamblaje. Se ha propuesto que los complejos pueden formar estructuras supramoleculares denominadas supercomplejos o respirasomas. La síntesis de ATP se refleja en la *Figura 1*. La fosforilación oxidativa además requiere de la intervención de diversos factores como flavinas, nicotinamidas, citocromos, centros hierro-azufre y cobre.

La función mitocondrial depende de la interrelación entre dos sistemas genéticos diferentes: el ADNn y el ADNmt. Una enfermedad OXPHOS

puede heredarse por vía materna cuando se identifican mutaciones patogénicas del ADN mitocondrial (ADNmt) (herencia mitocondrial) o de forma mendeliana si el defecto está en el ADN nuclear (ADNn) (herencia autosómica dominante, autosómica recesiva o ligada al cromosoma X). Pero hay que tener presente que se conocen numerosos casos de presentación esporádica.

El ADNmt puede presentar varios tipos de alteraciones:

1. Mutaciones puntuales y pequeños “indels”, que pueden afectar a genes que codifican proteínas de los complejos de la CR o a los ARNt y ARNr. El ADNmt mutado de la madre se transmite a todos los hijos, pero solamente las hijas lo transmitirán a los miembros de la siguiente generación (herencia mitocondrial). Si todas las células tienen un solo tipo de ADNmt se utiliza el término “homoplasmia”, pero si coexisten ADNmt mutado y ADNmt normal se denomina “heteroplasmia”. Esto condicionará el fenotipo clínico.
2. Reorganizaciones (deleciones y/o duplicaciones). Las deleciones únicas del ADNmt suelen presentarse de forma esporádica. Las deleciones múltiples del ADNmt son secundarias a mutaciones en genes nucleares (ADNn) implicados en “pool de nucleótidos” mitocondriales, el mantenimiento del ADNmt o en la dinámica de fusión/fisión mitocondrial; y pueden heredarse de forma autosómica dominante, o de forma autosómica recesiva.
3. Depleción del ADNmt. Las enfermedades asociadas a depleción del ADNmt se heredan de forma autosómica recesiva, se deben a alteraciones de prácticamente los mismos genes nucleares y rutas bioquímicas que dan lugar a deleciones múltiples del ADNmt.

El ADNmt codifica solamente 13 subunidades estructurales del sistema OXHOS y la maquinaria básica de la síntesis de proteínas, mientras el resto de proteínas necesarias para una adecuada función OXPHOS están codificadas por ADNn. Estos genes nucleares alimentan al sistema de subunidades estructurales de la CR, factores de ensamblaje RC, y de enzimas implicados en la replicación, reparación, transcripción y traducción de ADNmt. Así, los trastornos causados por mutaciones del ADNn siguen las reglas de la genética mendeliana. Por otra

parte, un defecto en la comunicación entre ADNmt y el genoma nuclear puede afectar a la integridad y a la cantidad de ADNmt. Con el mayor uso de la secuenciación de nueva generación (NGS), el número de trastornos OXPHOS debidos a mutaciones del ADNn ha aumentado rápidamente en los últimos años, más de 200⁽⁶⁾. Las diferentes vías moleculares y celulares en las que los genes defectuosos están involucrados pueden explicar el espectro altamente variable de los fenotipos clínicos asociados y la amplia serie de mecanismos moleculares que pueden estar involucrados en la patogénesis de estas enfermedades. Este hecho hace que la clasificación de estos trastornos no sea sencilla, y que pueda existir solapamiento.

Los trastornos OXPHOS del ADNn pueden clasificarse en varias categorías según la ruta/función biológica afectada (*Figura 2*):

1. Subunidades estructurales OXPHOS.
2. Factores de ensamblaje OXPHOS.
3. Mantenimiento o estabilidad del ADNmt.
4. Traducción mitocondrial.
5. Biogénesis de cofactores OXPHOS.
6. Membrana mitocondrial e importación.
7. Otros mecanismos que interfieren en la función OXPHOS.

FISIOPATOLOGÍA

Las enfermedades OXPHOS son trastornos causados por disfunción de la CR y de la fosforilación oxidativa (OXPHOS), que es la principal fuente de ATP^(6,7) (*Figura 1*). Además, el sistema OXPHOS modula el estado reducción-oxidación (REDOX) celular, la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS), el pH y los niveles de Ca²⁺, el inicio de la apoptosis y, mediante intermediarios del ciclo de Krebs, regula vías de traducción de señales y el epigenoma⁽⁸⁾.

El ácido láctico es el producto final del metabolismo anaeróbico y actúa como reservorio de un exceso de piruvato. El ejercicio puede causar acidosis láctica transitoria. La acidosis láctica patológica puede ocurrir en diversos errores congénitos del metabolismo, en condiciones de anoxia o isquemia, por fallo hepático, en la diabetes mellitus y en las enfermedades OXPHOS. En los defectos OXPHOS se acumula NADH, el NADH y piruvato son conver-

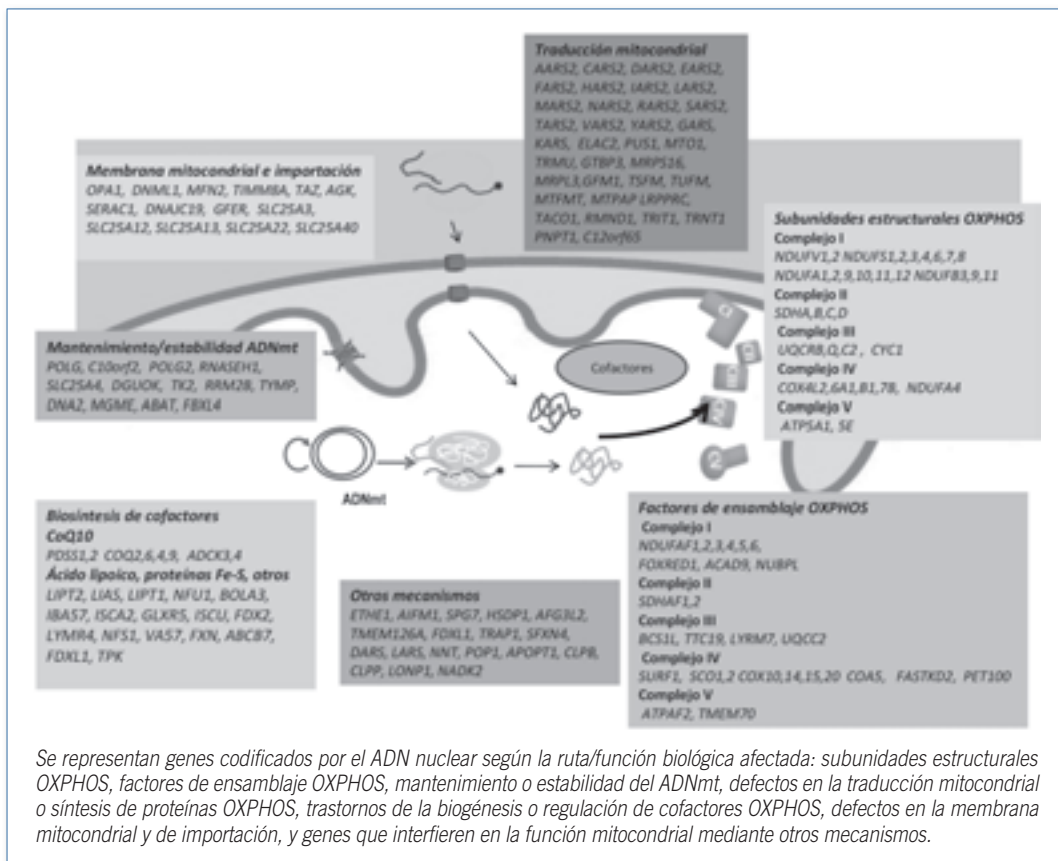


FIGURA 2. Defectos OXPHOS debidos a mutaciones en genes nucleares.

tidos a lactato por la enzima LDH que se traduce en aumento de la relación lactato/piruvato (L/P), y a su vez en una elevación de la relación β -hidroxibutirato/acetoacetato la cual refleja la elevación intramitocondrial de la relación NADH/NAD⁺ (estado REDOX).

Las neuronas, el miocardio, el músculo esquelético, el hígado y el riñón son tejidos especialmente dependientes del metabolismo oxidativo y están afectados habitualmente en estas enfermedades. Las neuronas requieren altos niveles de producción de ATP para mantener la homeostasis iónica y el control del flujo iónico a través de la membrana celular durante los potenciales eléctricos. En el cerebro, la actividad metabólica de los ganglios basales los hace vulnerables a defectos del metabolismo oxidativo. La necrosis de los ganglios basales y del tallo encefálico es un hallazgo temprano en el síndrome de Leigh, y es frecuente en otras enferme-

dades mitocondriales. En el músculo esquelético, un defecto en el sistema OXPHOS puede conducir a proliferación mitocondrial compensatoria, particularmente en fibras tipo I (oxidativas). Puede ocurrir que algunas fibras estén muy afectadas y otras no; en las más afectadas, la combinación de degeneración miofibrilar junto a proliferación mitocondrial da lugar a las llamadas fibras rojo rasgadas (RRF).

La sintomatología clínica depende de numerosos factores. En las enfermedades debidas a mutaciones en el ADNmt dependerá en gran medida del tipo y patogenicidad de la mutación, grado de heteroplasmia mitocondrial, efecto umbral, distribución de la mutación, tejido-especificidad y requerimientos energéticos tisulares.

Se ha descrito una miopatía infantil reversible debida a una mutación homoplásmica con penetrancia variable en el ADNmt (*m.14674T>C/G* en

MTTE)⁽⁹⁾. Los mecanismos implicados podrían ser varios: en relación con los niveles de L-cisteína debido a que la actividad del enzima cistationasa que aumenta con la edad, factores nucleares, mecanismos compensadores a través del ARNt implicado, factores epigenéticos o mecanismos implicados en la biogénesis mitocondrial.

Las rutas biológicas afectadas en las enfermedades debidas a ADNn son muy variables y no es frecuente relacionar fácilmente genotipo y fenotipo. Por otra parte, la mayoría de los defectos se expresan como encefalopatías, miocardiopatías, miopatías más o menos específicas o en combinación entre ellos y otros defectos de órganos y sistemas. Algunas mutaciones y genes se han asociado a fenotipos específicos como mutaciones específicas en el gen de ensamblaje del complejo III, *BCS1L*, responsable del síndrome GRACILE, o mutaciones en el gen *SERAC1*, que participa en el remodelado de lípidos de membrana, asociadas a síndrome MEGDEL (Tabla 1). Los defectos del complejo I de la CR debidos a mutaciones en genes nucleares que codifican proteínas estructurales y de ensamblaje se presentan en niños como enfermedad multisistémica grave (principalmente disfunción de corazón, riñón e hígado) y con encefalopatía de tipo síndrome de Leigh en muchos casos⁽¹⁰⁾.

Hay que tener en cuenta que incluso cuando una disfunción mitocondrial se confirma mediante estudio enzimático de la CR en tejidos, no es fácil diferenciar si la casusa de dicha disfunción es debida a un gen directamente relacionado con la CR o si es secundaria a una causa genética no relacionada con CR o ambiental. Algunos ejemplos ocurren con trastornos del metabolismo del cobre (enfermedad de Wilson, enfermedad de Menkes), enfermedades lisosomales o peroxisomales y hemocromatosis neonatal, entre otros. Pueden ocurrir en relación con efectos de medicamentos como el ácido valproico que provoca deficiencia de carnitina, disminución de oxidación de ácidos grasos e inhibición del sistema OXPHOS.

Alteraciones en los componentes lipídicos de las membranas mitocondriales causan diversas enfermedades mitocondriales como el síndrome de Barth (*TAZ*), síndrome MEGDEL (*SERAC1*)⁽¹¹⁾, síndrome de Sengers (*AGK*). Los defectos primarios en la síntesis de CoQ₁₀ (*PDSS1*, *PDSS2*, *COQ2*, *COQ4*, *COQ6*, *ADCK3*, *ADCK4*, *COQ9*) o secundarios que causan

enfermedades mitocondriales severas⁽¹²⁾. El CoQ₁₀ es imprescindible en la CR, para la transferencia de electrones desde los complejos I y II al complejo III, además de participar como cofactor en reacciones con proteínas desacoplantes y en deshidrogenasas mitocondriales, modula la permeabilidad del poro de transición y control de la apoptosis⁽¹³⁾.

Los defectos de síntesis del ácido lipoico son un nuevo grupo de enfermedades secundarias a este cofactor que interviene en tres complejos enzimáticos cetoácido deshidrogenasa: piruvato deshidrogenasa (PDH), alfa-cetoglutarato deshidrogenasa (KGDH) y la deshidrogenasa de aminoácidos ramificados (BCKDH), además de intervenir en el metabolismo de la glicina (GCS), son responsables de leucoencefalopatías con acidosis láctica, hiperglicinemia y aciduria alfa-cetoglutarica (*LIPPT2*, *LIAS*, *NFU1*, *BOLA3*, *IBA57*, *GLRX5*, *ISCA2*)⁽¹⁴⁾.

Mutaciones en *ETHE1*, que codifica una dióxigenasa azufrada mitocondrial (SDO) afectan al catabolismo del sulfuro de hidrógeno (H₂S) produciendo acúmulo de tiosulfato. Estas alteraciones son responsables de hiperlactacidemia con aumento de ácido etilmalónico y C4-C5-acilcarnitinas, ocasionando una encefalopatía tipo síndrome de Leigh asociada a una vasculopatía con acrocianosis ortostática y Petequias⁽¹⁵⁾.

Recientemente se ha descrito que mutaciones en el gen *ECH1* que afecta al enzima enoil-CoA-hidratasa, en la vía de la oxidación de los ácidos grasos y del metabolismo de la isoleucina y valina, puede afectar al enzima PDH y por acúmulo de metabolitos tóxicos como el glioxilato que inhibe la CR. Como consecuencia causa un síndrome de Leigh, miocardiopatía y aumento de excreción urinaria de 2-metil-2,3-dihidroibutírico⁽¹⁶⁾.

Algunos tumores están relacionados con genes mitocondriales. Se piensa que influyen mecanismos de hipoxia crónica o que interviene una alteración de la sensibilidad al oxígeno de ciertos tejidos. Recientemente se ha descrito que la sobreexpresión de la proteína IF1, inhibidor de la ATP sintasa, promueve cambios metabólicos que permiten que la célula se convierta en tumoral.

En resumen, la presentación de un trastorno mitocondrial debido a mutaciones concretas del ADNmt puede ser variable, incluso entre los individuos de una misma familia. Alteraciones en genes mitocondriales o nucleares pueden dar diferentes

TABLA 1. Enfermedades mitocondriales características y genes asociados.

Síndromes mitocondriales	Síntomas clínicos	Genes implicados
AID	Sordera neurosensorial no sindrómica inducida por aminoglucósidos	<i>MTRNR1</i>
CPEO	Oftalmoplejía crónica progresiva	<i>Deleciones/duplicaciones ADNmt, MTTL1</i>
Enfermedad de Luft	Hipermetabolismo no tiroideo	?
EPEMA, encefalopatía etilmalónica	Encefalopatía, Petequias y aciduria etilmalónica	<i>ETHE1</i>
Hepatopatía infantil reversible	Fallo hepático agudo infantil y acidosis láctica reversible	<i>TRMU</i>
HUPRA	Hiperuricemia, hipertensión pulmonar, insuficiencia renal y alcalosis	<i>SARS2</i>
LBSL	Leucoencefalopatía de tronco cerebral y médula espinal y elevación de lactato cerebral	<i>DARS2</i>
LHON	Neuropatía óptica hereditaria de Leber	<i>MTND1, MTND4, MTND6</i>
LTBL	Leucoencefalopatía con afectación de tálamo y tallo encefálico e hiperlactacidemia	<i>EARS2</i>
MEGCANN	Aciduria 3-metilglutacónica, afectación neurológica neutropenia y cataratas	<i>CLPB</i>
MELAS	Encefalopatía mitocondrial, acidosis láctica y episodios "stroke-like"	<i>MTTL1, MTND1, MTND5 MTCO3</i>
MERRF	Epilepsia mioclónica con fibras rojo rasgadas	<i>MTTK</i>
Microcefalia congénita de los Amish	Microcefalia congénita de los Amish	<i>SLC25A19</i>
Miopatía infantil reversible	Miopatía precoz, acidosis láctica	<i>MTTE (14674C>T, T>G)</i>
Miopatía infantil fatal	Miopatía precoz progresiva, hiperlactacidemia y RRF	<i>TK2</i>
MLASA	Miopatía anemia sideroblástica y acidosis láctica	<i>PUS1, YARS2</i>
NARP	Neuropatía, ataxia, retinitis pigmentaria	<i>MTATP6</i>
Neuropatía óptica tipo 1	Atrofia óptica autosómica dominante tipo 1	<i>OPA1</i>
SANDO	Neuropatía sensitiva con ataxia, disartria y oftalmoparesia autosómica recesiva	<i>POLG</i>
SIFD	Anemia sideroblástica, inmunodeficiencia, fiebre y retraso mental	<i>TRNT1</i>
Síndrome Aicardi Goutieres tipo 5 (AGS5)	Leucoencefalopatía, microangiopatía y calcificación de núcleos grises, interferón alfa en LCR. Retraso mental, úlceras en piel y mucosas, artropatía	<i>SAMDH1 y deleciones ADNmt</i>
Síndrome de Kearns-Sayre	Inicio antes de los 20 años: CPEO, retinitis pigmentaria y uno de los 3 siguientes: síndrome cerebeloso, bloqueo cardíaco o hiperproteinorraquia	<i>Deleciones/duplicaciones ADNmt</i>
Síndrome de Alpers	Encefalopatía, epilepsia resistente asociada a hepatopatía	<i>POLG, C200RF72</i> .../...

TABLA 1. (Continuación) Enfermedades mitocondriales características y genes asociados.

Síndromes mitocondriales	Síntomas clínicos	Genes implicados
Síndrome de Barth	Miocardopatía y neutropenia	TAZ
Síndrome de Björnstad	Sordera neurosensorial y <i>pili torti</i>	BCS1L
Síndrome de GRACILE	Retraso crecimiento, colestasis con depósitos de hierro, hiperaminoaciduria, acidosis láctica y muerte temprana	BCS1L
Síndrome de hipoplasia cartilago-cabello	Hipoplasia cartilago-cabello, estatura corta, déficit inmunidad celular, neutropenia y predisposición a cáncer	RMRP
Síndrome de Jensen	Atrofia óptico-acústica con demencia	TIMM8A
Síndrome de Leigh	Encefalopatía regresiva con lesiones cerebrales bilaterales simétricas de necrosis con astrocitosis y proliferación vascular en núcleos grises y tronco cerebral	ADNmt: MTATP6, MTATP8, MTND5, MTTL1, MTTW ADNn: NDUFS1, NDUFS2, NDUFS3, NDUFS4, NDUFS6, NDUFS8, DUFV1, NDUFV2, SDHA, BCS1L, SURF1, LRPPRC, SCO2, SCO1, COX10, COX15, NDUFA12L, NDUFAF1, SUCLG, SUCLA2, C6ORF66, MTFMT, PDSS1, SERAC1, AIFM1, GFM1, TACO1, ETHE1, ECH1
Síndrome de MEGDEL	Aciduria 3-metilglutacónica, sordera, encefalopatía, síndrome de Leigh-like	SERAC1
Síndrome de MNGIE	Mioneuropatía gastrointestinal y encefalopatía (leucodistrofia)	TYMP, POLG
Síndrome de Mohr-Tranebjaerg	Sordera, distonía de herencia ligada al sexo	TIMM8A
Síndrome de Pearson	Anemia macrocítica refractaria, neutropenia y trombocitopenia (médula ósea: vacuolización de precursores, hemosiderosis y sideroblastos) y disfunción pancreática exocrina	Deleciones ADNmt
Síndrome de Perrault	Sordera neurosensorial. En mujeres asociado a fallo ovárico	CLPP, HARS2, LARS2, C10orf2, HSD17B4
Síndrome de Sengers	Miocardopatía, miopatía y cataratas	AGK

fenotipos. Por el contrario, fenotipos clínicos similares pueden ser debidas a alteraciones en diferentes genes.

MANIFESTACIONES O FORMAS CLÍNICAS

Los pacientes con enfermedades mitocondriales pueden mostrar un amplio espectro de síntomas, ya

que puede afectarse cualquier órgano y de muy diferentes maneras, debutando a cualquier edad, con una evolución clínica variable. Los síntomas incluyen cualquier combinación de alteraciones en el crecimiento y desarrollo, encefalopatías, miopatías, alteraciones visuales diversas, hipoacusia o sordera, neuropatías periféricas, alteraciones gastrointestinales, endocrinopatías, miocardopatías, hepatopatías, nefropatías y trastornos hematopoyéticos.

TABLA 2. Se relaciona la afectación clínica de distintos órganos con los genes que causan patologías mitocondriales.

Afectación clínica	Genes implicados
Miocardiopatías	ADNmt <i>MTTL1, MTTK, MTTI, delecciones del ADNmt</i> ADNn <i>NDUFS1, NDUFS2, NDUFS3, NDUFS4, NDUFS6, NDUFS8, NDUFV1, NDUFV, SCO2, TMEM70, TAZ, DNAJC19, ACAD8, MGME1, BOLA3, ELAC2, HSD17B10, GTPBP3, MTO1, ECH1, AGK</i>
Nefropatías	ADNmt <i>MTTF, MTTI, MTTL1, MTTN, MTTY, delecciones del ADNmt</i> ADNn <i>RRM2B, C10orf2, SARS2, MRPS22, TSFM, XPNPEP3, CLPB, SARS2, Coenzima Q: ADCK4, PDSS2, COQ2, COQ6, COQ9</i>
Gastrointestinal y hepatopatías	ADNmt <i>MTTL1, delecciones del ADNmt</i> ADNn <i>BCS1L, SCO1, POLG, PEO1, TYMP, DGUOK, RRM2B, MPV17, SUCLG1, TRMU, TSFM, GFM1, EARS2, FARS2, LRPPRC, SERAC1, ETHE1</i>
Alteraciones hematológicas	ADNmt <i>MTTL1, delecciones ADNmt</i> ADNn <i>PUS1, YARS2, TRNT1, GLRX5, SFXN4, CYCS, TAZ, FBXL4, TP</i>

Para obtener información actualizada de alteraciones en el ADNmt y correlaciones genotipo-fenotipo se recomienda: MITOMAP: A human mitochondrial genome database en <http://mitomap.org/MITOMAP>; mtDB - Human Mitochondrial Genome Database en <http://www.genpat.uu.se/mtDB>.

Por otra parte, determinados fenotipos clínicos mitocondriales se presentan en determinadas etapas de la vida, existiendo ciertas correlaciones fenotipo/genotipo (Tablas 1 y 2). Tal es el caso del síndrome de Leigh ocasionado por mutaciones en un gran número de genes (Tabla 1), el síndrome de Alpers (*POLG*), o síndromes hepatocerebrales (*DGUOK*, *POLG*, *MPV17*, *MRP16*, *COX10*, *SCO1*), cuadros con afectación renal o hematológica (Tabla 2). Es muy frecuente que en niños pequeños se presenten como encefalopatías con afectación multisistémica, sobre todo miocardiopatías y acidosis láctica. Entre las encefalopatías precoces con acidosis láctica se van perfilando nuevos cuadros mediante las nuevas tecnologías diagnósticas (*FBXL4*)¹⁷.

Entre las miocardiopatías mitocondriales, el síndrome de Barth (*TAZ*) y el síndrome de Sengers (*AGK*) son características. Entre las hepatopatías infantiles destaca el síndrome de GRACILE (*BCS1L*), habiéndose descrito también una hepatopatía infantil aguda reversible (no siempre) debida a mutaciones del gen *TRMU*.

Hay cuadros sindrómicos muy particulares como el síndrome EPEMA⁽¹⁸⁾ o encefalopatía etilmalónica (*ETHE1*) o el síndrome HUPRA (*SARS2*)⁽¹⁹⁾ (Tablas 1 y 2).

Las miopatías mitocondriales pueden cursar con hipotonía y debilidad muscular, o intolerancia al ejercicio. Pueden ser el único síntoma o asociarse a encefalopatías, miocardiopatías u afectación de otros órganos (Tabla 2). Es característica la miopatía infantil fatal (*TK2*) que causa insuficiencia respiratoria y cursa con elevación de CPK y presencia de RRF en biopsia muscular. Asimismo, se han descrito casos de miopatía infantil reversible debida a mutación homoplásmica con penetrancia variable en un ARNt mitocondrial (*MTTE*)⁽⁹⁾. Las miopatías infantiles pueden asociarse a ptosis palpebral u oftalmoplejía.

La afectación renal puede suceder de diversas maneras, tubulopatía proximal coincidiendo con síntomas encefalopáticos (*mutaciones o delecciones del ADNmt*, o defectos que afectan al CoQ₁₀ en el gen *COQ9*), síndrome nefrótico en defectos del CoQ₁₀

(*ADCK4*, *PDSS2*, *COQ2*, *COQ6*), displasia renal (*COQ7*), nefronoptosis (*XPNPEP3*) o nefrocalcinosis asociada a cataratas y quistes renales debido a mutaciones en el gen *CLPB* que también causa el síndrome MEGCANN (aciduria 3-metilglutacónica cataratas, afectación neurológica y neutropenia⁽²⁰⁾). El síndrome HUPRA asocia hiperuricemia, insuficiencia renal, alcalosis metabólica e hipertensión pulmonar (*SARS2*).

En los niños mayores las EM suelen presentarse como encefalopatías de distintos tipos, retraso psicomotor, con o sin epilepsia; la hiperlactacidemia es menos frecuente y la neuroimagen puede ser muy variable, por lo que son difíciles de orientar en cuanto al diagnóstico genético, exceptuando los cuadros más típicos de MELAS, MERRF, y síndrome de Kearns-Sayre (SKS) que trascienden hasta la vida adulta. Algunas leucoencefalopatías infantiles, diversos tipos de ataxias espinocerebelosas autosómicas recesivas, atrofas olivopontocerebelosas, algunos tipos de Charcot-Marie-Tooth y paraplejas hereditarias pueden deberse a mutaciones en diferentes genes mitocondriales. Todos estos cuadros trascienden y evolucionan hasta la adolescencia y la vida adulta.

La neuropatía óptica de Leber (LHON) debida a mutaciones del ADNmt puede debutar en niños mayores o adultos jóvenes (varones). La afectación del nervio óptico está relativamente presente asociada a otros síntomas, por lo que debe siempre investigarse. Por otra parte, otras neuropatías ópticas se deben a mutaciones en genes nucleares, como la neuropatía óptica autosómica dominante (*OPA1*) o bien pueden asociarse a cuadros más sindrómicos en el espectro de las EM.

Los cuadros de hipoacusia o sordera neurosensorial también son variables y relativamente presentes, aislados o asociados con disfunciones de otros órganos. Destacan la sordera neurosensorial por aminoglucósidos, el síndrome de Perrault (*CLPP*, *HARS2*, *LARS2*, *C10orf2*, *HSD17B4*) y el síndrome de Mohr-Tranebjaerg (*TIMM8A*), y el síndrome de Björnstad (*BCS1L*).

La disfunción hematológica puede ser el hallazgo clínico más evidente como en el síndrome de Pearson, debido a delecciones del ADNmt, de inicio en los primeros meses de la vida; el síndrome MLASA, un tipo de anemia sideroblástica asociado a miopatía con acidosis láctica (*PUS1*, *YARS2*); o la anemia

sideroblástica con retraso mental e inmunodeficiencia (SIFD) (*TRNT1*). El síndrome de Barth, una miocardiopatía que se asocia a neutropenia ligada al cromosoma X (*TAZ*). La trombocitopenia autosómica dominante con déficit de COX se debe a mutaciones en un gen estructural del complejo IV (*CYCS*).

Entre los adultos, son relativamente frecuentes los cuadros clínicos asociados a MELAS, o miopatías mitocondriales originadas en la infancia, muy diversas, que pueden estar asociadas a oftamoplejia crónica progresiva (CPEO) y ptosis palpebral. Los cuadros de intolerancia al ejercicio pueden presentarse en la infancia, adolescencia y en adultos. Muchos pacientes pediátricos sobreviven hasta la vida adulta con enfermedades de gravedad variable, siendo relativamente común que los pacientes afectados de SKS (delecciones del ADNmt) presenten progresivamente complicaciones sistémicas nutricionales, endocrinas y neurológicas. El síndrome de MNGIE (*TYMP*, *POLG*) tiene también una implicación multisistémica asociando problemas nutricionales y pseudo-obstrucción intestinal con la encefalomiopatía.

En enfermos mitocondriales, particularmente en adultos, es conveniente vigilar la aparición de patologías endocrinas asociadas, sobre todo diabetes e hipotiroidismo.

Por todo ello, se debe investigar una enfermedad mitocondrial cuando se identifica un cuadro sindrómico característico o cuando hay una asociación de síntomas neuromusculares y multiorgánicos inexplicados, sobre todo, si cursan con acidosis láctica.

DIAGNÓSTICO

Tras la sospecha clínica de EM, dada su complejidad y variabilidad clínica y genética, es muy importante referir a los pacientes a centros con experiencia en el diagnóstico y tratamiento. La afectación clínica junto con los hallazgos neurorradiológicos y las anomalías metabólicas de laboratorio pueden orientar hacia los estudios bioquímicos de la cadena respiratoria y/o estudios genéticos. Es fundamental hacer un estudio de extensión por órganos y aparatos, de acuerdo a la historia clínica del paciente y sus antecedentes familiares. En presencia de fenotipos clínicos típicos de EM pueden realizarse estudios genéticos dirigidos a las mutaciones y genes

causales más frecuentes evitando así realizar una biopsia muscular (Tabla 1). Los paneles genéticos están cobrando cada día más importancia en el estudio de EM, tanto en mutaciones del ADNmt como del ADNn. Estos son de gran utilidad en cuadros complejos y para el diagnóstico diferencial de EM y otras causas, como por ejemplo en las acidosis lácticas neonatales o en miocardiopatías (Tabla 2).

Algunos puntos a tener en cuenta en el diagnóstico de EM son los siguientes:

Estudio de extensión de la enfermedad

Dependen del cuadro clínico, conviniendo descartar sistemáticamente miocardiopatías y trastornos endocrinos (diabetes, o hipotiroidismo), entre otros.

Estudios de laboratorio

1. **Análisis en sangre:** determinaciones bioquímicas basales con hematometría y función hepato-renal, enzimas musculares (CK), gases, iones, láctico, pirúvico, cuerpos cetónicos, amonio, aminoácidos, acilcarnitinas. El estado redox celular se debe valorar mediante las relaciones lactato/piruvato (L/P) y β -hidroxibutirato/acetacetato en ayunas y en estado postprandial donde también es conveniente valorar la glucemia, láctico y cuerpos cetónicos. Según valoración clínica se realizarán estudios hormonales, sobre todo hormonas tiroideas, y valoración del estado nutricional con vitaminas y oligoelementos. La acidosis láctica orienta hacia el diagnóstico aunque no es sensible ni específica utilizada como único marcador en EM. Un aumento de alanina suele estar presente en las acidosis lácticas. El aumento de glicina puede orientar hacia los defectos de síntesis del ácido lipoico (*LIPPT2*, *LIAS*, *NFU1*, *BOLA3*, *IBA57*, *GLRX5*, *ISCA2*).
2. **Estudios en orina:** sistemático de orina, aminoácidos, ácidos orgánicos. Una hiperaminoaciduria generalizada es comúnmente observada en tubulopatías mitocondriales. En los ácidos orgánicos pueden observarse distintas alteraciones como elevación de lactato, intermediarios del ciclo de Krebs como malato, succinato, alfa-cetoglutarato y fumarato (niveles elevados de fumarato sugieren deficiencia de fumarasa y el aumento de alfa-cetoglutarato está asociado a deficiencia de alfa-cetoglutarato deshidrogenasa). El aumento de alfa-cetoglutarato,

especialmente si hay hiperglicinemia orienta hacia defectos de síntesis del ácido lipoico. La excreción elevada de ácido etilmalónico, puede indicar una afectación mitocondrial y mutaciones en *ETHE1* o defectos la oxidación de los ácidos grasos (*ACADS*); y el ácido metilmalónico puede estar asociado a defectos de succinato-CoA ligasa (*SUCLA1*, *SUCLG1*). Por último, el aumento de ácido 3-metilglutacónico, que parece ser relativamente frecuente en niños con EM se ha asociado a diferentes defectos del ADNn (*ATP12*, *TAZ*, *AGK*, *OPA3*, *CLPB*, *TMEM70*, *DNAJC19*, *SERAC1*, *CLPB*, *HTRA2*).

3. **Estudios en LCR:** solo son recomendables en algunos casos; tras realizar citoquímica, en muchas encefalopatías mitocondriales se puede detectar elevación de láctico. El estudio de aminoácidos puede detectar un aumento de glicina en mutaciones de los genes que alteran la síntesis del ácido lipoico (*BOLA3*, *NFU1*). Los niveles de folato pueden estar descendidos, particularmente en el SKS, así como algunas alteraciones en los neurotransmisores.

Neuroimagen

Las anomalías de la RMN cerebral son muy importantes para orientar el cuadro clínico, si es posible conviene hacerla con espectroscopia. Imágenes de afectación bilateral y simétrica de los núcleos grises y afectación del tronco cerebral pueden ser muy orientativa de síndrome de Leigh. Lesiones de tipo infarto que no corresponden a los territorios de los grandes vasos se pueden ver en el síndrome de MELAS (*MTTL1*). En las EM no es raro encontrar atrofia cerebral, siendo esta muy marcada en el síndrome de Alpers. Las alteraciones en la sustancia blanca cerebral pueden ser muy diversas y variadas (*NDUFS7*, *MPV17*, *DARS*). En el síndrome de MEGDEL se afecta típicamente el putamen dando una imagen de "ojos" (*SERAC1*). En RMN cerebral con espectroscopia, puede haber elevación de lactato/creatina (alteración del metabolismo oxidativo) y disminución de N-acetilaspártato/creatina (pérdida o daño neuronal).

Estudios neurofisiológicos

Dependen del órgano afecto, conviene descartar defectos neurosensoriales o afectación de nervio periférico.

Biopsia muscular

Se utiliza para estudio histológico y de cadena respiratoria. No se debe realizar una biopsia muscular cuando se dispone de estudio genético con mutación claramente patogénica y asociada al fenotipo en genes OXPHOS.

1. **Estudios inmunohistológicos.** Permiten realizar el diagnóstico diferencial con otras miopatías o detectar si existe proliferación mitocondrial (fibras rojo rasgadas –RRF– por tricrómico de Gomori o azul rasgadas –BRF– por tinción de SDH) y fibras COX negativas que no se tiñen para citocromo C oxidasa. Se pueden realizar estudios en microscopía electrónica. Las RRF se asocian a defectos del ADNmt que conducen a disminución de la síntesis de proteínas como mutaciones en los ARNt, deleciones y depleción del ADNmt. La presencia de fibras COX negativas se puede encontrar con mutaciones puntuales en los genes mitocondriales o nucleares de la COX. No obstante, una tinción normal no excluye un posible déficit del complejo IV.
2. **Estudios enzimáticos y/o estudio del metabolismo oxidativo en tejidos.** La biopsia muscular permite valorar las actividades de los complejos de la CR en un tejido post-mitótico con alto requerimiento energético. Estos estudios también se pueden realizar en fibroblastos (teniendo en cuenta que presentan un metabolismo menos oxidativo y más glucolítico) y en otros tejidos afectados. Cuando se detecta una deficiencia, no se puede asegurar que ésta sea primaria o secundaria. Por otra parte, aunque las actividades de la CR sean normales no se puede descartar una EM. Cuando se realizan las determinaciones enzimáticas de CR en biopsia muscular, los estudios genéticos subsiguientes dependerán de si existe un defecto único de la CR (defectos en la síntesis de subunidades de la CR o en su ensamblaje) o defectos múltiples que implican alteraciones en el ADNn, ARN o en la síntesis de proteínas mitocondriales o en cofactores (síntesis de coenzima Q₁₀, riboflavina, síntesis del ácido lipoico), en la homeostasis mitocondrial (motilidad, fusión, fisión, autofagia, metabolismo lipídico o importación de proteínas).

Estudios genéticos

Los estudios genéticos pueden realizarse en sangre (linfocitos) o en otros tejidos dependiendo

del cuadro clínico (*Tablas 1 y 2, Figura 3*). Se están introduciendo nuevas técnicas diagnósticas basadas en nuevos métodos como los biochips de ADN y secuenciación mediante herramientas genómicas de última generación (*Next-Generation Sequencing* o NGS)⁽²¹⁾.

La confirmación de un diagnóstico de enfermedad OXPHOS mediante estudios genético-moleculares sigue suponiendo un reto dado el gran número de genes implicados en la función mitocondrial debido a la participación de dos genomas y la heteroplasmia de las mutaciones en ADNmt.

Una aproximación propuesta es aquella en la que si un fenotipo es sugerente de una enfermedad típica mitocondrial se pueden estudiar en un primer paso mutaciones específicas y frecuentes asociadas al mismo en tejidos no invasivos como sangre u orina (determinación de mutaciones puntuales comunes en ADNmt en MELAS, MERRF o deleciones del ADNmt en los síndromes de Pearson o SKS) (*Figura 2*). En caso de no detectar la mutación, hay que realizar la secuenciación completa del ADNmt, por secuenciación convencional Sanger o actualmente por NGS, siendo más rentable en este caso el uso de tejidos lentamente post-mitóticos como las células de sedimento urinario. En casos con síndromes más amplios y disfunciones multitisulares (miocardiopatías, acidosis lácticas congénitas, encefalopatías precoces) podrían realizarse estudios en paneles de genes dirigidos basados en NGS en células de tejidos no invasivos (sangre/orina).

En casos más complejos y multisistémicos la biopsia muscular sigue constituyendo una muestra relevante pues pueden encontrarse deficiencias de CR mitocondrial combinadas o simples, y hallazgos histológicos (aunque estos últimos no son siempre fácilmente observables en población pediátrica) que pueden orientar hacia paneles de NGS dirigidos por defecto molecular o hacia la secuenciación del ADNmt. Además puede cuantificarse el contenido muscular de ADNmt (depleción de ADNmt) o determinar la presencia en músculo de deleciones múltiples del ADNmt, lo que permite estudiar paneles dirigidos de los genes asociados con defectos del mantenimiento del ADNmt.

En casos negativos con una adecuada selección y caracterización clínica, bioquímica y genética pueden considerarse estudios más complejos de interpretar a nivel genómico tales como WES

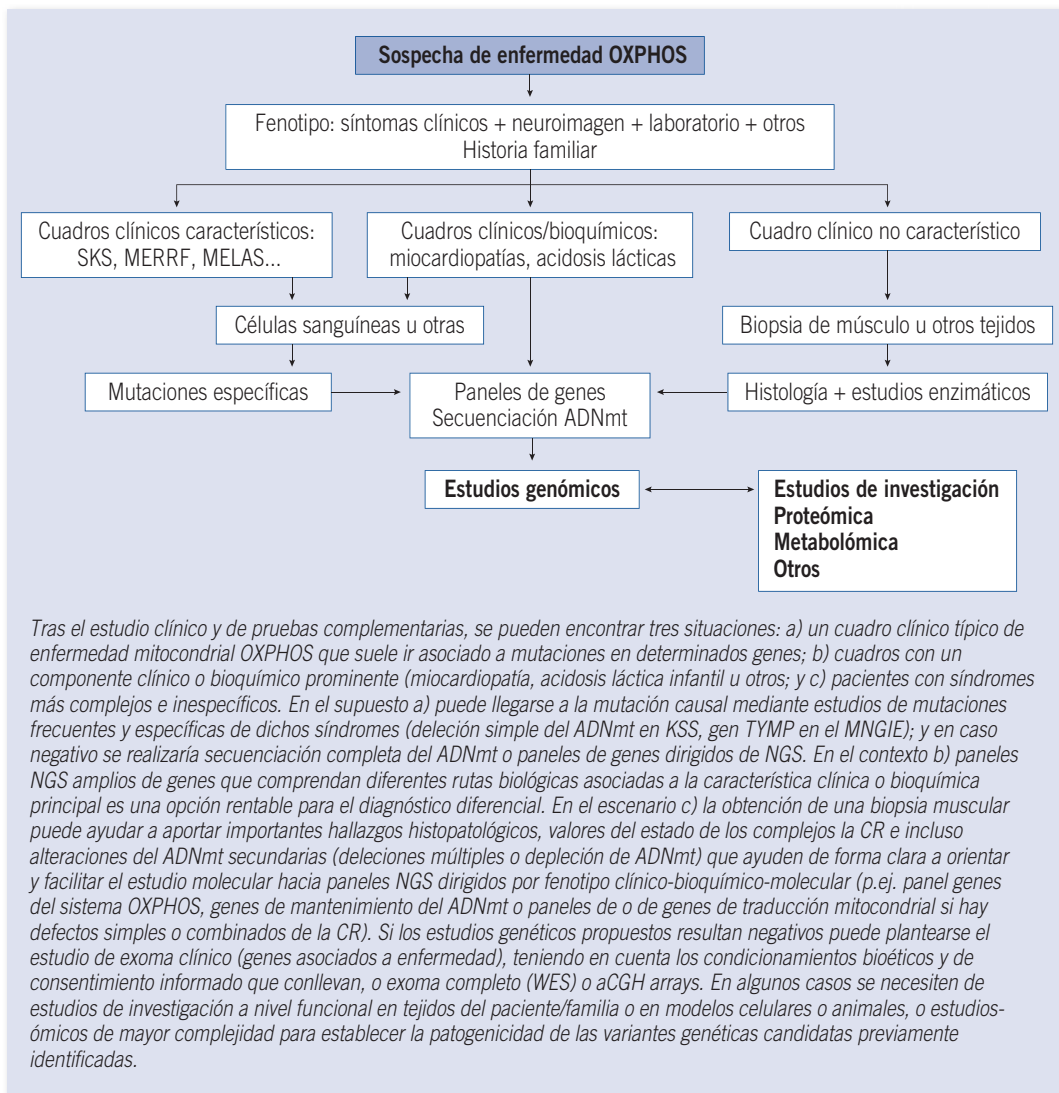


FIGURA 3. Diagrama de flujo diagnóstico en enfermedad OXPHOS.

(secuenciación de exoma) o WGS (secuenciación de genoma) para intentar detectar las mutaciones causales, o estudios de aCGH para detección de reordenamientos cromosómicos, siempre teniendo en cuenta que la rentabilidad no es completa.

La interpretación y análisis de los resultados requiere de grupos especializados en genómica y bioinformática. Estos estudios pueden incluso detectar un gran número de variantes potencialmente patogénicas o nuevas variantes genéticas

de significado incierto (VOUS) que podrían requerir estudios funcionales bioquímicos a nivel de investigación (proteómica, metabolómica, estudios celulares y animales). Además también se pueden encontrar variantes no buscadas en genes no relacionados con la patología clínica diana (por ejemplo, genes de susceptibilidad al cáncer) lo que complica el manejo clínico y la información a los pacientes. Todo ello hace que antes de su realización haya que realizar un consejo genético

adecuado y se requiera el consentimiento informado de los pacientes y/o su familia en el caso de menores o discapacitados.

Otros estudios complementarios

Entre estos figuran los estudios de coenzima Q₁₀, cardiolipinas, nucleótidos, o análisis del ensamblaje de los complejos de la CR.

Biomarcadores

Dado que la selección de pacientes en el contexto clínico es compleja para estratificar pacientes susceptibles de ser analizados por métodos genéticos, es importante descubrir marcadores sanguíneos o de tejidos no invasivos que sean sensibles y específicos. En este sentido se ha propuesto en los últimos años que los niveles séricos del factor de crecimiento de fibroblastos 21, FGF-21, pueden ayudar a completar el flujo diagnóstico, pues se observó su elevación en pacientes con EM siempre que hubiera daño muscular, y mostró mayor sensibilidad que otros marcadores clásicos como lactato o CK pudiendo distinguir entre EM debidas a mutaciones en genes del ADNmt y ADNn, y otras enfermedades neuromusculares; tanto en adultos como en niños. FGF-21 es una hormona metabólica y un regulador principal del balance energético, y está específicamente implicado en la movilización de lípidos y en la respuesta al ayuno⁽²²⁾.

Otros posibles biomarcadores para defectos más concretos son la acumulación mitocondrial de metabolitos muy reactivos como metacrilil-CoA en defectos de *HIBCH* y *ECHS1* que intervienen en el catabolismo de la isoleucina. Otros biomarcadores interesantes son el ácido metilmalónico, cuyo aumento moderado sugiere defectos de la succinil-CoA-ligasa (*SUCLA2*, *SUCLG1*), y el aumento de excreción urinaria de los ácidos etilmalónico y metilsuccínico (*ETHE1*).

TRATAMIENTO

Los tratamientos de las EM dependen de los fenotipos clínicos, órganos afectados y la valoración clínica periódica. En niños pequeños y en EM debidas a ciertas mutaciones suele haber afectación multisistémica. Dada la gran heterogeneidad clínica, complejidad bioquímica y genética y la variedad

en los mecanismos implicados en la fisiopatogenia, existen una serie de limitaciones que dificultan la aplicación eficaz de terapias curativas⁽²³⁾, no obstante, cada día se van perfilando nuevos fármacos y estrategias que pueden aplicarse a pacientes con enfermedades mitocondriales⁽²⁴⁾.

Tratamientos sintomáticos y medidas generales

Los objetivos del tratamiento son: controlar las disfunciones de cada órgano implicado y por otro lado evitar y corregir las descompensaciones metabólicas agudas. Si se conoce la anomalía genética, es fundamental intentar anticiparse a las complicaciones conocidas asociadas. Esto ocurre en el síndrome de Kearns-Sayre, en el cual podría ser necesario instaurar un marcapasos profiláctico, vigilar la aparición de diabetes y otros trastornos hormonales.

Se deben aplicar las medidas sintomáticas con fármacos antiepilépticos, antidiabéticos, tratamientos hormonales, antiarrítmicos, antimigrañosos, etc.

En general se aplicarán las siguientes medidas:

- Hay que asegurar un buen estado nutricional, evitar ayunos y asegurar una buena hidratación. En algunas ocasiones se ha recomendado una dieta cetogénica⁽²⁵⁾. En mutaciones del *MPV17* se desaconseja la dieta cetogénica⁽²⁶⁾.
- Pueden realizar ejercicio aeróbico según su tolerancia, incluso se puede llevar a la práctica de ejercicio físico aeróbico controlado, ya que puede mejorar la tolerancia al ejercicio y a la fatigabilidad. Se ha descrito que el entrenamiento físico mejoraría la biogénesis mitocondrial⁽²⁷⁾.
- Tratamientos dirigidos a corregir o paliar los defectos neurosensoriales.
- Es fundamental también el tratamiento fisioterapéutico y rehabilitador, apoyo escolar, logopedia y terapia ocupacional cuando así lo requieran. Hay que asegurar una adecuada calidad de vida.
- Seguir el calendario vacunal y vacunación de la gripe anualmente.
- Evitar fármacos que inhiban la cadena respiratoria, con riesgo de toxicidad mitocondrial o que empeoren los síntomas como el ácido valproico (puede inducir fallo hepático en mutaciones en *POLG*), tetraciclina, ciprofloxacino o aminoglucoídos, cloranfenicol, propofol, azidotimidina (AZT), fialuridina y drogas que provocan deple-

ción del ADNmt. Los ambientes ricos en ozono también son desaconsejables.

Tratamientos farmacológicos

No existen series largas de pacientes con el mismo defecto molecular y la misma manifestación clínica que permitan realizar estudios concluyentes sobre la efectividad de los diversos fármacos aplicados en el tratamiento.

La terapia farmacológica específica está dirigida hacia los mecanismos implicados en la enfermedad (un mismo fármaco puede actuar de diversas maneras):

- Fármacos dirigidos a mejorar la función OXPHOS: modifican y mejoran la función de la CR mitocondrial.
- Fármacos para reducir la acumulación de metabolitos tóxicos: facilitan la eliminación o impiden la formación de estos metabolitos tóxicos.
- Fármacos utilizados para disminuir el estrés oxidativo producido por la generación de radicales libres, reponiendo sustancias antioxidantes.

Fármacos dirigidos a mejorar la función OXPHOS o reponer energía

Algunos pacientes con defectos específicos en ciertas vías metabólicas responden muy bien a fármacos que mejoran la función OXPHOS (enfermedades mitocondriales potencialmente tratables). De ahí la importancia de un tratamiento inicial con CoQ₁₀ (defectos primarios o secundarios de CoQ₁₀), riboflavina (*ACADS*, *ETF* y *ETFDH*, *SDHA* *ACAD9*, *NDUFB1*, *SLC52A2*, *FLAD1*), tiamina [déficit de PDH, enfermedad de los ganglios de la base con respuesta a la tiamina y biotina por defectos en el transportador de la tiamina ThTR2 (*SLC19A3*), en la anemia megaloblástica con respuesta a la tiamina por defectos en el transportador de la tiamina ThTR1 (*SLC19A2*), y la encefalopatía episódica debida a deficiencia de tiamina pirofosfato kinasa (*TPK1*)], biotina (alteraciones del metabolismo biotina, deficiencia en descarboxilasas y en defectos de *SLC19A3*) y en los defectos de *TK2* y alteraciones pool de nucleótidos mitocondriales de mantenimiento ADNmt: nucleósidos de timidina y citidina. En la *Tabla 3* se reflejan los fármacos utilizados, dosificación y mecanismo de acción.

Las ubiquinonas, CoQ₁₀ e ibedenona son las más utilizadas. Mejoran la transferencia de electrones

hacia el complejo III y la síntesis de ATP, además son antioxidantes.

Coenzima Q₁₀ (CoQ₁₀) (ubiquinona) o bien el ubiquinol. Estos fármacos se han demostrado especialmente efectivos en los pacientes con defectos de la biosíntesis del CoQ₁₀⁽²⁸⁾, utilizando dosis altas aunque un porcentaje de estos no responde al tratamiento, en parte por tratarse de formas severas neonatales (*Tabla 3*). Concentraciones excesivas podrían ejercer una acción prooxidante. Ha demostrado efectos beneficiosos en dos pacientes con anemia sideroblástica secundaria a deleciones del ADNmt y en algunos casos de síndrome de Pearson, mejorando la anemia y evitó repetidas transfusiones⁽²⁹⁾. No obstante, es difícil de evaluar su acción terapéutica cuando ya existe un daño neurológico instaurado⁽³⁰⁾, así como los efectos preventivos en los pacientes que lo están tomando, sobre todo en la edad pediátrica. El CoQ₁₀ se utiliza en dosis de 600-3.000 mg/día vía oral en adultos y 3-15 mg/kg/día vía oral en niños en 1 o 2 tomas. Los defectos de síntesis de CoQ₁₀ pueden responder tras altas dosis de este fármaco.

Ideenona. Se diferencia de la ubiquinona en la longitud de la cadena poliprélica, que es más corta, dotándola de una mayor solubilidad y capacidad de cruzar la barrera hematoencefálica. En pacientes con LHON ha sido efectiva a dosis de 900 mg/día⁽³¹⁾, así como en la afectación cardiaca de pacientes con ataxia de Friedreich⁽³²⁾. En el resto de pacientes los resultados son muy variables.

EPI-743. Es una para-quinona sintética, análogo de la vitamina E, con propiedades antioxidantes, que parece que mejora el estatus del glutatión. La glutatión reductasa es capaz de reducir la ubiquinona a ubiquinol. Ensayos recientes con EPI-743 han mostrado resultados beneficiosos en pacientes pediátricos con síndrome de Leigh y en la enfermedad de LHON^(33,34). Se están efectuando ensayos clínicos en otras enfermedades mitocondriales.

Vitamina C o ascorbato. Es una vitamina hidrosoluble que actúa como aceptor de los electrones liberados por la ubiquinona, cediéndolos al complejo IV de la CR. En cierto modo podría suplir parcialmente la acción del complejo III. Su tratamiento estaría especialmente indicado en deficiencias de este complejo. Otra de las funciones de la vitamina C es la de actuar como antioxidante.

TABLA 3. Fármacos utilizados en enfermedades OXPPOS, su dosificación y su mecanismo de acción o indicaciones según gen implicado.

Fármaco	Dosis	Tomas/día	Vía	Acción/indicaciones específicas genes implicados
Coenzima Q ₁₀ (CoQ ₁₀), Ubiquinona	15-50 mg/kg/día (niños) 600-3.000 mg/día (adultos)	1-2 dosis	Oral	Defectos de síntesis de CoQ ₁₀ Repone CoQ ₁₀ Mejora función OXPPOS
	50 mg/día (neonatos/lactantes) 3-10 mg/kg/día (niños) 100-300 mg/día (adultos)	1-2 dosis	Oral	Mejora función OXPPOS Antioxidante Metabolismo de las pirimidinas Enfermedades OXPPOS/déficit secundario de CoQ ₁₀
Ubiquinol	2-8 mg/kg/día (niños) 50-600 mg (adultos)	1-2 dosis	Oral	Mejora función OXPPOS Antioxidante Mejor biodisponibilidad que la ubiquinona
Ibedenona	5-20 mg/kg/día (niños) 90-270 mg/día (adultos)	3 dosis	Oral	Mejora función OXPPOS Antioxidante
	900 mg/día (adultos)	3 dosis	Oral	LHON
EPI-743	100-400 mg/día	3 dosis	Oral	Antioxidante Mejora función OXPPOS
Vitamina C	500-1.000 mg/día	3-4 dosis	Oral	Mejora función OXPPOS Antioxidante
Vitamina K3 o menadiona	80-160 mg/kg/día (niños)	1 dosis	Oral	Mejora función OXPPOS Antioxidante
Vitamina B1 o tiamina	150-800 mg/día	1 dosis	Oral	Mejora función OXPPOS (aporta sustrato a CR). Cofactor de PDH <i>SLC25A19A2</i>
	10-40 mg/kg/día (niños)	1 dosis	Oral	<i>SLC19A3</i>
	1-4 mg/kg/día (niños) 25-200 mg/día (adultos)	1 dosis	Oral	<i>SLC19A2</i>
	30 mg/kg/día (niños)	1 dosis	Oral	<i>TPK1</i>
	15-30 mg/kg/día (niños) 300-2.000 mg/día (adultos)	3 dosis	Oral	Déficit de PDH
Riboflavina-vitamina B2	100-400 mg/día	3-4 dosis	Oral	Mejora función OXPPOS Cofactor en oxidación ácidos grasos (deshidrogenasas) <i>ETF, ETFDH, SDHA, ACAD9, NDUFV1, FLAD1</i>
	10-50 mg/kg/día (niños)	3-4 dosis	Oral	<i>SLC52A2</i>
Niacina o nicotinamida (B3)	50-100 mg/día	1 dosis	Oral	Mejora función OXPPOS (precursor NADH) Aumenta el NAD celular Mejora biogénesis mitocondrial MELAS
Triacetiluridina	300 mg/kg/día	3 dosis	Oral	Síntesis de ARN y ADN Mejora biogénesis mitocondrial Mejora función OXPPOS .../...

TABLA 3. (Continuación) Fármacos utilizados en enfermedades OXPHOS, su dosificación y su mecanismo de acción o indicaciones según gen implicado.

Fármaco	Dosis	Tomas/día	Vía	Acción/indicaciones específicas genes implicados
Nucleósidos de timidina y citidina	200-400 mg/kg/día	1 dosis	Oral	Mejora biogénesis mitocondrial Defectos de mantenimiento ADNmt: TK2 y alteraciones pool de nucleótidos mitocondriales
Creatina, monohidrato de creatina	100-150 mg/kg/día (niños) 3-10 g/día (adultos)	3 dosis	Oral	Aumento de fosfocreatina muscular Miopatías mitocondriales
	100 mg/kg/día (niños) 2,5 g/día (adultos)	3 dosis	Oral	MELAS
L-carnitina	50-100 mg/kg/día (niños) 500-3.000 mg/día (adultos)	1-2 dosis	Oral/IV	Destoxificador Oxidación de ácidos grasos de cadena larga Antioxidante
Dicloroacetato	100-150 mg/kg/día (niños)	3 dosis	Oral/IV	Fase aguda Estimula la PDH Mejora la oxidación de piruvato Disminuye la acidosis láctica
	25-50 mg/kg/día (niños)	3 dosis	Oral/IV	Mantenimiento
Vitamina E	100-200 mg/día	1 dosis	Oral	Antioxidante
Ácido lipoico	50-600 mg/día	3 dosis	Oral	Cofactor PDH Antioxidante
Cisteína	10 g/día (adultos)	3 dosis	Oral	Antioxidante, ciclo glutatión
N-acetil-cisteína + metronidazol	105 mg/kg/día (niños)	2 dosis	Oral	Antioxidante, ciclo glutatión
	30 mg/kg/día (niños)	3 dosis	Oral	Antibacteriano: bacterias intestinales (ETHE1)
Ácido fólico	15-30 mg/día	1 dosis	Oral	Si hay déficit de ácido fólico en LCR
L-arginina	150-300 mg/kg/día (niños) 10 g/m ² /día (>20 kg y adultos)	3 dosis	Oral	Metabolismo óxido nítrico, vasodilatador MELAS
L-arginina 10% (ampollas IV fórmula magistral, 1 g/10 ml) diluido en glucosado 5% al doble	Inicial: 250-500 mg/kg/dosis (2,5 cc/kg) (<20 kg) 10 g/m ² (100 ml/m ²) (>20 kg y adultos)	1 dosis	IV en 2 horas	Episodio agudo en MELAS Metabolismo óxido nítrico En dosis altas IV vigilar hiponatremia y aparición de hipotensión
	Mantenimiento: 250-500 mg/kg/día (<20 kg) 10 g/m ² /día (>20 kg y adultos)	1-3 días	IV/ oral*	*Se puede dar primera dosis IV y seguir con VO
L-citrulina	150-300 mg/kg/día (niños) 10 g/m ² /día (>20 kg y adultos) 2-4 g/día (adultos)	3 dosis	Oral/IV	Metabolismo óxido nítrico, genera arginina MELAS
Biotina	5-40 mg/día	1-2 dosis	Oral	Coenzima de decarboxilasas Defectos del ciclo de la biotina, déficits de decarboxilasas
	1-2 mg/kg/día 40 mg/día	1-2 dosis	Oral	SLC19A3

Vitamina K3 o menadiona. Es una vitamina liposoluble, aceptor de electrones de la ubiquinona de acción similar a la vitamina C.

Tiamina o vitamina B1. Es cofactor de la PDH, puede reducir las concentraciones de lactato. Su mayor indicación es para el tratamiento de las deficiencias de la PDH y los defectos genéticos en el transporte y la síntesis de tiamina pirofosfato (la forma activa de la tiamina), que afectan la actividad PDH y alfa-cetoglutarato deshidrogenasa, aunque no presentan alteración de la CR. Se debe ensayar siempre que haya defecto de actividad PDH y/o incremento de alfa-cetoglutarato y lactato, o si se sospecha la “enfermedad de los ganglios de la base con respuesta a la tiamina y biotina”, que debida a un defecto en el transportador 2 de la tiamina ThTR2 (*SLC19A3*), aunque recientemente se ha observado que la combinación de biotina con tiamina no es superior a la administración solo de tiamina⁽³⁵⁾.

Riboflavina o vitamina B2. Esta vitamina actúa como cofactor de flavoproteínas, y los complejos I y II de la CR (*NDUFB1* y *SDHA* respectivamente). Las mutaciones en el gen *ACAD9* producen un déficit de acil-CoA deshidrogenasa-9 afectando al complejo I de la CR mitocondrial. Su administración mejora la sintomatología. Se ha podido comprobar un aumento de la actividad del complejo I en pacientes con deficiencia del mismo⁽³⁶⁾. Defectos del transporte de la riboflavina, como el síndrome de Brown-Vialetto-Van Laere (*SLC52A2*) pueden beneficiarse de este tratamiento⁽³⁷⁾.

Niacina/nicotinamida ribósido. Activa la biogénesis mitocondrial actuando sobre la sirtuina 1 (*SIRT1*), con propiedades antiinflamatorias y antioxidantes⁽³⁸⁾. La *SIRT1* es un enzima reguladora de diversas funciones metabólicas y silenciamiento de genes. Es una deacetilasa de proteínas dependientes del NAD⁺. Los niveles intracelulares de NAD⁺ desempeñan un rol importante en la homeostasis mitocondrial. La nicotinamida ribósido (NR) es una vitamina, precursor natural del NAD⁺, que se ha visto que mejora el fenotipo en modelos animales con déficit de *Sco2* que ocasiona un defecto en biogénesis de la citocromo c oxidasa, por lo que se piensa que puede ser útil en pacientes con EM. Además, NR no tiene efectos adversos, pudiendo administrarse como suplemento dietético

en miopatías mitocondriales donde el ratio NAD⁺/NADH está disminuido como en los déficits del complejo I.

Resveratrol. Es un activador de la *SIRT1* que parece que también puede tener efectos beneficiosos⁽³⁹⁾.

Pioglutazona. Es un fármaco que mejora la biogénesis mitocondrial y la oxidación de los ácidos grasos, que se ha utilizado en pacientes diabéticos⁽⁴⁰⁾, podría tener sus indicaciones en pacientes mitocondriales, especialmente si padecen diabetes.

Triacetiluridina. Es un profármaco que se convierte rápidamente en uridina, que es la molécula activa. La uridina es una base pirimidínica que está presente de forma natural en todas las células del organismo. Es esencial para el funcionamiento normal de células, tejidos y para la síntesis de ARN y ADN. Los pacientes con enfermedad mitocondrial pueden tener comprometida la capacidad de sintetizar toda la uridina que precisan y presentar sintomatología asociada a su déficit, como es la acidosis tubular renal, que es una de las complicaciones más graves. La administración de triacetiluridina ha mejorado la disfunción renal en pacientes con síndrome de Leigh en un ensayo clínico, mientras que en pacientes con depleción del ADNmt ha tenido pocos resultados.

Nucleósidos. Mantienen el pool de nucleótidos adecuado para la síntesis del ADNmt. En mutaciones de *TK2*, que ocasiona un déficit de monofosfato de desoxicitidina (dCMP) y monofosfato de timidina (dTMP) en el músculo, la administración de estos compuestos muestran mejoría en modelos animales. Se está ensayando el tratamiento con nucleósidos de timidina y desoxicitidina, precursores de la síntesis de dCMP y dTMP, que estimulan la síntesis de dCMP y dTMP para el correcto mantenimiento del ADNmt. Hay resultados esperanzadores que indican que dichos nucleósidos son eficaces además de ser moléculas más sencillas y mucho más baratas que el dCMP y el dTMP. Se está evaluando el utilizarlos en otros defectos del pool de nucleótidos mitocondriales.

RTA 408 (Omaveloxolone®). Activador de Nrf2 e inhibidor de NF- κ B (factor nuclear cadena ligera kappa de células B activadas), actúa como antiinflamatorio, antioxidante y activador de la biogénesis mitocondrial parece que mejora la función mus-

cular en miopatías mitocondriales (ensayo clínico NCT02255422).

Monohidrato de creatina. La creatina, una sustancia sintetizada en nuestro organismo y que se halla en las carnes y pescados. La creatina actúa como reserva energética de grupos fosfato para fosforilar el ADP a ATP, también es un antioxidante débil. La creatina muscular puede estar disminuida en las enfermedades mitocondriales. Se ha demostrado que la administración de monohidrato de creatina ha sido beneficiosa en pacientes con MELAS, especialmente en los ejercicios aeróbicos⁽⁴¹⁾. Algunos autores recomiendan utilizarlo durante las crisis agudas y retirarlo posteriormente (Tabla 3).

Bendavia (SS31) (Elamipretide®). Es un péptido que actúa sobre el poro de transición mitocondrial, mantiene el potencial de membrana, estabiliza las cardiolipinas, antioxidante, favorece la biogénesis mitocondrial y mejora la viabilidad celular (ensayo clínico NCT02367014).

Fármacos que reducen el acúmulo de metabolitos tóxicos para las células

L-carnitina. La carnitina es un transportador de los ácidos grasos de cadena larga al interior de la mitocondria para que se produzca la β -oxidación, regula las concentraciones de coenzima A libre intramitocondriales y también actúa como depurador endógeno. En enfermos mitocondriales los niveles de carnitina libre pueden estar alterados si hay afectación tubular renal o cuando hay un exceso de acilcarnitinas, estas salen de la célula y son fácilmente eliminadas por el riñón. Las EM pueden causar una alteración secundaria de la β -oxidación de los ácidos grasos, aumento de ácidos orgánicos y acilcarnitinas lo que contribuye a la hipocarnitinemia. La alteración del metabolismo energético celular en los túbulos renales provoca disminución en la reabsorción de carnitina en el riñón. Muchos pacientes demuestran mejoría al iniciar tratamiento con carnitina por lo que, unido a su inocuidad, es un fármaco que se suele utilizar⁽⁴²⁾. Estaría especialmente indicado en aquellos pacientes que tienen una deficiencia secundaria de carnitina.

Dicloroacetato. Su estructura es análoga a la del piruvato, estimula la actividad de la enzima PDH, aumentando el flujo de sustratos hacia la mitocon-

dria, así reduce la hiperlactacidemia y mejora la acidosis metabólica. Utilizado en el tratamiento de las deficiencias de PDH y en EM con acidosis láctica grave. Un ensayo terapéutico (con tratamiento endovenoso y oral) durante un periodo medio de tres años, ha mostrado reducción en la hiperlactacidemia y mejoría clínica en un 48% de los casos, con disminución del número y frecuencia de los accidentes vasculares y una mayor estabilidad clínica^(43,44). Como efecto secundario puede desencadenar una neuropatía periférica, por lo que hay que ser cauto con este fármaco.

Bicarbonato sódico/citrato sódico. En casos de acidosis metabólica grave, el bicarbonato puede administrarse por vía intravenosa, consiguiendo una rápida estabilización del pH. No obstante, en la actualidad el uso de bicarbonato es cada vez más restringido, ya que puede agravar algunos síntomas y modificar diversas reacciones enzimáticas con empeoramiento bioquímico, así se recomienda valorar con cautela su administración y, en caso de utilizarse, no se debe intentar corregir completamente la acidosis. No se aconseja si la lactacidemia es menor de 10 mmol/L. Cuando hay acidosis renal se utiliza citrato sódico junto con bicarbonato sódico.

Fármacos antioxidantes

En condiciones normales, la CR mitocondrial es la mayor fuente de radicales libres derivados del oxígeno de nuestro organismo. Nuestras células disponen de mecanismos eficaces para detoxificar estos radicales (anión superóxido, peróxido de hidrógeno y anión hidroxilo), como son las enzimas antioxidantes, los sustratos y cofactores. Cuando la generación de radicales libres supera la capacidad antioxidante de nuestro organismo, se produce estrés oxidativo. Esto puede ocurrir como consecuencia de una disfunción mitocondrial. Como consecuencia se provocan daños celulares, y alteraciones en proteínas, lípidos y ácidos nucleicos empeorando la función mitocondrial.

Entre los fármacos con propiedades antioxidantes se encuentran: ubiquinona, idebenona, vitamina C, vitamina K y EPI-743 mencionadas previamente además de la vitamina E, ácido lipoico, cisteína y N-acetilcisteína y la vitamina A (Tabla 3).

Vitamina E. Es conveniente asegurarse que los pacientes tienen unos niveles apropiados de

esta vitamina, así como con la vitamina A. Algunos pacientes mejoran con suplementos de vitamina E. Entre los análogos de la vitamina E figuran nuevas moléculas antioxidantes a nivel celular que mejoran la actividad de la CR: EPI-743 mencionada previamente, Trolox (KH003) y KH176 (ensayo NTC02544217 en fase 1).

Ácido alfa-lipoico. Es un cofactor esencial para los complejos cetoácidos deshidrogenasas (PDH, KGDH, BCKDH) y el clivaje de la glicina (GCS), además de ser un potente antioxidante⁽⁴⁵⁾. Estaría indicado especialmente en los defectos del ácido lipoico. Análogos del ácido lipoico se están utilizando en tratamientos antineoplásicos dirigidos hacia la mitocondria, así como en enfermedad de Alzheimer, y como protección contra la hipoxia.

Cisteína y N-acetilcisteína. En un ensayo se demostró que con el suplemento de suero oral con cisteína reducía el nivel de estrés oxidativo pero no disminuía el lactato, ni cambiaba la escala de afectación clínica ni la calidad de vida⁽⁴⁶⁾. La N-acetilcisteína (NAC) es un potente antioxidante intracelular, su administración junto con metronidazol en mutaciones de *ETHE1* ha mostrado grandes beneficios clínicos, bioquímicos y mejoría de la encefalopatía⁽⁴⁷⁾.

Otros antioxidantes que se están utilizando son: cisteamina bitartrato en cápsulas retardadas (RP103, ensayo clínico NCT02023866), curcumina y flavonoides como la epicatequina, algunos de ellos están en fase preclínica. En patologías oculares se están valorando los efectos beneficiosos de tratamientos con colirios con N-acetilcarnosina.

Otros tratamientos farmacológicos

Ácido folínico. La deficiencia secundaria de folato es relativamente frecuente en las EM, se ha relacionado con alteraciones en el mantenimiento del ADNmt. Es beneficioso en aquellos pacientes afectados con EM que muestran un déficit en LCR y en el SKS, pues su déficit puede empeorar el daño neurológico. Se ha obtenido mejor respuesta en pacientes pediátricos que en adultos con la enfermedad muy avanzada^(48,49).

L-arginina. Es un precursor del óxido nítrico, que actúa como vasodilatador, por lo que tiene un efecto positivo, reduciendo la frecuencia y gravedad de los accidentes vasculares. Se ha utilizado en pacientes con MELAS logrando una reducción en

la frecuencia e intensidad de los procesos isquémicos agudos⁽⁵⁰⁾. Las dosis utilizadas oscilan entre 250-500 mg/kg/día en niños y 10 g/m² en adultos. Durante los episodios agudos es aconsejable suministrar por vía IV con una dosis inicial de 250 mg/kg/dosis que se suministra en 2 horas para luego seguir con la dosis de mantenimiento entre 250-500 mg/kg/día en niños y 10 g/m² en adultos. Se están efectuando ensayos clínicos para valorar los efectos sobre el endotelio tras un tratamiento con L-arginina VO de 500 mg/kg/día en tres dosis (ensayo clínico NCT02809170).

L-citrulina. Aumenta *de novo* el ritmo de síntesis y las concentraciones plasmáticas y la estabilidad de la arginina así como la producción de óxido nítrico. Se aconseja utilizarlo en el MELAS por sus efectos beneficiosos a dosis de (150-500 mg/kg/día) por vía oral. Por el mal sabor de la arginina algunos autores recomiendan dar solo L-citrulina⁽⁵¹⁾, pero también se piensa que se podría utilizar con mejores resultados⁽¹⁵⁾. Se están efectuando ensayos clínicos para valorar la respuesta al tratamiento con L-citrulina a 500 mg/kg/día vía oral en tres dosis y si es más efectiva que L-arginina (ensayo clínico NCT02809170).

Corticoides. Son potentes agentes antiinflamatorios que actúan sobre el componente inflamatorio vasculítico y sobre el edema cerebral. Se han utilizado en los brotes de MELAS, administrando prednisona de 40 a 60 mg/día vía oral, y otros autores a 2 mg/kg/día; dexametasona a 1 mg/kg/día y en otras encefalomiopatías mitocondriales con brotes de acidosis láctica. Existe una gran controversia entre los diferentes autores sobre la efectividad de este tratamiento ya que se han descrito eventos fatales en pacientes con SKS. Si hubiera una insuficiencia suprarrenal se utilizaría según indicaciones endocrinológicas.

Otras medicaciones que pueden tener resultados esperanzadores: citocromo C, piruvato, succinato, alfa-cetoglutarato más aspartato, acetil carnitina, dimetilglicina y bezafibrato. En pacientes con LHON se está ensayando ciclosporina. También se está utilizando en LHON colirios de plastoquinona.

Tratamientos quirúrgicos

Puede ser necesaria la realización de gastrostomía u otras intervenciones por problemas traumatológicos, ptosis palpebral o estrabismo. También se

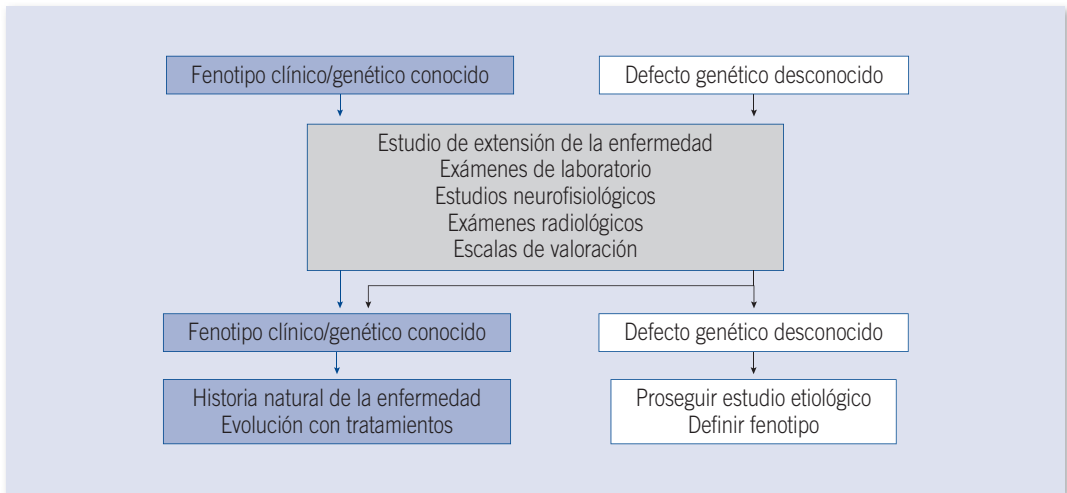


FIGURA 4. Algoritmo de seguimiento de los pacientes con defectos OXPHOS.

han colocado implantes cocleares. Los anestesiólogos deben estar al corriente del diagnóstico para evitar el uso de propofol, antracurio, roncuronio y, en el SKS, el etomidato y la tiopentona y vigilar la depresión del centro respiratorio. Se aconseja, siempre que sea posible, la utilización de anestesia epidural (con tetracaína).

Trasplantes de órganos o tejidos

En miocardiopatías y en hepatopatías aisladas se han efectuado trasplantes de órganos⁽⁵²⁾. Además se ha sugerido que en mutaciones de *ETHE1* el trasplante hepático podría ser beneficioso, y se ha realizado en casos con mutaciones en *DGUOK* y *TRMU*. En MNGIE y en el síndrome Pearson se han efectuado trasplantes de precursores hematopoyéticos, pero tienen alta mortalidad.

Prevención de la transmisión de la enfermedad

Se puede realizar diagnóstico prenatal, cuando se conoce el gen implicado, en todos los casos de transmisión mendeliana. Cuando la mutación es del ADNmt, sobre todo en los ARN, no se puede asegurar el pronóstico. Se está preconizando la transferencia de material genético en oocitos (transferencia nuclear somática) en fecundación *in vitro* para eliminar mutaciones del ADNmt y de esta manera prevenir la transmisión de la enfermedad (hijos de tres progenitores).

Terapias en investigación

Se están investigando nuevos tratamientos a nivel celular y animal, dependiendo de los mecanismos fisiopatológicos implicados: biogénesis mitocondrial, autofagia, inhibición de la apoptosis, eliminación de compuestos tóxicos, terapias génicas diversas, etc.⁽⁵³⁾. Entre estos se ha intentado realizar tratamiento enzimático con timidina fosforilasa encapsulada en eritrocitos. Se están efectuando tratamientos genéticos con virus adenoasociados en modelos animales en MNGIE, LHON⁽⁵⁴⁾ y EPEMA. En LHON está en marcha un estudio en fase 2 (ensayo clínico NCT02064569). También se están investigando tratamientos genéticos para intentar modificar el grado de heteroplasmia mitocondrial y tratamientos con células germinales.

SEGUIMIENTO Y CONTROLES

En el seguimiento de los pacientes es importante conseguir definir el fenotipo, ya que con los avances científicos técnicos se puede llegar a redefinir la historia natural de muchas de estas enfermedades y su respuesta a nuevos tratamientos (Figura 4). Aplicar escalas de gravedad puede ser también de gran valor tanto para el diagnóstico como para el seguimiento⁽⁵⁵⁾.

BIBLIOGRAFÍA

1. Parikh S, Saneto R, Falk MJ, Anselm I, Cohen BH, Haas R, et al. A modern approach to the treatment of mitochondrial disease. *Curr Treat Options Neurol*. 2009; 11: 414-30.
2. Martikainen MH, Chinnery P. Mitochondrial disease: mimics and chameleons. *Pract Neurol*. 2015; 15: 424-35.
3. García Silva MT, Pineda Marfá M, Martín Hernández E, Quijada Fraile P, Artuch Iriberrí R, Martín Casanueva MA. Las enfermedades de la fosforilación oxidativa (OXPHOS): sintomatología y diagnóstico clínico. Capítulo 56. En: Sanjurjo Crespo P, Baldellou Vázquez A, editores. *Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias*. 4ª edición. Madrid: Ergon; 2014. p. 803-36.
4. Haas RH, Zolkipli Z. Mitochondrial disorders affecting the nervous system. *Semin Neurol*. 2014; 34: 321-40.
5. Rahman S. Emerging aspects of treatment in mitochondrial disorders. *J Inherit Metab Dis*. 2015; 38: 641-53.
6. Gorman GS, Schaefer AM, Ng Y, Gomez N, Blakely EL, Alston CL, et al. Prevalence of nuclear and mitochondrial DNA mutations related to adult mitochondrial disease. *Ann Neurol*. 2015; 77: 753-9.
7. Lightowlers RN, Taylor RW, Turnbull DM. Mutations causing mitochondrial disease: What is new and what challenges remain?. *Science*. 2015; 349: 1494-9.
8. Wallace DC. Mitochondrial DNA Variation in Human Radiation and Disease. *Cell*. 2015; 163: 33-8.
9. Boczonadi V, Bansagi B, Horvath R. Reversible infantile mitochondrial diseases. *J Inherit Metab Dis*. 2015; 38: 427-35.
10. Koene S, Rodenburg RJ, van der Knaap MS, Willemssen MA, Sperl W, Laugel V, et al. Natural disease course and genotype-phenotype correlations in Complex I deficiency caused by nuclear gene defects: what we learned from 130 cases. *J Inherit Metab Dis*. 2012; 35: 737-47.
11. Tort F, García-Silva MT, Ferrer-Cortès X, Navarro-Sastre A, Garcia-Villoria J, Coll MJ, et al. Exome sequencing identifies a new mutation in SERAC1 in a patient with 3-methylglutaconic aciduria. *Mol Genet Metab*. 2013; 110: 73-7.
12. Mayr JA. Lipid metabolism in mitochondrial membranes. *J Inherit Metab Dis*. 2015; 38: 137-44.
13. Desbats MA, Lunardi G, M Doimo, Trevisson E, Salviati L. Genetic bases and clinical manifestations of coenzyme Q10 (CoQ10) deficiency. *J Inherit Metab Dis*. 2015; 38: 145-56.
14. Ribes A, Ferrer-Cortés F, Tort F. Enfermedades metabólicas hereditarias en la biosíntesis del ácido lipoico. *Acta Pediatr Esp*. 2015; 73(Supl): S33-5.
15. Tiranti V, D'Adamo P, Briem E, Ferrari G, Minerì R, Lamantea E, et al. Ethylmalonic encephalopathy is caused by mutations in ETHE1, a gene encoding a mitochondrial matrix protein. *Am J Hum Genet*. 2004; 74: 239-52.
16. Peters H, Buck N, Wanders R, Ruiters J, Waterham H, Koster J, et al. ECHS1 mutations in Leigh disease: a new inborn error of metabolism affecting valine metabolism. *Brain*. 2014; 137: 2903-8.
17. Huemer M, Karall D, Schossig A, Abdenur JE, Al Jasmi F, Biagosch C, et al. Clinical, morphological, biochemical, imaging and outcome parameters in 21 individuals with mitochondrial maintenance defect related to FBXL4 mutations. *J Inherit Metab Dis*. 2015; 38: 905-14.
18. García Silva MT, Ribes A, Campos Y, Garavaglia B, Arenas J. Syndrome of encephalopathy, petechiae, and ethylmalonic aciduria. *Pediatr Neurol*. 1997; 17: 165-70.
19. Rivera H, Martín-Hernández E, Delmiro A, García-Silva MT, Quijada-Fraile P, Muley R, et al. A new mutation in the gene encoding mitochondrial seryl-tRNA synthetase as a cause of HUPRA syndrome. *BMC Nephrol*. 2013; 14: 195.
20. Wortmann SB, Zietkiewicz S, Kousi M, Szklarczyk R, Haack TB, Gersting SW, et al. CLPB mutations cause 3-methylglutaconic aciduria, progressive brain atrophy, intellectual disability, congenital neutropenia, cataracts, movement disorder. *Am J Hum Genet*. 2015; 96: 245-57.
21. Wortmann SB, Koolen DA, Smeitink JA, van den Heuvel L, Rodenburg RJ. Whole exome sequencing of suspected mitochondrial patients in clinical practice. *J Inherit Metab Dis*. 2015; 38: 437-43.
22. Liang C, Ahmad K, Sue CM. The broadening spectrum of mitochondrial disease: shifts in the diagnostic paradigm. *Biochim Biophys Acta*. 2014; 1840: 1360-7.
23. Pfeffer G, Majamaa K, Turnbull DM, Thorburn D, Chinnery PF. Treatment for mitochondrial disorders. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012; 18;4: CD004426.
24. Finsterer J, Bindu PS. Therapeutic strategies for mitochondrial disorders. *Pediatr Neurol*. 2015; 52: 302-13.
25. Scholl-Bürgi S, Höller A, Pichler K, Michel M, Haberlandt E, Karall D. Ketogenic diets in patients with inherited metabolic disorders. *J Inherit Metab Dis*. 2015; 38: 765-73.
26. Bottani E, Giordano C, Civiletto G, Di Meo I, Auricchio A, Ciusani E, et al. AAV-mediated liver-specific MPV17

- expression restores mtDNA levels and prevents diet-induced liver failure. *Mol Ther.* 2014; 22: 10-7.
27. Pfeffer G, Horvath R, Klopstock T, Mootha VK, Suomalainen A, Koene S, et al. New treatments for mitochondrial disease-no time to drop our standards. *Nat Rev Neurol.* 2013; 9: 474-81.
 28. Hargreaves IP. Coenzyme Q10 as a therapy for mitochondrial disease. *Int J Biochem Cell Biol.* 2014; 49: 105-11.
 29. García Silva MT, Izquierdo Martínez M, Beloqui Ruiz O. Improvement of refractory sideroblastic anaemia with ubidecarenone. *Lancet.* 1994; 343: 1039.
 30. Glover EI, Martin J, Maher A, Thornhill RE, Moran GR, Tarnopolsky MA. A randomized trial of coenzyme Q10 in mitochondrial disorders. *Muscle Nerve.* 2010; 42: 739-48.
 31. Meyerson C, Van Stavern G, McClelland C. Leber hereditary optic neuropathy: current perspectives. *Clin Ophthalmol.* 2015; 26: 1165-76.
 32. Pineda M, Arpa J, Montero R, Aracil A, Domínguez F, Galván M, et al. Idebenone treatment in pediatric and adult patients with Friedreich ataxia: long-term follow-up. *Eur J Paediatr Neurol.* 2008; 12: 470-5.
 33. Martinelli D, Catteruccia M, Piemonte F, Pastore A, Tozzi G, Dionisi-Vici C, et al. EPI-743 reverses the progression of the pediatric mitochondrial disease-genetically defined Leigh Syndrome. *Mol Genet Metab.* 2012; 107: 383-8.
 34. Enns GM, Kinsman SL, Perlman SL, Spicer KM, Abdenur JE, Cohen BH, et al. Initial experience in the treatment of inherited mitochondrial disease with EPI-743. *Mol Genet Metab.* 2012; 105: 91-102.
 35. Tabarki B, Alfadhel M, AlShahwan S, Hundallah K, AlShafi S, AlHashem A. Treatment of biotin-responsive basal ganglia disease: Open comparative study between the combination of biotin plus thiamine versus thiamine alone. *Eur J Paediatr Neurol.* 2015; 19: 547-52.
 36. Gerards M, van den Bosch BJ, Danhauser K, Serre V, van Weeghel M, Wanders RJ, et al. Riboflavin-responsive oxidative phosphorylation complex I deficiency caused by defective ACAD9: new function for an old gene. *Brain.* 2011; 134: 210-9.
 37. Foley AR, Menezes MP, Pandraud A, Gonzalez MA, Al-Odaib A, Abrams AJ, et al. Treatable childhood neuropathy caused by mutations in riboflavin transporter RFVT2. *Brain.* 2014; 137: 44-56.
 38. Morel J, Singer M. Statins, fibrates, thiazolidinediones and resveratrol as adjunctive therapies in sepsis: could mitochondria be a common target?. *Intensive Care Med Exp.* 2014; 2: 9.
 39. Cerutti R, Pirinen E, Lamperti C, Marchet S, Sauve AA, Li W, et al. NAD(+)-dependent activation of Sirt1 corrects the phenotype in a mouse model of mitochondrial disease. *Cell Metab.* 2014; 19: 1042-9.
 40. Bogacka I, Xie H, Bray GA, Smith SR. Pioglitazone induces mitochondrial biogenesis in human subcutaneous adipose tissue in vivo. *Diabetes.* 2005; 54: 1392-9.
 41. Komura K, Hobbiebrunken E, Wilichowski EK, Hanefeld FA. Effectiveness of creatine monohydrate in mitochondrial encephalomyopathies. *Pediatr Neurol.* 2003; 28: 53-8.
 42. Avula S, Parikh S, Demarest S, Kurz J, Gropman A. Treatment of mitochondrial disorders. *Curr Treat Options Neurol.* 2014; 16: 292.
 43. Barshop BA, Naviaux RK, McGowan KA, Levine F, Nyhan WL, Loupis-Geller A, et al. Chronic treatment of mitochondrial disease patients with dichloroacetate. *Mol Genet Metab.* 2004; 83: 138-49.
 44. Abdelmalak M, Lew A, Ramezani R, Shroads AL, Coats BS, Langae T, et al. Long-term safety of dichloroacetate in congenital lactic acidosis. *Mol Genet Metab.* 2013; 109: 139-43.
 45. Rodríguez MC, MacDonald JR, Mahoney DJ, Parise G, Beal MF, Tarnopolsky MA. Beneficial effects of creatine, CoQ10, and lipoic acid in mitochondrial disorders. *Muscle Nerve.* 2007; 35: 235-42.
 46. Mancuso M, Orsucci D, Logerfo A, Rocchi A, Petrozzi L, Nesti C, et al. Oxidative stress biomarkers in mitochondrial myopathies, basally and after cysteine donor supplementation. *J Neurol.* 2010; 257: 774-81.
 47. Viscomi C, Burlina AB, Dweikat I, Savoirdo M, Lamperti C, Hildebrandt T, et al. Combined treatment with oral metronidazole and Nacetylcysteine is effective in ethylmalonic encephalopathy. *Nat Med.* 2010; 16: 869-71.
 48. Pineda M, Ormazabal A, López-Gallardo E, Nascimento A, Solano A, Herrero MD, et al. Cerebral folate deficiency and leukoencephalopathy caused by a mitochondrial DNA deletion. *Ann Neurol.* 2006; 59: 394-8.
 49. Quijada-Fraile P, O'Callaghan M, Martín-Hernández E, Montero R, García-Cazorla À, de Aragón AM, et al. Follow-up of folic acid supplementation for patients with cerebral folate deficiency and Kearns-Sayre syndrome. *Orphanet J Rare Dis.* 2014; 9: 217-20.
 50. Koga Y, Akita Y, Nishioka J, Yatsuga S, Povalko N, Katayama K, et al. MELAS and L-Arginine therapy. *Mitochondrion.* 2007; 7: 133-9.
 51. El-Hattab AW, Hsu JW, Emrick LT, Wong LJ, Wong LJ, Craigen WJ, Jahoor F, et al. Restoration of impaired nitric oxide production in MELAS syndrome with citrulline and arginine supplementation. *Mol Genet Metab.* 2012; 105: 607-14.

52. De Greef E, Christodoulou J, Alexander IE, Shun A, O'Loughlin EV, Thorburn DR, et al. Mitochondrial respiratory chain hepatopathies: role of liver transplantation. A case series of five patients. *JIMD Rep.* 2012; 4: 5-11.
53. Viscomi C, Bottani E, Zeviani M. Emerging concepts in the therapy of mitochondrial disease. *Biochim Biophys Acta.* 2015; 1847(6-7): 544-57.
54. Meyerson C, Van Stavern G, McClelland C. Leber hereditary optic neuropathy: current perspectives. *Clin Ophthalmol.* 2015; 26: 1165-76.
55. Koene S, Hendriks JC, Dirks I, de Boer L, de Vries MC, Janssen MC, et al. International Paediatric Mitochondrial Disease Scale. *J Inherit Metab Dis.* 2016; 39(5): 705-12.

Protocolo de diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la aciduria glutárica tipo I

Antonia Ribes¹, Belén Pérez-Dueñas², José Antonio Arranz³,
Judith García-Villoria¹, M^a Luz Couce⁴

¹Sección de Errores Congénitos del Metabolismo-IBC. Servicio de Bioquímica y Genética Molecular, CIBERER. Hospital Clínic de Barcelona. ²Servicio de Neurología Pediátrica. Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona CIBERER-U703. ³Laboratorio de Metabolopatías. Hospital Universitario Materno-Infantil Vall d'Hebrón. Barcelona. ⁴Servicio de Neonatología. Unidad de Diagnóstico y Tratamiento de Enfermedades Metabólicas Congénitas. Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela CIBERER, IDIS

INTRODUCCIÓN

La aciduria glutárica tipo I (AG I; OMIM 231670) es un error congénito del metabolismo, cuya herencia es autosómica recesiva. Esta enfermedad se debe a una deficiencia del enzima glutaril-CoA deshidrogenasa (GCDH), responsable de la deshidrogenación y descarboxilación de glutaril-CoA en la vía de degradación de la lisina, hidroxilisina y triptófano (*Figura 1*).

La deficiencia de GCDH da lugar a un incremento de glutaril-CoA y de glutaconil-CoA y, en consecuencia, de los ácidos glutárico y 3-hidroxiglutarílico en fluidos biológicos y tejidos.

FISIOPATOLOGÍA

Los ácidos glutárico, 3-hidroxiglutarílico, así como glutaril-CoA son neurotóxicos y se considera que su atrapamiento intracerebral es la causa principal de los mecanismos fisiopatológicos de esta enfermedad. Este atrapamiento explicaría por qué algunos pacientes con baja excreción de estos metabolitos puedan tener la misma clínica e incluso más severa, que los pacientes con ele-

vada excreción. Por lo tanto, para paliar los daños neurológicos se trataría de evitar, en lo posible, la formación intracerebral de los mismos. En 2011, se demostró en animales de experimentación⁽¹⁾ que la entrada de lisina en el cerebro podía ser modulada por arginina, ya que este aminoácido compete con lisina por su transporte a nivel de la barrera hematoencefálica y también a nivel del transporte en la membrana mitocondrial interna. Por lo tanto, la explotación dietética de esta competición por el transporte entre lisina y arginina podría ser una estrategia de tratamiento para esta enfermedad, aunque por el momento existen pocos estudios en humanos⁽²⁾. Es necesario realizar todavía más experimentos que permitan comprender los mecanismos fisiopatológicos que conducen a las diversas manifestaciones clínicas.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La AG I se presenta con sintomatología predominantemente neurológica, pudiendo instaurarse de forma *aguda*, *subaguda* o de forma *crónica* y *progresiva*⁽³⁻⁶⁾. Ello nos lleva a definir varias formas clínicas, que van desde una crisis brusca plurisinto-

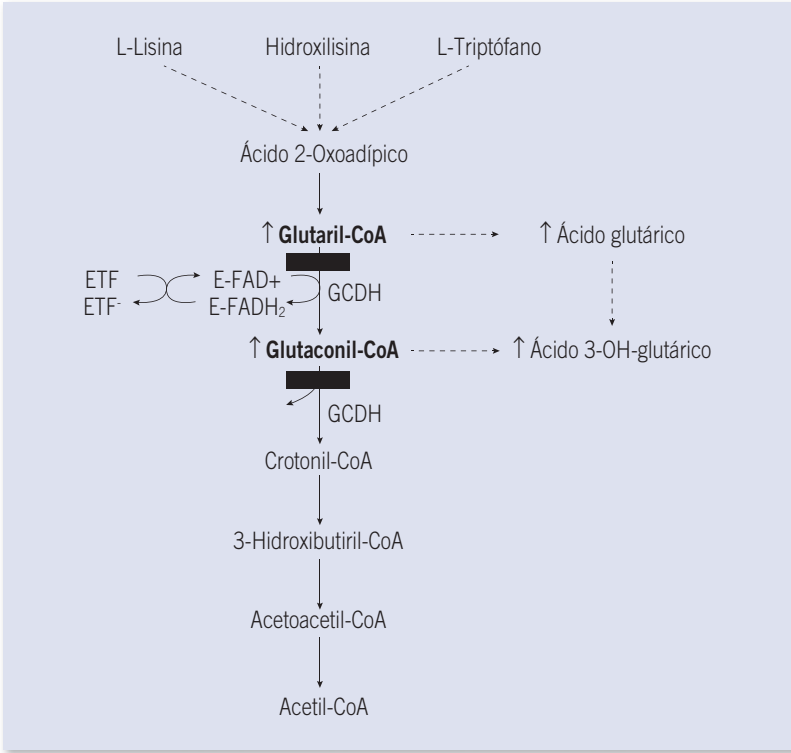


FIGURA 1.

TABLA 1. Signos y síntomas que pueden estar presentes en las tres formas.

- Retraso psicomotor-parálisis cerebral distónica*
- Dificultades en la alimentación
- Irritabilidad
- Dificultades en el sueño
- Hipotonía
- Movimientos coreoatetósicos
- Postura en opistótonos (episodios)
- Distonías
- Discinesias orofaciales y/o distonía oromandibular*
- Convulsiones
- Sudor agrio
- Macrocefalia*
- Alteraciones “típicas” en los estudios de neuroimagen*
- Disminución habilidades motoras tras fiebre, vacunación, estrés...

*Es obligado descartar AG I.

TABLA 2. Datos de la historia clínica que son orientativos.

- Consanguinidad entre los padres
- 1 hermano fallecido “cuadro pseudoencefálico”
- No antecedentes pre o perinatales que justifiquen el diagnóstico de parálisis cerebral discinética
- Macrocefalia (prenatal, desde el nacimiento o desarrollada de 0-6 meses)
- Cuadro súbito de encefalopatía tras fiebre, vacunación, ayuno, etc.

se manifiestan de forma progresiva en los primeros años de vida (Tablas 1 y 2).

Forma aguda. Pacientes que pueden mantenerse asintomáticos o con signos menores e inespecíficos durante los primeros meses de vida, y que tras un proceso febril, una inmunización o un ayuno prolongado, presentan una *crisis encefalopática aguda*, consistente en un deterioro neurológico brusco, con depresión del sensorio, irritabilidad, tendencia al opistótonos, convulsiones y posterior

mática, a veces de curso fatal, hasta la presencia de déficits neurológicos más o menos importantes, que

TABLA 3. Resumen de síntomas principales.

Síntomas	Forma aguda	Forma subaguda	Forma crónica
Periodo libre de síntomas	Sí	Sí	Sí
Inicio de los síntomas	Brusco y catastrófico	Como crisis metabólica	Lento y progresivo
Macrocefalia	Muy frecuente	Muy frecuente	Casi siempre
Síndrome extrapiramidal	Instauración brusca	Presente de base, aumenta en la crisis	Instauración progresiva
Alteraciones de la neuroimagen	Atrofia difusa, aumento del espacio subaracnoideo y cisura Silvio. Hiperseñal núcleos base	Ídem	Ídem
Porcentaje de presentación	75% de los afectos	14% de los afectos	25% de los afectos

instauración de signos extrapiramidales graves, y la aparición de distonías y discinesias, siendo muy específica la afectación de la región orofacial. Puede no acompañarse de alteraciones importantes en la bioquímica habitual, por lo que la ausencia de acidosis, de hipoglucemia y la normalidad del ácido láctico y amonio no suele inducir a pensar en un trastorno metabólico^(5,7).

Como antecedentes de interés, es frecuente identificar una *macrocefalia*, *hipotonía*, y algún síntoma poco llamativo como puede ser dificultad en la alimentación, irritabilidad y movimientos distónicos, a los que no se les suele dar valor patológico hasta la aparición de la crisis. Tras ella se detectan alteraciones en los estudios de *neuroimagen muy típicas* de AGI, como es el aumento del espacio subaracnoideo, con ensanchamiento simétrico de las cisuras de Silvio, y un aumento de señal en T2 en los núcleos caudados y putamen⁽⁸⁾, siendo estos unos signos que nos deben orientar hacia el diagnóstico. Los estudios bioquímicos y moleculares nos confirmarán el proceso.

El 75% de los pacientes tienen una presentación aguda, siendo la edad media de instauración alrededor de los 9 meses. Es posible que tras un periodo de varias semanas se establezca el cuadro, dejando como secuela un trastorno del movimiento (generalmente distónico o coreico) de intensidad variable, con afectación motora importante y dificultades en el aprendizaje. Si bien el nivel de atención y conexión es bueno, las discinesias orofaciales dificultan mucho el lenguaje y, en consecuencia, la comunicación. Sin embargo, hay casos en los

que la recuperación es más favorable, persistiendo solo alteraciones tolerables del movimiento^(5,6). Su presentación en edades superiores a los 5 años es muy rara.

Forma subaguda. Se presenta en pacientes que ya tienen algún síntoma de la enfermedad, y de una forma más o menos aguda aparecen síntomas de una crisis metabólica con acidosis, hipoglucemia y que puede progresar hasta constituir un síndrome de Reye^(5,9), apareciendo deterioro neurológico, convulsiones y coma con fracaso hepático. En general los pacientes responden al tratamiento con carnitina, glucosa y bicarbonato.

Forma crónica y progresiva. Se presenta con síntomas inespecíficos, poco llamativos, que pueden exacerbarse también con los procesos intercurrentes y que se manifiestan como un leve retraso global del desarrollo, con disfunción motora sutil, asociada a distonías, y que en general se cataloga como una parálisis cerebral hipotónica-distónica. *Se acompaña casi siempre de una macrocefalia* que puede estar ya presente desde el nacimiento o que se desarrolla en los primeros 6 meses de vida. Se han descrito casos en los que la macrocefalia ya se había detectado en la ecografía prenatal⁽¹⁰⁾. Los síntomas son progresivos e invalidantes, pero se pueden estabilizar tras las medidas terapéuticas adecuadas. También pueden sufrir crisis encefalopáticas que agravan la sintomatología, tras las mismas circunstancias señaladas en la forma subaguda. Esta forma se presenta en el 25% de los casos^(4,7).

En la *Tabla 3* se resumen los principales síntomas de la AG I.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL CLÍNICO-RADIOLÓGICO

(resumido en la *Tabla 4*)

Fase presintomática

La fase presintomática de la AG I se refiere al periodo de desarrollo inicial del lactante previo a la aparición de la crisis encefalopática. Se puede considerar una fase de latencia de la enfermedad en la que, a pesar de denominarse “fase presintomática”, pueden existir signos y síntomas neurológicos sutiles e inespecíficos, como macrocefalia progresiva, irritabilidad, temblores, hipotonía y retraso en los ítems de desarrollo motor. En esta fase de latencia es, asimismo, frecuente la presencia de hallazgos neurorradiológicos que pueden orientar en el diagnóstico de la enfermedad, y cuya traducción clínica todavía se desconoce. Los hallazgos más característicos son una hipoplasia fronto-opérculo-temporal, la presencia de quistes bitemporales, pseudoquistes subependimarios, colecciones subdurales, retraso de la mielinización, signos de leucoencefalopatía y áreas de aumento de señal a nivel del estriado⁽¹¹⁾.

Aunque ninguno de estos hallazgos clínicos y radiológicos son patognomónicos de la AG I, esta debe incluirse siempre en su diagnóstico diferencial junto con otras entidades que detallaremos a continuación.

Lactante con macrocefalia progresiva

La exploración neurológica en esta fase de latencia de la enfermedad puede ser normal o se pueden detectar signos sutiles e inespecíficos de disfunción neurológica, como irritabilidad, temblores, hipotonía axial o leve retraso en los ítems de desarrollo motor. En el diagnóstico diferencial de un lactante con macrocefalia es fundamental la medición del perímetro craneal a los padres para descartar en primer lugar una **macrocefalia familiar**. La técnica diagnóstica de elección es la realización de una ecografía transfontanelar. Esta técnica puede permitir en muchos casos el diagnóstico diferencial con una **hidrocefalia externa benigna**, en la que se observa un aumento de líquido en los espacios subaracnoideos con ensanchamiento de la cisura interhemisférica. En pacientes con AG I, un signo ultrasonográfico precoz es la dilatación de aspecto

quístico de las cisuras de Silvio de forma bilateral, seguido de la aparición de signos de atrofia fronto-temporal en los primeros meses de vida⁽¹²⁾. No obstante, en algunos pacientes con AG I estos signos ecográficos pueden estar ausentes, siendo la resonancia magnética cerebral la técnica que permitirá el diagnóstico de sospecha⁽⁷⁾. Asimismo, en lactantes con AG I diagnosticados mediante cribado neonatal es frecuente detectar mediante controles ultrasonográficos la presencia de **quistes subependimarios en la unión caudo-talámica** que se resuelven espontáneamente⁽¹³⁾. Los quistes subependimarios pueden ser un hallazgo casual, pero también se han descrito en cromosomopatías, cuadros malformativos, infecciones fetales y retraso en el crecimiento intrauterino.

Hipoplasia fronto-opérculo-temporal y quistes bitemporales

Es el hallazgo neurorradiológico más frecuente en la AG I, presente en el 80-90% de las grandes series publicadas. Se trata de una hipoplasia fronto-opérculo-temporal, junto con una dilatación de la cisura de Silvio que adquiere una morfología característica en “alas de murciélago”, y un acúmulo de LCR en la región anterior de ambos lóbulos temporales⁽¹³⁻¹⁵⁾. Algunos autores defienden que se trata de una hipoplasia o opercularización deficiente del lóbulo temporal, frente a la clásica descripción de atrofia frontotemporal, debido a que el volumen del córtex y de la sustancia blanca son normales.

Sin embargo, estos hallazgos no son patognomónicos de la AG I, pudiéndose encontrar en otras enfermedades metabólicas hereditarias, como en la enfermedad de Menkes, o en la deficiencia de 2-metil-3-hidroxitiril-CoA-deshidrogenasa⁽¹⁶⁾.

Algunos autores han demostrado que las colecciones de LCR a nivel de ambas fosas temporales en pacientes con AG I corresponden a verdaderos quistes aracnoideos. En 1991 algunos autores⁽¹⁷⁾ llamaron la atención sobre la presencia de colecciones bitemporales en 4 de 5 pacientes con AG I y recomendaron incluir la determinación de ácidos orgánicos en el diagnóstico diferencial de todo paciente con **quistes bitemporales**. Más recientemente, Lütcherath y cols.⁽¹⁸⁾ encontraron una incidencia de AG I en el 28% de pacientes con quistes bitemporales de su serie.

TABLA 4. Diagnóstico diferencial clínico-radiológico de aciduria glutárica tipo I.

Hallazgos clínicos	Hallazgos neurorradiológicos	Diagnósticos diferenciales
Fase "presintomática"		
<ul style="list-style-type: none"> • Macrocefalia progresiva • Irritabilidad • Temblores • Hipotonía • Retraso en ítems de desarrollo motor 	<ul style="list-style-type: none"> • Hipoplasia fronto-opérculo temporal • Quistes bitemporales • Quistes subependimarios en la unión caudo-talámica • Hematomas subdurales +/- hemorragias retinianas • Leucoencefalopatía progresiva 	<ul style="list-style-type: none"> • Macrocefalia familiar benigna • Hidrocefalia externa benigna • Quistes aracnoideos bitemporales idiopáticos • Quistes subependimarios • Niño sacudido • Otros ECM que cursan con colecciones subdurales (CDG, Menkes) • Acidurias orgánicas cerebrales que cursan con leucoencefalopatía progresiva y megacefalia
Crisis encefalopática aguda		
<ul style="list-style-type: none"> • Depresión del sensorio • Convulsiones • Hipotonía global severa • Trastornos del movimiento • Pérdida de reflejos de succión y deglución • Sudoración profusa • Deshidratación 	<ul style="list-style-type: none"> • Necrosis estriatal aguda 	<ul style="list-style-type: none"> • Encefalitis vírica/parálisis cerebral postencefálica • Necrosis estriatal aguda infecciosa o postinfecciosa • Síndrome de Reye-like • ECM que cursan con infartos metabólicos • Síndrome de muerte súbita del lactante
Presentación insidiosa		
<ul style="list-style-type: none"> • Trastorno del movimiento progresivo en forma de hemi/tetraparesia de predominio distónico 	<ul style="list-style-type: none"> • Alteración de la señal y reducción del volumen de ganglios de la base (putamen > caudado > pálido) • Quistes bitemporales 	<ul style="list-style-type: none"> • Parálisis cerebral infantil discinética
Presentación tardía		
<ul style="list-style-type: none"> • Cefalea, temblor, ataxia, discinesias orofaciales, distonía, movimientos oculares anormales 	<ul style="list-style-type: none"> • Leucoencefalopatía +/- afectación de ganglios basales 	<ul style="list-style-type: none"> • Leucodistrofias

Colecciones subdurales +/- hemorragias retinianas

Se ha descrito la presencia de colecciones subdurales frontotemporales en el 20-30% de los pacientes con AG I durante los primeros años de vida^(13,14). En ocasiones los hematomas subdurales pueden aparecer de forma brusca tras traumatismos craneales mínimos provocando un verdadero cuadro de hipertensión endocraneal requiriendo drenaje quirúrgico urgente. Sin embargo, en la mayoría de casos se trata de colecciones subdurales crónicas

sin repercusión clínica y con tendencia a la resolución espontánea⁽¹³⁾, por lo que no son motivo de indicación quirúrgica. Algunos pacientes pueden presentar hemorragias retinianas asociadas. La etiología de las hemorragias subdurales y retinianas en pacientes con AG I se desconoce. Algunos trabajos de investigación hipotetizan que existe un efecto tóxico prenatal del ácido 3-hidroxiglutarico sobre el desarrollo de la vascularización que provoca una mayor vulnerabilidad de las estructuras endoteliales y una disfunción vascular⁽¹⁹⁾.

Algunos de estos pacientes han sido falsamente catalogados de **malos tratos o síndrome del niño zarandeado** con graves implicaciones legales para sus familias. Por este motivo se recomienda el análisis sistemático de ácidos orgánicos en todo lactante con colecciones subdurales y sospecha de malos tratos. La presencia de otros signos radiológicos característicos como la hipoplasia fronto-opérculo-temporal reforzaría la sospecha diagnóstica de AG I.

Sin embargo, la AG I no es el único error congénito del metabolismo (ECM) que puede cursar con colecciones subdurales. En su diagnóstico diferencial se deberían incluir ECM que se caracterizan por anomalías del tejido conectivo, como las **deficiencias congénitas de la glicosilación de proteínas** o la **enfermedad de Menkes**. También pueden detectarse colecciones subdurales en la **aciduria D-2-hidroxiglutarica**, en las **encefalopatías mitocondriales** y en la **galactosemia**.

Leucoencefalopatía progresiva

En esta enfermedad las anomalías de la sustancia blanca son frecuentes, y consisten en un retraso de la mielinización o en alteraciones en la señal de la sustancia blanca compatibles con una leucoencefalopatía progresiva. El porcentaje de pacientes que presentan signos de leucoencefalopatía es variable dependiendo de las series [63% en la serie de Twomey y cols.⁽¹³⁾; 25% en la serie de pacientes no Amish publicada por Strauss y cols.⁽¹⁴⁾]. Las anomalías de la sustancia blanca son objetivables en secuencias T2, FLAIR y estudios de difusión, localizándose de forma característica en la sustancia blanca periventricular con preservación de las fibras en U subcorticales. Las estructuras que mielinizan precozmente, como el troncoencéfalo, brazo posterior de la cápsula interna, pedúnculos cerebrales, nervios ópticos y radiaciones ópticas suelen estar preservadas. Algunos estudios patológicos han demostrado que estos cambios se corresponden con una degeneración espongiiforme de la sustancia blanca⁽²⁰⁾.

Estas anomalías pueden estar presentes antes de que se produzca una lesión de los ganglios basales, en la fase presintomática de la enfermedad. Asimismo, las anomalías de la sustancia blanca también son frecuentes en pacientes con formas de presentación tardía, y no siempre van acompañadas de lesiones en los ganglios basales. Por tanto,

la AG I debe incluirse en el diagnóstico diferencial de las **leucoencefalopatías progresivas**, tanto en su presentación clásica como en presentaciones tardías, al igual que otras acidurias orgánicas con las que comparte muchas similitudes clínicas y neuro-radiológicas. Este es el caso de la **enfermedad de Canavan** y la **aciduria L-2-hidroxiglutarica**.

Crisis encefalopática aguda

Las crisis encefalopáticas son la manifestación más característica de la AG I, y la que determina en mayor medida la morbi-mortalidad a corto y largo plazo. En regiones donde no existe el cribado neonatal expandido, la mayoría de pacientes con AG I se diagnostican tras una crisis encefalopática (80%). Hasta el 95% de las crisis ocurren durante los dos primeros años de vida⁽²¹⁾ y suelen estar desencadenadas por infecciones banales, inmunizaciones o intervenciones quirúrgicas. Clínicamente, los pacientes pueden presentar fiebre elevada, signos de deshidratación, progresiva depresión del nivel de conciencia, hipotonía global severa, pérdida de los reflejos de succión y deglución, convulsiones o movimientos discinéticos, y rigidez generalizada⁽²²⁾. Son, asimismo, frecuentes los trastornos del sueño y la sudoración profusa.

Encefalitis vírica y parálisis cerebral postencefalítica

Las crisis encefalopáticas en la AG I son muy difíciles de distinguir clínicamente de una **encefalitis vírica**. La presencia de fiebre, convulsiones y depresión del sensorio son comunes a ambas entidades. Además, los pacientes con AG I pueden presentar un enlentecimiento difuso del trazado EEG en los estadios iniciales de la crisis encefalopática, al igual que ocurre en las encefalitis víricas. Por otro lado, las encefalitis víricas no siempre presentan alteraciones citoquímicas en el LCR. La evolución clínica es orientativa de una AG I cuando el paciente desarrolla movimientos anormales como distonías, discinesias orolinguales o coreoatetosis.

Es interesante destacar que las imágenes obtenidas mediante TC craneal en pacientes con AG I y crisis encefalopática pueden ser informadas como normales y conducir a diagnósticos falsamente negativos^(13,23). La RM en cambio, es una técnica muy sensible demostrando en todos los casos una lesión *stroke-like* que se corresponde con una

necrosis estriatal aguda, y que se extiende desde la porción posterior, dorsal y lateral del putamen hacia delante y medialmente afectando al caudado y al pálido en grado variable. Las imágenes de difusión obtenidas durante las crisis encefalopáticas son compatibles con un edema citotóxico^(15,23-25).

Necrosis estriatal aguda

La necrosis estriatal aguda que ocurre en la AG I debe diferenciarse clínicamente de la **encefalopatía aguda necrotizante o necrosis estriatal infantil bilateral infecciosa o postinfecciosa**. Estos niños desarrollan un cuadro agudo de depresión del sensorio y movimientos anormales tras un proceso infeccioso respiratorio o gastrointestinal (se han descrito casos producidos por virus de la Familia Herpes, Sarampión, Influenza, y otros gérmenes como *Micoplasma pneumoniae*, *Streptococo pyogenes*, etc.)^(26,27). La RM muestra un extenso edema de la sustancia blanca y lesiones simétricas a nivel de putamen, caudado y ocasionalmente en el tálamo. Ante esta entidad, es mandatorio realizar el diagnóstico diferencial con una encefalopatía mitocondrial o una aciduria orgánica (fundamentalmente, una AG I), puesto que algunos casos clínicos reportados inicialmente bajo el término de necrosis estriatal aguda han sido catalogados posteriormente como errores congénitos del metabolismo descompensados por un proceso infeccioso.

Presentación insidiosa en el lactante

Existe una minoría de pacientes con AG I que nunca manifiestan una crisis encefalopática aguda [11% de pacientes en la serie de Killerman⁽²⁸⁾, 15% de la serie de Kölker⁽²¹⁾]. En cambio, los síntomas aparecen de forma insidiosa durante los primeros meses de vida en forma de retraso psicomotor y parálisis cerebral discinética progresiva. La presentación clínica de estos cuadros insidiosos puede ser claramente asimétrica en forma de hemidistonia y la resonancia magnética mostrar una lesión asimétrica o unilateral a nivel del núcleo lenticular^(6,29). Los mecanismos fisiopatológicos que condicionan esta presentación clínica se desconocen, si bien los hallazgos bioquímicos no difieren del resto de pacientes. Estos pacientes pueden ser falsamente diagnosticados de **parálisis cerebral infantil discinética**, pese a que no existan antecedentes perinatales de encefalopatía hipoxico-isquémica.

De hecho, el diagnóstico de las formas insidiosas puede llegar a realizarse con un retraso de 2 a 10 años desde el inicio del cuadro clínico⁽²⁸⁾. Por tanto, la AG I debería incluirse siempre en el diagnóstico diferencial de todo trastorno motor discinético, bien sea focal o generalizado^(6,29). En este contexto, la presencia de anomalías radiológicas características como una dilatación de las cisturas de Silvio, de las cisternas mesencefálicas y/o la presencia de colecciones de LCR anterior a los lóbulos temporales son muy sugestivas de esta enfermedad. Si además existe macrocefalia o anomalías en la sustancia blanca y ganglios basales, la sospecha diagnóstica de AG I es todavía más elevada⁽¹³⁾.

Presentación tardía

Raramente la AG I se manifiesta en forma de deterioro neurológico de aparición en edades tardías e incluso en la edad adulta⁽³⁰⁾. En estos pacientes, los síntomas pueden presentarse de forma insidiosa o bien de forma aguda coincidiendo con una infección banal. Previamente, algunos casos presentaban como antecedentes a destacar macrocefalia o leve retraso motor en las primeras etapas de desarrollo. Las manifestaciones iniciales suelen ser cefalea, vértigo, trastornos de la marcha, ataxia, temblor manual, discinesias orolinguales, trastornos del movimiento ocular, distonías, crisis epilépticas y deterioro cognitivo. A diferencia de lo que ocurre en las formas clásicas de la enfermedad, las alteraciones en la neuroimagen se caracterizan por una leucoencefalopatía difusa o de predominio en lóbulos frontales, afectando a la sustancia blanca periventricular y en algunos casos extendiéndose hacia las fibras en U subcorticales (véase apartado de leucoencefalopatías). En algunos casos, estas imágenes se han descrito en ausencia de alteraciones en los núcleos lenticulares⁽³⁰⁾. Además, muchos casos no presentan la típica imagen de hipoplasia fronto-opérculo-temporal^(31,32), dificultando aún más el diagnóstico de AG I. Estas formas clínicas representan un reto para los neurólogos, y dado su potencial tratamiento deberían ser incluidas en el **diagnóstico diferencial de niños mayores, adolescentes o adultos con trastornos del movimiento progresivos y signos radiológicos de leucodistrofia**, en presencia o no de lesiones en los ganglios basales (véase apartado de leucoencefalopatía).

DIAGNÓSTICO BIOQUÍMICO Y MOLECULAR

Análisis de metabolitos

El diagnóstico bioquímico se inicia con la medida de la concentración de los ácidos glutárico y 3-hidroxiglutárico, siendo la orina el fluido biológico de preferencia (Figura 1). La valoración de estos ácidos debe realizarse cuantitativamente y el método de elección es la cromatografía de gases-espectrometría de masas⁽³⁾. Como consecuencia del exceso de ácido glutárico se forma glutarilcarnitina y su análisis se lleva a cabo mediante espectrometría de masas en tándem. Este metabolito se puede medir en cualquier fluido biológico o tejido, pero la sangre impregnada en papel se ha utilizado ampliamente, ya que esta es la muestra biológica que se obtiene para el cribado neonatal.

Dificultades en el análisis de metabolitos

Se ha descrito que los incrementos de metabolitos pueden ser intermitentes o pueden ser muy leves^(3,33,34). En algunos casos se ha acudido a su análisis en líquido cefalorraquídeo, pero aún en este fluido los incrementos pueden ser muy sutiles. Existen dos grupos bioquímicos bien definidos, los altos excretores (AG >100 mmol/mol creatinina) y los bajos excretores (AG <100 mmol/mol creatinina), en ambos casos se detecta siempre un aumento de ácido 3-hidroxiglutárico. En el caso de los bajos excretores el ácido glutárico puede ser incluso normal, de forma que el ácido 3-hidroxiglutárico es el único metabolito marcador^(3,34).

La detección de elevadas concentraciones de ácido glutárico y de ácido 3-hidroxiglutárico en orina son patognomónicas de la AG I. Sin embargo, existen otras situaciones o trastornos metabólicos en los que también pueden estar elevados, aunque siempre en un contexto en que el perfil metabólico acompañante será fácilmente distinguible la AG I (Figura 2).

Estudio enzimático

Anteriormente, el diagnóstico definitivo se establecía midiendo la actividad GCDH en cultivo de fibroblastos o en leucocitos, pero se ha demostrado que en algunos pacientes esta actividad puede ser tan alta como 30-40% de los valores control, lo que dificulta el diagnóstico. En estos casos, el diagnós-

tico molecular ha dado la solución definitiva a este problema^(3,33). Se ha llegado al consenso de realizar los estudios enzimáticos de forma obligada en casos particulares⁽³⁴⁾: pacientes bajos excretores en los que solo se encuentra una mutación o bien en los que no se encuentra ninguna, a pesar de que todos los datos clínicos apuntan a una AG I. Por otro lado, la determinación enzimática será de especial utilidad en aquellos casos con mutaciones no descritas previamente o con mutaciones de dudosa patogenidad para asegurar que, efectivamente, las mutaciones encontradas podrían ser la acusa de la enfermedad.

Estudio molecular

El gen GCDH humano, con un tamaño de 7 Kb, está formado por 11 exones y 10 intrones y se localiza en el cromosoma 19p13.2. Se han descrito mutaciones prevalentes en grupos poblacionales concretos, tales como los Amish de Pensilvania o los Indios Ojibway de Canadá, pero en general la aciduria glutárica tipo I se consideró inicialmente una enfermedad muy heterogénea desde el punto de vista genético⁽³⁵⁾. Esta heterogeneidad probablemente fuese debida a que la población estudiada por este autor era también muy heterogénea (americanos, europeos, asiáticos...). Estudios posteriores demostraron una menor heterogeneidad; así pues, en Alemania, Zschocke y cols.⁽³⁶⁾, encontraron una elevada prevalencia (40%) de una única mutación, R402W, posteriormente nuestro grupo encontró también una elevada prevalencia de esta mutación en pacientes españoles y portugueses, demostrándose que tenían un origen común^(9,37).

El espectro mutacional en España tampoco es tan amplio como el se describió inicialmente. En nuestro país hemos encontrado cuatro mutaciones prevalentes: A293T, R402W, V400M y R227P⁽³⁾, pero lo más interesante es su distribución en dos grupos. Los pacientes incluidos en el primer grupo presentan una actividad GCDH en fibroblastos prácticamente nula y una elevada excreción de metabolitos (ácidos glutárico, 3-hidroxiglutárico y glutarilcarnitina); las mutaciones prevalentes en este grupo (58% de los alelos) son R402W y A293T. En el segundo grupo se incluyen aquellos pacientes con una cierta actividad enzimática residual, con excreción muy leve de metabolitos y cuyas mutaciones prevalentes (53% de los alelos)

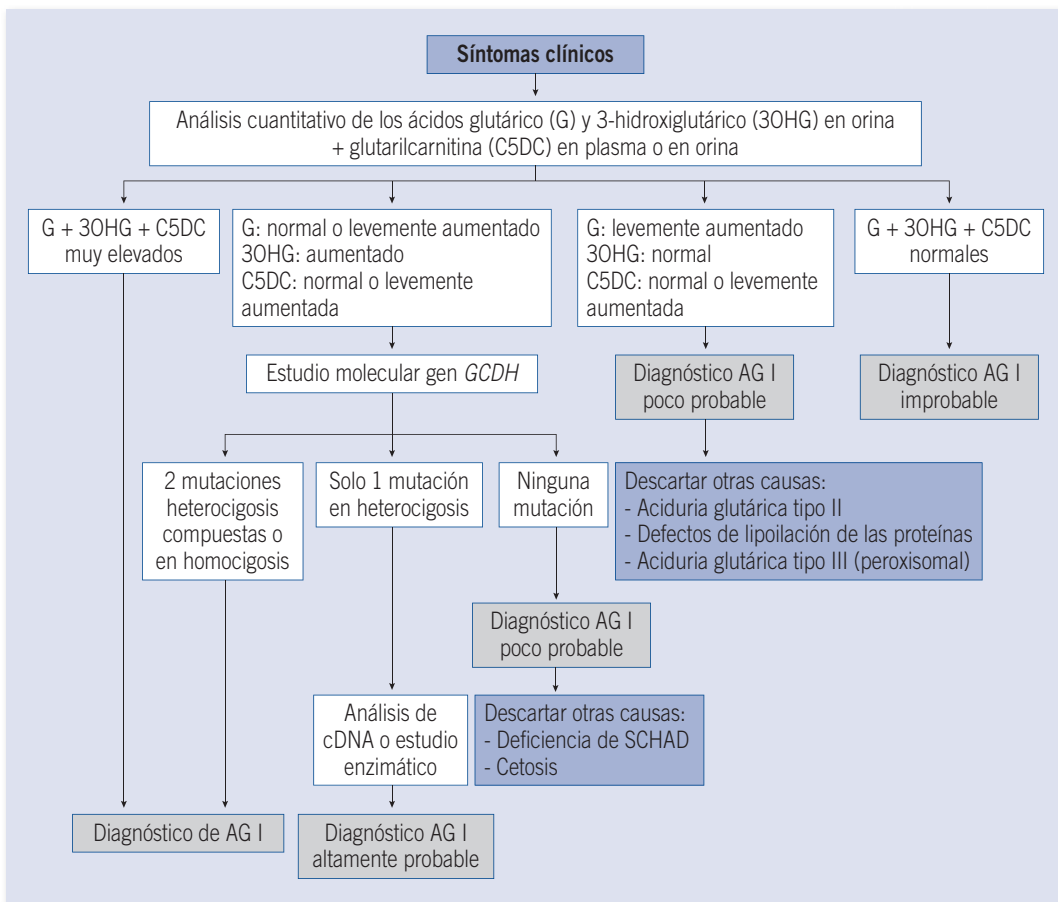


FIGURA 2. Algoritmo diagnóstico.

son V400M y R227P. Cabe señalar que los alelos V400M y R227P han sido encontrados exclusivamente en este último grupo y que, cuando cualquiera de estas dos mutaciones se encuentra en heterocigosis con cualquier otra mutación, el paciente adquiere el fenotipo bioquímico del segundo grupo.

Aparte de la penetrancia incompleta, encontrada en algunas familias, otra discrepancia aparente de esta enfermedad es que se ha observado, con mayor frecuencia, un fenotipo clínico severo entre los pacientes cuyo fenotipo bioquímico es más leve, por lo que parece claro que una actividad residual elevada y una baja excreción de metabolitos no previenen el desarrollo de un fenotipo clínico severo⁽³³⁾.

Cribado neonatal

Esta enfermedad ha sido incluida en el cribado neonatal expandido en muchos países. El cribado se realiza midiendo glutarilcarnitina en muestra de sangre impregnada en papel por espectrometría de masas en tándem e ionización por electrospray. Pero probablemente no todos los pacientes podrán ser detectados por este método, ya que algunos de ellos, clasificados como bajos excretores, tendrán una concentración normal de glutarilcarnitina. De hecho se han descrito casos de falsos negativos^(34,38). Sin embargo, a pesar de estas dificultades, se considera que el cribado neonatal merece la pena, ya que con el tratamiento adecuado se consigue cambiar el curso clínico de la enfermedad^(21,34,39,40). Curiosamente, se ha observado ele-

vacación de glutarilcarnitina en el cribado neonatal de niños cuya madre tenía una AG I. Es decir, el cribado neonatal ha puesto en evidencia la AG I en la madre.

Hace dos años aproximadamente que esta enfermedad está incluida en el panel español de cribado neonatal.

TRATAMIENTO DE LA ACIDURIA GLUTÁRICA TIPO I

Objetivos

Prevención de las crisis encefalopáticas y del deterioro neurológico. Por ello, el tratamiento temprano del niño asintomático es esencial. Es mucho menos eficaz en el niño afectado neurológicamente aunque para algunos autores puede prevenir un mayor daño cerebral^(21,34).

Tratamiento dietético

Dieta restringida en lisina. Los ácidos glutárico y 3OHglutárico derivan de la lisina, hidroxilisina y triptófano. Para disminuir la producción de estos ácidos tóxicos se aconseja dieta restringida en sus precursores, particularmente en lisina⁽⁴¹⁾, es más eficaz que una dieta restringida en proteínas naturales, ya que:

- Se logra una estimación diaria más exacta del aporte de lisina.
- La frecuencia de las crisis de encefalopatía aguda es menor en los pacientes diagnosticados pre-sintómicamente tratados con dieta restringida en lisina que con dieta restringida en proteínas.

La lisina es el aminoácido precursor diana, frente al triptófano, por varias razones:

- Las proteínas naturales contienen un 2-9% de lisina y solo un 0,6-2% de triptófano, lo que indica que la lisina es la fuente principal de estos ácidos tóxicos.
- La restricción severa del aporte de triptófano puede inducir trastornos neurológicos por disminución en la producción de serotonina, y pelagra por disminución de la producción de ácido nicotínico.

Para llevar a cabo esta dieta utilizamos fórmulas con mezcla de aminoácidos sin lisina y general-

TABLA 5. Contenido de lisina en proteínas de diversos tipos de alimentos.

Alimento	Lisina (% de proteína total)
Pescado	9
Carne	8
Leche de mujer	8
Leche de vaca, derivados lácteos	7
Huevos	6
Patatas	6
Soja	6
Frutos secos	2-8,5
Verduras	4-6,5
Frutas, zumos	2-6,5
Cereales	2-4

mente reducidas en triptófano suplementadas con minerales y vitaminas. En la *Tabla 5* se refleja el contenido de lisina en las proteínas de los principales tipos de alimentos y en la *Tabla 6* el aporte recomendado de lisina, triptófano y proteínas en estos pacientes.

Este tratamiento dietético se considera particularmente útil en los niños diagnosticados precozmente que aún no tienen lesiones neurológicas, sobre todo en los 6 primeros años de vida que es el periodo más vulnerable para el desarrollo de crisis encefalopáticas.

A partir de los 6 años el control es menos estricto y de modo general se aconseja:

- Evitar el aporte excesivo de proteínas naturales.
- Tomar proteínas naturales con un bajo contenido en lisina.

Adecuado aporte calórico. A menudo es necesario dar un mayor aporte energético a estos pacientes para evitar malnutrición. De hecho se ha observado que una mejora del estado nutricional va paralela a una reducción del síndrome distónico/discinético.

Niños con dificultades en la alimentación:

- Si los problemas de alimentación son moderados: administrar alimentos semisólidos con bajo contenido en lisina enriquecidos con fórmula

TABLA 6. Aportes recomendados según la edad.

	0-6 meses	7-12 meses	1-3 años	años	>6 años
Lisina (mg/kg/día)	100	90	60-80	50-60	No aporte alto de proteína natural. Proteína natural con bajo contenido en lisina
Triptófano (mg/kg/día)	20	17	13-17	13	
Proteína natural (g/kg/día)	1,3-1,4	1,3-1,5	1,3-1,4	1,1-1,3	
Proteína sin lisina (g/kg/día)	0,8-1,3	0,8-1	0,8	0,8	
Proteína total (g/kg/día)	2,1-2,7	2,1- 2,5	2,1-2,2	1,9-2,1	
Energía (kcal/kg/día)	82-115	80-95	82-95	70-98	

energética sin proteínas. Pueden administrarse bebidas energéticas sin proteínas como suplementos nutricionales.

- Si los problemas de alimentación son severos: considerar funduplicación, gastrostomía o yeyunostomía.

Tratamiento farmacológico

L-carnitina. Se debe suplementar en todos los pacientes, para prevenir su deficiencia y asegurar la homeostasis mitocondrial. Inicialmente a dosis de 100 mg/kg/día VO en tres a cuatro dosis al día. Se ajusta la dosis según la concentración plasmática de carnitina libre. En niños mayores de 6 años la dosis es generalmente de 50 mg/kg/día.

Riboflavina. No hay evidencia de que mejore la evolución neurológica de esta enfermedad. Solo se aconseja su administración en los pocos pacientes que responden a ella⁽⁴²⁾.

Tratamiento de las crisis encefalopáticas agudas⁽³⁴⁾

Fluidoterapia: expansión del volumen intravascular con perfusión IV glucosada hipercalórica, si es preciso con insulina, y lípidos IV, así como corrección de la acidosis, manteniendo sodio >140 mmol/L.

- No aporte de proteínas naturales en 24-48 horas.
- Carnitina a 200 mg/kg/día en 4 dosis.
- Sedación con diazepam: 0,25 mg/kg cada 6 horas.
- Tratar la causa desencadenante.

El tratamiento se debe iniciar sin retraso y estar alerta durante episodios febriles, cirugía e inmunización sobre todo en los 6 primeros años de vida.

Tratamiento de las complicaciones neurológicas

Trastornos del movimiento:

- Baclofeno: 1-2 mg/kg/día y/o benzodiazepinas (diazepam): 0,1-1 mg/kg/día, indicados como primera línea de tratamiento. Reduce los movimientos involuntarios y mejora la función motora, aunque en algunos pacientes puede empeorar la hipotonía axial. El baclofeno vía intratecal se puede considerar como tratamiento adicional si el paciente presenta distonía severa y espasticidad.
 - Fármacos anticolinérgicos (trihexifenidilo)⁽⁴³⁾: a tener en cuenta como segunda línea de tratamiento sobre todo en adolescentes y adultos ya que atenúa los efectos distónicos. Se inicia a una dosis baja y se aumenta gradualmente hasta 14 mg/12 horas. Los efectos secundarios son más frecuentes en adultos. Si se observa pérdida de memoria y confusión persistente se debe reducir la dosis.
 - Toxina botulínica en distonías focales⁽⁴³⁾, se debe administrar cada 3 meses para minimizar la formación de anticuerpos.
 - Neurocirugía: estimulación palidal profunda, en distonías generalizadas severas. En general, los pacientes con lesiones estructurales en los circuitos que implican a los ganglios basales (como ocurre en la AGI sintomática) tienen una respuesta clínica muy parcial a la estimulación palidal, y no existe suficiente evidencia científica a favor de esta indicación quirúrgica en la AG I.
- Tratamiento antiepileptico.** Evitar el valproato, pues puede producir disfunción mitocondrial y depleción de carnitina

Tratamiento de hemorragia subdural y quistes aracnoideos. No intervención quirúrgica excepto si

hay hipertensión endocraneal porque puede precipitar una crisis encefalopática.

Manejo domiciliario de las complicaciones intercurrentes

Ante una situación febril, diarrea, vómitos, rechazo de la alimentación, etc., y si la temperatura es menor de 38,5°C y sin alteración en el nivel de conciencia, se pueden iniciar en casa las medidas de emergencia que es fundamental se lleven a cabo de manera muy estricta:

- Dar un mayor aporte energético con un extra del 20% del aporte calórico mediante:
 - Empleo de fórmula de aminoácidos sin lisina durante 24 a 48 horas y cese de proteínas naturales (o reducir al 50%).
 - Administración frecuente de módulos de carbohidratos y lípidos, tanto de día como de noche.
- Farmacoterapia:
 - Carnitina, a doble dosis.
 - Antipiréticos, si es necesario administrar ibuprofeno a dosis de 10-15 mg/kg, cada 6 horas. No emplear paracetamol por riesgo de depleción del glutatión.
- Vigilar de cerca los signos premonitorios de una crisis encefalopática: irritabilidad, letargia, hipotonía. Si no mejora en 24 horas o en caso de duda hospitalizar sin demora.

Tratamiento en los niños detectados a través del cribado neonatal

Están generalmente asintomáticos y su tratamiento es similar a los diagnosticados por la clínica. Es frecuente que en los primeros meses de vida precisen alimentación por sonda en algunas tomas, más aún si presentan macrocefalia⁽³⁹⁾.

Seguimiento

- La monitorización clínica debe incluir: evaluación de percentiles, desarrollo psicomotor, valoración neurológica y seguimiento dietético.
- Monitorización bioquímica:
 - Aminoácidos plasmáticos. Se aconseja mantener los niveles de lisina entre 60 y 120 μM . La determinación de los niveles de triptófano se realiza en pocos laboratorios y su medida no es fácil (se deben monitorizar en niños con problemas alimentarios).

- Glutarilcarnitina, carnitina libre, que se aconseja mantener entre 45-100 μM .
- Parámetros bioquímicos de nutrición.
- Ácidos orgánicos en orina. Útiles para evaluar la respuesta a riboflavina y la respuesta inicial al tratamiento dietético pero no para el seguimiento a largo plazo.
- Monitorización neurorradiológica (TAC, RM cerebral) no se considera esencial para regular la monitorización; solo debe llevarse a cabo si hay deterioro neurológico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sauer SW, Opp S, Hoffmann GF, Koeller DM, Okun JG, Kölker S. Therapeutic modulation of cerebral L-lysine metabolism in a mouse model for glutaric aciduria type I. *Brain*. 2011; 134: 157-70.
2. Kölker S, Boy SP, Heringer J, Müller E, Maier EM, Ensenauer R, et al. Complementary dietary treatment using lysine-free, arginine-fortified amino acid supplements in glutaric aciduria type I. A decade of experience. *Mol Genet Metab*. 2012; 107: 72-80.
3. Busquets C, Merinero B, Christensen E, Gelpí JL, Campistol J, Pineda M, et al. Glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency in Spain: Evidence of two groups of patients, genetically, and biochemically distinct. *Pediatr Res*. 2000a; 48: 315-22.
4. Bjugstad KB, Goodman SI, Freed CR. Ageal symptom onset predicts severity of motor impairment and clinical outcome of glutaric acidemia type 1. *J Pediatr*. 2000; 137: 681-6.
5. Prats Viñas JM. Aciduria Glutárica tipo 1: una acidemia orgánica sin acidosis y con graves trastornos del movimiento. *Neurología*. 2001; 16: 337-41.
6. Jiménez Caballero PE, Marsal Alonso C. Type I glutaric aciduria: clinical and therapeutic implications. *Neurología*. 2007; 22: 329-32.
7. Martínez Geanero MA, García Pérez A, Martínez Pardo M, Parra E. Macrocephaly the first manifestation of glutaric aciduria type I: the importance of early diagnosis. *Neurología*. 2005; 20: 255-60.
8. Naidu S, Moser HW. Value of neuroimaging in metabolic diseases affecting the CNS. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1991; 12: 413-6.
9. Busquets C, Coll MJ, Ribes A. Evidence of a single origin for the most frequent mutation (R402W) causing glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency: Identification of 3 novel polymorphisms and haplotype definition. *Hum Mutat*. 2000; 15(2): 207.

10. Mahfoud H, Domínguez C, Rizzo C, Ribes A. Macrocefalia in utero como manifestación clínica de aciduria glutárica tipo I. Informe de una nueva mutación. *Rev Neurol*. 2004; 39: 939-42.
11. Garbade SF, Greenberg CR, Demirkol M, Gökçay G, Ribes A, Campistol J, et al. Unravelling the complex MRI pattern in glutaric aciduria type I using statistical models—a cohort study in 180 patients. *J Inherit Metab Dis*. 2014; 37: 763-73.
12. Forstner R, Hoffmann GF, Gassner I, Heideman P, De Klerk JB, Lawrenz-Wolf B, et al. Glutaric aciduria type I: ultrasonographic demonstration of early signs. *Pediatr Radiol*. 1999; 29: 138-43.
13. Twomey EL, Naughten ER, Donoghue VB, Ryan S. Neuroimaging findings in glutaric aciduria type I. *Pediatr Radiol*. 2003; 33: 823-30.
14. Strauss KA, Puffenberger EG, Robinson DL, Morton-DH. Type I glutaric aciduria, part 1: natural history of 77 patients. *Am J Med Genet*. 2003; 121C: 38-52.
15. Neumaier-Probsti E, Harting I, Seitz A, Ding C, Kölker S. Neuroradiological findings in glutaric aciduria type I (glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency). *J Inherit Metab Dis*. 2004; 27: 869-76.
16. Cazorla MR, Verdu A, Perez-Cerda C, Ribes A. Neuroimage findings in 2-methyl-3-hydroxybutyryl-CoA dehydrogenase deficiency. *Pediatr Neurol*. 2007; 36: 264-7.
17. Hald JK, Nakstad PH, Skjeldal OH, Strømme P. Bilateral arachnoid cysts of the temporal fossa in four children with glutaric aciduria type I. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1991; 12: 407-9.
18. Lütcherath V, Waaler PE, Jellum E, Wester K. Children with bilateral temporal arachnoid cysts may have glutaric aciduria type 1 (GAT1); operation without knowing that may be harmful. *Acta Neurochir (Wien)*. 2000; 142: 1025-30.
19. Mühlhausen C, Ergün S, Strauss KA, Koeller DM, Crnic L, Woontner M, et al. Vascular dysfunction as an additional pathomechanism in glutaric aciduria type I. *J Inherit Metab Dis*. 2004; 27: 829-34.
20. Kimura S, Hara M, Nezu A, Osaka H, Yamazaki S, Saitoh K. Two cases of glutaric aciduria type 1: clinical and neuropathological findings. *J Neurol Sci*. 1994; 123: 38-43.
21. Kölker S, Garbade SF, Greenberg CR, Leonard JV, Saudubray JM, Ribes A, et al. Natural history, outcome, and treatment efficacy in children and adults with glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency. *Pediatr Res*. 2006; 59: 840-7.
22. Pérez-Dueñas B, De La Osa A, Capdevila A, Navarro-Sastre A, Leist A, Ribes A, et al. Brain injury in glutaric aciduria type I: the value of functional techniques in magnetic resonance imaging. *Eur J Paediatr Neurol*. 2009; 13: 534-40.
23. Elster AW. Glutaric aciduria type I. Value of diffusion-weighted magnetic resonance imaging for diagnosing acute striatal necrosis. *J Comput Assist Tomogr*. 2004; 28(1): 98-100.
24. Oguz KK, Ozturk A, Cila A. Diffusion-weighted MR imaging and MR spectroscopy in glutaric aciduria type 1. *Neuroradiology*. 2005; 47: 229-34.
25. De la Osa A, Perez-Dueñas B, García A, Capdevila A, Ribes T, Pineda M, et al. Aplicación de la técnica de difusión en pacientes con aciduria glutárica tipo I. XXXII Reunión anual de la SENP. Alicante, 24-26 mayo 2007.
26. Murakami A, Morimoto M, Adachi S, Ishimaru Y, Sugimoto. Infantile bilateral striatal necrosis associated with human herpes virus-6 (HHV-6) infection. *Brain Dev*. 2005; 27: 527-30.
27. Kirton A, Busche K, Ross C, Wirrell E. Acute necrotizing encephalopathy in caucasian children: two cases and review of the literature. *J Child Neurol*. 2005; 20(6): 527-32.
28. Kyllerman M, Skjeldal O, Christensen E, Hagberg G, Holme E, LÄnnquist T, et al. Long-term follow-up, neurological outcome and survival rate in 28 Nordic patients with glutaric aciduria type 1. *Eur J Paediatr Neurol*. 2004; 8: 121-9.
29. Gouider-Khouja N, Ben Youssef-Turki I. Type I glutaric aciduria: an unrecognized cause of progressive dystonia. *Rev Neurol (Paris)*. 2006; 162: 858-61.
30. KÜlkens S, Harting I, Sauer S, Zschocke J, Hoffmann GF, Gruber S, et al. Late-onset neurologic disease in glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency. *Neurology*. 2005; 64: 2142-4.
31. Fernández-Alvarez E, García-Cazorla A, Sans A, Boix C, Vilaseca MA, Busquets C, et al. Hand tremor and orofacial dyskinesia: clinical manifestations of glutaric aciduria type I in a young girl. *Mov Disord*. 2003; 18: 1076-9.
32. Bähr O, Mader I, Zschocke J, Dichgans J, Schulz JB. Adult onset glutaric aciduria type I presenting with a leukoencephalopathy. *Neurology*. 2002; 59: 1802-4.
33. Christensen E, Ribes A, Merinero B, Zschocke J. Correlation of genotype and phenotype in glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency. *J Inherit Metab Dis*. 2004; 27: 861-8.
34. Kölker S, Christensen E, Leonard JV, Greenberg CR, Burlina AB, Burlina AP, et al. Guideline for the diagnosis and management of glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency (glutaric aciduria type I). *J Inherit Metab Dis*. 2007; 30: 5-22.
35. Goodman SI, Stein DE, Schlesinger S, Christensen E, Schwartz M, Greenberg CR, et al. Glutaryl-CoA dehydrogenase mutations in glutaric acidemia (type I): review and report of thirty novel mutations. *Hum Mutat*. 1998; 12: 141-4.

36. Zschocke J, Quak E, Guldborg P, Hoffmann GF. Mutation analysis in glutaric aciduria type I. *J Med Genet.* 2000; 37: 177-81.
37. Busquets C, Soriano M, Tavares de Almeida I, Garavaglia B, Rimoldi M, Rivera I, et al. Mutation analysis of GCDH gene in Italian and Portuguese patients with glutaric aciduria type I. *Molec Genet Metab.* 2000 b; 71: 535-7.
38. Gallagher RC, Cowan TM, Goodman SI, Enns GM. Glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency and newborn screening: retrospective analysis of a low excretor provides further evidence that some cases may be missed. *Mol Genet Metabol.* 2005; 86: 417-20.
39. Couce ML, López-Suárez O, Bóveda MD, Castiñeiras DE, Cocho JA, García-Villoria J, et al. Glutaric aciduria type I: outcome of patients with early- versus late-diagnosis. *Eur J Paediatr Neurol.* 2013; 17: 383-9.
40. Brown A, Crowe L, Beauchamp MH, Anderson V, Boneh A. Neurodevelopmental profiles of children with glutaric aciduria type I diagnosed by newborn screening: a follow-up case series. *JIMD Rep.* 2015; 18: 125-34.
41. Müller E, Kölker S. Reduction of lysine intake while avoiding malnutrition- Major goals and major problems in dietary treatment of glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency. *J Inherit Metab Dis.* 2004; 27: 903-10.
42. Chalmers RA, Bain MD, Zschocke J. Riboflavin-responsive glutaryl CoA dehydrogenase deficiency. *Molec Genet Metab.* 2006; 88: 29-37.
43. Burlina AP, Zara G, Hoffmann GF, Zschocke J, Burlina AB. Management of movement disorders in glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency: Anticholinergic drugs and botulinum toxin as additional therapeutic options. *J Inherit Metab Dis.* 2004; 27: 911-5.

Protocolo de diagnóstico y tratamiento de los trastornos de la biogénesis del peroxisoma y de su metabolismo

Celia Pérez-Cerdá¹, Isidro Vitoria², Àngeles García-Cazorla³,
Concha Sierra⁴, Aurora Sánchez⁵, M^a Luisa Girós⁶

¹Centro de Diagnóstico de Enfermedades Moleculares. Facultad de Ciencias. Universidad Autónoma de Madrid. IDIPAZ. CIBERER. ²Centro de Referencia Nacional (CSUR) para Enfermedades Metabólicas Hereditarias. Unidad de Nutrición y Metabolopatías. Hospital Universitario La Fe. Valencia. ³Servicio de Neuropediatría. Unidad de Enfermedades Metabólicas. Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona. CIBERER U703. ⁴Servicio de Neuropediatría. Complejo Hospitalario de Jaén. ⁵Sección de Genética Molecular, Servicio de Bioquímica y Genética Molecular. CDB. Hospital Clínic. Barcelona. ⁶Sección de Errores Congénitos del Metabolismo-IBC. Servicio de Bioquímica y Genética Molecular. CDB. Hospital Clínic. Barcelona. CIBERER U737

INTRODUCCIÓN

Los trastornos peroxisomales son enfermedades genéticas caracterizadas por la alteración de una o más funciones del peroxisoma⁽¹⁾. Dependiendo de la extensión del defecto peroxisomal se dividen en cuatro grupos (*Tabla 1*): **Grupo I**, trastornos de la biogénesis peroxisomal, con alteración de múltiples funciones peroxisomales⁽²⁾; **Grupo II**, defectos que afectan a la fisión del peroxisoma y/o mitocondria⁽³⁾; **Grupo III**, deficiencias de una única proteína peroxisomal⁽⁴⁾; y **Grupo IV**, que incluye el síndrome de genes contiguos (CADD5), causado por una delección de parte del gen *ABCD1*, responsable de la adrenoleucodistrofia ligada al X y del gen *DXS1357E* en el cromosoma Xq28⁽⁵⁾. Las enfermedades peroxisomales tienen una incidencia de entre 1/20.000-1/100.000 recién nacidos. Pueden manifestarse a cualquier edad pero son especialmente frecuentes en el periodo neonatal y en la primera infancia. A pesar de que presentan una clínica variable, la afec-

tación neurológica es el síntoma guía en la mayoría de los casos.

En este protocolo nos referiremos a los **Grupos I, II y III a excepción de la adrenoleucodistrofia ligada al cromosoma X (XALD)**. En sus inicios, la clasificación clásica de estas enfermedades se basó en tres grandes grupos clínicos en los que predominaba: a) un síndrome polimalformativo: síndrome de Zellweger clásico (ZW)⁽⁶⁾ y la CDPR; b) síntomas neurológicos, cuyo ejemplo más demostrativo estaba en la adrenoleucodistrofia neonatal (ALDN); y c) síntomas hepatodigestivos en la enfermedad de Refsum infantil (RI)⁽⁷⁾. No obstante, la realidad es que no siempre se pueden encajar las presentaciones clínicas en estos tres grandes grupos y, en numerosos casos, existe un solapamiento de síntomas pertenecientes a las diferentes categorías. Como ejemplos, existen formas atenuadas de síndrome de Zellweger que, si bien tienen una presentación precoz neonatal, posteriormente evolucionan hacia un cuadro neurológico y hepatodigestivo larvado.

Correspondencia: Dra. Marisa Girós Blasco. Secció de Errors Congènits del Metabolisme. Servei de Bioquímica i Genètica Molecular. Hospital Clínic. Barcelona 08028.
e-mail: mgiros@clinic.ub.es

TABLA 1. Clasificación de las enfermedades peroxisomales en función de la extensión del defecto peroxisomal.

Grupo I. Trastornos de la biogénesis peroxisomal

- *Espectro Zellweger (ZSS):*
 - Síndrome cerebrohepatorrenal (ZS)
 - Adrenoleucodistrofia neonatal (ALDN)
 - Enfermedad de Refsum infantil (RI)
- *Condrodisplasia puntata rizomélica (CDPR)*

Grupo II. Defectos de fisión peroxisomal

- Deficiencia de peroxina 11 β
- Encefalopatía por defecto de fisión mitocondrial y peroxisomal (DNM1L)
- Enfermedad de ganglios basales y Leigh-like (MFF)
- Enfermedad de Charcot-Marie-Tooth tipo IV (GDAP1)

Grupo III. Deficiencias de una única proteína peroxisomal

- *Defectos de la β -oxidación:*
 - Adrenoleucodistrofia ligada al cromosoma X (X-ALD)
 - Deficiencia de la ABCD3
 - Deficiencia de acil coA oxidasa (ACOX1)
 - Deficiencia de proteína bifuncional (HSD17B4)
 - Deficiencia de metil acilCoA racemasa (AMACR)
 - Deficiencia de la proteína carrier esteroles (SCPx)
- *Defectos en la biosíntesis de los eterfosfolípidos (plasmalógenos)*
 - Deficiencia de dihidroxiacetona fosfato aciltransferasa (DHAPAT; CDPR II)
 - Deficiencia de alquil-dihidroxiacetona fosfato sintasa (ADHAPS; CDPR III)
 - Deficiencia de acilCoA reductasa (FAR1, CDPR tipo IV)
- *Defectos de la α -oxidación de ácidos grasos*
 - Deficiencia de fitanoilCoA hidroxilasa o enfermedad de Refsum adulto
- *Otros:*
 - Deficiencia de glutaril CoA oxidasa o aciduria glutárica tipo 3
 - Hiperoxaluria tipo I
 - Acatalamia

Grupo IV

- Síndrome de la delección de los genes ABCD1/DXS1357E contiguos (CADD5)

TABLA 2. Funciones metabólicas del peroxisoma.

1. β -oxidación de los ácidos grasos de cadena muy larga (AGCML)
2. Síntesis de ácidos biliares
3. Biosíntesis de eterfosfolípidos (plasmalógenos)
4. α -oxidación de ácido fitánico
5. Biosíntesis de isoprenoides (colesterol)
6. Biosíntesis de los ácidos poliinsaturados (PUFAs)
7. Oxidación de ácido L-pipecólico
8. Metabolismo del oxígeno: catalasa
9. Detoxificación del glioxalato: alanina glioxilato-amino transferasa

En la α y β oxidación las enzimas son exclusivas del peroxisoma, mientras que en el resto de funciones solo algunas de las enzimas se localizan en dicho orgánulo.

Los peroxisomas

Los peroxisomas son organelas celulares presentes en todas las células eucariotas, excepto en el eritrocito maduro. La matriz peroxisomal contiene más de 50 enzimas involucradas en multitud de funciones sintéticas y catabólicas esenciales para la célula. Estas incluyen: la β -oxidación de los ácidos grasos de cadena muy larga (AGCML), α - y β -oxidación de los ácidos largos ramificados (ácidos fitánico y pristánico), la síntesis de plasmalógenos, ácidos biliares, ácidos poliinsaturados (PUFAs), colesterol, leucotrienos, glioxalato, glutaril-CoA, ácido pipecólico y el metabolismo del peróxido de hidrógeno (H₂O₂) (Tabla 2).

El término biogénesis del peroxisoma incluye los mecanismos de acoplamiento de las proteínas de membrana peroxisomales y la importación de las proteínas de matriz hasta el peroxisoma. Las proteínas que intervienen en todos estos procesos se denominan peroxinas (Pex).

La biogénesis del orgánulo resulta de la fisión de orgánulos preexistentes en la que intervienen diferentes proteínas que también participan en la fisión mitocondrial, como la proteína del grupo dinamina-like, la DNML1 y otras que son exclusivas del peroxisoma como la Pex11 β . Sin embargo, parece existir también una síntesis *de novo*, sufriendo un proceso de maduración diferente al de proliferación⁽⁸⁾. Las proteínas peroxisomales de matriz se codifican por genes nucleares y se sintetizan en polirribosomas libres mientras que algunas de membrana lo hacen en el retículo endoplasmático. Las proteínas peroxi-

Además, se describen cada vez más presentaciones clínicas dentro del espectro de las ataxias y las paraparesias espásticas.

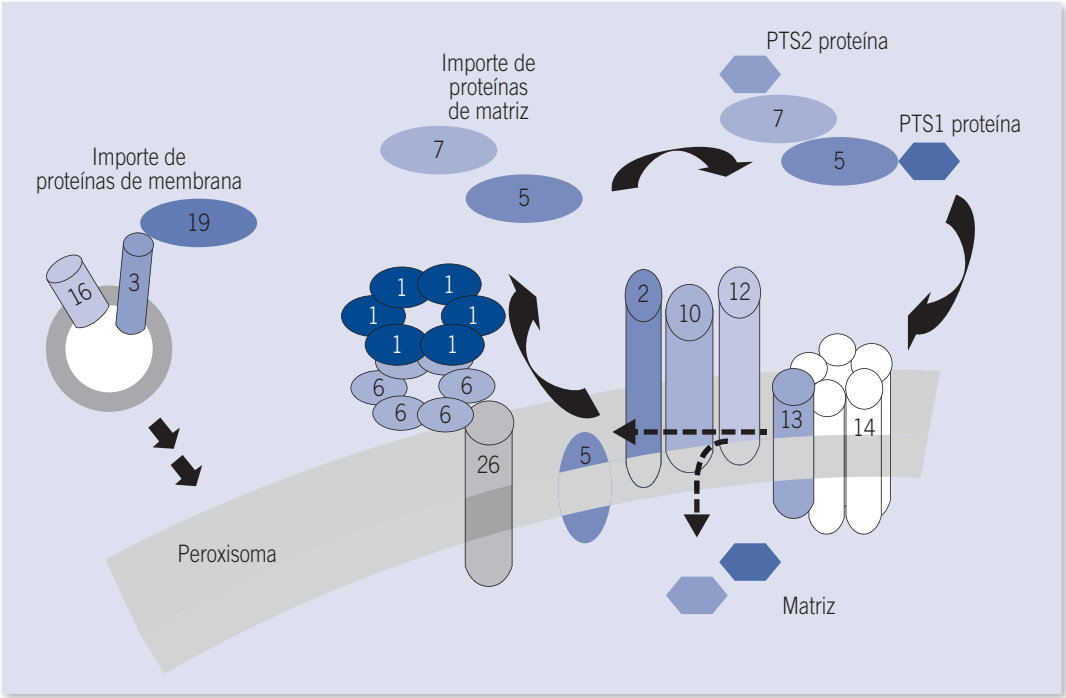


FIGURA 1. Modelo del importe de proteínas de matriz y de membrana al peroxisoma de mamífero. Según⁽¹¹⁾.

somales de la matriz poseen una secuencia de aminoácidos, la *peroxisomal targeting sequence* (PTS), en la región carboxi terminal (PTS1) o en la aminoácido terminal (PTS2). La secuencia de aminoácidos es un auténtico código de entrada necesario para acceder al interior del peroxisoma. Las proteínas de matriz se unen a las proteínas transportadoras Pex5 y Pex7 que las conducen a la membrana peroxisomal, donde son reconocidas, liberadas e internalizadas por un mecanismo dependiente de ATP. Las Pex5 y Pex7 vuelven al citoplasma donde se reutilizan para una nueva acción (Figura 1).

Rutas metabólicas

De todas las vías metabólicas localizadas en el peroxisoma (Tabla 2), las más relevantes son aquellas relacionadas con la patogénesis y el diagnóstico bioquímico de los trastornos de la biogénesis del peroxisoma como son la **β -oxidación peroxisomal**, la **α -oxidación peroxisomal** y la **biosíntesis de los esterfosfólpidos**.

En la **β -oxidación peroxisomal**, los sustratos lipídicos que utilizan esta vía exclusivamente y que por

tanto pueden ser marcadores de disfunción son: a) **los AGCML**, especialmente el ácido hexacosanoico (C26:0), que deriva tanto de la dieta como de la síntesis endógena; b) **el ácido pristánico**, ácido de cadena larga ramificado, procedente exclusivamente de la dieta o bien como producto de la α -oxidación del ácido fitánico; c) **los precursores de los ácidos biliares, di y trihidrocolestanoicos (DHCA y THCA)**, que son sintetizados a partir del colesterol y a través de un ciclo de β -oxidación se transforman en los ácidos quenodeoxicólico y cólico; d) **el ácido tetracosanoico (C24:6w3)**, ácido poliinsaturado (PUFA), que se transforma en ácido docosahexaenoico (C22:6w3) tras un ciclo de β -oxidación; y e) **los ácidos dicarboxílicos**, en especial, el ácido hexadecadioico que procede de la ω -oxidación del ácido palmítico y es oxidado exclusivamente en el peroxisoma. En la Figura 2 se muestra el ciclo de acortamiento en dos átomos de carbono que sufren los diferentes sustratos y las enzimas implicadas. El ciclo de β -oxidación se repite un número limitado de veces en función del sustrato. Los productos activados salen del peroxisoma continuando algunos

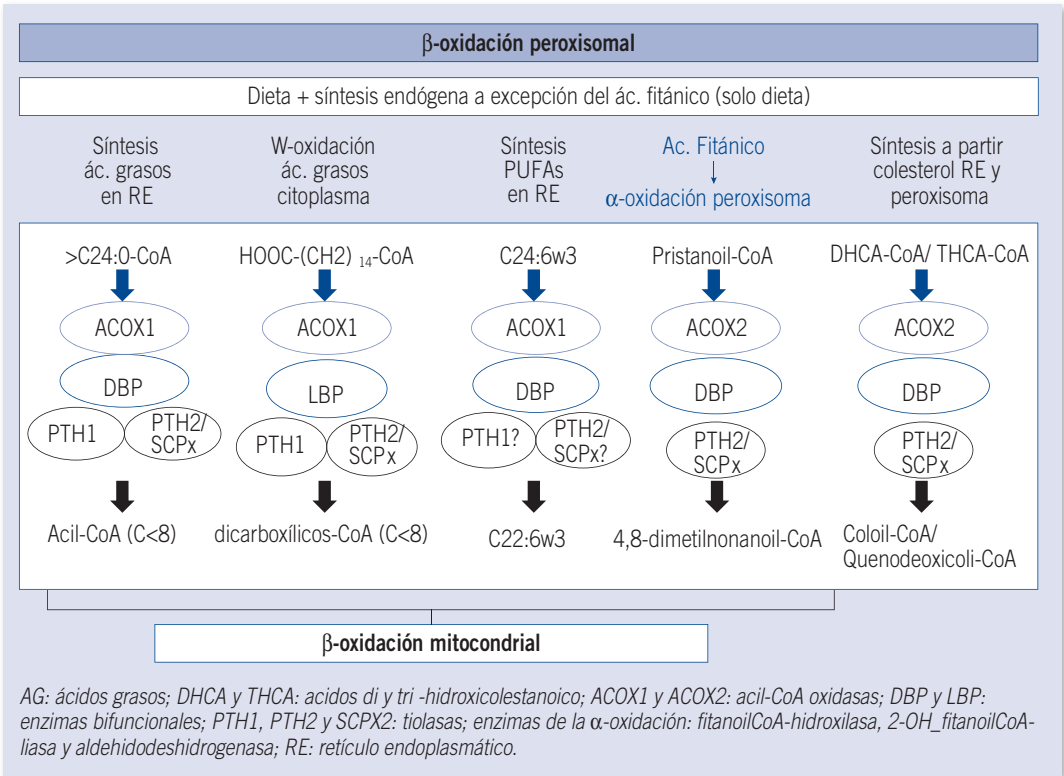


FIGURA 2. Esquema de la β-oxidación peroxisomal y resumen de los procesos de α-y β-oxidación peroxisomal y origen de los substratos implicados. En el caso del ácido fitánico, este proviene exclusivamente de la dieta, mientras que los AGCML, ác. dicarboxílicos, PUFAs y el colesterol se originan también de la síntesis endógena. Los productos modificados abandonan el peroxisoma conjugados con la taurina y glicina, como los ácidos biliares, o como acil-CoA derivados.

de ellos su degradación en la mitocondria, excretándose otros después de realizar su actividad metabólica o integrándose en las membranas celulares.

En la **α-oxidación peroxisomal** (Figura 2), el ácido fitánico, un ácido graso muy particular que no es sintetizado *de novo* por el humano, pero que es ingerido en la dieta (se acumula en grasa de rumiantes, productos lácteos, carne y pescado), debe ser metabolizado por esta vía por presentar una estructura ramificada (grupos metilo) no apta para la β-oxidación y que supone una oxidación descarboxilativa.

La **biosíntesis de los eterfosfolípidos** (Figura 3), clase de fosfolípidos que difieren de los diacilfosfolípidos por poseer un alcohol. Cuando este alcohol contiene un doble enlace hablamos, en general, de plasmalógenos. La síntesis de los eterfosfolípidos

requiere la acción concertada de enzimas localizadas en el peroxisoma y en el retículo endoplasmático. Las enzimas responsables de los dos primeros pasos de la biosíntesis de los eterfosfolípidos y plasmalógenos se localizan exclusivamente en el peroxisoma.

FENOTIPOS CLÍNICOS

Las enfermedades peroxisomales de las que nos ocupamos tienen una gran heterogeneidad fenotípica. Desde el punto de vista clínico, cuando se comienzan a describir se apunta hacia tres fenotipos concretos: Zellweger (ZW), adrenoleucodistrofia neonatal (ALDN) y Refsum infantil (RI). No obstante, el solapamiento de estas tres categorías y la

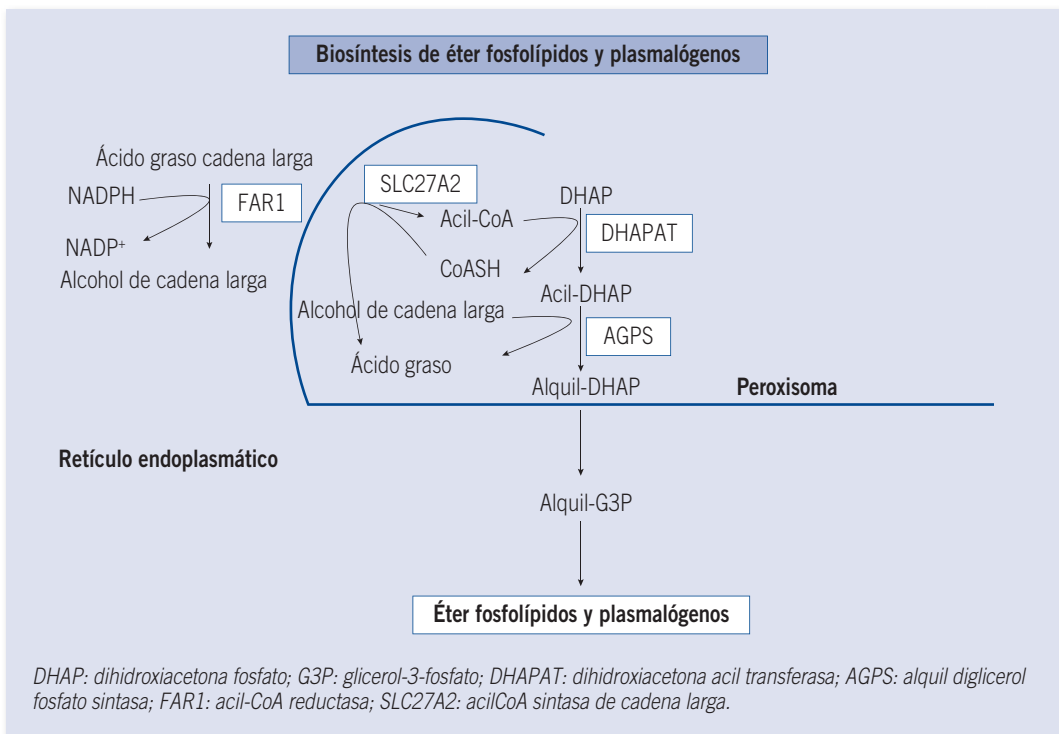


FIGURA 3. Esquema de la síntesis de plasmalógenos y las enzimas y proteínas transportadoras más relevantes implicadas. Las enzimas DHAPAT, AGPS y SLC27A2 son enzimas localizadas en la matriz peroxisomal; las dos primeras forman un complejo en la parte interior de la membrana del peroxisoma, mientras que la FAR1 se localiza en la parte exterior de la membrana.

descripción de nuevos fenotipos clínicos hace que necesitemos ampliar nuestra alerta diagnóstica y basarla sobre todo en categorías de manifestaciones clínicas frecuentes en las enfermedades peroxisomales. Recientemente Saudubray y cols., proponen inscribir las enfermedades peroxisomales en el grupo de “defectos de la síntesis y remodelación de los lípidos complejos”.

También cabe remarcar que la presentación de los síntomas clínicos guía es diferente en función de la edad de aparición sin que ello sea característico de una enfermedad en concreto (Figura 4). Es excepción la condrod displasia punctata rizomélica (CDPR) que presenta un fenotipo característico⁽⁹⁾. Asimismo, los defectos de la fisión del peroxisoma muestran una clínica diferencial con aspectos relacionados con el fallo mitocondrial (Tabla 3).

El fenotipo clínico comprende: a) signos físicos, crecimiento y desarrollo; b) los resultados de imagen,

en especial del sistema nervioso, esquelético, hígado y riñones; y c) los resultados de la histopatología.

Espectro Zellweger

Los fenotipos ZW, ALDN y RI son los prototipos clínicos más representativos de estas enfermedades, sin embargo los defectos de la biogénesis del peroxisoma comprenden en realidad un continuo de situaciones que van desde la más grave, el ZW, hasta la más leve, el RI; al conjunto de este espectro de síntomas que presentan estas enfermedades se les denomina espectro de Zellweger (ZSS)⁽¹⁰⁾ (Figura 4).

Las alteraciones se presentan ya durante el periodo gestacional, con manifestaciones presentes desde el nacimiento o primeros meses de vida. La clínica viene determinada por asociación variable de diferentes alteraciones:

1. **Manifestaciones neurológicas y neurosensoriales del tipo:** trastornos de la migración neuronal

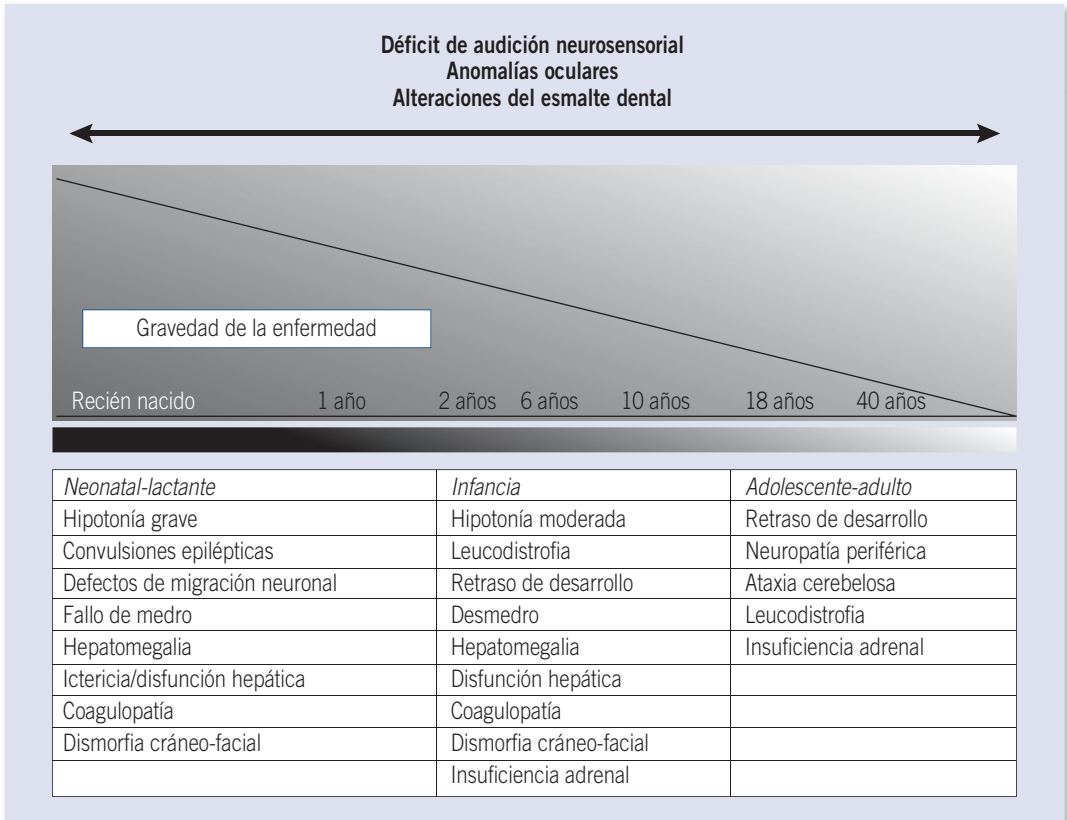


FIGURA 4. Representación esquemática de los síntomas principales del espectro Zellweger (ZSS) en función de la edad.

- (displasia cortical y heterotopias neuronales), disgenesias del cuerpo caloso, leucodistrofia sudanofílica y atrofia cerebral. Clínicamente presentan hipotonía que evoluciona a tetraparesia espástica, ataxia, neuropatía periférica (especialmente si es desmielinizante), mielo-neuropatía, encefalopatías severas precoces, cuadros regresivos de causa no filiada y convulsiones que pueden ser de inicio neonatal. Pobre succión con necesidad de alimentación por sonda nasogástrica. Suele haber hiperreflexia o arreflexia. Hay nistagmus. Las manifestaciones neuropsiquiátricas no presentes previamente, como cambios de conducta y del rendimiento escolar inexplicados pueden desarrollarse.
- Hipoacusia neurosensorial** asociada a sintomatología neurológica.
 - Retinopatía pigmentaria** y/u opacidad corneal, atrofia o hipoplasia óptica, glaucoma y manchas de Brushfield asociada a sintomatología neurológica.
 - Manifestaciones cutáneas:** ictiosis asociada a sintomatología neurológica.
 - Manifestaciones hepato-digestivas:** con variables cirrosis micronodular, fibrosis, colestasis, esteatorrea. Son frecuentes la hepatomegalia e ictericia. Hay hipocolesterolemia, tendencia a la hipoglucemia, aumento de transaminasas y transferrina sérica y siderosis hepática. Todo ello asociado a sintomatología neurológica.
 - Dismorfias cráneo-faciales** con frente prominente, occipucio plano, inclinación mongoloide de los ojos, epicanthus, raíz nasal baja y ancha, paladar ojival, micrognatia, fontanelas y suturas amplias, repliegue de piel en el cuello, defor-

TABLA 3. Espectro clínico de los defectos de fisión peroxisomal (Grupo II).

	DLP1¹	MFF²	Pex11b³	GDAP1⁴
Supervivencia	Neonatal	Infancia	Adulto	Adulto
Dismorfia facial	Suave	Microcefalia adquirida	No	No
Cataratas	No	No	Sí	No
Retinopatías	Atrofia óptica	Atrofia óptica	No	No
Sordera nuerosensorial	No	No	Sí	No
Retraso psicomotor	Grave	Sí	Ligero	No
Hipotonía	Truncal	Truncal profunda	No	No
Convulsiones	No	Sí	No	No
Neuropatía periférica	No	Sí	Sensitivo motora	Sensitivo motora
Leucodistrofia	Dismielinización	Sí	No	No
Alteración RMN	Patrón giral alterado	Ganglios de la base, núcleo subtalámico, cerebelo. Atrofia cerebelo	Malformación de Chiari	
Otros		Debilidad muscular, problemas de deglución	Problemas gastrointestinales Migrañas. Empeoramiento estados febriles	
Hipótesis diagnósticas sugerentes que no se confirman metabólicamente	Mitocondrial lactato ↑ Normalidad en cadena respiratoria y ausencia de fibras “ragged-red”	Mitocondrial RMN: Imagen Leigh-like Lactato normal	Peroxisomal Parámetros bioquímicos normales	Mitocondrial Charcott-Marie Tooth
Parámetros bioquímicos diagnósticos	C26:0 plasma ↑ Peroxisomas reducidos en nº y alargados en fibroblastos Mitocondrias alargadas	Peroxisomas reducidos en nº y alargados en fibroblastos Mitocondrias alargadas	Peroxisomas reducidos en nº y alargados en fibroblastos	Peroxisomas reducidos en nº y alargados en fibroblastos Mitocondrias alargadas

¹Waterham HR (2007); ²Koch J (2016); ³Ebberink ME (2012); ⁴Huber N (2013).

midad del pabellón auricular y surco simiesco. El fenotipo junto con la hipotonía recuerda al síndrome de Down.

- Anomalías esqueléticas**, pies zambos, torsión del pulgar y calcificaciones patelares y acetabulares, asociados a sintomatología neurológica.
- Quistes renales** asociados a sintomatología neurológica.

9. Insuficiencia suprarrenal y pobre respuesta al test de estímulo con ACTH.

Condrodisplasia punctata rizomélica (CDPR)

Presentan un severo retraso ponderoestatural con acortamiento rizomélico de extremidades, dismorfia facial, espasticidad y retraso mental. Puede asociar ictiosis, hepatomegalia, cataratas y deformi-

dades por contracturas. Son típicas las calcificaciones epifisarias y extraepifisarias. Hay fenotipos leves con displasia esquelética atípica, retraso mental y, en la mayoría de los casos, cataratas^(11,12).

Fenotipos neurológicos no clásicos (neuropatías, ataxias y paraparesias espásticas)

La utilización de las técnicas de secuenciación masiva ha evidenciado la existencia de otros fenotipos causados también por peroxinas y proteínas peroxisomales de la beta oxidación que no se corresponden con el espectro Zellweger. Su reconocimiento es importante y pueden presentarse en la infancia y en las primeras etapas del desarrollo, hasta la adolescencia y edad adulta (*Tabla 4*). El fenotipo clínico predominante es de neuropatía axonal motora progresiva desmielinizante, con ataxia y paraparesia espástica, normalmente asociado a trastornos visuales con cataratas o retinopatía y sordera neurosensorial. No obstante, la presencia de ataxia o paraparesia espástica de etiología no filiada, sin otros signos asociados, ya es motivo suficiente para estudiar función peroxisomal. En particular, el nivel cognitivo puede estar totalmente preservado. La normalidad de los estudios bioquímicos no excluye el diagnóstico que en ocasiones solo se alcanza con estudios genéticos dirigidos. El curso clínico habitualmente es lentamente progresivo, aunque la enfermedad puede permanecer estable durante años.

DIAGNÓSTICO BIOQUÍMICO

En la actualidad se conocen 26 genes implicados en patología peroxisomal además del gen *ABCD1* de la XALD.

El espectro ZSS puede estar causado por la alteración en 14 peroxinas diferentes, incluyendo el defecto de PEX11 β , que afecta a la fisión del peroxisoma⁽¹³⁾, por dos enzimas de la β -oxidación peroxisomal, la ACOX1 y la DBP y una deficiencia de la síntesis de plasmalógenos, la acilCoA reductasa (FAR1)⁽¹⁴⁾. El fenotipo CDPR puede estar causado por alteraciones en las Pex7, Pex5L y en las enzimas DHAPAT y AGPS⁽¹¹⁾. Recientes estudios a través del exoma han puesto de manifiesto la existencia de una encefalopatía grave neonatal, de una enfermedad de los ganglios basales Leigh-like y de una ataxia Charcot-Marie-Tooth4 causadas por alteraciones de la

fisión peroxisomal debidas a las proteínas DNM1L⁽¹⁵⁾ (comunicación personal), MFF⁽¹⁶⁾ y GDAP1⁽¹⁷⁾, respectivamente. El estudio bioquímico permitirá delimitar un poco más los fenotipos clínicos dirigiendo el diagnóstico en función de la presencia de un defecto múltiple de funciones peroxisomales, de un déficit aislado o de una deficiencia en la fisión de los peroxisomas⁽¹⁸⁾.

Marcadores bioquímicos y algoritmos

Se utilizarán aquellos parámetros o marcadores que están alterados como consecuencia de la disfunción peroxisomal correspondiente, según el algoritmo que se muestra en la *Figura 5*.

1. **El incremento de los AGCML** es el parámetro patognomónico de este grupo de enfermedades. El análisis de los AGCML se lleva a cabo por diferentes metodologías, en especial la cromatografía de gases capilar. En los pacientes del espectro ZSS los AGCML están incrementados en suero y/o fibroblastos. Sin embargo los AGCML no están alterados en: a) la CDPR y los defectos aislados de la síntesis de plasmalógenos; b) los defectos de la beta oxidación por alteración en AMACR, SCPx y ABCD3; y c) los defectos de fisión del peroxisoma. En las enfermedades de la biogénesis del peroxisoma, existe un fenómeno, llamado mosaicismo peroxisomal, por el cual puede haber niveles altos de AGCML en plasma y niveles normales en fibroblastos⁽¹⁹⁾. En relación a este fenómeno han sido identificadas determinadas mutaciones en las peroxinas 12, 13 y 16 que conducen a los fenotipos más leves del espectro ZSS⁽²⁰⁾. Los fibroblastos de estos pacientes presentan sensibilidad a la temperatura, es decir, muestran las alteraciones bioquímicas características de los defectos de la biogénesis del peroxisoma cuando se cultivan a 40°C, pero dichas alteraciones son mínimas a la temperatura habitual de cultivo 37°C.
2. **La disminución de plasmalógenos** está presente en la CDPR, en la deficiencia de FAR1 y en el espectro ZSS; es excepcional en las deficiencias aisladas de la β -oxidación y los problemas de fisión peroxisomal. Los plasmalógenos se determinan en células, ya sean sanguíneas como los eritrocitos o en fibroblastos cultivados. La disminución es muy importante en la CDPR mientras que en el espectro ZSS es muy variable,

TABLA 4. Fenotipos no clásicos de las enfermedades peroxisomales del Grupo I y Grupo III.

	Pex1⁽¹⁾	Pex2^(2,3)	Pex3⁽⁴⁾	Pex6^(1,5)	Pex10⁽⁶⁾	Pex16⁽⁷⁾	HSD17b4^(8,9)	Acil-CoAoxidasa⁽¹⁰⁾	α-metilglucosaminasa⁽¹¹⁾
Supervivencia	Adulto	Adulto	Adulto	Adulto	Adulto	Adulto	Adulto	Adulto	Adulto
Dismorfia facial	No	No	No	No	No	No	No	No	No
Cataratas	No	No	No	No	No	Sí	No	Sí	Algunos
Retinopatías	Algunos casos	No	No	Sí	No	No	No	Sí	Sí
Sordera neurossensorial	Sí	No	Sí	Sí	No	No	Sí	No	No
Retraso psicomotor	No	No	Regresión severa	No	No	Sí	Decline cognitivo	Decline cognitivo	Decline cognitivo
Hipotonía	No	No	No	No	No	No	No	No	No
Convulsiones	No	No	No	No	No	No	No	No	Sí
Neuropatía periférica	No	No	Sí	No	Axonal motora	Sí	Sí	No	Sensitivo/motora
Leucodistrofia	No	No	Si tardía	No	No	Sí	Sí	No	Encefalopatía recidivante
Alteración RMN	No	Cerebelo	Atrofia cerebral, cerebelo y tronco	No	Atrofia cerebelo	Atrofia cerebelo	Atrofia cerebelo y tronco	Atrofia cerebelo y tronco	Degeneración cerebelo Lesiones en talamos
Otros	Amelo génesis imperfecta/anomalías uñas	Ataxia	Quistes renales hipertensión renal	Amelo génesis imperfecta/anomalías uñas	Ataxia progresiva	Ataxia	Hipogonadismo azospermia/digénesis ovárica	Temblor ataxia	Temblor/diabetes mellitus Trastornos psiquiátricos/migrañas
Descartar enfermedad peroxisomal si	Síndrome Usher o Hermiter	Ataxias cerebelares	Enfermedad neurodegenerativa	Síndrome de Heimler	Mitocondriales	Paraparesias espásticas progresivas	Síndrome de Perrault	Mitocondrial	
Parámetros bioquímicos diagnósticos	Mosaicismo	Pristánico/fitánico ↑ Ac. biliares ↑ Pipecólico	Mosaicismo Peroxisomas reducidos en nº y grandes en Fb AGCML ↓	Mosaicismo	CK ↑ Colesterol ↓ Pristánico ↑ Ac. biliares Pipecólico ↑	Peroxisomas reducidos en nº y grandes en FB Pristánico/fitánico ↑ AGCML ↑	Peroxisomas reducidos en nº y grandes en Fb Ac. biliares ↑	Peroxisomas reducidos en nº y grandes en Fb Acil carnitinas Dicarboxílicos	Pristánico ↑ Ac. biliares ↑

¹Ratbi I (2015); ²Sevin C (2011); ³Mignarri A (2012); ⁴Matsui S (2013); ⁵Tran Ch (2014); ⁶Regal L (2010); ⁷Eberink MS (2010); ⁸Lines M (2014); ⁹Jenkinson EM (2012); ¹⁰Ferdinandusse S (2010); ¹¹Smith MI (2010).

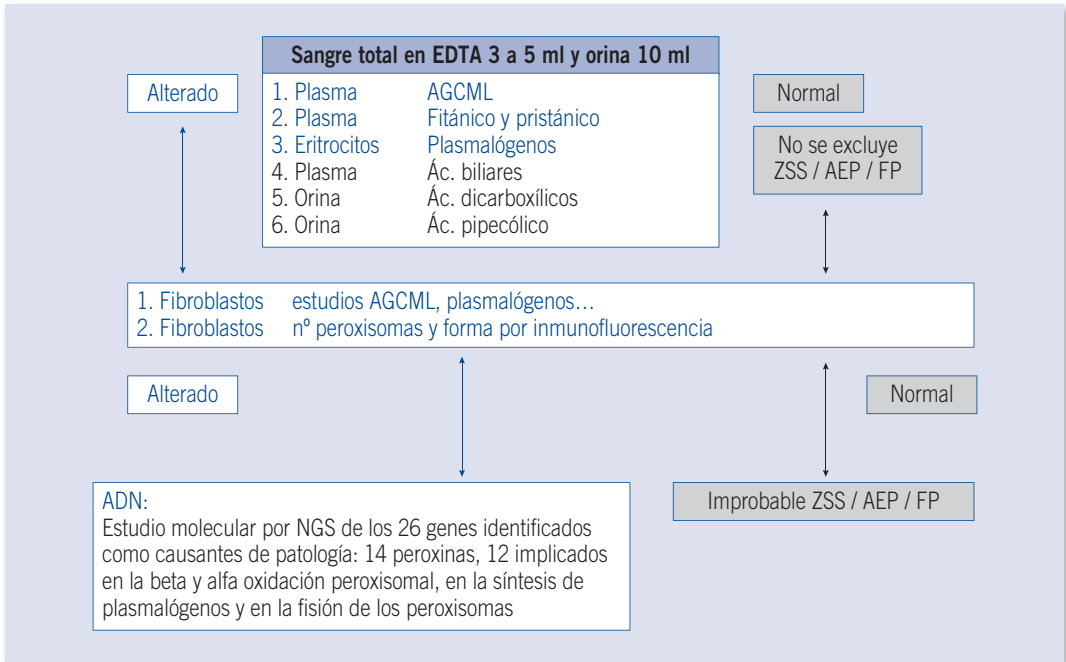


FIGURA 5. Algoritmo diagnóstico de los trastornos del espectro Zellweger (ZSS), de la condrodisplasia punctata rizo-mélica (CDPR), del Refsum adulto y de los trastornos de fisión del peroxisoma (FP). La alteración de uno o varios de los marcadores de disfunción peroxisomal, como los AGCML, los ácidos fitánico y pristánico y los plasmalógenos orienta hacia una enfermedad peroxisomal del ZSS, alteraciones aisladas de enzimas peroxisomales (AEP), Refsum adulto y CDPR. Sin embargo, en aquellos casos con clínica muy sugerente, su normalidad no las excluye totalmente, por lo que se requiere continuar el estudio en fibroblastos cultivados para demostrar la presencia y forma de los peroxisomas así como evaluar los marcadores bioquímicos. En el caso de la problemas de fisión, la clínica puede ser diferente y el diagnóstico bioquímico requiere demostración de la estructura peroxisomal y mitocondrial. El estudio mediante paneles génicos llevará, en la mayoría de los casos, al diagnóstico definitivo. En caso de ausencia de alteraciones de marcadores bioquímicos en plasma, eritrocitos, orina y fibroblastos nuevas hipótesis diagnósticas deben plantearse.

3. **El incremento de los ácidos fitánico y pristánico** es característico del espectro ZSS, de la deficiencia de DBP, AMACR, SCPx y de las alteraciones de la α -oxidación, como la deficiencia en PHYH característica de la enfermedad de Refsum adulto. Se observa en la CDPR debida a mutaciones en la Pex7, y no hay incremento en las deficiencias aisladas de la síntesis de plasmalógenos (DHAPAT y ADHAPS), en la deficiencia de ACOX1, FAR1 y en los defectos de fisión del peroxisoma. Dado que los ácidos ramificados son de origen exógeno, estos metabolitos no están incrementados en los primeros meses de vida, no siendo útiles para el diagnóstico en este periodo.
4. **El incremento de los precursores de los ácidos biliares, DHCA y THCA** en suero u orina requieren la utilización de cromatografía de gases-espectrometría de masas. Está presente en el espectro Zellweger y en las deficiencias en DBP, AMACR, SCPx, y ABCD3. Es especialmente útil para establecer el diagnóstico diferencial entre las deficiencias de DBP y de ACOX1, ya que en el caso de neonatos afectados en la DBP, los ácidos ramificados todavía no están incrementados y son normales en los pacientes con déficit de ACOX1. En el resto de entidades no están alterados.
5. **El incremento del ácido pipecólico** puede ser también un marcador muy útil del espectro ZSS, aunque también se ha descrito en enfermedad hepática y como biomarcador de las convulsio-

nes dependientes de piridoxina por mutaciones en el gen antiqitina.

6. **La excreción aumentada de los ácidos dicarboxílicos y los epoxiácidos** en orina es útil para la detección de este grupo de enfermedades frente a otros errores congénitos del metabolismo que puedan presentar un fenotipo clínico similar. Sin embargo, se ha de tener en cuenta que la excreción de ácidos dicarboxílicos puede ser secundaria a otras alteraciones y la presencia de epoxiácidos, aunque específica, es inconstante⁽¹⁸⁾. Por otra parte, la hiperoxaluria está presente en el 80% de casos de enfermos del ZSS que sobreviven al año de vida.

7. **La disminución del ácido docosahexaenoico (DHA)** está presente en un número importante de pacientes del espectro ZSS. Dado que el DHA es un componente esencial de las membranas del sistema nervioso, su determinación posibilita la modificación dietética en los casos de mayor supervivencia.

8. **Estudios celulares.** En general, se recomienda, una vez llevado a cabo el estudio de los parámetros peroxisomales en sangre y orina, obtener biopsia de piel del paciente para poder llevar a cabo otros estudios bioquímicos, inmunocitoquímicos y moleculares que permitan completar el diagnóstico del caso índice y poder ofrecer un diagnóstico prenatal a las familias.

i. **La disminución del número de peroxisomas** en células y en especial en fibroblastos cultivados es una de las características específicas de las enfermedades peroxisomales con defecto en la biogénesis del orgánulo. Para determinar la presencia de peroxisomas se utilizan técnicas de inmunohistoquímica frente a proteínas peroxisomales. Las proteínas pueden ser de membrana, como la ALDP, que mostrará una alteración en el número y tamaño de las partículas, o bien de matriz, como la catalasa, en cuyo caso en ausencia de peroxisomas la localización será citoplasmática y no particulada. Asimismo, la presencia de mosaicos peroxisomales podrá ser detectada mediante este análisis. En los defectos de fisión del peroxisoma, esta determinación se convierte en el único parámetro bioquímico alterado. En estas entidades los peroxisomas muestran estructuras alargadas en forma de rosario cuando se

utilizan proteínas de membrana peroxisomal como la ALDP para su detección.

ii. **Las determinaciones en fibroblastos cultivados** de: a) la β -oxidación del ácido hexacosanoico o cerótico (C26:0), del lignocérico (C24:0) y del pristánico; b) la α -oxidación del ác. fitánico; y c) la síntesis de plasmalógenos, son complementarias en el diagnóstico de las enfermedades del espectro ZSS y utilizadas para la caracterización bioquímica completa, pero no como primer abordaje diagnóstico dada su complejidad metodológica. La síntesis de plasmalógenos puede utilizarse como prueba en el diagnóstico prenatal, ya que se puede valorar directamente en vellosidades de corion, en aquellos casos en los que la síntesis de plasmalógenos esté alterada. La determinación de las actividades enzimáticas aisladas ACOX1, DBP, DHAPAT y AGPS también es posible en fibroblastos cultivados pero se realizan en contados laboratorios.

9. **Cribado neonatal.** El cribado neonatal en las muestras de sangre impregnadas en papel para la adrenoleucodistrofia ligada al X (XALD) a través de la determinación primero de la C26-carnitina por espectrometría en tándem masas (MS/MS) y en una segunda prueba confirmatoria mediante la determinación de la C26:0-lisofosfatidil-colina por HPLC/MS/MS, ha sido validado y se aplica ya en algunos Estados de EE.UU. Este cribado de la XALD permite identificar también neonatalmente a los defectos peroxisomales con alteración en los AGCML del espectro Zellweger⁽²¹⁾.

DIAGNÓSTICO MOLECULAR

Hasta la fecha, se han descrito mutaciones causantes de enfermedad en 14 de 24 genes *PEX* que codifican las proteínas peroxinas en células de mamífero; en 13 de ellos se han descrito pacientes con trastornos del ZSS y en otros dos con CDPR tipo I y V (Pex5L puede presentar fenotipo ZSS o CDPR dependiendo la localización de la mutación; *Tabla 5*)⁽²²⁾. Además, mutaciones en los genes *ACOX1*⁽²³⁾ y *HSD17B4*⁽²⁴⁾ de la β -oxidación peroxisomal dan lugar también a enfermedades del espectro ZSS y en los genes *GNPAT* y *AGPS* causan la CDPR tipo II y III⁽²⁵⁾, respectivamente (*Tabla 5*). En el caso de la

TABLA 5. Genes, locus génico, proteínas y fenotipos clínicos asociados, a los trastornos peroxisomales de la biogénesis, a los defectos de fisión peroxisomal y a las deficiencias aisladas en enzimas peroxisomales.

Gen	Locus	Proteína	MIM fenotipo	Fenotipo clínico
Enfermedades por defectos en la biogénesis de los peroxisomas				
PEX1	7q21.2		34580 214100 601539	S. Heimler ZS ALDN/RI
PEX2	8q21.13		614866 614867	ZS RI
PEX3	6q24.2		614882	ZS
PEX5	12p13.31		214110 202370 616716	ZS ALDN CDPR tipo V
PEX6	6p21.1		616617 614862 614863	S. Heimler ZS ALDN,RI
PEX7	6q23.3	Diferentes peroxinas	215100 614879	CDPRI RAD
PEX10	1p36.22		614870 614071	ZS ALDN
PEX12	17q12		614859 266510	ZS, ALDN/R I
PEX13	2p15		614883 614885	ZS ALDN
PEX 14	1p36.22		614887	ZS
PEX16	11p11.2		614876 614877	ZS RI
PEX19	1q23.2		614886	ZS
PEX26	22q11.21		614872 614873	ZS, ALDN/RI
Enfermedades por defectos en la fisión de los peroxisomas				
PEX11 β	1q21.1	Peroxina	614920	ALDN/RI
DNM1L	12p11.21	Dinamina-like 1	614388	Encefalopatía neonatal grave
MFF	2q36.3	Factor de fisión mitocondrial	614785	E. de ganglios basales Leigh-like
GDAP1	8q21.11	Proteína 1 asociada a diferenciación inducida por gangliósidos	214400	CMT tipo4
Enfermedades por deficiencia de una única proteína peroxisomal				
ACOX1	17q25	AcilCoA oxidasa	264470	ZS
HSD17B4	5q2	Proteína bifuncional	261515	ZS
SCPx	1p32.3	Proteína carrier de esteroles	613724	Leucoencefalopatía con distonía y neuropatía motora
AMACR	5q13.2	α -metililCoA racemasa	604489	Neuropatía motora
ABCD3	1p21.3	ABCD3 transportador	616278	Hepatica
GNPAT	1q42.2	Dihidroxiacetona-fosfato aciltransferasa	222765	CDPRII
AGPS	2q31.2	Alquil-dihidroxiacetona-fosfato sintasa	600121	CDPRIII
FAR1	11p15.3	AcilCoA reductasa	616154	Encefalopatía grave y cataratas
PHYH	10p13	FitanoilCoA hidroxilasa	266500	RAd

La incidencia de los trastornos del espectro Zellweger, con deficiencia en alguna de las 14 peroxinas es de ~ 1:100.000 al igual que para la CDPR 1. Del resto se desconoce su incidencia. ZS: síndrome de Zellweger; ALDN: adrenoleucodistrofia neonatal; RI: refsum infantil; CDPR: condrodiasplasia punctata rizomélica; RAd: refsum adulto.

CDPR, es posible la selección clínica de pacientes para el estudio molecular ya que presentan algunas características comunes como rasgos dismórficos con acortamiento de extremidades y una bioquímica diferencial. Sin embargo, esta selección clínica no es posible en los trastornos del ZSS. El 70% de los pacientes con enfermedades del ZSS tienen mutaciones en el gen *PEX1*, y otro 26% son debidos a mutaciones en los genes *PEX6*, *PEX10*, *PEX12* y *PEX26*, siendo el *PEX6* el más frecuente entre estos últimos⁽¹⁰⁾.

En la actualidad, la utilización de paneles génicos o exoma clínico (técnicas de *Next Generation Sequencing*, NGS) permite un diagnóstico molecular de las enfermedades peroxisomales más rápido y directo que las estrategias desarrolladas por el Kenedy Krieger Institute (*PEX Gene Screen*) y el grupo de Göttingen. Se ha observado que el genotipo se correlaciona bastante bien con la gravedad del fenotipo ya que las mutaciones de parada que generan proteínas (peroxinas) truncadas o deleciones de fragmentos esenciales en el dominio funcional de la proteína parecen asociarse con manifestaciones clínicas graves, mientras que mutaciones de cambio de aminoácido están asociadas a fenotipos clínicos más leves⁽²⁶⁾.

La clarificación del defecto genético primario en los casos afectados es de gran utilidad sobre todo en aquellos que no cumplen los criterios clásicos desde el punto de vista bioquímico o clínico y es crucial para el consejo genético, diagnóstico prenatal y la identificación de portadores, que no es posible mediante el análisis bioquímico. Cuando se lleva a cabo el diagnóstico molecular directo mediante NGS, es indispensable la confirmación de la patogenicidad de las mutaciones encontradas mediante el estudio de parámetros bioquímicos de disfunción peroxisomal.

DIAGNÓSTICO PRENATAL Y CONSEJO GENÉTICO

.....

Diagnóstico prenatal

El diagnóstico prenatal es posible en este grupo de enfermedades mediante análisis bioquímico en algunos casos y/o molecular. Está indicado en todos los casos de riesgo elevado, puesto que son enfermedades neurológicas graves, la mayoría con herencia autosómica recesiva. Para poder ofrecer estudios

bioquímicos prenatales, es importante confirmar el defecto bioquímico en cultivo de fibroblastos del individuo afecto (caso índice). El diagnóstico prenatal requiere de material fetal que por lo general es biopsia corial (entre la 10 y 12 semana de gestación). La amniocentesis (entre la 15 y 18 semanas de gestación) se utiliza en aquellos casos en los que se haya sobrepasado las semanas para la obtención de la biopsia de corion o bien no se disponga de material suficiente proveniente de la biopsia de corion. En el diagnóstico prenatal se pueden utilizar diferentes aproximaciones diagnósticas, pero siempre que sea posible se llevarán a cabo más de una. Los marcadores bioquímicos diagnósticos de enfermedad peroxisomal que más se utilizan son los **AGCML y plasmalógenos**. Estos metabolitos se analizan en vellosidad corial o en amniocitos cultivados⁽²⁷⁾. Es importante tener en cuenta la posibilidad de error por contaminación con células maternas. Si el porcentaje de contaminación es alto puede dar un resultado falsamente negativo en un feto afecto, si bien, no es posible un falso positivo⁽²⁸⁾. El análisis de los peroxisomas mediante **inmuncitoquímica** es posible también en amniocitos y vellosidades coriales cultivados utilizándose siempre en paralelo con los AGCML y/o plasmalógenos⁽²⁹⁾. Finalmente y en el caso de los mosaicismos peroxisomales, se deben utilizar aquellos materiales donde los parámetros diagnósticos de enfermedad peroxisomal en el caso índice estén alterados (plasma y/u orina), como la sangre fetal para los AGCML y DHCA/THCA y el sobrenadante del líquido amniótico para la determinación de DHCA/THCA.

La ventaja del diagnóstico prenatal molecular es indiscutible. Requiere el conocimiento previo de las mutaciones en el caso índice y sus padres. También sería posible el diagnóstico preimplantación. En los estudios moleculares es fundamental descartar la contaminación materna.

Consejo genético

Excepto en el caso de la encefalopatía neonatal por mutaciones en el gen *DNM1L*, en donde se ha descrito una herencia dominante, todas las demás enfermedades se heredan de forma autosómica recesiva. Por tanto, ambos padres, clínicamente asintomáticos, son heterocigotos obligados y por tanto portadores de la enfermedad. Cada hermano del individuo afecto tiene un 25% de probabilidad

de padecer la enfermedad, un 50% de probabilidad de ser portador asintomático y un 25% de estar sano y no ser portador. Los pacientes con formas clínicas más leves podrían tener hijos, en cuyo caso todos los descendientes serían heterocigotos (portadores). Los hermanos de los padres del caso índice tienen un 50% de posibilidades de ser portadores. La detección de portadores no es posible con marcadores bioquímicos y se realiza mediante el análisis de mutaciones de DNA en sangre si se conoce el gen y la/s mutación/es causante/s de la enfermedad en la familia.

PATOGÉNESIS

Diversos estudios demuestran que tanto el incremento de los AGCML como la deficiencia de plasmalógenos están en la base fisiopatológica de las enfermedades de la biogénesis del peroxisoma. Se han descrito inclusiones lamelares de ésteres de colesterol de AGCML en sustancia blanca y en células adrenocorticales estriadas de pacientes con ZS⁽³⁰⁾. Los plasmalógenos constituyen una proporción muy significativa de los fosfolípidos de membrana de mamífero, siendo un 80-90% de los fosfolípidos de la mielina. Se han descrito niveles muy disminuidos de plasmalógenos en hígado, cerebro, riñón, corazón y músculo de pacientes con ZW⁽³¹⁾. Existe una relación inversamente proporcional entre niveles de plasmalógenos y afectación clínica en humanos. Estudios en modelos murinos han permitido demostrar que los plasmalógenos son fosfolípidos estructurales que protegen la célula de los agentes tóxicos en general. Específicamente, en las enfermedades del ZSS, el acúmulo de AGCML es un tóxico que produce diferentes efectos en función del tipo celular donde se acumule. En los espermatozoides, produce degeneración y apoptosis, en el sistema nervioso produce gliosis, una desmielinización inflamatoria y axonopatía⁽³²⁾. La disminución de plasmalógenos acelera todos estos efectos.

Respecto de los precursores de los ácidos biliares, DHCA y THCA, se ha demostrado su mayor citotoxicidad respecto de los ácidos biliares por ser potentes inhibidores de la fosforilación oxidativa e incrementar la producción de ROS por la mitocondria por inhibición de la cadena respiratoria mitocondrial⁽³³⁾. También se ha demostrado que los

ácidos fitánico y pristánico disminuyen el potencial de membrana mitocondrial e inhiben la producción de ATP por la cadena respiratoria y producen estrés oxidativo. Además, niveles altos de ácido fitánico sin esterificar son tóxicos para la célula por sus efectos como protonóforo a nivel de membranas⁽³⁴⁾. En conjunto, el exceso de tóxicos, AGCML, DHCA, THCA y ácidos ramificados en ausencia o disminución de plasmalógenos, lípidos estructurales de membrana protectores de la misma, conducen a un daño celular irreparable. También se especula sobre el efecto que las proteínas peroxisomales deslocalizadas puedan tener en la fisiopatología de estas enfermedades⁽³⁵⁾.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Los trastornos de la biogénesis peroxisomal y de su metabolismo dan lugar a un grupo de enfermedades heterogéneas que afectan a multitud de órganos y sistemas. En la actualidad, no se dispone de tratamiento etiológico, siendo el sintomático la única alternativa. Este va dirigido a evitar posibles manifestaciones clínicas de los diferentes órganos implicados y mejorar o frenar la progresión de las ya establecidas, para lo que se precisa un tratamiento precoz y multidisciplinario (neurológico, rehabilitador, ortopédico, fisioterapéutico, endocrino, nutricional, oftalmológico, dermatológico, etc.), en donde cada profesional adecuará la terapéutica necesaria según las manifestaciones clínicas y progresión de cada una de las enfermedades.

La dificultad del tratamiento reside en que el mayor deterioro se produce durante la gestación, no siendo posible, por el momento, el tratamiento prenatal. No obstante, las mayores posibilidades terapéuticas sintomáticas las ofrecen los fenotipos clínicos más benignos, mediante **terapéuticas de sustitución, manejo de la dieta** (completa, equilibrada y nutritiva, evitando alimentos ricos en ácido fitánico) y resaltando la **utilidad que el DHA** ha prestado en estos procesos. El manejo multidisciplinario ha conseguido una mejoría considerable en algunos casos. No es así en el síndrome de Zellweger clásico y la CDPR, en donde su afectación y deterioro visible ya se manifiestan al nacimiento⁽³⁶⁾. El **DHA** es un ácido graso altamente insaturado, componente fundamental de las membranas celu-

lares de casi todos los tejidos, pero particularmente abundante en el tejido cerebral y la retina donde tiene un papel muy importante en el desarrollo y función del sistema nervioso y visual del feto y del recién nacido. En los trastornos del ZSS, el DHA está muy disminuido o es inexistente a nivel de cerebro, retina y plasma, por ello se postula que su administración en forma de éster-etílico (EE) o de triglicéridos (TG), en las formas menos graves, y administrado de forma precoz en los primeros meses de vida produce mejoría clínica (desarrollo ponderoestatural, psicomotor, visual y función hepática) y de la neuroimagen (aumento de la mielinización)⁽³⁷⁾.

Se está también estudiando la administración de ácidos cólicos con el objetivo de reducir las concentraciones de productos intermedios de los ácidos biliares, con importante capacidad tóxica para el hígado⁽³⁸⁾. La presencia de hiperoxaluria en un porcentaje elevado de ZSS recomienda el tratamiento con citrato y el suministro de líquidos suficientes para evitar la formación de cálculos renales⁽³⁹⁾.

La estrategia actual basada en el cribado de moléculas que mejoren la función del peroxisoma ha tenido ya sus primeros logros en células patológicas de pacientes en cultivo. Por ejemplo, la betaína actúa como chaperona estabilizando la proteína PEX1-p.G843D⁽⁴⁰⁾ y la arginina que también mejora la estabilidad de proteínas mutantes de los genes PEX1, PEX6 y PEX12⁽⁴¹⁾.

Tratamiento

En primer lugar se tiene que evaluar la extensión de la sintomatología atendiendo a los siguientes aspectos que son signos guía de la evolución y/o pueden ser modificables en mayor o menor grado con el tratamiento:

- Nutrición-alimentación.
- Parámetros de crecimiento ponderoestatural.
- Desarrollo psicomotor.
- Afectación neurosensorial: audición y visión.
- Función neurológica, hepática y suprarrenal.
- Neuroimagen.

El control de los parámetros bioquímicos relacionados con la disfunción peroxisomal: AGCML, plasmalógenos, ácido fitánico y DHA deben valorarse en función del tipo de tratamiento aplicado, siendo imprescindibles: a) si hay tratamiento con DHA: valoración de los PUFAS en plasma y eritrocitos; y

b) si hay dieta baja en fitánico: ác. ramificados en plasma. Se recomienda en el primer año una periodicidad trimestral y posteriormente cada 6 meses.

Para tratamientos experimentales como la arginina se recomienda la determinación de todos los parámetros marcadores de disfunción peroxisomal: AGCML, fitánico/pristánico y PUFAS en plasma y PUFAs y plasmalógenos en eritrocitos.

El tratamiento de las manifestaciones clínicas se resume en la *Tabla 6* pero atendiendo al fenotipo debemos hacer consideraciones específicas.

Trastornos del espectro Zellweger

Respecto de la nutrición es necesario una alimentación completa y equilibrada sin dieta restrictiva pero con bajo contenido en grasa. Evitar alimentos ricos en ácido fitánico: verduras de hoja verde, leche de vaca y grasas de animales rumiantes.

El tratamiento con DHA: administrar en forma de EE o TG, de forma precoz. Dosis habitual: 200 mg/día.

Defectos ocasionados por mutaciones en peroxinas (PEX6, Pex1 y Pex12) podrían tener cierta respuesta a la arginina a dosis habituales (50 a 150 mg/kg/día).

Condrodisplasia punctata rizomélica

El manejo es de soporte y limitado a causa de las múltiples anomalías presentes al nacimiento y su pobre evolución. Son muy beneficiosas en las formas leves y moderadas la aplicación de medidas de: a) fisioterapia y rehabilitación respiratoria; b) ortopédicas; c) preventivas como vacunaciones; d) la preservación de la audición actuando sobre todas sus posibilidades; e) la preservación de la visión mediante intervención de cataratas, si las hubiera, y lentes correctoras; y f) la restricción de ácido fitánico.

Enfermedad de Refsum adulto

Restricción dietética: restringir alimentos ricos en fitánico (carne grasa y de animal rumiante, productos lácteos). Restricción de ingesta de fitánico a ser posible a <10 mg/kg/día. Evitar pérdida de peso rápido y ayunos prolongados. Evitar ingesta excesiva de cafeína y otros estimulantes adrenérgicos que estimulen la lipólisis y liberación hepática de fitánico. En caso de cirugía, anorexia: apoyo de nutrición parenteral. La plasmaféresis se ha mos-

TABLA 6. Extensión de la sintomatología, tratamientos y control en las enfermedades del espectro ZW, de las CDPR y del Refsum adulto.

Síntomas	Tratamiento o intervención	Control (enfermedad)
Insuficiencia adrenal	Cortisona	1 ^{er} año: cada 3 meses (ZSS) >1 año: cada 6 meses (ZSS)
Afectación hepática	Terapia esclerosante varices esofágicas	Cuando sea necesario
Coagulopatía	Suplemento vitamina K	1 ^{er} año: cada 3 meses (ZSS) >1 año: cada 6 meses (ZSS)
Epilepsia	FAEs; no hay contraindicaciones	Cada 6 meses (ZSS, CDPR)
Problemas auditivos	Audífonos; implante coclear	Anualmente (ZSS y CDPR)
Problemas visuales	Derivación oftalmólogo; eliminación cataratas	Anualmente (ZSS y CDPR)
Alteraciones esqueléticas	Medidas ortopédicas y fisioterapéuticas	Cuando sea necesario (CDPR)
Alteraciones esmalte dentario	Derivación odontólogo	De 3 a 6 meses
Desnutrición	Revisar alimentación; gastrostomía; evitar ayunos prolongados y pérdidas de peso. Curva pondero estatural	1 ^{er} año: 3 meses (ZSS y CDPR) >1 año: 6 meses (ZSS y CDPR) Anualmente (Refsum adulto)
Deficiencia en vitaminas liposolubles	Suplemento de vitamina A, D, E	Cuando sea necesario (ZSS,CDPR y Refsum adulto)
Incremento de ác. fitánico	Dieta restrictiva en ác. fitánico Si es posible <10 mg/kg/día. Plasmaféresis	Anualmente (ZSS,CDPR y Refsum adulto) Descompensación plasmaféresis (Refsum adulto)
Disminución de DHA	Administración DHA; dosis habitual 200 mg/día	1 ^{er} año: cada 3 meses (ZSS) >1 año: cada 6 meses (ZSS)
Fallo renal, cálculos e hiperoxaluria	Citrato e ingesta abundante de líquidos	1 ^{er} año: cada 3 meses (ZSS) >1 año: cada 6 meses (ZSS)
Infecciones respiratorias	Vacunas VRS e influenza	Preventiva anualmente (ZSS y CDPR)
Alteración en el desarrollo psicomotor	Evaluación de hitos del desarrollo psicomotor. Neuroimagen	Cada 6 meses o en función de los cambios objetivados
Alteración del crecimiento	Control de peso, talla y perímetro cefálico	Cada 6 meses

trado eficaz a la hora de reducir los niveles de fitánico. Siendo su mayor utilidad cuando se precisa reducir los niveles de fitánico de forma rápida, ante una descompensación o presentación aguda de la enfermedad⁽⁴²⁾.

Pronóstico

En estos últimos años diversos hechos están modificando el pronóstico de las enfermedades del espectro ZSS. El primero es que numerosos pacientes ZSS sobreviven a la edad adulta, por lo que el ZSS se tiene que considerar no exclusivamente

como una precocidad de su expresión clínica ligada de forma inversamente proporcional a la supervivencia, sino que también debe considerarse como una forma de evolución más lenta que llega a la edad adulta^(43,44). La progresión de la leucodistrofia y de la enfermedad hepática va ligada a un mal pronóstico, sobre todo si aparece en la infancia o adolescencia. Sin embargo, en la mayoría de los casos con CDPR, la expresión clínica está presente desde el nacimiento y no sobreviven más allá de los dos años de vida, aunque se han descrito formas menos severas con supervivencia superior a los 10 años.

Otro factor importante es la aproximación diagnóstica mediante técnicas de NGS, que permite el diagnóstico de fenotipos hasta el momento no considerados como pertenecientes al grupo de las enfermedades peroxisomales. Estos nuevos fenotipos clínicos (ataxia, neuropatía, paraparesia espástica) precisan de mayor conocimiento y descripción de la historia natural, antes de aventurarnos en la definición del pronóstico.

Finalmente, la implementación del cribado neonatal de la XALD posibilita el diagnóstico neonatal de la mayoría de pacientes del ZSS. A partir de ese momento, el clínico podrá encontrarse frente a casos pre-sintomáticos que irán evolucionando. La precocidad de la aparición de los síntomas probablemente está relacionada con la gravedad de los mismos, sin embargo la intervención precoz en el inicio de la enfermedad será crucial para la evolución.

BIBLIOGRAFÍA

- Girós ML, Pampols T. Enfermedades por alteración de los peroxisomas. *Medicina Interna Farreras-Rozman*; 2008; 228: 1918-22.
- Gould SJ, Raymond GV, Valle D. The peroxisome biogenesis disorders. En: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, editores. *The Metabolic and Molecular bases of Inherited Disease*. 8ª ed. McGraw Hill; 2001. p. 3181-218.
- Schrader M, Costello J, Godinho LF, Islinger M. Peroxisome-mitochondria interplay and disease. *J Inherit Metab Dis*. 2015; 38: 681-702.
- Wanders RJA, Barth PG, Heymans HAS. Single peroxisomal enzyme deficiencies. En: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, editores. *The Metabolic and Molecular bases of Inherited Disease*. 8ª ed. McGraw Hill; 2001. p. 3219-56.
- Corzo D, Gibson W, Johnson K, Mitchell G, LePage G, Cox G, et al. Contiguous deletion of the X-linked adrenoleukodystrophy gene (ABCD1) and DXS1357E: a novel neonatal phenotype similar to peroxisomal biogenesis disorders. *Am J Hum Genet*. 2002; 70: 1520-31.
- Caceres-Marzal C, Vaquerizo-Madrid J, Giros M, Ruiz F, Roels F. Zellweger syndrome. Reports on two new cases. *Rev Neurol*. 2003; 36: 1030-4.
- Lopez-Pison J, Perez-Delgado R, Garcia-Oguiza A, Lafuente-Hidalgo M, Garcia-Jimenez M, Calvo-Ruata ML, et al. Our experience in the diagnosis of peroxisomal diseases with an abnormal fatty acid profile. *Rev Neurol*. 2008; 47: 1-5.
- Wanders RJ. Peroxisomes, lipid metabolism, and peroxisomal disorders. *Mol Genet Metab*. 2004; 83: 16-27.
- Bams-Mengerink AM, Koelman JH, Waterham H, Barth PG, Poll-The BT. The neurology of rhizomelic chondrodysplasia punctata. *Orphanet J Rare Dis*. 2013; 8: 174.
- Braverman NE, Raymond GV, Rizzo WB, Moser AB, Wilkinson ME, Stone EM, et al. Peroxisome biogenesis disorders in the Zellweger spectrum: An overview of current diagnosis, clinical manifestations, and treatment guidelines. *Mol Genet Metab*. 2016; 117(3): 313-21.
- White AL, Modaff P, Holland-Morris F, Pauli RM. Natural history of rhizomelic chondrodysplasia punctata. *Am J Med Genet A*. 2003; 118A: 332-42.
- Braverman N, Chen L, Lin P, Obie C, Steel G, Douglas P, et al. Mutation analysis of PEX7 in 60 probands with rhizomelic chondrodysplasia punctata and functional correlations of genotype with phenotype. *Hum Mutat*. 2002; 20: 284-97.
- Ebberink MS, Koster J, Visser G, Spronsen F, Stolte-Dijkstra I, Smit GP, et al. A novel defect of peroxisome division due to a homozygous non-sense mutation in the PEX11beta gene. *J Med Genet*. 2012; 49: 307-13.
- Buchert R, Tawamie H, Smith C, Uebe S, Innes AM, Al Hallak B, et al. A peroxisomal disorder of severe intellectual disability, epilepsy, and cataracts due to fatty acyl-CoA reductase 1 deficiency. *Am J Hum Genet*. 2014; 95: 602-10.
- Vanstone JR, Smith AM, McBride S, Naas T, Holcik M, Antoun G, et al. DNM1L-related mitochondrial fission defect presenting as refractory epilepsy. *Eur J Hum Genet*. 2016; 24(7): 1084-8.
- Koch J, Feichtinger RG, Freisinger P, Pies M, Schrodler F, Iuso A, et al. Disturbed mitochondrial and peroxisomal dynamics due to loss of MFF causes Leigh-like encephalopathy, optic atrophy and peripheral neuropathy. *J Med Genet*. 2016; 53(4): 270-8.
- Huber N, Guimaraes S, Schrader M, Suter U, Niemann A. Charcot-Marie-Tooth disease-associated mutants of GDAP1 dissociate its roles in peroxisomal and mitochondrial fission. *EMBO Rep*. 2013; 14: 545-52.
- Giros M, Ruiz M, Ribes A, Pampols T. The diagnosis of peroxisomal disorders in Spain during the period 1987-1997. *Rev Neurol*. 1999; 28 Suppl 1: S40-4.
- Pineda M, Giros M, Roels F, Espeel M, Ruiz M, Moser A, et al. Diagnosis and follow-up of a case of peroxisomal disorder with peroxisomal mosaicism. *J Child Neurol*. 1999; 14: 434-9.

20. Gootjes J, Schmohl F, Mooijer PA, Dekker C, Mandel H, Topcu M, et al. Identification of the molecular defect in patients with peroxisomal mosaicism using a novel method involving culturing of cells at 40 degrees C: implications for other inborn errors of metabolism. *Hum Mutat.* 2004; 24: 130-9.
21. Vogel BH, Bradley SE, Adams DJ, D'Aco K, Erbe RW, Fong C, et al. Newborn screening for X-linked adrenoleukodystrophy in New York State: diagnostic protocol, surveillance protocol and treatment guidelines. *Mol Genet Metab.* 2015; 114: 599-603.
22. Baroy T, Koster J, Stromme P, Ebberink MS, Misceo D, Ferdinandusse S, et al. A novel type of rhizomelic chondrodysplasia punctata, RCDP5, is caused by loss of the PEX5 long isoform. *Hum Mol Genet.* 2015; 24: 5845-54.
23. Ferdinandusse S, Denis S, Hogenhout EM, Koster J, van Roermund CW, IJlst L, Moser AB, et al. Clinical, biochemical, and mutational spectrum of peroxisomal acyl-coenzyme A oxidase deficiency. *Hum Mutat.* 2007; 28: 904-12.
24. Ferdinandusse S, Denis S, Mooyer PA, Dekker C, Duran M, Soorani-Lunsing RJ, et al. Clinical and biochemical spectrum of D-bifunctional protein deficiency. *Ann Neurol.* 2006; 59: 92-104.
25. Itzkovitz B, Jiralerspong S, Nimmo G, Loscalzo M, Horowitz DD, Snowden A, et al. Functional characterization of novel mutations in GNPAT and AGPS, causing rhizomelic chondrodysplasia punctata (RCDP) types 2 and 3. *Hum Mutat.* 2012; 33: 189-97.
26. Krause C, Rosewich H, Thanos M, Gartner J. Identification of novel mutations in PEX2, PEX6, PEX10, PEX12, and PEX13 in Zellweger spectrum patients. *Hum Mutat.* 2006; 27: 1157.
27. Wanders RJ, van Wijland MJ, van Roermund CW, Schutgens RB, van den Bosch H, Tager JM, et al. Prenatal diagnosis of Zellweger syndrome by measurement of very long chain fatty acid (C26:0) beta-oxidation in cultured chorionic villous fibroblasts: implications for early diagnosis of other peroxisomal disorders. *Clin Chim Acta.* 1987; 165: 303-10.
28. Steinberg S, Katsanis S, Moser A, Cutting G. Biochemical analysis of cultured chorionic villi for the prenatal diagnosis of peroxisomal disorders: biochemical thresholds and molecular sensitivity for maternal cell contamination detection. *J Med Genet.* 2005; 42: 38-44.
29. Suzuki Y, Shimozawa N, Kawabata I, Yajima S, Inoue K, Uchida Y, et al. Prenatal diagnosis of peroxisomal disorders. Biochemical and immunocytochemical studies on peroxisomes in human amniocytes. *Brain Dev.* 1994; 16: 27-31.
30. Powers JM, Tummons RC, Caviness VS, Jr, Moser AB, Moser HW. Structural and chemical alterations in the cerebral maldevelopment of fetal cerebro-hepato-renal (Zellweger) syndrome. *J Neuropathol Exp Neurol.* 1989; 48: 270-89.
31. Heymans HS, Schutgens RB, Tan R, van den Bosch H, Borst P. Severe plasmalogen deficiency in tissues of infants without peroxisomes (Zellweger syndrome). *Nature.* 1983; 306: 69-70.
32. Brites P, Mooyer PA, El Mrabet L, Waterham HR, Wanders RJ. Plasmalogens participate in very-long-chain fatty acid-induced pathology. *Brain.* 2009; 132: 482-92.
33. Ferdinandusse S, Denis S, Dacremont G, Wanders RJ. Toxicity of peroxisomal C27-bile acid intermediates. *Mol Genet Metab.* 2009; 96: 121-8.
34. Komen JC, Distelmaier F, Koopman WJ, Wanders RJ, Smeitink J, Willems PH. Phytanic acid impairs mitochondrial respiration through protonophoric action. *Cell Mol Life Sci.* 2007; 64: 3271-81.
35. Thoms S, Gronborg S, Gartner J. Organelle interplay in peroxisomal disorders. *Trends Mol Med.* 2009; 15: 293-302.
36. Martinez M, Vazquez E, Garcia-Silva MT, Beltran JM, Castello F, Pineda M, et al. Treatment of generalized peroxisomal disorders with docosahexaenoic acid ethyl ether. *Rev Neurol.* 1999; 28 Suppl 1: S59-64.
37. Martinez M. Restoring the DHA levels in the brains of Zellweger patients. *J Mol Neurosci.* 2001; 16: 309-16; discussion 317-21.
38. Keane MH, Overmars H, Wikander TM, Ferdinandusse S, Duran M, Wanders RJ, et al. Bile acid treatment alters hepatic disease and bile acid transport in peroxisome-deficient PEX2 Zellweger mice. *Hepatology.* 2007; 45: 982-97.
39. van Woerden CS, Groothoff JW, Wijburg FA, Duran M, Wanders RJ, Barth PG, et al. High incidence of hyperoxaluria in generalized peroxisomal disorders. *Mol Genet Metab.* 2006; 88: 346-50.
40. Zhang R, Chen L, Jiralerspong S, Snowden A, Steinberg S, Braverman N. Recovery of PEX1-Gly843Asp peroxisome dysfunction by small-molecule compounds. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2010; 107: 5569-74.
41. Berendse K, Ebberink MS, IJlst L, Poll-The BT, Wanders RJ, Waterham HR. Arginine improves peroxisome functioning in cells from patients with a mild peroxisome biogenesis disorder. *Orphanet J Rare Dis.* 2013; 8: 138.
42. Baldwin EJ, Gibberd FB, Harley C, Sidey MC, Feher MD, Wierzbicki AS. The effectiveness of long-term dietary therapy in the treatment of adult Refsum disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2010; 81: 954-7.
43. Poll-The BT, Gootjes J, Duran M, De Klerk JB, Weninger-Prick LJ, Admiraal RJ, et al. Peroxisome bioge-

- nesis disorders with prolonged survival: phenotypic expression in a cohort of 31 patients. *Am J Med Genet A*. 2004; 126A: 333-8.
44. Berendse K, Engelen M, Ferdinandusse S, Majoie CB, Waterham HR, Vaz FM, et al. Zellweger spectrum disorders: clinical manifestations in patients surviving into adulthood. *J Inherit Metab Dis*. 2016; 39: 93-106.
 45. Ratbi I, Falkenberg KD, Sommen M, Al-Sheqaih N, Guaoua S, Vandeweyer G, et al. Heimler Syndrome Is Caused by Hypomorphic Mutations in the Peroxisome-Biogenesis Genes PEX1 and PEX6. *Am J Hum Genet*. 2015; 97: 535-45.
 46. Mignarri A, Vinciguerra C, Giorgio A, Ferdinandusse S, Waterham H, Wanders R, et al. Zellweger Spectrum Disorder with Mild Phenotype Caused by PEX2 Gene Mutations. *JIMD Rep*. 2012; 6: 43-6.
 47. Sevin C, Ferdinandusse S, Waterham HR, Wanders RJ, Aubourg P. Autosomal recessive cerebellar ataxia caused by mutations in the PEX2 gene. *Orphanet J Rare Dis*. 2011; 6: 8.
 48. Matsui S, Funahashi M, Honda A, Shimozawa N. Newly identified milder phenotype of peroxisome biogenesis disorder caused by mutated PEX3 gene. *Brain Dev*. 2013; 35: 842-8.
 49. Tran C, Hewson S, Steinberg SJ, Mercimek-Mahmutoglu S. Late-onset Zellweger spectrum disorder caused by PEX6 mutations mimicking X-linked adrenoleukodystrophy. *Pediatr Neurol*. 2014; 51: 262-5.
 50. Regal L, Ebberink MS, Goemans N, Wanders RJ, De Meirleir L, Jaeken J, et al. Mutations in PEX10 are a cause of autosomal recessive ataxia. *Ann Neurol*. 2010; 68: 259-63.
 51. Ebberink MS, Csanyi B, Chong WK, Denis S, Sharp P, Mooijer PA, et al. Identification of an unusual variant peroxisome biogenesis disorder caused by mutations in the PEX16 gene. *J Med Genet*. 2010; 47: 608-15.
 52. Lines MA, Jobling R, Brady L, Marshall CR, Scherer SW, Rodriguez AR, et al. Peroxisomal D-bifunctional protein deficiency: three adults diagnosed by whole-exome sequencing. *Neurology*. 2014; 82: 963-8.
 53. Ferdinandusse S, Barker S, Lachlan K, Duran M, Waterham HR, Wanders RJ, et al. Adult peroxisomal acyl-coenzyme A oxidase deficiency with cerebellar and brainstem atrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2010; 81: 310-2.
 54. Smith EH, Gavrilov DK, Oglesbee D, Freeman WD, Vavra MW, Matern D, et al. An adult onset case of alpha-methyl-acyl-CoA racemase deficiency. *J Inherit Metab Dis*. 2010; 33 Suppl 3: S349-53.
 55. Steinberg SJ, Dodt G, Raymond GV, Braverman NE, Moser AB, Moser HW. Peroxisome biogenesis disorders. *Biochim Biophys Acta*. 2006; 1763: 1733-48.

Protocolo de deficiencias congénitas del metabolismo de vitaminas. Tiamina, riboflavina, piridoxina, biotina, cobalamina, folato

María C. García Jiménez¹, Carmen Delgado Pecellín², Domingo González-Lamuño³, Juan Darío Ortigoza Escobar⁴, Belén Pérez Dueñas⁵, Celia Pérez-Cerdá Silvestre⁶

¹Unidad de Enfermedades Metabólicas. Facultad de Medicina de Zaragoza. Hospital Infantil Miguel Servet. Zaragoza. ²Unidad de Metabolopatías. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla. ³Universidad de Cantabria. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander, Cantabria. ⁴Servicio de Neurología Infantil. Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona. ⁵Servicio de Neurología Pediátrica. Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona. Universidad de Barcelona. CIBERER-U703. ⁶Centro de Diagnóstico de Enfermedades Moleculares. Facultad de Ciencias. Universidad Autónoma de Madrid. IDIPAZ. CIBERER

DEFECTOS DEL METABOLISMO Y TRANSPORTE DE LA TIAMINA (B1)

Introducción

La tiamina es una vitamina hidrosoluble del complejo B (vitamina B1) que actúa como cofactor en el metabolismo energético. Dado que los humanos no pueden sintetizar tiamina, se trata de un nutriente esencial.

Las isoformas de tiamina se absorben en el intestino delgado por dos transportadores específicos: transportador de tiamina 1 (hTHTR1, codificado por *SLC19A2*), y transportador de tiamina 2 (hTHTR2, codificado por *SLC19A3*). La mucosa del duodeno tiene la más alta tasa de absorción de tiamina. Después de la absorción intestinal, la tiamina se convierte en TDP (tiamina difosfato) por

una quinasa específica en el citosol (tiamina fosfoquinasa, *TPK*, EC 2.7.4.15). Entonces, el transportador de tiamina pirofosfato mitocondrial codificado por *SLC25A19* media en la captación de TDP a la mitocondria⁽¹⁾. TDP es un cofactor de varias enzimas en el citosol (transcetolasa, EC, 2.2.1.1), en los peroxisomas (2-hidroxiacil-CoA liasa, EC, 4.1.2.n2), y en la mitocondria (piruvato deshidrogenasa, EC, 1.2. 2-oxoglutarato deshidrogenasa, EC, 1.2.4.2, y deshidrogenasa de ácido alfa-cetoglutarato de cadena ramificada, EC, 1.2.4.4).

Hay cuatro defectos genéticos conocidos (*SLC19A2*, *SLC19A3*, *SLC25A19* y *TPK1*) que participan en el metabolismo y transporte de tiamina. Se han reportado los siguientes fenotipos: 1) *SLC19A2* - síndrome de anemia megaloblástica sensible a la tiamina; 2) *SLC19A3* - enfermedad de los ganglios basales sensible a biotina y tiamina, síndrome de

Correspondencia: Dra. María C. García. Unidad de Enfermedades Metabólicas. Hospital Infantil Miguel Servet. Paseo Isabel la Católica, 3. 50009. Zaragoza.
e-mail: igarciaji@salud.aragon.es

Leigh, espasmos infantiles con acidosis láctica y encefalopatía de Wernicke; 3) *TPK1* - síndrome de Leigh; y 4) *SLC25A19* - microcefalia tipo Amish, degeneración estriatal bilateral y polineuropatía progresiva.

A continuación, se describen las características clínicas de los defectos genéticos.

SLC19A2

Mutaciones en el gen *SLC19A2* son responsables del síndrome de anemia megaloblástica sensible a la tiamina (OMIM 249270), también conocido como síndrome de Rogers⁽²⁾. Esta enfermedad se caracteriza por la tríada de: 1) anemia megaloblástica con sideroblastos en anillo; 2) diabetes mellitus no autoinmune; y 3) sordera neurosensorial de aparición temprana. *SLC19A2* es el único transportador de tiamina conocido en médula ósea, células beta pancreáticas, y células cocleares y, por lo tanto, las consecuencias de la deficiencia de *SLC19A2* son anemia, diabetes y sordera⁽³⁾. Los síntomas se manifiestan en cualquier momento entre la infancia y la adolescencia. Desde la primera descripción de la enfermedad por Rogers y cols., 1969⁽²⁾ se han reportado aproximadamente ochenta nuevos casos.

La diabetes mellitus puede desarrollarse desde el periodo neonatal y, junto con la anemia, son las primeras manifestaciones de la enfermedad. Se trata de una diabetes tipo 1 por deficiencia en la secreción de insulina, y los pacientes requieren insulina al final de la pubertad⁽⁴⁾.

Se han descrito anemia megaloblástica, sideroblástica, y anemia aplásica; todos los tipos de anemia responden a la suplementación de tiamina.

Otros síntomas asociados a este defecto genético son convulsiones, ataxia, retraso en el desarrollo, ictus, síntomas oculares (retinopatía pigmentaria, anomalías del nervio óptico, distrofia de conos, amaurosis congénita de Leber), baja estatura, malformaciones cardíacas congénitas con defectos de conducción (fibrilación auricular, defecto del tabique auricular, anomalía de Ebstein, defecto de los cojinetes endocárdicos, arritmia auricular y taquicardia supraventricular), cardiomiopatía, situs inverso, criptorquidia, síndrome de ovario poliquístico, tiroiditis inmunitaria, hepatomegalia, reflujo gastroesofágico, nódulos de las cuerdas vocales, trombocitopenia y neutropenia^(3,5).

SLC19A3

La deficiencia del transportador de tiamina tipo 2 (deficiencia hTHT2) (OMIM 607483) es una enfermedad hereditaria recesiva causada por mutaciones en *SLC19A3*. Los primeros pacientes fueron descritos por Ozand y cols., 1998 en Arabia Saudita⁽⁶⁾. Tras un desarrollo neurológico normal los niños presentan episodios agudos y recurrentes de encefalopatía (a menudo provocada por una enfermedad febril, traumatismos, vacunas), distonía, disartria, oftalmoplejía externa y convulsiones. Además, se han descrito lesiones cerebrales simétricamente distribuidas en los núcleos caudado, putamen, tálamo medial y, con menor frecuencia, la corteza cerebral, cerebelo y tronco cerebral⁽⁶⁻⁸⁾.

Algunos pacientes muestran biomarcadores inespecíficos de disfunción mitocondrial (es decir, incrementos de 2-oxoglutarato, lactato y alanina en fluidos biológicos, y un pico de lactato en la espectroscopia)⁽⁷⁻⁹⁾. Recientemente, se describió una notable deficiencia de tiamina en líquido cefalorraquídeo y fibroblastos de pacientes *SLC19A3*⁽¹⁾.

En una revisión reciente de 69 pacientes⁽¹⁰⁾, los síntomas aparecieron antes de la edad de 12 años en el 80% de los casos [edad de inicio de 3,5 ± 4,6 años (media ± DE), rango de 1 mes-20 años]. Se identificaron factores desencadenantes (fiebre, vacunación, traumatismos, etc.) en 40/69 pacientes. Los síntomas asociados fueron encefalopatía/letargia, convulsiones, sacudidas mioclónicas, crisis epilépticas, distonía focal, opistótonos, síndrome rígido acinético, temblor, corea, estatus distónico, ataxia, disfunción bulbar (disartria, disfagia y anartria), signos piramidales, movimientos oculares anormales (nistagmo, crisis oculógira, parálisis de nervios oculomotores, oftalmoplejía), disautonomía, ptosis y rabdomiolisis.

SLC25A19

El gen *SLC25A19* codifica para el transportador de tiamina pirofosfato mitocondrial. Las mutaciones en este gen están asociadas con dos fenotipos diferentes: 1) microcefalia tipo Amish (OMIM 607196), que se caracteriza por microcefalia severa letal congénita que puede ser evidente a partir de 21 semanas de gestación en la ecografía, profundo retraso global del desarrollo, malformaciones del sistema nervioso central (lisencefalia, agenesia parcial del cuerpo calloso, disrafismo espinal), encefalopatía

episódica asociado con acidosis láctica y aciduria alfa-cetoglutarática^(11,12); y 2) necrosis estriatal bilateral y polineuropatía progresiva (OMIM 613710), que se caracteriza por episodios recurrentes de encefalopatía en la infancia, parálisis flácida y polineuropatía axonal crónica progresiva⁽¹³⁾.

En la microcefalia tipo Amish, la aciduria alfa-cetoglutarática es frecuente⁽¹²⁾. La acidosis láctica aparece en ambos fenotipos clínicos⁽¹¹⁻¹³⁾. Estas anomalías bioquímicas son atribuibles a la actividad disminuida de las enzimas mitocondriales que requieren TDP como cofactor: piruvato deshidrogenasa, 2-oxoglutarato deshidrogenasa y ácido alfa-ceto de cadena ramificada deshidrogenasa.

TPK1

En 2011, Mayr y cols.⁽¹⁴⁾ describieron los primeros cinco individuos afectados por déficit de tiamina fosfoquinasa (TPK, EC 2.7.4.15). El primer análisis bioquímico señaló la existencia de un posible defecto en la oxidación mitocondrial de piruvato. Sin embargo, el análisis por inmunoblot no mostró cambios en el contenido de las subunidades E1 α , E1 β , E2 o E3 de PDH. Por último, el análisis genético identificó mutaciones en el gen *TPK1*.

Desde entonces nuevos pacientes han sido reportados en el 2014^(15,16). Clínicamente, los síntomas aparecieron entre 18 meses y 4 años, después de un periodo de desarrollo normal, en forma de ataxia episódica, regresión en el desarrollo neurológico, distonía y espasticidad. Algunos pacientes se presentaron con retraso en el desarrollo e hipotonía⁽¹⁴⁻¹⁶⁾. Se identificaron altas concentraciones de lactato en sangre y líquido cefalorraquídeo durante la crisis metabólica, así como aumento de la excreción de α -cetoglutarato en la orina⁽¹⁴⁻¹⁶⁾. Este último fue propuesto como un posible biomarcador para esta enfermedad.

Tratamiento de los defectos en el transporte y metabolismo de la tiamina

SLC19A2

La dosis habitual de tiamina en los defectos *SLC19A2* es de 25-200 mg/día (aproximadamente 1-4 mg/kg/día). Este tratamiento ralentiza la aparición de la diabetes y disminuye la necesidad de insulina. Sin embargo, hay una lenta progresión de la insuficiencia de células pancreáticas B y los

pacientes se vuelven dependientes de insulina durante la adolescencia. La retirada del tratamiento con tiamina induce un aumento de las necesidades de insulina y puede conducir a cetoacidosis diabética.

Del mismo modo, hay una respuesta hematopoyética casi inmediata tras pocos días de la administración de tiamina. La trombocitopenia y neutropenia se recuperan dentro de las primeras semanas de tratamiento. Esta respuesta se mantiene hasta la adolescencia o edad adulta cuando los pacientes pueden requerir transfusiones de sangre. Los eritrocitos permanecen macrocíticos y todavía pueden observarse sideroblastos en anillo 2 años después de la terapia con tiamina. La anemia puede volver a ocurrir cuando se retira la tiamina. La tiamina no es eficaz en impedir la pérdida de audición neurosensorial en los niños, las manifestaciones neurológicas o la talla baja. En cuanto a las manifestaciones psiquiátricas, la administración de tiamina mejora las conductas agresivas/explosivas, pero no los trastornos del estado de ánimo o ideaciones paranoides.

SLC19A3

En la primera descripción de la enfermedad, Ozand y cols.⁽⁶⁾ reportaron una buena respuesta de los pacientes *SLC19A3* a la suplementación con biotina (5 mg/kg/día). Más tarde, Zeng y cols.⁽⁷⁾ descubrieron que *SLC19A3* es un transportador de tiamina y la tiamina (10 a 40 mg/kg/día) se ha utilizado para tratar a los pacientes desde entonces. Hasta la fecha, hay pruebas abrumadoras de que la administración temprana de tiamina puede mejorar los síntomas neurológicos y revertir las anomalías radiológicas^(1,9,10). Si no se trata, o si el tratamiento se inicia tarde, los pacientes pueden experimentar secuelas en forma de distonías, espasticidad, discapacidad intelectual grave o incluso la muerte⁽⁸⁾.

La administración de tiamina restaura los valores de la vitamina en líquido cefalorraquídeo y los niveles de tiamina intracelulares⁽¹⁾. La mayoría de los autores prefieren dosis orales pero en algunos casos con presentaciones graves se administran dosis de tiamina intravenosa. Las dosis máximas reportadas son 1.500 mg/día. Se pueden producir nuevas descompensaciones metabólicas tras 30 días de retirada de la suplementación con tiamina. A pesar de que la tiamina no puede mejorar las secuelas de la enfermedad cuando el tratamiento se

inicia tarde, en estos casos también puede prevenir la progresión de la enfermedad.

El mecanismo biológico del tratamiento con tiamina es incierto. Es posible que los pacientes con mutaciones *missense*, asociadas a una cierta función residual del transportador sean capaces de absorber tiamina con concentraciones crecientes de tiamina plasmáticas. En cambio, en los pacientes portadores de mutaciones de pérdida de función en ambos alelos, la absorción de tiamina es, probablemente, compensada por la regulación de un sistema de transporte alternativo. Otros transportadores de tiamina humanos, como el portador de folato RFC1 (también conocido como *SLC19A1*), el transportador de tiamina *SLC19A2*, o el transportador de cationes orgánicos (*OCT1*), identificado recientemente como un factor importante en la absorción de tiamina de la sangre a los tejidos, podrían compensar el transporte de tiamina en pacientes con deficiencia de *SLC19A3*.

La administración de biotina en la deficiencia de *SLC19A3* es objeto de controversia. Algunos pacientes reportados no mejoraron con biotina, contrariamente a la experiencia reportada por Ozand y cols., 1998⁽⁶⁾. Por otra parte, un tercio de los pacientes en Alfadhel y cols. 2013⁽¹⁸⁾, mostraron una recurrencia de las crisis durante el tratamiento con biotina. Después de la adición de tiamina, estos casos no presentaron nuevas crisis encefalopáticas. Tabarki y cols., 2015⁽¹⁹⁾, compararon la combinación de biotina y tiamina (grupo 1) con tiamina aislada (grupo 2) en una serie de pacientes homocigotos para la mutación c.1264A>G en el gen *SLC19A3*. Los autores observaron una recuperación más rápida de los síntomas de encefalopatía en el grupo que recibió tratamiento combinado con tiamina y biotina (2 días; $1,80 \pm 0,63$) respecto al grupo que recibió solamente tiamina (3 días; $2,90 \pm 0,87$; $p = 0,005$). Sin embargo, la combinación de biotina y tiamina no fue superior a la tiamina en el número de recurrencias, secuelas neurológicas o anomalías en la resonancia magnética cerebral tras 30 meses de tratamiento. Dos limitaciones principales de este estudio son el corto plazo de seguimiento y el pequeño número de pacientes incluidos. Los autores recomiendan el uso de una combinación de biotina y tiamina en la crisis aguda, y la tiamina sola para el tratamiento a largo plazo.

Las dosis de biotina varían de 5 mg/kg/día a 5-10 mg/día. Las dosis máximas terapéuticas repor-

tadas son de 600 mg/día. Existe la hipótesis de que la biotina puede aumentar la expresión de mutaciones con actividad residual⁽⁹⁾.

La recuperación de los niveles de tiamina en el sistema nervioso central es un objetivo principal en la terapia con tiamina. La cuantificación de las isoformas de tiamina en el líquido cefalorraquídeo (LCR) es directamente representativa de la biodisponibilidad de tiamina en el cerebro. La punción lumbar en un paciente con deficiencia de ThTR2 que estaba recibiendo tiamina mostró valores en LCR por encima del límite superior del rango de referencia, mientras que la tiamina estaba severamente disminuida en los pacientes antes del inicio del tratamiento⁽¹⁾.

SLC25A19

La acidosis láctica severa durante la crisis metabólica responde al tratamiento con una dieta cetogénica. El retraso en el desarrollo y la microcefalia no responden al tratamiento con tiamina⁽¹²⁾.

TPK1

En el primer estudio que describe pacientes con deficiencia de TPK, Mayr y cols.⁽¹⁴⁾, trataron a tres pacientes con 100-200 mg diarios de tiamina. Dos de ellos mostraron una estabilización e incluso discreta mejoría clínica después de la suplementación de tiamina. Un paciente logró un desarrollo normal. El tercer individuo tratado no presentó una clara mejoría después de dos años de tratamiento. Los autores llegaron a la conclusión de que la dosis de la tiamina se debe aumentar con el fin de aumentar las concentraciones de sustrato y aumentar la actividad residual de la enzima TPK. Por otra parte, encontraron que las concentraciones de TPP alcanzaron valores normales en fibroblastos después de la suplementación del medio de crecimiento con 10,7-mmol/L de tiamina en uno de los pacientes.

Fraser y cols.⁽¹⁶⁾ describen a dos hermanos con deficiencia de TPK. El primer hijo murió a los 29 meses de edad. Su diagnóstico no se hizo hasta que su hermano fue diagnosticado genéticamente a los 18 meses de edad. El tratamiento de este último caso consistió en una dieta cetogénica, la suplementación de tiamina (10 mg/kg, tres veces por día), biotina (5 mg, 3 veces al día) y ácido α -lipoico (5 mg/kg, 3 veces por día). La dieta cetogénica a través de sonda nasogástrica se inició para reducir

la demanda metabólica del complejo piruvato deshidrogenasa (PDH). Este paciente, tras nueve meses de tratamiento, sigue tolerando bien el tratamiento y la familia es muy reticente a cambiar cualquiera intervención médica.

En paralelo, el Banka y cols.⁽¹⁵⁾, trataron a sus pacientes con 500 mg de clorhidrato de tiamina. Solo uno de ellos respondió al tratamiento a la edad de 8 años. Los episodios de encefalopatía se detuvieron, y el paciente mostró una progresión lenta pero gradual en su desarrollo y una mejora de la comprensión, la interacción social, el lenguaje y la función motora.

Conclusiones

Las pruebas reunidas hasta ahora sugieren que la administración de tiamina mejora el pronóstico de pacientes con mutaciones en *SLC19A2*, *SLC19A3* y *TPK1*, por lo que los esfuerzos deben estar dirigidos a un diagnóstico precoz de estos trastornos. Los pacientes que presentan síndrome de Leigh deben ser tratados de forma precoz con un cóctel de vitaminas incluyendo tiamina y biotina. Es aconsejable realizar una punción lumbar antes de la administración empírica de vitaminas, ya que los niños con deficiencia de hTHTR2 tienen una deficiencia severa de tiamina en LCR. La administración empírica de tiamina también se recomienda en pacientes con una combinación de al menos dos de los siguientes síntomas: diabetes mellitus, anemia megaloblástica y de audición neurosensorial.

Bibliografía

1. Ortigoza-Escobar JD, Molero-Luis M, Arias A, Oyarzabal A, Darín N, Serrano M, et al. Free-thiamine is a potential biomarker of thiamine transporter-2 deficiency: a treatable cause of Leigh syndrome. *Brain*. 2016; 139(Pt 1): 31-8.
2. Porter FS, Rogers LE, Sidbury JB Jr. Thiamine-responsive megaloblastic anemia. *J Pediatr*. 1969; 74(4): 494-504.
3. Bergmann AK, Sahai I, Falcone JF, Fleming J, Bagg A, Borgna-Pignati C, et al. Thiamine-responsive megaloblastic anemia: identification of novel compound heterozygotes and mutation update. *J Pediatr*. 2009; 155(6): 888-92.e1.
4. Shaw-Smith C, Flanagan SE, Patch AM, Grulich-Henn J, Habeb AM, Hussain K, et al. Recessive *SLC19A2* mutations are a cause of neonatal diabetes mellitus in thiamine-responsive megaloblastic anaemia. *Pediatr Diabetes*. 2012; 13(4): 314-21.
5. Mikstiene V, Songailiene J, Byckova J, Rutkauskienė G, Jasinskiene E, Verkauskienė R, et al. Thiamine responsive megaloblastic anemia syndrome: a novel homozygous *SLC19A2* gene mutation identified. *Am J Med Genet A*. 2015; 167(7): 1605-9.
6. Ozand PT, Gascon GG, Al Essa M, Joshi S, Al Jishi E, Bakheet S, et al. Biotin-responsive basal ganglia disease: a novel entity. *Brain*. 1998; 21: 1267-79.
7. Kevelam SH, Bugiani M, Salomons GS, Feigenbaum A, Blaser S, Prasad C, et al. Exome sequencing reveals mutated *SLC19A3* in patients with an early-infantile, lethal encephalopathy. *Brain*. 2013; 136: 1534-43.
8. Gerards M, Kamps R, van Oevelen J, Boesten I, Jongen E, de Koning B, et al. Exome sequencing reveals a novel Moroccan founder mutation in *SLC19A3* as a new cause of early childhood fatal Leigh Syndrome. *Brain*. 2013; 136: 882-90.
9. Haack TB, Klee D, Strom TM, Mayatepek E, Meitinger T, Prokisch H, et al. Infantile leigh-like syndrome caused by *SLC19A3* mutations is a treatable disease. *Brain*. 2014; 137: e295.
10. Ortigoza-Escobar JD, Serrano M, Molero M, Oyarzabal A, Rebollo M, Muchart J, et al. Thiamine transporter-2 deficiency: outcome and treatment monitoring. *Orphanet J Rare Dis*. 2014; 9: 92.
11. Kelley RI, Robinson D, Puffenberger EG, Strauss KA, Morton DH. Amish lethal microcephaly: a new metabolic disorder with severe congenital microcephaly and 2-ketoglutaric aciduria. *Am J Med Genet*. 2002; 112: 318-26.
12. Siu VM, Ratko S, Prasad AN, Prasad C, Rupar CA. Amish microcephaly: Long-term survival and biochemical characterization. *Am J Med Genet A*. 2010; 152A(7): 1747-51.
13. Spiegel R, Shaag A, Edvardson S, Mandel H, Stepiensky P, Shalev SA, et al. *SLC25A19* mutation as a cause of neuropathy and bilateral striatal necrosis. *Ann Neurol*. 2009; 66(3): 419-24.
14. Mayr JA, Freisinger P, Schlachter K, Rolinski B, Zimmermann FA, Scheffner T, et al. Thiamine pyrophosphokinase deficiency in encephalopathic children with defects in the pyruvate oxidation pathway. *Am J Hum Genet*. 2011; 89: 806-12.
15. Banka S, de Goede C, Yue WW, Morris AA, von Bremen B, Chandler KE, et al. Expanding the clinical and molecular spectrum of thiamine pyrophosphokinase deficiency: a treatable neurological disorder caused by *TPK1* mutations. *Mol Genet Metab*. 2014; 113: 301-6.
16. Fraser JL, Vanderver A, Yang S, Chang T, Cramp L, Vezina G, et al. Thiamine pyrophosphokinase deficiency causes a Leigh disease like phenotype in

a sibling pair: identification through whole exome sequencing and management strategies. *Mol Genet Metab Rep.* 2014; 1: 66-70.

17. Zeng WQ, Al-Yamani E, Acierno JS Jr, Slaugenhaupt S, Gillis T, MacDonald ME, et al. Biotin-responsive basal ganglia disease maps to 2q36.3 and is due to mutations in SLC19A3. *Am J Hum Genet.* 2005; 77: 16-26.
18. Alfadhel M, Almuntashri M, Jadah RH, Bashiri FA, Al Rifai MT, Al Shalaan, H, et al. Biotin-responsive basal ganglia disease should be renamed biotin-thiamine-responsive basal ganglia disease: a retrospective review of the clinical, radiological and molecular findings of 18 new cases. *Orphanet J Rare Dis.* 2013; 8: 83.
19. Tabarki B, Alfadhel M, AlShahwan S, Hundallah K, AlShafi S, AlHashem A. Treatment of biotin-responsive basal ganglia disease: Open comparative study between the combination of biotin plus thiamine versus thiamine alone. *Eur J Paediatr Neurol.* 2015; 19(5): 547-52.

TRASTORNOS DEL METABOLISMO DE LA RIBOFLAVINA (B2)

Introducción

La riboflavina es una vitamina hidrosoluble del complejo B, también conocida como vitamina B2. Es una sustancia aromática hidrosoluble, que se absorbe en el intestino delgado mediante los transportadores RFVT1 y RFVT3, codificados por *SLC52A1* y *SLC52A3*, respectivamente, que la cap-

tan y la transportan a la sangre. El RFVT2, codificado por *SLC52A2*, se expresa de un modo importante en el cerebro en concordancia con el papel de la riboflavina en la homeostasis cerebral (*Figura 1*)⁽¹⁻³⁾.

El ser humano depende de la ingesta de B2 contenida en la leche, carne, pescado graso y vegetales verdes. Las necesidades varían desde 0,4 mg en los niños hasta 1,6 mg en las mujeres lactantes⁽⁴⁾. Además de la B2 proveniente de la dieta, se produce una cantidad desconocida por las bacterias y absorbida en el intestino grueso. El exceso de B2 se excreta en la orina⁽⁵⁾.

La patología derivada de la alteración en el metabolismo y transporte de la riboflavina puede ser detectada en el cribado neonatal, especialmente en formas severas. En algunos casos el perfil de acilcarnitinas puede ser absolutamente normal, probablemente debido al paso materno de flavinas, por lo que en estos casos no serían detectadas en el cribado neonatal.

Fisiopatología

Dentro de las células, la riboflavina se transforma en sus coenzimas bioactivos, mononucleótido flavina (FMN) y flavina adenina dinucleótido (FAD), cofactores de un gran número de deshidrogenasas, reductasas y oxidasas involucradas en el metabolismo de los carbohidratos, lípidos y proteínas y en diversas vías regulatorias (*Figura 2*)⁽⁶⁾. Al ser el componente principal de los cofactores FAD y FMN es requerida por todas las flavoproteínas, así

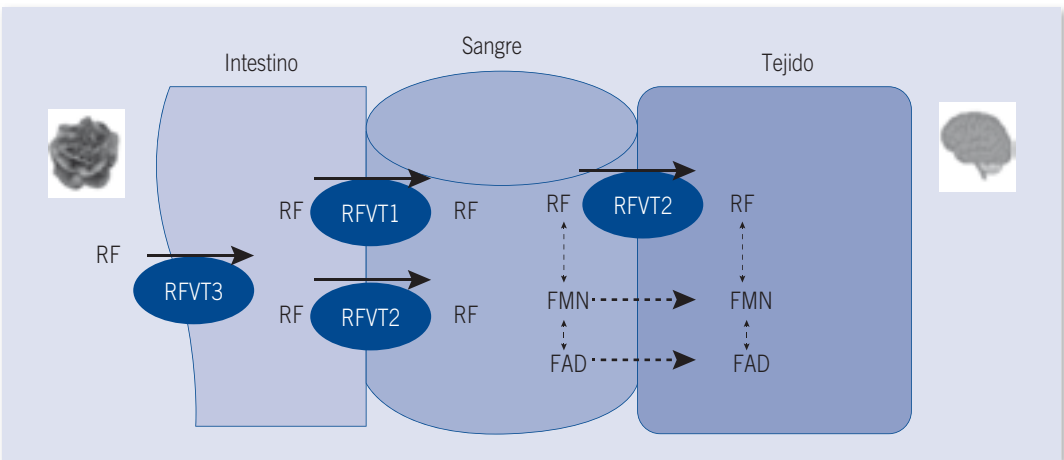


FIGURA 1. Transportadores de la riboflavina (Yonezawa et al. 2008).

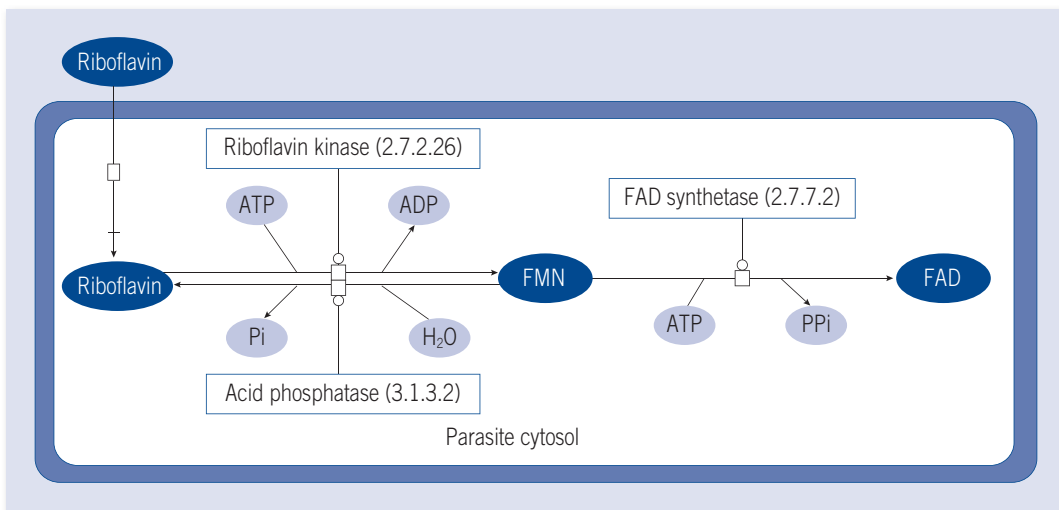


FIGURA 2. Metabolismo de la riboflavina dentro de la célula.

como para una amplia variedad de procesos celulares. Como otras vitaminas del complejo B, juega un papel importante en el metabolismo energético, incluyendo la cadena respiratoria, el ciclo del citrato y la oxidación de los ácidos grasos, y se requiere en el metabolismo de lípidos, carbohidratos, proteínas y aminoácidos: FMN y FAD participan capturando los electrones en estas vías metabólicas. La falta de FAD produce un fallo de la acil-CoA deshidrogenasa y un acúmulo de acilcarnitinas, como el encontrado en la ausencia de la flavoproteína transportadora de electrones (ETF) o flavoproteína oxidoreductasa transportadora de electrones (ETFDH) de la deficiencia múltiple de la acil-CoA deshidrogenasa (MAD).

Formas clínicas

Deficiencia múltiple de acil-CoA deshidrogenasa (MADD)

MAD o aciduria glutárica tipo II [OMIM 231680] es uno de los defectos más graves de la beta oxidación mitocondrial de los ácidos grasos. Se debe a los déficits de ETF y ETFDH causados por mutaciones en los genes *ETFA* (15q23-q25), *ETFB* (19q13.3-q13.4) y *ETFDH* (4q32-q35), que codifican para las subunidades alfa y beta de la flavoproteína de transferencia electrónica (ETF) y la ETF-coenzima Q-oxidoreductasa. La disfunción de cualquiera de estas dos flavoproteínas provoca la alteración de la

oxidación de los ácidos grasos bloqueando la oxidación mitocondrial de ácidos grasos y la oxidación de aminoácidos de cadena ramificada, sarcosina y lisina. El cuadro se puede manifestar en forma de hipoglucemia, hipotonía, acidosis, cardiomiopatía y coma en el período neonatal, siendo en ocasiones fatal. Se puede asociar a malformaciones congénitas por afectación en periodo prenatal. Otras formas menos severas tienen inicios más tardíos con cuadros intermitentes que pueden simular los vómitos cíclicos y con debilidad muscular moderada o severa o encefalopatías agudas asociadas con infecciones. El perfil bioquímico muestra en plasma: hipoglucemia cetósica con elevación de acilcarnitinas y en orina aumento de ácidos dicarboxílicos, etilmalónico, glutárico, 2 hidroxiglutarato, y conjugados de glicina. El diagnóstico se confirma mediante el estudio molecular. Algunos pacientes, en concreto los que portan mutaciones en el gen *ETFDH*, responden al tratamiento con riboflavina. El fenotipo de la mayoría de los casos MAD con respuesta a la riboflavina es de miopatía inducida por estrés^(7,8).

Deficiencia múltiple de acil-CoA deshidrogenasa-like o RR-MADD (MADD respondedora a la riboflavina)

Recientemente, se han reportado mutaciones en el gen *FLAD1* que codifica la FAD sintetasa, cuya

acción es convertir FMN en FAD, que producen un cuadro de MADD-like o RR-MADD respondedora a la riboflavina. Se caracteriza por hipotonía, babeo, dificultades en el habla, elevación de CK, acidosis, perfil de acilcarnitinas y ácidos orgánicos compatible con MADD. No se ha descrito afectación visual ni auditiva y la velocidad de conducción nerviosa es normal⁽⁹⁾.

Deficiencia de los transportadores de la riboflavina (síndrome de Brown-Vialetto-Van Laere)

En 2010 se demostró que mutaciones en los genes de los transportadores de la riboflavina SLC52A2 (codifica el RFVT2) y SLC52A3 (codifica el RFVT3) son las causas de la enfermedad neurodegenerativa conocida como síndrome de Brown-Vialetto-Van Laere (BVVL) [OMIN 211530] y del síndrome de Fazio-Londe (FL) [OMIN 211500]^(10,11).

La herencia de la deficiencia de RFVT2 y RVFT3 es autosómica recesiva. La edad de inicio varía desde la infancia a la tercera década, con progresión variable pero más rápidamente progresiva y pronóstico fatal sin tratamiento, en los casos de inicio a edades más tempranas. Los síntomas más frecuentes son hipotonía axial y de extremidades severa, parálisis bulbar, sordera, diplejía facial y compromiso respiratorio⁽¹²⁾ (Tabla 1). Algunas de las variantes en estos genes son respondedoras a la riboflavina.

Edad y síntomas de presentación

Los casos descritos en la literatura se han presentado desde meses a 28 años, con una media de 4 años⁽¹³⁾. En los casos debidos a deficiencia de RFVT2 la media fue de 3 años y de 5,5 en los casos de deficiencia de RFVT3. Los síntomas principales al diagnóstico fueron sordera, hipotonía axial, cervical y de extremidades, parálisis bulbar dando lugar a problemas en la alimentación, problemas de la marcha y alteraciones respiratorias, como disnea o estridor. Menos frecuentemente problemas visuales o del habla.

Afectación par craneales

La sordera neurosensorial es la afectación más frecuentemente descrita, aunque se han reportado afectación de cualquier par craneal. La afectación bulbar por déficits en los pares VII-XII se ha descrito

TABLA 1. Frecuencia de presentación de síntomas clínicos y alteraciones bioquímicas en los defectos congénitos de los transportadores de la riboflavina.

	RFVT2	RFVT3
Afectación par craneal	73%	76%
Sordera	89%	76%
Debilidad	92%	73%
Neuropatía sensorial y motora	51%	15%
Dificultades alimentación	24%	24%
Síntomas respiratorios	57%	75%
Alteración acilcarnitinas	60%	50%
Niveles de riboflavina	Normales	Disminuidos

en la mayoría de los casos. Disminución de la visión y atrofia óptica aparecen con más frecuencia en la deficiencia de RFVT2 que en la de RFVT3.

Debilidad

En la deficiencia de RFVT2 se ha descrito debilidad de extremidades, principalmente superiores, con afectación de la cintura escapular y la musculatura de las manos, muchas veces acompañada de atrofia. Aparece también hipotonía axial con debilidad importante del tono extensor cervical. En cuanto a los reflejos pueden estar débiles o estar ausentes. En los casos de deficiencia de RFVT3 el patrón de debilidad puede ser más variable.

Síntomas sensoriales

Se ha descrito en algunos casos (más frecuentemente en deficiencia de RFVT2) la aparición de una neuropatía axonal sensitiva y motora, que puede producir alteraciones en la propiocepción y secundariamente dificultades en la marcha.

Dificultades en la alimentación

Hasta en un 25% de los pacientes con deficiencias de RFVT2 y RFVT3 pueden presentar dificultades en la alimentación, pudiendo precisar alimentación con sonda nasogástrica.

Problemas respiratorios

Los problemas respiratorios se producen en el curso de la enfermedad, aunque en algún caso se han descrito como un síntoma al diagnóstico. Más

frecuentes en las deficiencias de RFVT3. La parálisis diafragmática se ha asociado en algún caso de deficiencia de RFVT3.

Diagnóstico

Anomalías bioquímicas

- Perfil de acilcarnitinas: en algunos casos (hasta un 60%) aparece elevación de acilcarnitinas compatible con deficiencia de MADD (elevación de acilcarnitinas C4-C18). Se normaliza rápidamente tras tratamiento con riboflavina.
- Perfil de ácidos orgánicos en orina: en algunos casos (hasta un 60%) aparece aumento en orina de ácidos orgánicos etilmalónico, glutárico e isovalérico.
- En cuanto a los niveles de riboflavina, los pacientes con mutaciones en SCL52A3 y SLC52A1, que codifican los transportadores respectivos RFVT3 y RFVT1 y que se expresan predominantemente en las células pequeñas epiteliales intestinales, presentan un fallo de la absorción de riboflavina de la dieta y cursan con niveles bajos de riboflavina en plasma. Los pacientes con mutaciones en SCL52A2, que codifica el transportador RFVT2 que se expresa fundamentalmente en el cerebro, tienen los niveles de riboflavina en sangre normales.

Resonancia magnética

Las RM realizadas fueron normales en todos los pacientes con deficiencia de RFVT2 y presentaron alteraciones un 20% de los casos con deficiencia de RFVT3. Las alteraciones encontradas fueron hiperintensidades en los núcleos vestibulares y pedúnculo cerebelar superior. En algún otro caso se apreció áreas simétricas de hiperintensidad en los pedúnculos cerebelosos medios en las secuencias T2 flair.

Neurofisiología

En el 100% de los pacientes afectados de deficiencia de RFVT2 y en el 20% de los afectados de deficiencia de RFVT3 a los que se les realizaron estudios neurofisiológicos, se encontraron datos de neuropatía axonal sensitiva y motora.

Tratamiento

El síndrome BVVL sin tratamiento presenta una rápida progresión con evolución fatal, especialmente

cuanto más precoz es el inicio. Los pacientes que no reciben tratamiento con riboflavina, presentan deterioro progresivo e incluso muerte, siendo la dificultad respiratoria la causa principal de muerte.

El tratamiento con riboflavina administrado de forma oral o intravenosa es efectivo. Se utiliza a dosis de 10-40 mg/kg/día dividido en tres dosis. No se han descrito efectos adversos con el tratamiento.

Durante episodios febriles, se recomienda aumentar la dosis de riboflavina, debido a que se moviliza desde los tejidos y aumenta su excreción en orina, hasta un máximo de 40 mg/kg/d^(14,15).

La mejoría en la evolución clínica puede aparecer desde días hasta meses. No se debe suspender el tratamiento hasta demostrar que el paciente no está afecto de un defecto de los transportadores de la riboflavina. Especialmente en pacientes más pequeños, la mejoría puede ser espectacular.

Protocolo de actuación ante sospecha de deficiencia de transportador de riboflavina

1. Extraer sangre para:
 - Perfil de acilcarnitinas.
 - Estudio molecular.
2. Iniciar suplementación con riboflavina inmediatamente sin esperar los resultados. No suspender la suplementación con riboflavina hasta que se haya probado que el paciente no tiene una deficiencia de los transportadores de la riboflavina.
3. Monitorizar la evolución clínica al inicio del tratamiento:
 - Estado general (incluida antropometría).
 - Exploración física (espalda, extremidades, facies).
 - Exploración neurológica.
4. Estudio oftalmológico (incluido estudio de retina).
5. FVC x3 y media.
6. EMG/velocidad de conducción.
7. Potenciales evocados auditivos y de tronco.
8. Estudio ecográfico del diafragma.
9. RM craneal.
10. Considerar reevaluar cada 3-6 meses los puntos 3-8.

Bibliografía

1. Yonezawa A, Masuda S, Katsura T, Inui K. Identification and functional characterization of a novel human

- and rat riboflavin transporter, RFT1. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2008; 295(3): C632-41.
2. Yao Y, Yonezawa A, Yoshimatsu H, Masuda S, Katsura T, Inui K-I. Identification and comparative functional characterization of a new human riboflavin transporter hRFT3 expressed in the brain. *J Nutr.* 2010; 140(7): 1220-6.
 3. Yamamoto S, Inoue K, Ohta K, Fukatsu R, Maeda J, Yoshida Y, et al. Identification and functional characterization of rat riboflavin transporter 2. *J Biochem.* 2009; 145(4): 437-43.
 4. Powers H. Riboflavin (vitamin B-2) and health. *Am J Clin Nutr.* 2003; 77(6): 1352-60.
 5. Said H. Water-soluble vitamins. *World Rev Nutr Diet.* 2015; 111: 30-7.
 6. Lienhart WD, Gudipati V, Macheroux P. The human flavoproteome. *Arch Biochem Biophys.* 2013; 535: 150-62.
 7. Zhuo Z, Jin P, Li F, Li H, Chen X, Wang H. A case of late-onset riboflavin responsive multiple acyl-CoA dehydrogenase deficiency (MADD) with a novel mutation in ETFDH gene. *J Neurol Sci.* 2015; 353(1-2): 84-6.
 8. Zhu M, Zhu X, Qi X, Weijiang D, Yu Y, Wan H, et al. Riboflavin-responsive multiple Acyl-CoA dehydrogenation deficiency in 13 cases, and a literature review in mainland Chinese patients. *J Hum Genet.* 2014; 59(5): 256-61.
 9. Olsen RKJ, Koňáriková E, Giancaspero TA, Mosegaard S, Boczonadi V, Matakovic L, et al. Riboflavin-Responsive and -Non-responsive Mutations in FAD Synthase Cause Multiple Acyl-CoA Dehydrogenase and Combined Respiratory-Chain Deficiency. *Am J Hum Genet.* 2016; 98(6): 1130-45.
 10. Bosch AM, Abeling NG, Ijlst L, Knoester H, van der Pol WL, Stroomer AE, et al. Brown-Vialetto-Van Laere and Fazio Londe syndrome is associated with a riboflavin transporter defect mimicking mild MADD: a new inborn error of metabolism with potential treatment. *J Inherit Metab Dis.* 2011; 34: 159-64.
 11. Green P, Wiseman M, Crow YJ, Houlden H, Riphagen S, Lin JP, et al. Brown-Vialetto-Van Laere syndrome, a ponto-bulbar palsy with deafness, is caused by mutations in c20orf54. *Genet Am J Hum.* 2010; 86: 485-9.
 12. Bosch AM, Stroek K, Abeling NG, Waterham HR, Ijlst L, Wanders RJ. The Brown-Vialetto-Van Laere and Fazio Londe syndrome revisited: natural history, genetics, treatment and future perspectives. *Orphanet J Rare Dis.* 2012; 7: 83.
 13. Jaeger B, Bosch AM. Clinical presentation and outcome of riboflavin transporter deficiency: mini review after five years of experience. *J Inherit Metab Dis.* 2016; 39(4): 559-64.
 14. Brijlal S, Lakshmi AV. Tissue distribution and turnover of [3H]riboflavin during respiratory infection in mice. *Metabolism.* 1999; 48(12): 1608-11.
 15. Bamji MS, Bhaskaram P, Jacob CM. Urinary riboflavin excretion and erythrocyte glutathione reductase activity in preschool children suffering from upper respiratory infections and measles. *Ann Nutr Metab.* 1987; 31(3): 191-6.

TRASTORNOS DEL METABOLISMO DE LA PIRIDOXINA (B6)

Introducción

La vitamina B6 o piridoxina es una vitamina hidrosoluble cuya forma activa, el piridoxal-fosfato, está implicado en importantes funciones cerebrales. Su deficiencia puede causar epilepsia y daño cerebral irreversible. Hasta la fecha se han descrito 4 errores innatos relacionados con el metabolismo de la vitamina B6, que cursan, entre otros síntomas, con epilepsia precoz en general farmacorresistente. Dos de ellos están implicados en la síntesis del piridoxal-fosfato y otros dos causados por su inactivación (*Tabla 2*): las convulsiones dependientes de piridoxal-fosfato (#610090), la hipofosfatasa congénita (#241500; #241510, #146300), la epilepsia dependiente de piridoxina (#266100) y la hiperprolinemia tipo II (#239510). Puede hacerse el diagnóstico bioquímico diferencial entre ellos, ya que cada uno tiene biomarcadores característicos en fluidos fisiológicos. El análisis de mutaciones en los genes correspondientes confirma el defecto genético.

Por otra parte, cada vez hay mayor evidencia de que la vitamina B6, administrada bien en forma de piridoxina o de piridoxal-fosfato, puede actuar como anticonvulsivante en la epilepsia refractaria⁽¹⁾. Se hipotetiza que su efecto anticonvulsivante podría estar relacionado con su acción antioxidante previniendo la generación de radicales de oxígeno y la peroxidación de lípidos, aumentando la síntesis de algunos neurotransmisores inhibitorios y/o actuando como antagonista en canales iónicos, cuyo defecto da lugar a canalopatías tratables con vitamina B6⁽²⁾.

Metabolismo de la vitamina B6 o piridoxina

La vitamina B6 es una vitamina hidrosoluble, presente en el organismo en forma de 6 vitáme-

TABLA 2. Defectos genéticos del metabolismo de la vitamina B6.

Enfermedad (MIM)	Defecto enzimático (mecanismo)	Gen (MIM)/ localización cromosómica	Metabolitos diagnósticos	Tratamiento
Hipofosfatasa congénita (#241500; #241510, #146300)	Fosfatasa alcalina (↓ absorción y transporte)	ALPL (*171760) 1p36.12	↓FA, ↓Ph, ↑Ca2+, ↑PLP en pl Cociente pl/LCR de PLP ↑ ↑PEA en or	Piridoxina 10-30 mg/kg/día
Convulsiones dependientes de piridoxal-fosfato (#610090)	Piridoxamina-5'-fosfato oxidasa (↓ síntesis)	PNPO (*603287) 17q21.32	n-↑Thr, n-↑ Gly, ↓PLP en pl; n-↑ Thr, n-↑ Gly, ↑ OMD en LCR ↓ PLP , ↓5HIA, ↓ HVA en LCR. ↑ VLA en or	Piridoxal-fosfato 30 mg/kg/día Piridoxina 10-30 mg/kg/día
Epilepsia dependiente de piridoxina (#266100)	α-aminoadípico semialdehído deshidrogenasa (inactivación)	ALDH7A1 (*10732) 5q31	↑ α-AASA , ↑PA en pl, or y LCR	Piridoxina 10-30 mg/kg/día Ácido fólico 3 mg/kg/día
Hiperprolinemia tipo II (#239510)	Pirrolin-5-carboxilato deshidrogenasa (inactivación)	ALDH4A1 (*606811) 1p36.13	↑ Pro en pl ↑ Pro , ↑ P5C , n-↑OHPro, n-↑ Gly en or	Piridoxina 10 mg/kg/día

FA: fosfatasa alcalina; Ph: fosfato; PLP: piridoxal-fosfato; Thr: treonina; Gly: glicina; OMD: orto-metildopa; 5HIA: ác. 5-hidroxi-indolacético; HVA: ác. homovanílico; VLA: ác. vaniláctico; α-AASA: ác. α-aminoadípico semialdehído; PA: ác. piperacético; Pro: prolina; OHPro: hidroxiprolina, P5C: ác. Pirrolín-5-carboxílico. En negrita las alteraciones más características.

ros diferentes: piridoxina (PN), piridoxamina(PM), piridoxal (PL) y sus ésteres 5'-fosforilados: piridoxina-fosfato (PNP), piridoxamina-fosfato (PMP) y piridoxal-fosfato (PLP). Estos sufren un complejo proceso de absorción y transformación para proveer de PLP a la célula, el único vitámeto que tiene actividad como cofactor en más de un centenar de reacciones enzimáticas del metabolismo de los aminoácidos y neurotransmisores. La vitamina B6 es abundante en carne, cereales, frutos secos y algunos vegetales. Una pequeña proporción deriva también de la flora bacteriana intestinal. Su ingesta diaria recomendada es 0,1-0,3 mg/día en la infancia y 1,2-1,4 mg/día en la edad adulta⁽³⁾. Se absorbe desde la dieta en forma de PLP, PMP y PN-glucósido (Figura 3); los vitámeros fosforilados (PLP y PMP) se desfosforilan en el intestino por la acción de la fosfatasa alcalina intestinal (FAi) y son así absorbidos rápidamente pasando al hígado donde son de nuevo fosforilados por la piridoxal kinasa (PK) a PLP, PMP y PNP, estos dos últimos son oxidados a PLP por acción del enzima piridox(am)ina fosfato oxidasa (PNPO). A continuación, el PLP se libera a sangre dónde circula unido a albúmina, siendo el 60% de

la vitamina B6 circulante, en menor cantidad también circula PN y PM. Como la captación celular es solo posible en forma libre no fosforilada, el PLP se desfosforila por la acción de la fosfatasa alcalina no específica de tejido (TNSALP). Este enzima está unido a la membrana celular por el sistema de anclaje glicosilfosfatidil inositol V (PIGV). En el sistema nervioso central, los vitámeros PN, PM y sobre todo el mayoritario PL son transportados por el LCR y, una vez captados al interior celular, su refosforilación y consecuente oxidación de la piridox(am)ina por el enzima PNPO proporciona PLP a las diferentes reacciones enzimáticas intracelulares.

La epilepsia dependiente de piridoxina es una enfermedad con herencia autosómica recesiva, causada por la deficiencia del enzima α-aminoadípico semialdehído (α-AASA) deshidrogenasa codificado en el gen *ALDH7A1* o *antiquitina*. Este enzima actúa en la ruta de la degradación cerebral de la lisina. La lisina tiene dos rutas de degradación principales (Figura 4), en hígado a través del enzima sacaropina deshidrogenasa que sintetiza el ácido α-AASA que se convierte en ácido α-aminoadípico (α-AA) mediante la α-AA deshidrogenasa o en cere-

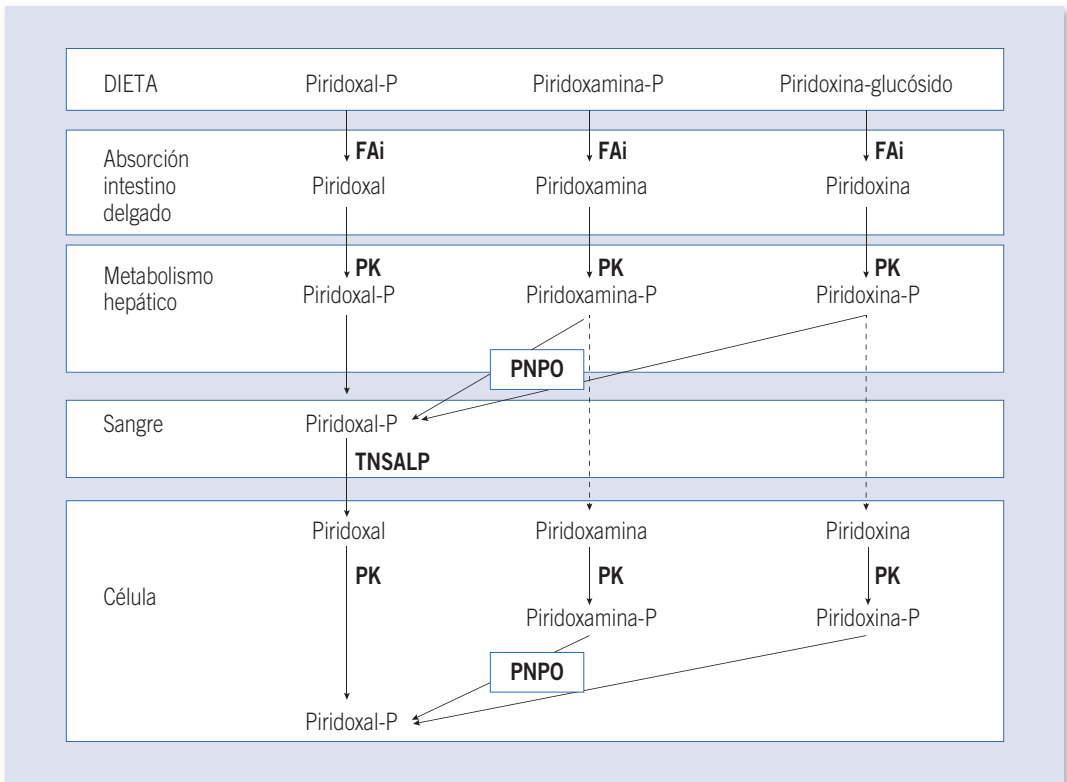


FIGURA 3. Esquema del metabolismo de la vitamina B6. Los diferentes vitámeros son absorbidos y desfosforilados por la fosfatasa alcalina intestinal (FAi). En el hígado son re-fosforilados por la piridoxal quinasa (PK) y la piridox(am)ina-P es oxidada a piridoxal-fosfato (PLP) por el enzima piridox(am)ina fosfato oxidasa (PNPO). Para la captación celular y transporte a través de la barrera hematoencefálica, el PLP es hidrolizado a piridoxal (PL) por la fosfatasa alcalina no específica de tejido (TNSALP). En el interior celular, la re-fosforilación del PL y la oxidación de la piridox(am)ina por acción del enzima PNPO proveen de PLP a la célula. (Modificado de: Plecko B et al. *Vitamin B6-dependent and responsive disorders*. En: Blau N et al. editores. *Cap 11: Physician's Guide to diagnosis, treatment and follow up of inherited metabolic diseases*; 2014. p. 179-90).

bro a través del ácido piperidólico, que se convierte en ácido piperidin-6-carboxílico (P6C), que está en equilibrio con el ácido α -AASA, de manera que el déficit enzimático conduce al acúmulo de los ácidos α -AASA y piperidólico en fluidos fisiológicos, ambos metabolitos se utilizan como biomarcadores diagnósticos de la enfermedad (Tabla 2). Por otro lado, el P6C elevado se condensa con el piridoxal fosfato (PLP), inactivándolo, produciéndose una deficiencia secundaria de PLP en cerebro; el mal funcionamiento de más de un centenar de enzimas, muchas de ellas del metabolismo de aminoácidos cerebral y neurotransmisores que utilizan PLP como cofactor sería la causa de la encefalopatía

epiléptica que presentan estos pacientes. Generalmente la enfermedad se manifiesta en forma de encefalopatía epiléptica en un recién nacido irritable, hipotónico, con pobre respuesta a estímulos y movimientos anómalos de ojos. Las primeras crisis aparecen entre los 30 minutos y las 72 horas de vida, y el tipo de crisis es variable, pueden ser parciales, atónicas, mioclónicas o incluso espasmos. A veces hay malformaciones cerebrales asociadas como hipoplasia del cuerpo calloso o cerebelosa. Las crisis son resistentes a los antiepilépticos habituales, aunque algunas veces hay una respuesta transitoria a diazepam o a fenobarbital. La respuesta terapéutica a la admi-

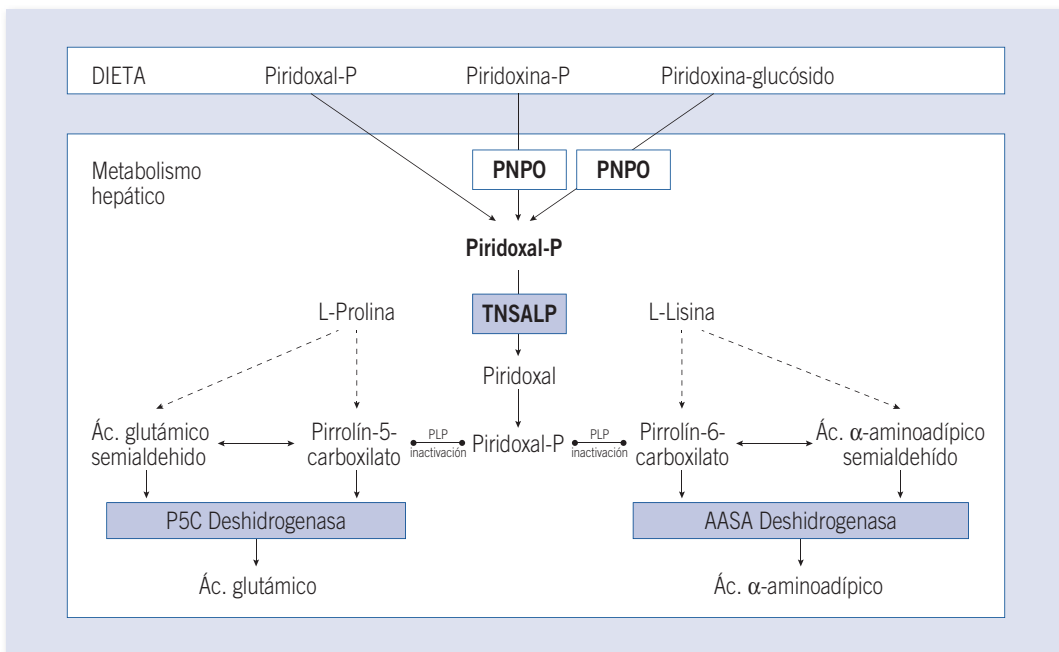


FIGURA 4. Esquema metabólico de los 4 errores innatos del metabolismo de la vitamina B6. Dos de ellos son causados por un defecto en la síntesis de piridoxal-fosfato (PLP): la deficiencia de piridox(am)ina fosfato oxidasa (PNPO) y la de la fosfatasa alcalina no específica de tejido (TNSALP). Los otros dos: deficiencia del enzima α -aminoadípico semialdehído (α -AASA) deshidrogenasa y del enzima pirrolín-5-carboxilato (P5C) deshidrogenasa dan lugar a una inactivación de piridoxal-P por condensación con los sustratos de la reacción. (Modificado de: Plecko B et al. *Vitamin B6-dependent and responsive disorders*. En: Blau N et al. editores. *Cap 11: Physician's Guide to diagnosis, treatment and follow up of inherited metabolic diseases*; 2014. p. 179-90).

nistración i.v. u oral de piridoxina (15-30 mg/kg/d) es, en general, rápida y en algunos casos produce depresión neurológica con apnea y estado semicomatoso. Está descrito que casi la tercera parte de las EDP pueden tener una presentación atípica con convulsiones a partir de los 3 meses de vida que responden inicialmente a anticonvulsivantes, este hecho hace que esta enfermedad pueda estar infra-diagnosticada⁽⁴⁾. Si el tratamiento no se instaura precozmente, la enfermedad evoluciona hacia una encefalopatía muy severa. La mayoría de los casos de EDP están causados por mutaciones en el gen *ALDH7A1*. Hasta la fecha se han identificado más de 100 mutaciones, prácticamente el 50% son de cambio de aminoácido, siendo la más frecuente p.Glu399Gln y un 10% son grandes deleciones⁽⁵⁾. Muy recientemente se han identificado pacientes con EDP sin los biomarcadores característicos de este defecto y con mutaciones en el gen *PNPO*⁽⁶⁾.

A pesar del diagnóstico precoz y el adecuado control de las crisis con piridoxina, el 75% de los pacientes pueden sufrir retraso global del desarrollo y deterioro cognitivo. Por esta razón se ha probado con éxito la triple terapia con piridoxina, restricción de lisina para evitar en lo posible el efecto tóxico de la acumulación del ácido α -AASA y la suplementación de arginina (150-200 mg/kg/día), para reducir el metabolismo de lisina por inhibición competitiva de su transporte al cerebro⁽⁷⁾. En el año 2009, se confirmó que la epilepsia dependiente de ácido folínico es la misma entidad que la EDP, aun así algunos autores recomiendan la administración de ambas vitaminas en aquellos casos que se controlan peor⁽⁸⁾.

La encefalopatía epiléptica sensible a piridoxal-fosfato (PLP) está causada por un déficit del enzima piridox(am)ina-5'fosfato-oxidasa codificada en el gen *PNPO*, enzima que cataliza la oxidación

de piridoxina-fosfato (PNP) y piridoxamina-fosfato (PMP) a piridoxal-fosfato (PLP) (Figura 4)⁹⁾. Es una enfermedad que se hereda de forma autosómica recesiva. El enzima se expresa en hígado y cerebro y tiene un papel importante en el reciclamiento intracelular del PLP. El PLP es la forma activa de la piridoxina y es cofactor de numerosísimas reacciones enzimáticas, algunas de ellas muy importantes en el sistema nervioso central. Esto da lugar a una variedad de alteraciones bioquímicas en fluidos fisiológicos diagnósticas de la enfermedad. Los pacientes pueden presentar acidosis láctica, aumento de glicina y treonina en plasma y LCR como consecuencia de los defectos en el complejo glicina sintasa y de la treonina deshidratasa, respectivamente; niveles disminuidos de los ácidos homovanílico e hidroxindolacético y aumentados de orto-metildopa (3-metoxitirosina) en LCR así como aumento de ácido vaniláctico en orina, como consecuencia de la deficiencia de la descarboxilasa de aminoácidos aromáticos y disminución de PLP en plasma y LCR¹⁰⁾. Sin embargo, estas alteraciones pueden ser inconsistentes y aparecer secundariamente a una deficiencia de PLP de otra causa. Se ha propuesto una clasificación fenotípica de estos pacientes en tres subgrupos: 1) forma neonatal clásica, asociada a convulsiones intraútero, prematuridad y sufrimiento fetal con mala adaptación postnatal, pareciendo una encefalopatía hipóxico-isquémica. Las convulsiones aparecen a las pocas horas de vida, son resistentes a los fármacos antiepilépticos habituales y responden a PLP. Puede haber también movimientos oculares anómalos y un electroencefalograma muy patológico (brote supresión); 2) forma infantil con inicio de espasmos hacia los cinco meses que responden a PLP; y 3) forma neonatal o infantil con epilepsia que responde a piridoxina. Está descrita una alta mortalidad y la mayoría de los pacientes que sobreviven sufren retraso mental y otras secuelas neurológicas¹¹⁾. Se han descrito 26 mutaciones diferentes en gen *PNPO* en más de una treintena de pacientes, y hay 3 de ellas que se han identificado en pacientes con convulsiones que responden a piridoxina pero sin los biomarcadores característicos del defecto de antiquitina⁶⁾. El diagnóstico y tratamiento temprano puede salvar la vida del paciente y en algunos casos evitar el daño neurológico¹²⁾. Las dosis recomendadas de PLP son 30-60 mg/kg/día repartidas en 4-6 tomas³⁾.

La hipofosfatasa está causada por mutaciones de pérdida de función en el gen *ALPL* que codifica la isoenzima fosfatasa alcalina no específica de tejido (*tissue non-specific alkaline phosphatase TNSALP*)¹³⁾ (Figura 4). Este defecto da lugar a una disponibilidad intracelular disminuida del PLP, por lo que aumenta su concentración en sangre, así como el pirofosfato inorgánico (PPI), sustrato del enzima y el calcio, por el efecto inhibitorio del PPI en la captación del calcio por el hueso. En orina hay hipercalciuria y aumento de fosfoetanolamina. Por el contrario, los niveles de fosfatasa alcalina y de fosfato en sangre son muy bajos (Tabla 2). La prevalencia estimada de la forma severa es de 1 cada 100.000 recién nacidos mientras que la incidencia de las formas moderadas es desconocida. Los síntomas principales derivados de esta deficiencia enzimática son raquitismo u osteomalacia, pérdida dentaria y artropatías. La expresividad de la enfermedad es muy variable, pudiendo manifestarse desde el periodo perinatal hasta la edad adulta. Las formas más severas perinatales o infantiles pueden presentar convulsiones fármacorresistentes con EEG muy patológicos (brote-supresión) incluso antes de la aparición de los signos óseos. Otros síntomas son rechazo a la alimentación con poca ganancia de peso, severa hipomineralización ósea que se manifiesta con fontanelas amplias, extremidades cortas, raquitismo, deformidades torácicas con compromiso pulmonar y éxitus temprano. La gran variabilidad clínica se explica por la diferente transmisión de las mutaciones del gen *ALPL*, en forma autosómica dominante en las formas adultas y más leves o autosómica recesiva en las formas severas. Hasta la fecha se han descrito más de 260 mutaciones y algunas de ellas se han podido correlacionar con su efecto dominante ya que dan lugar a valores muy bajos (20-40%) de actividad fosfatasa alcalina. No hay tratamiento curativo. Las convulsiones ceden con dosis de piridoxina 10-30 mg/día; se prescriben anti-inflamatorios no esteroideos para el dolor y se han tratado las fracturas óseas en el adulto con hormona paratiroidea humana recombinante¹⁴⁾; también se ha intentado el trasplante de osteoblastos. El desarrollo de la terapia de reemplazo enzimático (®Asfotasa alfa) parece una opción de futuro muy prometedora que se está ya probando en ensayos clínicos¹⁵⁾.

La hiperprolinemia tipo II está causada por la deficiencia del enzima pirrolín-5-carboxilato (P5C) deshidrogenasa, codificado en el gen *ALDH4A1* (Figura 4). Se trata de un defecto genético muy raro de significación clínica incierta que se hereda de forma autosómica recesiva. El déficit da lugar a concentraciones muy elevadas de prolina en plasma y de prolina, hidroxiprolina y glicina (iminoglicinuria) además de P5C en orina (Tabla 2). Hay pocos casos descritos en los que se describen convulsiones generalizadas, a veces febriles y retraso mental en la infancia⁽¹⁶⁾. Las convulsiones que presentan están causadas por una deficiencia secundaria de PLP, debido a la acumulación en fluidos fisiológicos del P5C que se une al PLP por una condensación de Knoevenagel. Hasta la fecha se han identificado 3 mutaciones en el gen *ALDH4A12* en tres pacientes no relacionados⁽¹⁷⁾. No hay recomendaciones de dosis de piridoxina para el tratamiento de las convulsiones de estos pacientes. En un paciente se ha descrito respuesta a 10-50 mg/día⁽¹⁸⁾ y sin embargo en otros no fue clínicamente efectiva, por lo que se sugieren otros mecanismos implicados en la hiperexcitabilidad que presentan estos pacientes, probablemente relacionados con estrés oxidativo y disfunción mitocondrial⁽¹⁶⁾.

Bibliografía

- Ohtahara S, Yamatogi Y, Ohtsuka Y. Vitamin B(6) treatment of intractable seizures. *Brain Dev.* 2011; 33: 783-9.
- Reid ES, Williams H, Stabej Ple Q, James C, Ocaka L, Bacchelli C, et al. Seizures due to a KCNQ2 mutation: Treatment with vitamin B6. *JIMD Rep.* 2016; 27: 79-84.
- Plecko B. Pyridoxine and pyridoxalphosphate-dependent epilepsies. *Handb Clin Neurol.* 2013; 113: 1811-7.
- Basura GJ, Hagland SP, Wiltse AM, Gospe SM Jr. Clinical features and the management of pyridoxine-dependent and pyridoxine-responsive seizures: review of 63 North American cases submitted to a patient registry. *Eur J Pediatr.* 2009; 168: 697-704.
- Perez B, Gutierrez-Solana LG, Verdu A, Merinero B, Yuste-Checa P, Ruiz-Sala P, et al. Clinical, biochemical, and molecular studies in pyridoxine-dependent epilepsy. Antisense therapy as possible new therapeutic option. *Epilepsia.* 2013; 54: 239-48.
- Mills PB, Camuzeaux SS, Footitt EJ, Mills KA, Gissen P, Fisher L, et al. Epilepsy due to PNPO mutations: genotype, environment and treatment affect presentation and outcome. *Brain.* 2014; 137: 1350-60.
- Coughlin CR 2nd, van Karnebeek CD, Al-Hertani W, Shuen AY, Jaggumantri S, Jack RM, et al. Triple therapy with pyridoxine, arginine supplementation and dietary lysine restriction in pyridoxine-dependent epilepsy: Neurodevelopmental outcome. *Mol Genet Metab.* 2015; 116: 35-43.
- Gallagher RC, Van Hove JL, Scharer G, Hyland K, Plecko B, Waters PJ, et al. Folinic acid-responsive seizures are identical to pyridoxine-dependent epilepsy. *Ann Neurol.* 2009; 65: 550-6.
- Mills PB, Surtees RA, Champion MP, Beesley CE, Dalton N, Scambler PJ, et al. Neonatal epileptic encephalopathy caused by mutations in the PNPO gene encoding pyridox(am)ine 5'-phosphate oxidase. *Hum Mol Genet.* 2005; 14: 1077-86.
- Ormazabal A, Oppenheim M, Serrano M, Garcia-Cazorla A, Campistol J, Ribes A, et al. Pyridoxal 5'-phosphate values in cerebrospinal fluid: reference values and diagnosis of PNPO deficiency in paediatric patients. *Mol Genet Metab.* 2008; 94: 173-7.
- Ruiz A, Garcia-Villoria J, Ormazabal A, Zschocke J, Fiol M, Navarro-Sastre A, et al. A new fatal case of pyridox(am)ine 5'-phosphate oxidase (PNPO) deficiency. *Mol Genet Metab.* 2008; 93: 216-8.
- Hatch J, Coman D, Clayton P, Mills P, Calvert S, Webster RI, et al. (2015) Normal Neurodevelopmental Outcomes in PNPO Deficiency: A Case Series and Literature Review. *JIMD Rep.* 2016; 26: 91-7.
- Mornet E, Hofmann C, Bloch-Zupan A, Girschick H, Le Merrer M. Clinical utility gene card for: hypophosphatasia - update 2013. *Eur J Hum Genet.* 2014; 22(4).
- Whyte MP, Mumm S, Deal C. Adult hypophosphatasia treated with teriparatide. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007; 92: 1203-8.
- Whyte MP, Rockman-Greenberg C, Ozono K, Riese R, Moseley S, Melian A, et al. Asfotase Alfa Treatment Improves Survival for Perinatal and Infantile Hypophosphatasia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016; 101: 334-42.
- van de Ven S, Gardeitchik T, Kouwenberg D, Kluijtmans L, Wevers R, Morava E. Long-term clinical outcome, therapy and mild mitochondrial dysfunction in hyperprolinemia. *J Inherit Metab Dis.* 2014; 37: 383-90.
- Geraghty MT, Vaughn D, Nicholson AJ, Lin WW, Jimenez-Sanchez G, Obie C, et al. Mutations in the Delta1-pyrroline 5-carboxylate dehydrogenase gene cause type II hyperprolinemia. *Hum Mol Genet.* 1998; 7: 1411-5.
- Walker V, Mills GA, Peters SA, Merton WL. Fits, pyridoxine, and hyperprolinaemia type II. *Arch Dis Child.* 2000; 82: 236-7.

DEFECTOS DEL METABOLISMO DE LA BIOTINA

.....

Resumen

La biotina es un factor esencial en la nutrición animal y humana. Su deficiencia es muy rara, debido al gran número de alimentos donde está presente y a las pequeñas cantidades de biotina que son requeridas por el organismo. Los mamíferos son incapaces de sintetizar esta vitamina y necesitan obtenerla de la dieta y del reciclaje de la biotina endógena. La biotina actúa como grupo prostético, uniéndose covalentemente a diferentes carboxilasas en las reacciones catalizadas por las enzimas denominadas “carboxilasas dependientes de biotina”. La deficiencia de biotina está implicada en diversos trastornos metabólicos, jugando un papel relevante es la regulación del metabolismo energético (gluconeogénesis, la síntesis de ácidos grasos y el catabolismo de aminoácidos ramificados, especialmente de la leucina).

El importante papel de la biotina en la fisiología humana queda reflejado con el reconocimiento de diferentes errores congénitos humanos que afectan al metabolismo de la biotina. El defecto molecular en la enfermedad de aparición neonatal se encuentra en el enzima holocarboxilasa sintetasa (MIM253270), mientras que el defecto en la enfermedad de inicio más tardío se encuentra en la enzima biotinidasa (MIM 253260).

En ambos casos se produce secundariamente un déficit múltiple de carboxilasas que requieren biotina para su actividad. Ambos trastornos se presentan con sintomatología neurológica progresiva junto a otras manifestaciones clínicas que involucran la piel y el cabello. En la enfermedad neonatal aparece una alopecia total y una erupción total del cuerpo con escamas de color rojo brillante e inmunodeficiencia. En la deficiencia de biotinidasa, la enfermedad es más insidiosa, la alopecia es más irregular y las lesiones de la piel se asemejan a la acrodermatitis enteropática. Ambos trastornos se complican por episodios recurrentes de acidosis que pueden poner en peligro la vida y la cetosis masiva.

El tratamiento de ambas entidades es la administración de biotina oral (5-10 mg/día en el caso de la deficiencia de biotinidasa y 10-40 mg/día en la deficiencia de holocarboxilasa sintetasa).

Introducción

La biotina (del griego *bios*, “vida”), a veces también llamada vitamina H, co-enzima R, vitamina B7 y vitamina B8, es un factor esencial en la nutrición animal y humana perteneciente al grupo de vitaminas hidrosolubles del complejo B. Es una vitamina estable al calor, soluble en agua y alcohol, y susceptible a la oxidación que interviene en el metabolismo de los hidratos de carbono, grasas, aminoácidos y purinas. Es absorbida, sin ser transformada, en el intestino delgado y se distribuye a todos los tejidos del organismo. Se puede encontrar en altas concentraciones en el hígado y los riñones y se conoce muy poco sobre su transporte y almacenamiento.

Esta vitamina es esencial para la síntesis y degradación de grasas y la degradación de ciertos aminoácidos ramificados como la leucina. En humanos la biotina actúa como grupo prostético de cinco carboxilasas esenciales en importantes procesos metabólicos como la gluconeogénesis, la síntesis de ácidos grasos y el catabolismo de aminoácidos. Una cantidad considerable se sintetiza por bacterias intestinales y se absorbe por vía intestinal^(1,2).

Su deficiencia es muy rara, debido al gran número de alimentos donde está presente y a las pequeñas cantidades de biotina que son requeridas por el organismo, si se compara con otros nutrientes esenciales. Así, las concentraciones de biotina en el plasma son bajas, tanto en humanos como en mamíferos⁽¹⁾. Los mamíferos son incapaces de sintetizar esta vitamina y necesitan obtenerla de la dieta y del reciclaje de la biotina endógena, un complejo mecanismo conocido como el ciclo de la biotina que permite optimizar su reutilización (*Figura 5*). Se han descrito dos defectos genéticos del ciclo de la biotina como consecuencia de los enzimas holocarboxilasa sintetasa y biotinidasa. Existe además una rara entidad clínica relacionada con un defecto en el transporte de tiamina cerebral por defectos en el transportador SLC19A3 que responde al tratamiento con biotina. Esta entidad denominada enfermedad de los ganglios basales con respuesta a biotina (MIM 607483) se caracteriza por una encefalopatía subaguda, discapacidad intelectual, rigidez, distonía y cuadriparesia.

No se han llevado a cabo estudios definitivos sobre los requerimientos de biotina por la falta de conocimiento sobre la disponibilidad de este elemento en los alimentos y la contribución microbiana,

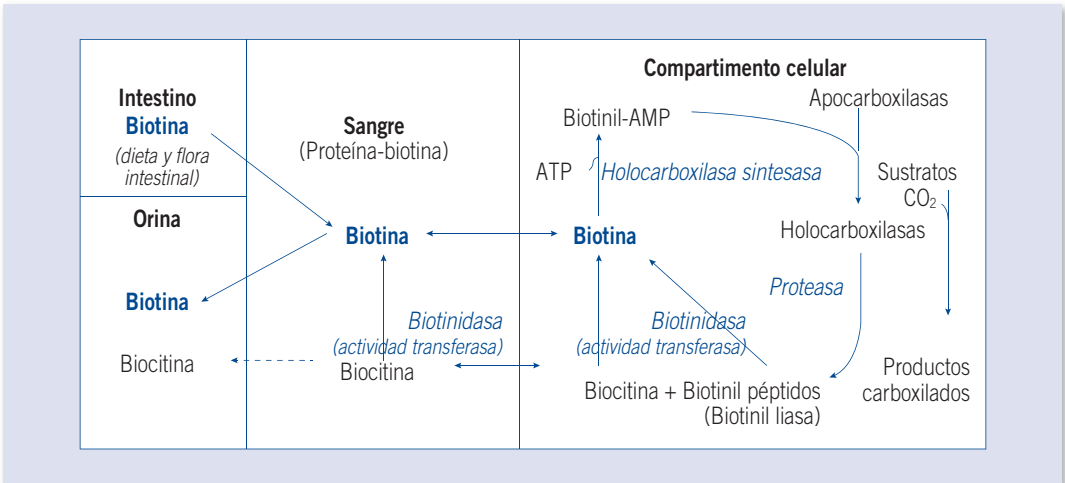


FIGURA 5. Ciclo de la biotina. La actividad de la biotinidasa es doble, como hidrolasa en el compartimento celular, y como transferasa en el torrente sanguíneo.

pero se reconoce que una ingesta segura y adecuada de esta vitamina es de 35 μg diarios en niños y de 200 a 300 μg diarios en adultos. Las vísceras, la yema de huevo, el pescado, los guisantes secos, las setas, la levadura de cerveza y los frutos secos son fuentes con alto contenido de biotina. La biotina es estable a la cocción, pero menos a la exposición a álcalis. Se ha sugerido que niveles deficientes de biotina en sangre están relacionados con desnutrición proteica. Las dietas bajas en colesterol y grasas también son bajas en biotina. Un dato a tener en cuenta es el hecho de que la clara de huevo cruda contiene la proteína avidina que impide la absorción de la biotina en el intestino, por lo que se debe consumir perfectamente cocida. La avidina se desnaturaliza por la cocción y pierde función, mientras que la biotina permanece activa.

Función

La biotina se encuentra en la célula unida con restos específicos de lisina formando la biocitina; la biocitina se une covalentemente a ciertas enzimas relacionadas con la formación o la utilización del dióxido de carbono, y ejerce así función de coenzima: actúa en la transferencia (aceptor y donador) de dióxido de carbono en numerosas carboxilasas y decarboxilasas. En mamíferos, la biotina es requerida para el correcto funcionamiento de los siguientes enzimas:

- Piruvato carboxilasa (MIM 266150).
- Acetil-CoA carboxilasa alfa y beta (MIM 601557 y 200350).
- Propionil-CoA carboxilasa (MIM 232050).
- 3-metilcrotonil-CoA carboxilasa (MIM 609014).

Estos enzimas son importantes en la producción de algunos ácidos grasos, carbohidratos y en la degradación de proteínas⁽²⁾, siendo esenciales en los procesos de duplicación celular, por ello el déficit de biotina afecta inicialmente a los tejidos de rápida reproducción o mitosis (piel, cabellos, células de recubrimiento axónico). Funcionalmente las carboxilasas dependientes de biotina tienen las siguientes acciones: la acetil CoA carboxilasas 1 y 2 convierten el acetil CoA a malonil CoA, el cual desempeña una función esencial en la biosíntesis y elongación de las cadenas de los ácidos grasos, proceso importante en la lipogénesis; la propionil CoA carboxilasa que cataliza la síntesis, a partir de propionil CoA, de metilmalonil CoA convirtiéndose en una ruta obligatoria en el catabolismo de cuatro aminoácidos esenciales (Ile, Thr, Val y Met); la 3-metilcrotonil CoA carboxilasa que interviene en la formación de 3-metilglutaconil CoA, lo que constituye una etapa esencial en el catabolismo de Leu; por último se encuentra la piruvato carboxilasa, enzima que cataliza la transformación del piruvato a oxalacetato, primordial tanto en la gluconeogénesis como en la lipogénesis, pues el acetil CoA generado

TABLA 3. Defectos genéticos del metabolismo de la biotina⁽⁹⁾.

Enfermedad	MIM	Defecto enzimático	Metabolitos diagnósticos	Gen/localización cromosómica
Deficiencia de holocarboxilasa sintetasa	253270	Holocarboxilasa sintetasa	Ácidos láctico, 3 hidroxiisovalérico, 3-hidroxiisovalérico y metilcitrónico, 3-metilcrotonilglicina, propionilglicina (orina) Propionilcarnitina (C3) y 3-hidroxiisovalerilcarnitina (C5OH) plasma	HLCS/ 21q22.1
Deficiencia de biotinidasa	253260	Biotinidasa	Ácidos láctico, 3 hidroxiisovalérico, 3-hidroxiisovalérico y metilcitrónico, 3-metilcrotonilglicina, propionilglicina (orina)	BTD/ 3p25

en la mitocondria puede combinarse con el oxalacetato para formar citrato antes de pasar al citoplasma donde vuelve a rendir acetil CoA, que puede entonces tomar el sendero lipogénico. La piruvato carboxilasa también participa en la síntesis de neurotransmisores y en la secreción de insulina⁽³⁾.

Las carboxilasas sintetizadas en forma inactiva (apocarboxilasas) son activadas al unirse covalentemente a la biotina. El enzima holocarboxilasa sintetasa cataliza la unión de la biotina, a través de un enlace amida, con los grupos épsilon (ϵ)-amino de residuos específicos de lisina de las apocarboxilasas. Así se obtienen las holocarboxilasas activas, las cuales son posteriormente degradadas total o parcialmente a ϵ -N-(d-biotinil)-L-lisina (biocitina) o a pequeños péptidos biotinilados.

La biotina además de participar en los procesos de crecimiento celular, la producción de ácidos grasos y en el metabolismo de grasas y aminoácidos, juega un papel relevante en el ciclo del ácido cítrico o Krebs. La biotina no solo asiste en varias conversiones químicas y metabólicas, sino también ayuda a transferir dióxido de carbono. La biotina participa también en el mantenimiento de los niveles de glucemia.

La biotina no registra casos conocidos de sobredosificación, ya que, al ser hidrosoluble, se elimina con facilidad por vía renal, en forma de biotina libre o dos metabolitos inactivos Bis-norbiotina y biotina sulfóxido. Se cree que las bacterias intestinales podrían generar biotina o que tendrían capacidad de reciclar metabolitos inactivos a biotina libre. La flora intestinal es capaz de sintetizar gran cantidad de biotina. La eliminación fecal y urinaria, mucho más elevada que la ingesta dietética, indica la magnitud de síntesis por parte de la microflora.

La deficiencia de biotina puede estar causada por déficit de los enzimas que la metabolizan (biotinidasa y holocarboxilasa sintetasa) o por trastornos en el metabolismo de la biotina como en personas alcohólicas y en personas con tratamientos anticonvulsivantes como el valproato, que compite con la biotina por la biotinidasa. Cuando ocurre la deficiencia puede observarse dermatitis seborreica, conjuntivitis, pérdida de cabello, cejas y pestañas e incluso síntomas neurológicos como depresión, irritabilidad y convulsiones. Desde el punto de vista metabólico, puede manifestarse por acidosis láctica con cetoacidosis. Existe una enfermedad congénita producida por una mutación que afecta al transportador de biotina tipo 2, recibe el nombre de enfermedad de los ganglios basales sensible a la biotina, causa un cuadro de encefalopatía grave que responde favorablemente al tratamiento con biotina.

Basándose en la edad de inicio de los síntomas clínicos, se han descrito dos errores innatos del metabolismo de la biotina, los cuales provocan deficiencia múltiple de carboxilasas con consecuencias clínicas graves, son la deficiencia de holocarboxilasa sintetasa y la deficiencia de biotinidasa (Tabla 3).

Deficiencia en holocarboxilasa sintetasa (MIM 253270, HLCS)

La incorporación de biotina a las carboxilasas en los seres humanos es catalizada por el enzima esencial holo-carboxilasa sintetasa sintetizada por el gen *HLCS* localizado en 21q22.

La deficiencia de holocarboxilasa sintetasa es conocida como la forma de presentación neonatal de la deficiencia múltiple de carboxilasas, la cual provoca una deficiente biotinilación de las apocarboxilasas; originada por una afinidad reducida de

la holocarboxilasa sintetasa por la biotina. Los signos clínicos suelen aparecer durante los primeros días de vida, pero existen reportes de presentación tardía⁽⁴⁾.

Esta enfermedad autosómica recesiva tiene una incidencia baja pero realmente desconocida, se manifiesta como una enfermedad del tipo de intoxicación aguda o progresiva por la acumulación de compuestos tóxicos. Los pacientes presentan episodios agudos de acidosis metabólica, cetosis masiva, hiperamoniemia e hipoglucemia. Entre los síntomas se encuentran vómitos, hiperventilación, crisis convulsivas, hiper o hipotonía y pérdida progresiva de conciencia que puede llevar al coma y a la muerte. Todos los pacientes con deficiencia de holocarboxilasa sintetasa sufren de acidosis metabólica, hiperamoniemia moderada y aciduria orgánica en algún momento durante el curso de la enfermedad. Como consecuencia de la deficiencia de biotina, pueden presentar lesiones en la piel en forma de dermatitis periorificial y alopecia, queratoconjuntivitis, blefaritis e ictiosis.

La holocarboxilasa sintetasa se expresa constitutivamente en el cerebro, y su expresión en el hígado disminuye durante condiciones de disponibilidad limitada de biotina. Sin embargo, la expresión de biotinidasa no aparece afectada por el estatus de biotina, lo que sugiere que los diferentes órganos y sistemas tienen diferentes requisitos funcionales de la actividad de las carboxilasas⁽⁵⁾.

Diagnóstico

El bloqueo enzimático a nivel de las carboxilasas da lugar a acúmulo de metabolitos característicos de la enfermedad, muchos de ellos los mismos que se encuentran elevados en las deficiencias aisladas de las carboxilasas. El análisis de la orina mediante cromatografía de gases-espectrometría de masas (GC-MS) detecta la presencia de ácido láctico, 3-hidroxiisovalérico, 3-hidroxiisovalerónico, metilcitrónico y 3-metilcrotonilglicina. En sangre, además de lactacidemia, pueden detectarse hipocarnitinemia y elevación de propionilcarnitina (C3) e hidroxiisovalerilcarnitina (C5OH). La elevación de C3 y C5OH posibilita la inclusión de esta enfermedad en los programas de cribado neonatal ampliados.

La actividad de carboxilasas puede determinarse en fibroblastos y linfocitos. Antes del tratamiento con biotina, las actividades carboxilasas en linfocitos

de los pacientes se encuentran muy disminuidas, recuperándose a niveles control a los pocos días de tratamiento. Dichas actividades determinadas en fibroblastos de piel crecidos en cultivo son bajas y solo se recuperan cuando se añaden elevadas cantidades de biotina en el medio de cultivo.

Se han identificado más de una treintena de mutaciones en el gen HCLS en pacientes de diferente origen étnico. La mayoría de ellas condicionan un cambio aminoacídico en la región catalítica C-terminal del enzima.

Tratamiento y evolución

Para la mayoría de los pacientes la administración de dosis farmacológicas de biotina entre 10-20 mg/día es suficiente para evitar las alteraciones bioquímicas y síntomas clínicos de la enfermedad. Sin embargo, para algunos pacientes puede ser necesario administrar dosis mayores de hasta 40-100 mg/día. En general, el pronóstico de la enfermedad es bueno y los síntomas neurológicos y dermatológicos, así como la aciduria orgánica, van desapareciendo gradualmente a las pocas semanas de iniciar la administración de biotina. Se ha descrito el tratamiento prenatal durante el último trimestre de gestación con 10 mg de biotina diaria para casos afectos de la enfermedad, dando como resultado el nacimiento de un niño clínicamente sano y sin la aciduria orgánica característica⁽⁶⁾. En mutaciones graves, debe valorarse la necesidad de administrar dosis más elevadas de biotina para evitar las alteraciones metabólicas asociadas a la enfermedad.

Deficiencia de biotinidasa (MIM 253260, BTD)

Una forma más atenuada de la deficiencia múltiple de carboxilasas está causada por la deficiencia de biotinidasa, una enfermedad autosómica recesiva del metabolismo de la biotina, causada por la ausencia o la deficiencia de la enzima BTD. También se la reconoce como el defecto primario en la deficiencia múltiple de carboxilasas⁽⁷⁾, trastorno por el que el organismo no puede procesar de manera correcta la biotina tanto exógena como endógena. La enfermedad se clasifica en deficiencia total (para pacientes con actividad hidrolítica inferior al 10%) y en deficiencia parcial (10-30% de actividad)⁽²⁾.

Estudios genéticos han determinado que el gen que codifica para la biotinidasa humana (gen BTD) se localiza en el cromosoma 3p25 (MIM). La fre-

cuencia estimada de la enfermedad es de 1 de cada 60.000 recién nacidos vivos.

La biotinidasa es responsable del reciclaje de la biotina a partir de la biocitina o de pequeños péptidos biotinilados y de la liberación de la vitamina unida a las proteínas de la dieta.

Los pacientes afectados con la enfermedad muestran una gran variabilidad tanto en la edad de presentación como en la expresión clínica de la enfermedad. La mayoría presentan a partir del 2º-5º mes de vida en forma de crisis convulsivas mioclónicas rebeldes al tratamiento, hipotonía, ataxia, alopecia, dermatitis conjuntivitis y retardo en el desarrollo psicomotor. Otros síntomas también sugestivos de deficiencia de biotinidasa son problemas respiratorios con estridor laríngeo, hiperventilación o apnea, neuropatía óptica, sordera neurosensorial y ataxia. Los casos más graves pueden llevar a coma e incluso a la muerte.

Las anomalías neurorradiológicas reversibles tras la administración de biotina descritas en algunos casos son: atrofia cerebral, leucoencefalopatía, síndrome de Leigh, mielopatía subaguda, ensanchamiento de espacios extracerebrales con ventriculomegalia. Los pacientes en crisis pueden tener también micosis debido a una alteración en la respuesta inmunológica.

Diagnóstico

El diagnóstico temprano de la enfermedad y el tratamiento con dosis substitutivas de biotina previenen la aparición de las manifestaciones clínicas y las alteraciones bioquímicas. Las dificultades para realizar un diagnóstico clínico certero y la existencia de un tratamiento efectivo y métodos de diagnóstico simple y poco costoso hacen que la deficiencia de biotinidasa cumpla con los criterios para su inclusión en los programas de cribado neonatal. Puede determinarse la actividad de biotinidasa en gota de sangre en papel o en plasma. Además de la identificación de niños con deficiencia enzimática profunda, susceptibles de desarrollar síntomas si no son tratados, se han identificado niños con deficiencia parcial, con actividad sérica entre el 10 y 30% del valor control. Estos pacientes pueden desarrollar síntomas en periodos de estrés metabólico.

Desde el punto de vista bioquímico, la mayoría de los pacientes excretan los ácidos orgánicos característicos secundarios al bloqueo enzimático a

nivel de las tres carboxilasas mitocondriales: ácido láctico, 3-hidroxiisovalérico, 3-hidroxiisovalérico y metilcitrónico, y 3-metilcrotonilglicina. Las anomalías metabólicas pueden ser fluctuantes e inconsistentes. En algunos casos solo son detectables pequeños aumentos de ácido 3-hidroxiisovalérico en orina, y ácido láctico en plasma y sobre todo en líquido cefalorraquídeo. Este hecho, junto con el hallazgo de una actividad piruvato carboxilasa más disminuida en cerebro que en otros tejidos cuando hay una deficiencia de biotina, concuerda con el predominio de lesiones neurológicas tempranas y en algunos casos irreversibles que presentan estos pacientes. Estos pueden tener niveles disminuidos de biotina en sangre y orina y altos de biocitina en orina.

Antes del tratamiento con biotina, las actividades carboxilasas en linfocitos de los pacientes se encuentran muy disminuidas, recuperándose a niveles control a los pocos días de tratamiento. Sin embargo y, a diferencia de los pacientes con déficit de HLCS, dichas actividades determinadas en fibroblastos de piel crecidos con la biotina que aporta el medio de cultivo estándar son normales. La confirmación del defecto enzimático primario se realiza determinando la actividad biotinidasa en suero.

Hasta la fecha se han identificado más de 100 mutaciones en el gen *BTD* causantes de enfermedad en diferentes poblaciones estudiadas⁽⁸⁾. Entre los pacientes diagnosticados por presentar sintomatología clínica, se han detectado dos mutaciones que dan cuenta del 52% de los alelos estudiados, c.98del7ins3 y p.R538C. No parece existir una relación genotipo/fenotipo claro que permita la predicción de la gravedad clínica de la enfermedad⁽⁸⁾.

El diagnóstico de portadores es posible, bien por el análisis de mutaciones o bien por la determinación enzimática en suero, ya que presentan una actividad *BTD* intermedia. También se ha descrito el diagnóstico prenatal mediante la cuantificación de la actividad *BTD* en amniocitos cultivados y el análisis de mutaciones en una familia previamente genotipada.

Tratamiento y evolución

El tratamiento con 5-10 mg/día de biotina parece ser suficiente para prevenir o resolver las alteraciones bioquímicas y clínicas de los pacientes. En algún caso aislado se han necesitado dosis mayores para curar graves lesiones de la piel. La respuesta

adecuada al tratamiento es generalizada independientemente de la gravedad de la sintomatología. Los síntomas auditivos y oculares pueden no ser reversibles.

Diagnóstico diferencial de los defectos del ciclo de la biotina

En el diagnóstico diferencial deben considerarse los defectos aislados de cada una de las carboxilasas, la deficiencia secundaria a tratamientos prolongados con valproato o la esterilización intestinal mantenida o la ingesta masiva de claras de huevo crudas.

Tanto en la deficiencia de HLCS como de BTB, los pacientes pueden presentar síntomas inespecíficos como vómitos, hipotonía, convulsiones, etc., que, en combinación con la cetoacidosis metabólica, la acidosis láctica y la hiperamoniemia, orientan hacia un error congénito del metabolismo por intoxicación del grupo de las acidemias orgánicas. Otros síntomas más específicos de una deficiencia de biotina son la alopecia, la dermatitis y las infecciones por *Cándida*. La rápida respuesta clínica y bioquímica a dosis farmacológicas de la biotina, con desaparición prácticamente total de los metabolitos alterados en sangre y orina, ayudan al diagnóstico diferencial con los defectos aislados de carboxilasas, sobre todo con la deficiencia de la MCC, ya que el ácido 3-hidroxiisovalérico es el metabolito mayoritario en estos defectos.

Usualmente, los niveles de biotina en sangre y orina son normales en los pacientes con deficiencia de HLCS y bajos en los pacientes con deficiencia de BTB, sin embargo, en ambos tipos de deficiencia las actividades carboxilasas mitocondriales determinadas en linfocitos de sangre periférica se encuentran muy disminuidas, recuperándose a niveles control a los pocos días del tratamiento con biotina. Por otro lado, dichas actividades carboxilasas determinadas en fibroblastos de piel crecidos con la biotina que aporta el medio de cultivo estándar, MEM suplementado con 10% de suero fetal bovino, son normales en los pacientes con deficiencia de BTB y están disminuidas en los que tienen deficiencia de HLCS.

Una forma rápida de distinguir entre ambos tipos de defectos es determinar la actividad BTB en suero y/o confirmar la presencia de mutaciones en los genes correspondientes (HLCS y BTB).

La enzima BTB es una glicoproteína de origen hepático y se ha demostrado que es también un biomarcador muy sensible de disfunción hepática, encontrándose valores significativamente disminuidos en pacientes con enfermedad hepática crónica. Por el contrario, se ha descrito una actividad biotinidasa muy elevada en pacientes con glucogenosis y síndrome de Fanconi Bickel, proponiéndose también como un biomarcador diagnóstico para este tipo de defectos.

Cribado neonatal

Desde 1984 se ha incorporado la determinación de la actividad biotinidasa en sangre impregnada en papel medida mediante fluorimetría o colorimetría a los programas de detección masiva neonatal en varios países.

Pueden aparecer resultados falsos positivos por un manejo inadecuado de las muestras (por ejemplo, exposición al calor) y falsos negativos cuando el neonato ha recibido transfusiones de sangre o cuando recibe una infusión de catecolaminas durante la extracción de sangre. En el caso de la deficiencia de HLCS, la hipocarnitinemia y elevación de C3 y C5OH permite incluir esta enfermedad en los programas de cribado neonatal ampliados mediante MS/MS.

Es importante que las extracciones de sangre y orina para estudiar un posible trastorno metabólico se hagan antes de comenzar con una suplementación de biotina, de tal forma que la posible significación de una deficiencia en biotina pueda ser evaluada. Por otro lado, los suplementos de biotina deben iniciarse inmediatamente después de la extracción de sangre y orina. El tratamiento es sencillo, ni implica cambios dietéticos y el inicio de suplementación con biotina no interfiere con la lactancia materna o la interacción niño-padres. La dosis recomendada es comenzar con 10 mg/día y evaluar según respuesta y actividad enzimática.

Bibliografía

1. Bonjour JP. Biotin. En: Machlin LJ, editor. Handbook of Vitamins. Nutritional, biochemical, and Clinical Aspects. New York: Marcel Dekker; 1984. p. 403-35.
2. Wolf B, Heard GS. Disorders of biotin metabolism. En: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, editores. The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease. 6th ed. New York: McGraw-Hill, Inc; 1989. p. 2083-103.

3. Nyhan WL. Inborn errors of biotin metabolism. Arch Dermatol. 1987; 123(12): 1696-8.
4. Suormala T, Fowler B, Jakobs C, Duran M, Lehnert W, Raab K, et al. Late-onset holocarboxylase synthetase-deficiency: pre- and post-natal diagnosis and evaluation of effectiveness of antenatal biotin therapy. Eur J Pediatr. 1998; 157: 570-5.
5. Velázquez-Arellano A, Hernández-Esquivel Mde L, Sánchez RM, Ortega-Cuellar D, Rodríguez-Fuentes N, Cano S, et al. Functional and metabolic implications of biotin deficiency for the rat heart. Mol Genet Metab. 2008; 95: 213-9.
6. Suormala T, Fowler B, Jakobs C, Duran M, Lehnert W, Raab K, et al. Late-onset holocarboxylase synthetase-deficiency: pre- and post-natal diagnosis and evaluation of effectiveness of antenatal biotin therapy. Eur J Pediatr. 1998; 157: 570-5.
7. Wolf B, Grier RE, Parker WD, Goodman SI, Allen RJ. Deficient biotinidase activity in late-onset multiple carboxylase deficiency. N Engl J Med. 1983; 308: 161.
8. Wolf B, Jensen KP, Barshop TR, Blitzer M, Carlson M, Goudie DR, et al. Biotinidase deficiency: novel mutations and their biochemical and clinical correlates. Hum Mutat. 2005; 25: 413.
9. Pérez-Cerdá C, Merinero B. Alteraciones del metabolismo de la biotina. Alteraciones del metabolismo de la tiamina. En: Sanjuro P, Baldellou A, editores. Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias. Madrid: Ergon; 2014. p. 1081-92.

DEFECTOS DEL METABOLISMO DE LA COBALAMINA (B12) Y EL FOLATO

Cobalamina

Introducción

La cobalamina o vitamina B12 es una vitamina hidrosoluble e importante micronutriente para la función cerebral. Es crucial en la síntesis de DNA y producción de glóbulos rojos. Interviene en el catabolismo de los aminoácidos azufrados. Han sido descritos numerosos defectos en su metabolismo y cursan con alteraciones principalmente neurológicas y hematológicas. Todos ellos se heredan de forma autosómica recesiva, a excepción del déficit de cobalamina X que presenta una herencia ligada al cromosoma X.

La cobalamina, compuesto organometálico, es un micronutriente aportado en la dieta y sufre un proceso complejo para sintetizar las dos formas activas en humanos (metilcobalamina y 5'-adenosilcobalamina). La metilcobalamina (MeCbl) es cofactor de la actividad metionina sintasa, enzima citosólica que cataliza la metilación de homocisteína a metionina, y la 5'-desoxiadenosilcobalamina (AdoCbl), cofactor de la actividad metilmalonil-CoA mutasa, enzima mitocondrial que cataliza la conversión de metilmalonil-CoA a succinil-CoA en el metabolismo de metionina, valina, isoleucina, treonina, ácidos grasos de cadena impar y cadena lateral del colesterol⁽¹⁾. Numerosas proteínas están implicadas en los procesos de absorción intestinal (haptocorrina, factor intrínseco, cubilina, *amniotless*), en el transporte plasmático (transcobalamina II, receptor plasmático de transcobalamina), y en el metabolismo intracelular de cobalaminas (formas CblA-CblJ)^(2,3) (Figura 6).

La cobalamina de la dieta se une a la haptocorrina procedente de las glándulas salivares, protegiéndola del medio ácido del estómago. Esta se degrada en el duodeno por las enzimas pancreáticas donde la cobalamina es liberada y se une al factor FI, glicoproteína sintetizada por las células parietales del estómago. A nivel duodenal tras unirse a la cobalamina, forma el complejo Cbl-FI y atraviesa la membrana de las células epiteliales del íleon a través del complejo receptor CUBAM, del que forman parte las proteínas cubilina y *amniotless*. El CUBAM se encuentra en el íleo distal y facilita la absorción intestinal de FI-cobalamina y la reabsorción proteica renal. Una vez que la cobalamina alcanza el torrente sanguíneo se une a la transcobalamina II que facilita su transporte al interior de la célula, tras ser reconocida por un receptor específico de membrana. El complejo TC-Cbl es endocitado al lisosoma, y la cobalamina es liberada a través de la membrana lisosomal, proceso en el que están implicadas las proteínas LMBD1 y ABCD4. Una vez en el citosol, la cobalamina se une a la proteína MMACHC pasando de Cob(III)alamina a Cob(II)alamina proceso en el que también está implicada la proteína MMADHC. En el citosol la Cob(II)alamina se reduce a Cob(I)alamina para formar MeCbl, reacción catalizada por la metionina sintasa reductasa, y después transfiere el grupo metilo de la MeCbl a la homocisteína para remetilarse a metionina mediante la metionina sintasa. En la mitocondria se encuen-

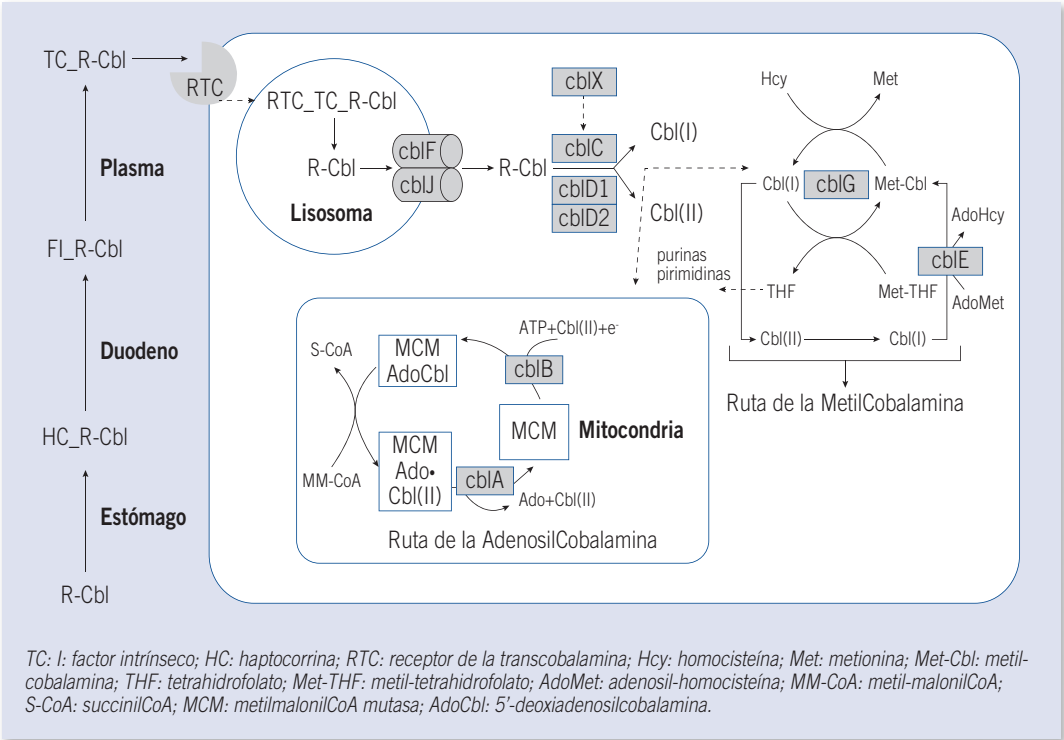


FIGURA 6. Ruta metabólica de la cobalamina. Los grupos de complementación están representados en rectángulos de fondo gris posicionados en el punto del bloqueo metabólico. En el lisosoma la cobalamina es liberada de la transcobalamina (TC). En el citosol los grupos R son eliminados por la cbI de la cobalamina, la cual es redirigida por las proteínas cbD (D1 y D2) a las rutas de la metilcobalamina, en el citosol, o de la adenosilcobalamina en la mitocondria.

tran tres proteínas esenciales para la isomerización de metilmalonil-CoA a succinil-CoA: la cobalamina adenosiltransferasa (ATR), la proteína MMAA, proteína G asociada a la metilmalonil-CoA mutasa que actúa como regulador de la unión y liberación del cofactor a la enzima, y la metilmalonil-CoA mutasa.

Bases de la enfermedad

Múltiples son las causas que provocan déficit de vitamina B12, desde el fallo de alguno de los pasos del complejo proceso de asimilación que sufren las cobalaminas hasta su utilización a nivel celular (Tabla 4).

Manifestaciones o formas clínicas⁽⁴⁾

Se manifiestan con retraso madurativo, irritación, problemas nutricionales, desórdenes neurológicos y alteraciones hematológicas. Son un grupo de defectos causados por una malabsorción here-

ditaria de cobalamina, defecto en el transporte o en el metabolismo intracelular de la cobalamina cuyos síntomas clínicos se resumen en la Tabla 5.

Malabsorción hereditaria de cobalamina

Los pocos casos descritos con déficit de haptocorrina no presentaban alteraciones clínicas.

El IGS es un desorden de prevalencia mundial desconocida, pero frecuente en Noruega y Finlandia, donde se estima una prevalencia de 1:200.000. Los síntomas pueden aparecer a los pocos meses de vida e incluso hasta los 15 años y son inespecíficos, tales como, fallo en el crecimiento, fatiga y síntomas neurológicos.

El déficit hereditario de factor intrínseco o anemia perniciosa congénita es una patología que suele presentar secreción gástrica y citología de la mucosa normal. Puede debutar entre el primer y quinto año de vida, pero existen pacientes que no se han

TABLA 4. Causas del déficit de cobalaminas.

Insuficiencia dietética	<ul style="list-style-type: none"> • Vegetarianos estrictos • Lactantes de madres vegetarianas 	
Desórdenes en la absorción de cobalamina	<ul style="list-style-type: none"> • Déficit haptocorrina • Déficit hereditario de FI o anemia perniciosa congénita • Síndrome de Imerslund-Gräsbeck • Desórdenes infiltrativos del estómago • Gastrectomías • Defectos luminales • Sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado • Parasitosis • Síndrome de Zollinger-Ellison • Insuficiencia pancreática • Enfermedad o resección ileal • Malabsorción inducida por drogas (antagonistas receptor H2, inhibidores bomba de protones, biaguanidas, neomicina, inhibidores de metionina sintasa (óxido nítrico), alcohol) 	
Desórdenes del transporte de cobalamina	<ul style="list-style-type: none"> • Déficit congénito de transcobalamina II • Déficit de receptor de transcobalamina 	
Desórdenes del metabolismo intracelular de cobalamina	Lisosoma	<ul style="list-style-type: none"> • Déficit cblJ • Déficit cblF
	Citosol	<ul style="list-style-type: none"> • Déficit cblC • Déficit cblD • Déficit cblD-variante 1 • Déficit cblG • Déficit cblE • Déficit cblD-variante 2
	Mitocondria	<ul style="list-style-type: none"> • Déficit cblB • Déficit cblA • Déficit metilmalonil-CoA Mutasa (MCM)
Deficiencia transcripción enzimas implicadas metabolismo cobalamina	Déficit cblX	

identificado hasta la tercera década. Se manifiesta con retraso en el crecimiento, anorexia, vómitos, alternancia de estreñimiento y diarrea e irritabilidad. También puede observarse hepatoesplenomegalia, estomatitis o glositis atrófica. Los síntomas neurológicos incluyen ataxia, parestesias, hiporreflexia, signo de Babinski, clonus e incluso coma.

Defecto en el transporte de cobalamina o déficit de transcobalamina II

Los síntomas son inespecíficos y suelen remitir excepto cuando el diagnóstico se realiza muy tardíamente y los signos neurológicos son permanentes. En lactantes de uno o dos meses suele presentarse con debilidad, vómitos, fallo de medro, diarrea e infecciones debido a una deficiencia inmune (hipo-

gamaglobulinemia). Existe anemia megaloblástica que puede ir acompañada de pancitopenia o hipoplasia de la serie roja.

Desórdenes del metabolismo intracelular de la cobalamina

Los defectos descritos en los diferentes pasos enzimáticos de la vía se han identificado mediante estudios de complementación genética nombrándose como formas CblA->CblJ⁽⁶⁾. El defecto más grave es la deficiencia de metilmalonil-CoA mutasa (MCM; MIM 251000), que se presenta en el periodo neonatal con episodios de acidosis metabólica, hiperamonemia, cetonuria y una alta morbimortalidad. Se distinguen dos grupos mut⁻ y mut⁰, en función de la existencia de actividad residual de la enzima o su

TABLA 5. Síntomas clínicos de los defectos en la absorción, transporte y metabolismo intracelular de cobalamina.

Localización	Defecto	MIM	Gen/localización cromosómica	Síntomas clínicos	
Absorción de Cbl	Haptocorrina	193090	TCN1 11q11-q12	No	
	Factor intrínseco	261000	GIF 11q12.1	Retraso desarrollo, anemia megaloblástica	
	Cubilina	261100	CUBN 10p13	Retraso desarrollo, anemia megaloblástica	
	Amnionless	261100	AMN 14q32.32	Retraso desarrollo, anemia megaloblástica	
Transporte de Cbl	Transcobalamina II	275350	TCN2 22q11.2-qter	Pancitopenia, retraso desarrollo y neurológico, inmunodeficiencia	
	Receptor de transcobalamina	606475	CD320 19q13.2	Detección cribado neonatal	
	Lisosoma	CblF	277380	LMBRD1 6q13	Retraso desarrollo, anemia megaloblástica
	Lisosoma	CblJ	614857	ABCD4 14q24	Retraso desarrollo ± anemia megaloblástica
	Citosol	CblC	277400	MMACHC 1p32.2	Retraso desarrollo, anemia megaloblástica
	Citosol	CblD	277410	MMADHC 2q22.11-23.3	Retraso desarrollo, anemia megaloblástica
	Citosol	CblD-variante 1	277410	MMADH 2q22.11-23.3	Retraso desarrollo, anemia megaloblástica
	Citosol	CblG	250940	MTR 1q43	Retraso desarrollo, anemia megaloblástica
	Citosol	CblE	236270	MTRR 5p15.2-p15.3	Retraso desarrollo, anemia megaloblástica
	Citosol	CblD-variante 2	277410	MMADHC 2q22.11-23.3	Distrés respiratorio, convulsiones
	Mitocondria	CblB	251110	MMAB 12q24	Acidosis metabólica, retraso del desarrollo
	Mitocondria	CblA	251100	MMAA 4q31.1-2	Acidosis metabólica, retraso del desarrollo
	Mitocondria	Metilmalonil-CoA mutasa (MCM)	251000	MUT 6p12.3	Acidosis metabólica, letargia, vómitos, retraso del desarrollo
Deficiencia transcripción de enzimas implicadas en metab Cbl	CblX	309541	HCFC1 Xq28	Epilepsia intratable, grave retraso cognitivo y del desarrollo	

total ausencia, lo cual permite clasificar clínicamente a los pacientes. Los mut⁰ presentan una clínica más grave con complicaciones neurológicas que los mut.

Los pacientes con alteración en la síntesis de adenosilcobalamina pertenecen a las formas CblA (MIM 251100) y CblB (MIM 251110). Clínicamente

son similares, presentan fallo de crecimiento, letargia, deshidratación, distrés respiratorio, hipotonía y encefalopatía coincidiendo con procesos catabólicos. Los pacientes CblB debutan más tempranamente, con peor pronóstico, no suelen responder a la administración de vitamina B12 y la clínica es más grave con complicaciones metabólicas y un profundo deterioro neurológico.

Los pacientes con alteración en la síntesis de adenosilcobalamina (AdoCbl) y metilcobalamina (MeCbl), presentan síntomas clínicamente muy graves y muestran alteraciones metabólicas (acidemia metilmalónica y homocistinuria) causadas por la actividad disminuida de ambas enzimas dependientes de estos cofactores, metilmalonil-CoA mutasa y metionina sintasa, respectivamente. Se han descrito cuatro grupos diferentes bioquímica y genéticamente, designados CblC, CblD, CblF y CblJ. El grupo CblC por su mayor frecuencia constituye el mayor grupo de pacientes.

Déficit de CblC (MIM 277400)⁶⁾: en la mayoría de los casos aparecen síntomas en los primeros meses de vida, fallo de medro, anorexia o letargia, aunque puede acompañarse de hipotonía, convulsiones con alteraciones en el EEG, atrofia cerebral, dilatación de ventrículos, anomalías en la sustancia blanca y en formas subagudas también en médula espinal. Es frecuente la existencia de retraso psicomotor moderado-severo y aproximadamente un tercio de los pacientes de detección precoz fallecen a pesar del tratamiento. Es frecuente encontrar patología multisistémica, incluyendo fallo renal, disfunción hepática, cardiomiopatía, neumonía intersticial y síndrome hemolítico urémico (que a veces puede ser un signo revelador). Un pequeño número de pacientes presentan formas tardías durante la infancia, adolescencia o edad adulta. Puede aparecer ataxia, retraso psicomotor, demencia o psicosis. Independientemente de la edad las manifestaciones neurológicas son importantes. Algunos pacientes presentan una retinopatía pigmentaria en sal y pimienta con degeneración perimacular, así como, otros cambios oftalmológicos.

Déficit de CblD (MIM 277410): existe gran variabilidad celular fenotípica de CblD, unos pacientes tienen descenso de la síntesis de AdoCbl (CblD-variante 2), otros descensos de la síntesis MeCbl (CblD-variante 1) e incluso descenso de la síntesis de ambas coenzimas (CblD). La sintomatología clínica es similar a la forma CblC.

Déficit de CblF (MIM 277380): generalmente debutan en el primer año de vida. La clínica es muy variable, siendo las manifestaciones más frecuentes retraso en el crecimiento intrauterino, fallo de medro, anorexia y estomatitis de repetición.

Déficit de CblJ (MIM 614857): escasos casos descritos, con rasgos dismórficos como hipertelorismo, micrognatia, mamilas separadas, tórax acampanado, costillas horizontales y extremidades cortas, entre otras. Así mismo, se apreciaron malformaciones cardíacas, hipotonía, letargia, distrés respiratorio, rechazo de las tomas, fallo de medro y retraso en el desarrollo.

Defecto en la transcripción de enzimas implicadas en el metabolismo de cobalaminas (HCFC1; MIM 300019)⁷⁾

Se ha descrito recientemente en varones con grave afectación neurológica, como epilepsia intratable, retraso cognitivo y mutaciones en el gen *HCFC1*. La proteína HCFC1 está implicada en la regulación transcripcional de enzimas implicadas en el metabolismo de cobalaminas, entre ellas la MMACHC. Es el único defecto del metabolismo de la cobalamina que se hereda ligado al cromosoma X, y por ello se ha denominado CblX.

Diagnóstico

El diagnóstico diferencial de estos trastornos es fundamental para un abordaje óptimo y pronóstico de los mismos. Los niveles plasmáticos de cobalamina suelen estar disminuidos en los defectos de absorción y transporte, y se encuentran dentro de la normalidad en los defectos en el metabolismo intracelular de cobalaminas. Las concentraciones de los marcadores diagnósticos (ácido metilmalónico y homocisteína) en los fluidos fisiológicos orientan hacia los diferentes defectos, ya que los defectos en el metabolismo intracelular de cobalaminas suelen presentar niveles más aumentados que los defectos en la absorción y transporte de cobalamina. El diagnóstico de confirmación se obtendrá tras hallar mutaciones en los genes descritos en la *Tabla 6*.

Tratamiento

El tratamiento inicial en los defectos de malabsorción y transporte de cobalamina consiste en inyecciones intramusculares diarias de hidroxocobalamina (1 mg) durante diez días para replecionar

TABLA 6. Diagnóstico de los defectos en la absorción, transporte y metabolismo intracelular de cobalamina.

Localización	Gen/localización cromosómica	Defecto	B12 pl	Otras alteraciones bioquímicas en fluidos fisiológicos	
Absorción de Cbl	TCN1/11q11-q12	Haptocorrina	↓		
	GIF/11q12.1	Factor intrínseco	↓	↑MMA + Hcys (pl+or)	
	CUBN/10p13	Cubilina	↓	↑MMA + Hcys (pl+or)	
	AMN/14q32.32	Amnionless	↓	↑MMA + Hcys (pl+or)	
Transporte de Cbl	TCN2/22q11.2-qter	Transcobalamina II	↓N	↑MMA + Hcys (pl+or)	
	CD320/19q13.2	R transcobalamina	N	↑MMA + Hcys (pl+or)	
	Lisosoma	LMBRD1/6q13	CblF	N	↑MMA + Hcys (pl+or)
	Lisosoma	ABCD4/14q24	CblJ	N	↑MMA + Hcys (pl+or)
	Citosol	MMACHC/1p32.2	CblC	N	↑MMA + Hcys (pl+or)
	Citosol	MMADHC/2q22.11-23.3	CblD	N	↑MMA + Hcys (pl+or)
	Citosol	MMADH/2q22.11-23.3	CblD-variante 1	N	↑Hcys (pl+or)
	Citosol	MTR/1q43	CblG	N	↑Hcys (pl+or); ↓Met (pl, or)
	Citosol	MTRR/5p15.2-p15.3	CblE	N	↑Hcys (pl+or); ↓Met (pl, or)
	Citosol	MMADHC/2q22.11-23.3	CblD-variante 2	N	↑MMA (pl+or)
	Mitocondria	MMAB/12q24	CblB	N	↑MMA (pl, or)
	Mitocondria	MMAA/4q31.1-2	CblA	N	↑MMA (pl, or)
	Mitocondria	MUT/6p12.3	Metilmalonil-CoA mutasa	N	↑MMA (pl, or)
Deficiencia transcripción enzimas implicadas metab Cbl	HCFC1/Xq28	CblX		↑MMA (pl, or); ± ↑Hcys (pl)	

*pl: plasma; or: orina; MMA: ácido metilmalónico; Hcys: homocisteína; Met: metionina; R: receptor.

los depósitos corporales y para que se normalicen los valores bioquímicos y hematológicos. Posteriormente suele ser quincenal o mensual (1 mg) para mantener los niveles.

Numerosos estudios han demostrado que altas dosis orales de vitamina B12 (1-2 mg/día) durante un periodo de 90-120 días elevan los niveles séricos de vitamina B12 hasta concentraciones similares a las alcanzadas tras la administración intramuscular.

IGS: el tratamiento con hidroxicobalamina corrige la anemia y hallazgos neurológicos, pero no la proteinuria, que es mantenida en el tiempo y no se acompaña de deterioro de función renal.

TCN II: el tratamiento específico consiste en la administración masiva oral o parenteral de hidroxico-balamina (0,5-1 mg/día inicialmente y des-

pues dos veces a la semana). Como coadyuvante se puede administrar ácido fólico o folínico (5-10 mg/día) para corregir la anemia megaloblástica, pero no deben administrarse como única terapia por peligro de deterioro neurológico.

Mientras que las deficiencias exógenas de cobalamina responden drásticamente a cantidades fisiológicas de cobalamina, tanto los defectos en el transporte como los defectos intracelulares de cobalaminas (CblA-D, CblF y CblJ) requieren la administración de grandes cantidades de hidroxicobalamina intramuscular. Este tratamiento ha permitido disminuir considerablemente los niveles de ácido metilmalónico en orina y de homocisteína en plasma. El tratamiento de los defectos intracelulares de cobalamina según sea el defecto genético requiere restric-

TABLA 7. Causas del déficit de folato.

Aporte insuficiente	<ul style="list-style-type: none"> • Dieta pobre en frutas, verduras y leche frecuente en, dementes, adictos a drogas... • Alcoholismo
Aumento de las demandadas	<ul style="list-style-type: none"> • Anemias hemolíticas • Embarazo, infancia y adolescencia • Hemodiálisis
Malabsorción de ácido fólico	<ul style="list-style-type: none"> • Celiaquía • Enfermedades intestino delgado • Malabsorción hereditaria de folato
Fármacos	<ul style="list-style-type: none"> • Anticonvulsivantes (difenilhidantoina, fenobarbital, primidona) • Contraceptivos orales • Sulfasalazina • Metotrexato • Trimetoprima • Triamtereno
Otras causas	<ul style="list-style-type: none"> • Déficit de anticuerpos antireceptor α de folato • Enfermedad de Kearns-Sayre • Deficiencia de descarboxilasa de aminoácidos aromáticos • Deficiencia en la biosíntesis de serina • Deficiencia de dihidropteridina reductasa
Desórdenes en el transporte y metabolismo intracelular del folato	<ul style="list-style-type: none"> • Deficiencia de Receptor α de folato (FRα) • Deficiencia de Metilén tetrahydrofolato reductasa • Deficiencia de Dihydrofolato reductasa • Deficiencia de Metilén tetrahydrofolato deshidrogenasa trifuncional • Deficiencia de Glutamato formiminotransferasa • Deficiencia de Metionina sintasa (cblG) • Deficiencia de metionina sintasa reductasa (cblE)

de metilación. Los derivados biológicamente activos son los 5,6,7,8-tetrahydrofolatos (THF), siendo el 5-metil-THF la forma predominante en plasma, y el 5-formil-THF, el ácido folínico, utilizado terapéuticamente dada su estabilidad química. Su déficit causa anemia megaloblástica y graves alteraciones neurológicas.

El folato procedente mayoritariamente de frutas y verduras, se encuentra en forma de poliglutamatos que son hidrolizados a monoglutamatos en la membrana en cepillo intestinal. Existen tres sistemas de transporte a través de membrana de los monoglutamatos de folato: las proteínas receptoras de folato (FR α y FR β), el transportador de folato reducido (RFC) codificado por el gen *SLC19A1*, y el transportador de folato acoplado a protones (PCFT) codificado por el gen *SLC46A1*. La absorción de

folato desde el intestino depende del PCFT, y el transporte de folato a través de la barrera hemoencefálica requiere PCFT y FR α , mientras que la absorción celular depende de RFC y de los receptores de folatos⁽⁸⁾. La interconversión de los derivados THF está catalizada por enzimas que se encuentran en el citosol y en la mitocondria (*Figura 7*).

Bases de la enfermedad

La base principal radica en la deficiencia de enzimas implicadas en el transporte y metabolismo del folato descritas anteriormente, aunque también existen otras causas secundarias (*Tabla 7*).

Manifestaciones o formas clínicas

Son defectos poco frecuentes que cursan con grave afectación neurológica. Algunos presentan

TABLA 8. Síntomas clínicos y causas secundarias de los defectos en el transporte y metabolismo del folato.

Defecto	MIM	Síntomas clínicos
Con deficiencia de folato cerebral		
Malabsorción hereditaria de folato (PCFT)	229050	Anemia megaloblástica, pancitopenia, inmunodeficiencia, alteración neurológica
Receptor α de folato (FR α)	136430	Hipomielinización, RPM, convulsiones
Metilén tetrahidrofolato reductasa	236250	Retraso desarrollo, alteraciones motoras, convulsiones
Dihidrofolato reductasa	613839	Anemia megaloblástica, pancitopenia, alteraciones neurológicas
Metilén tetrahidrofolato deshidrogenasa trifuncional	----	Anemia megaloblástica, pancitopenia, inmunodeficiencia, afectación neurológica
Sin deficiencia de folato cerebral		
Glutamato formiminotransferasa	229100	Retraso desarrollo, convulsiones, \pm anemia megaloblástica
Deficiencia de metionina sintasa (cblG)	250940	Retraso desarrollo, anemia megaloblástica
Deficiencia de metionina sintasa reductasa (cblE)	236270	Retraso desarrollo, anemia megaloblástica
Deficiencia secundaria de folato		
Deficiencia nutricional folato		Anemia megaloblástica, pancitopenia
Anticuerpos antireceptor α de folato		
Enfermedad Kearns-Sayre	530000	Alteraciones neurodegenerativas multisistémicas
Deficiencia descarboxilasa de aminoácidos aromáticos	608643	Distonía, crisis oculogiras, afectación neurológica
Deficiencia en la biosíntesis de serina	601815 610992 614023	Retraso psicomotor, crisis convulsivas
Deficiencia de dihidropterina reductasa	261630	

niveles disminuidos de 5-metiltetrahidrofolato (MTHF) en LCR con niveles normales de folato en plasma, lo que pone de manifiesto la importante función del folato en el sistema nervioso central. Es importante destacar que parte de los síntomas clínicos y las alteraciones bioquímicas pueden revertirse con la administración de ácido fólico, si son identificados de forma temprana⁽⁹⁾. Las manifestaciones clínicas pueden resumirse en la *Tabla 8*.

- **Malabsorción hereditaria del folato o deficiencia de PCFT (MIM 229050).** El defecto en esta proteína está causado por mutaciones en el gen *SLC46A1* y cursa con anemia megaloblástica, pancitopenia, alteraciones neurológicas, infec-

ciones recurrentes e inmunodeficiencia en los primeros meses de vida.

- **Deficiencia en el transporte cerebral de folato o receptor α del folato (FOLR1; MIM 136430).** El defecto en este transportador causado por mutaciones en el gen *FOLR1* cursa con grave regresión, alteraciones del movimiento, epilepsia y leucodistrofia.
- **Deficiencia de metilénTHF reductasa (MTHFR, MIM 236250).** Los pacientes con deficiencia profunda presentan principalmente alteraciones neurológicas. Existe una forma más leve debida a la presencia de polimorfismos, con un 40-50% de actividad residual, el polimorfismo c.677C>T, que cambia una alanina por valina en el domi-

nio catalítico, causando una proteína termolábil. Existe otro polimorfismo c.1298A>C asociado a una actividad MTHFR disminuida del 35%.

- **Deficiencia de dihidrofolato reductasa (DHFR, MIM 613839).** Escasos y recientes pacientes descritos en la literatura. Esta deficiencia demuestra la posible conexión entre el metabolismo cerebral del folato y de las pterinas. Los pacientes presentan anemia megaloblástica, alteraciones neurológicas y deficiencia cerebral de folato.
- **Deficiencia en la proteína trifuncional codificada por el gen MTHFD1.** Los pacientes presentan anemia megaloblástica, síndrome hemolítico urémico atípico e inmunodeficiencia combinada severa⁽¹⁰⁾.
- **Deficiencia de glutamato formiminotransferasa (MIM 229100).** Estos pacientes presentan excreción elevada de formiminoglutamato (FIGLU) en orina. Se han descrito dos fenotipos clínicos: uno grave con fallo de medro, retraso mental, anemia megaloblástica y niveles eleva-

dos de folato en plasma, y otro leve con retraso psicomotor leve sin alteraciones hematológicas y niveles normales de folato en plasma.

- **Deficiencia de metionina sintasa o forma CblG (MIM 250940) y la deficiencia de metionina sintasa reductasa o forma CblE (MIM236270).** Los pacientes presentan alteraciones neurológicas, anemia megaloblástica, y responden bioquímicamente a la administración de hidroxocobalamina y betaína con respuesta clínica variable.

Diagnóstico

Los niveles de 5-MTHF en LCR junto con los de folato en plasma y el aumento o disminución de otros marcadores (homocisteína, metionina, ácido metilmalónico, FIGLU, neurotransmisores, etc.) en fluidos fisiológicos pueden orientar a los diferentes defectos en el transporte y metabolismo de folato u otras causas de deficiencia cerebral. El diagnóstico de confirmación se realiza mediante la identificación de mutaciones en los genes implicados (*Tabla 9*).

TABLA 9. Alteraciones bioquímicas y causas secundarias de los defectos en el transporte y metabolismo del folato.

Defecto	Gen/localización cromosómica	5-MTHF LCR	Folato total plasma	Otras alteraciones bioquímicas en fluidos fisiológicos*
Con deficiencia de folato cerebral				
Malabsorción hereditaria de folato (PCFT)	SLC46A1 17q11.1	↓↓	↓↓	
Receptor α de folato (FRα)	FOLR1 11q13.3-14.1	↓↓	N	↓BH4 (LCR)
Metilén tetrahidrofolato reductasa	MTHFR 1p36.3	↓↓	N	↑Hcys; ↓Met (pl)
L Dihidrofolato reductasa	DHFR 5q14.1	↓↓	N	Hcys:N; MMA:N (pl) ↓BH4 (LCR)
Metilén tetrahidrofolato deshidrogenasa trifuncional	MTHFD1 14q24	¿	N	↑Hcys; ↑MMA (pl)
Sin deficiencia de folato cerebral				
Glutamato formiminotransferasa	FTCD 21q22.3		↑ o N	↑FIGLU (or)
Deficiencia de metionina sintasa (cblG)	MTR 1q43	N		↑Hcys; ↓Met (pl)
Deficiencia de metionina sintasa reductasa (cblE)	MTRR 5p15.2-15.3	N		↑Hcys; ↓Met (pl) .../...

TABLA 9. (Continuación) Alteraciones bioquímicas y causas secundarias de los defectos en el transporte y metabolismo del folato.

Defecto	Gen/localización cromosómica	5-MTHF LCR	Folato total plasma	Otras alteraciones bioquímicas en fluidos fisiológicos*
Deficiencia secundaria de folato				
Deficiencia nutricional folato		↓	↓↓	
Anticuerpos antirreceptor α de folato		↓↓	Normal	
Enfermedad Kearns-Sayre		↓↓	Normal	↑HVA (LCR)
Deficiencia descarboxilasa de aminoácidos aromáticos	DDC 7p12.1	↓		↓HVA, 5HIAA; ↑TOMD (LCR) ↑Hcys (pl) Ác. vaniláctico (or)
Deficiencia en la biosíntesis de serina	PHGDH PSAT1 PSP	↓↓		↓↓ Ser (pl, LCR, or)
Deficiencia de dihidropterina reductasa	QDPR 4p15.32	↓		↑Fen (pl) ↓HVA, 5HIAA (LCR) ↑Biopterina (or)

*LCR: líquido cefalorraquídeo; pl: plasma; or: orina; BH4: tetrabiopterina; Hcys: homocisteína; Met: metionina; MMA: ácido metilmalónico; FIGLU: ácido formiminoglutámico.

Tratamiento

Los pacientes con estos déficits suelen responder tanto clínica, bioquímica como radiológicamente a la administración de ácido folínico. Los pacientes con deficiencia de MTHFR son tratados con betaína (hasta 10 g/día en tres dosis) e hidroxocobalamina (1 mg/día) por vía oral e intramuscularmente con ácido folínico (10-30 mg/día). En la malabsorción hereditaria de folato las alteraciones hematológicas y neurológicas se normalizan tras la administración intramuscular de ácido folínico (5-12 mg/día), pero no se consigue una normalización de las concentraciones de 5-MTHF en LCR.

Bibliografía

- Fenton WA, Gravel RA, Rosenblatt DS. Disorders of propionate and methylmalonate metabolism. En: Scriver CR, Beaudet AL, Sly W, Valle D, editores. The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease. New York: McGraw-Hill; 2001. p. 2165-90.
- Watkins D, Rosenblatt DS. Inborn errors of cobalamin absorption and metabolism. Am J Med Genet C Semin Med Genet. 2011; 157(1): 33-44.
- Kim JC, Lee NC, Hwu PV, Chien YH, Fahiminiya S, Majewski J, et al. Late onset of symptoms in an atypical patient with the cblJ inborn error of vitamin B12 metabolism: diagnosis and novel mutation revealed by exome sequencing. Mol Genet Metab. 2012; 107(4): 664-8.
- Briani C, Dalla Torre C, Citton V, Manara R, Pompanin S, Binotto G, et al. Cobalamin Deficiency: Clinical Picture and Radiological Findings. Nutrients. 2013; 5(11): 4521-39.
- Froese DS, Gravel RA. Genetic disorders of vitamin B12 metabolism: eight complementation groups-eight genes. Expert Rev Mol Med. 2010; 12e37: 1-20.
- Carrillo-Carrasco N, Chandler RJ, Venditti CP. Combined methylmalonic acidemia and homocystinuria, cblC type. I. Clinical presentations, diagnosis and management. J Inher Metab Dis. 2012; 35: 91-102.
- Yu HC, Sloan JL, Scharer G, Brebner A, Quintana AM, Achilly NP, et al. An X-linked cobalamin disorder caused by mutations in transcriptional coregulator HCFC1. Am J Hum Genet. 2013; 93(3): 506-14.
- Watkins D, Rosenblatt DS. Update and new concepts in vitamin responsive disorders of folate transport and metabolism. J Inher Metab Dis. 2012; 35(4): 665-70.
- Serrano M, Perez-Dueñas B, Montoya J, Ormazabal A, Artuch R. Genetic causes of cerebral folate deficiency: clinical, biochemical and therapeutic aspects. Drug Discov Today. 2012; 17(23-24): 1299-306.
- Watkins D, Schwartzentruber JA, Ganesh J, Orange JS, Kaplan BS, Nunez LD, et al. Novel inborn error of folate metabolism: Identification by exome capture and sequencing of mutations in the mthfd1 gene in a single proband. J Med Genet. 2011; 48: 590-2.

Protocolo de diagnóstico y tratamiento de los defectos congénitos de glicosilación

Celia Pérez-Cerdá¹, María Luisa Girós², Mercedes Serrano³,
Belén Pérez Dueñas³, María Jesús Ecay¹, Celia Medrano¹,
Laura Gort², Belén Pérez González¹

¹Centro de Diagnóstico de Enfermedades Moleculares. Facultad de Ciencias. Universidad Autónoma de Madrid. IDIPAZ. CIBERER. ²Secció dels Errors Congènits del Metabolisme-IBC. Servei de Bioquímica i Genètica Molecular. Hospital Clínic. CIBERER-U737; IDIBAPS. Barcelona. ³Servicio de Neurología Pediátrica. Hospital Sant Joan de Déu. CIBERER-U703. Barcelona

INTRODUCCIÓN

Los defectos congénitos de glicosilación (CDGs) son un gran grupo de enfermedades genéticas causadas por defectos en la síntesis de los glicanos (cadenas de azúcares u oligosacáridos) y en su unión a glicoconjugados (proteínas y lípidos) ⁽¹⁾. Las cadenas de azúcares se sintetizan y añaden a proteínas y lípidos a través de diferentes rutas de glicosilación en las que se han descrito más de 70 diferentes defectos genéticos en humanos, muchos de ellos se expresan fenotípicamente con afectación multiorgánica y especialmente con implicación del sistema nervioso central ⁽²⁾. La mayoría de estas enfermedades se han caracterizado en los últimos 15 años y las nuevas técnicas diagnósticas que permiten la secuenciación masiva están contribuyendo al descubrimiento de nuevos defectos genéticos implicados en glicosilación.

La glicosilación es el más importante y complejo proceso de modificación co- y post-traduccional en el que se calcula están implicados el 1-2% de los

genes humanos ⁽³⁾. Tiene lugar en tres compartimentos celulares, citosol, retículo endoplasmático (RE) y aparato de Golgi, a través de ocho diferentes rutas, entre ellas las mejor caracterizadas y en las que hay más defectos genéticos conocidos son las rutas de N- y O-glicosilación de proteínas. La N-glicosilación de proteínas implica la síntesis de un oligosacárido precursor unido a una molécula de dolicolfosfato (dol-P), la transferencia en bloque de este oligosacárido al nitrógeno (N) de un residuo asparragina del sitio consenso de glicosilación (asn-X-Ser/thr) de la proteína en el RE, y finalmente el procesamiento del oligosacárido por eliminación y adición de diferentes azúcares para dar lugar a glicanos más complejos y especializados en el RE y Golgi (*Figura 1*, adaptada de ⁽⁴⁾). La O-glicosilación de proteínas es un proceso más diverso que da lugar a estructuras de oligosacáridos muy ramificadas que se clasifican en función de cuál sea el primer azúcar unido al oxígeno (O) del grupo hidroxilo de uno de los residuos serina, o treonina de la proteína. En este caso todo el proceso tiene lugar en el Golgi. Ejemplos de O-glicanos son los O-N-

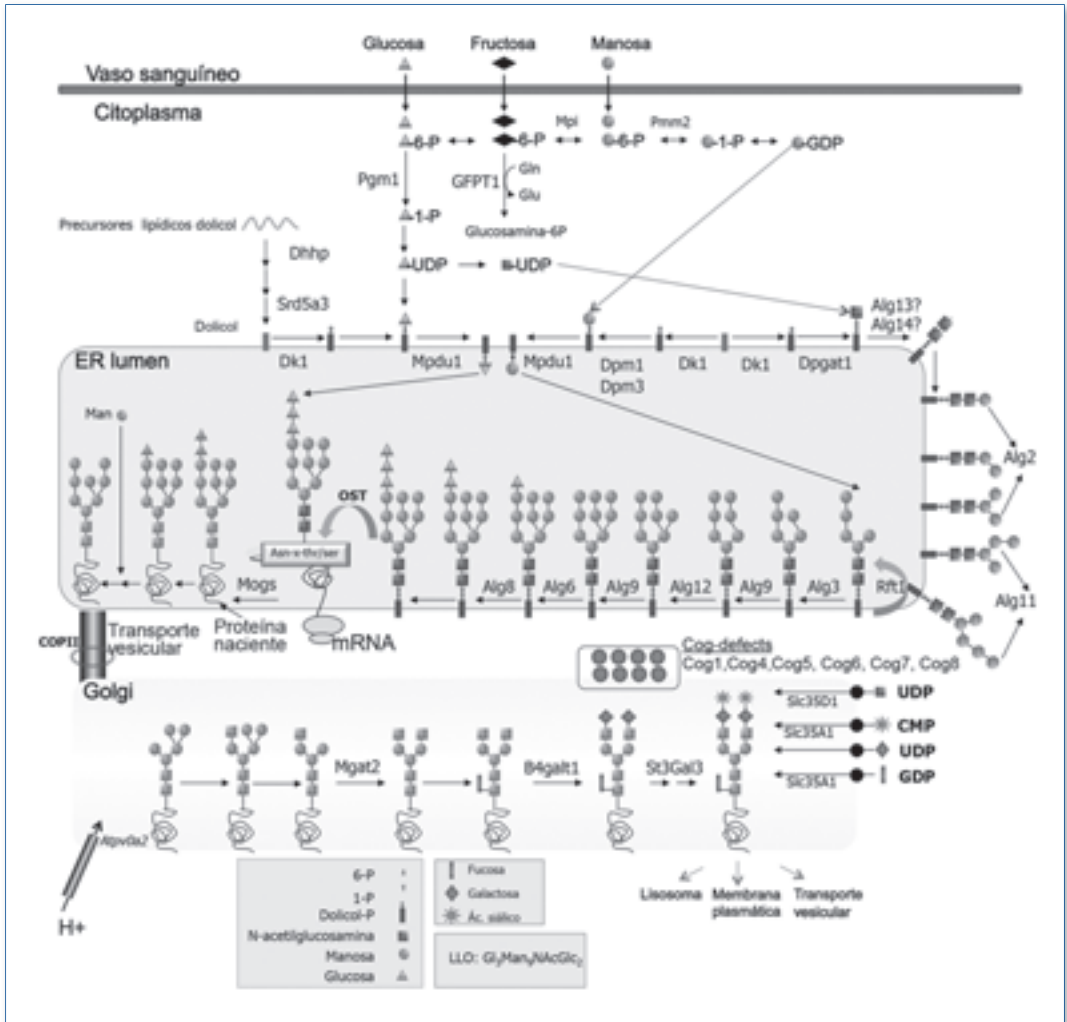


FIGURA 1. Esquema de la biosíntesis de glicoproteínas. Los monosacáridos son activados a nucleótidos-azúcar para transferirse al Dolicol-P hasta la formación del Dol-PP-NAcGlc2Man5, que entra al retículo endoplasmático ayudado por una flipasa y se completa en su forma madura Dol-PP-NAcGlc2Man9Glc3 mediante la adición de Dol-P-Man y Dol-P-Glc. A continuación, este oligosacárido precursor maduro se transfiere a la asparragina de la proteína nascente mediante la oligosacaridiltransferasa. Finalmente, el oligosacárido, una vez transferidos a la proteína nascente, es procesado con la adición y la eliminación de monosacáridos para dar lugar a una gran variedad de estructuras. Se indican las deficiencias enzimáticas que causan los defectos congénitos de glicosilación conocidos.

acetilglucosaminilglicanos (tipo mucina), O-xilosilglicanos (gucosaminoglicanos), O-manosilglicanos y O-fucosilglicanos.

La glicosilación requiere la síntesis del transportador dol-P, de los nucleótido-azúcares y dolicol-P-azúcares como donadores de azúcares en citosol

y RE, respectivamente, y de numerosos enzimas (glicosiltransferasas, glicosidasas, transportadores de azúcares). También está implicado el tráfico vesicular entre RE y Golgi, y otras proteínas de mantenimiento de la estructura del Golgi y su homeostasis iónica.

En 2011, de acuerdo con el tipo de defecto de glicosilación se acordó distinguir cuatro categorías⁽⁵⁾: defectos genéticos: 1) de la N-glicosilación de proteínas; 2) de la O-glicosilación de proteínas; 3) de la glicosilación de lípidos y del anclaje del glicosilfosfatidilinositol (GPI); y 4) que afectan simultáneamente a varias rutas de glicosilación. Por ejemplo, una deficiencia en la biosíntesis de la dol-P-manosa afecta a la síntesis de N-glicoproteínas, de O-manosilproteínas y del GPI. La complejidad de la síntesis de los glicoconjugados y la ubicuidad del proceso explica la gran diversidad fenotípica y dificultad diagnóstica de este grupo de enfermedades.

TIPOS DE DEFECTOS CONGÉNITOS DE N-GLICOSILACIÓN DE PROTEÍNAS

En la *Tabla 1* se enumeran las diferentes enfermedades causadas por un defecto genético en la N-glicosilación de forma aislada o en combinación con alteraciones en la O-glicosilación de proteínas, ordenados según el tipo de metabolismo implicado: defectos en la biosíntesis de: 1) los nucleótido-azúcares; 2) el transportador dol-P; 3) el oligosacárido precursor estándar Glc3Man9NAcGlc2; 4) el complejo oligosacaridiltransferasa (OST); defectos en 5) el procesamiento del oligosacárido o glicano ya unido a la proteína; 6) la síntesis y utilización del dolicol-fosfomanosa (dol-P-manosa) que afecta a varias rutas de glicosilación; 7) los transportadores de azúcares al Golgi; y 8) las diferentes proteínas implicadas en el mantenimiento estructural del aparato de Golgi y transporte vesicular de proteínas e iones. Se utilizará la nomenclatura consensuada en 2008⁽⁶⁾ en la que cada enfermedad se denomina con el nombre del gen afecto seguido de “CDG”, por ejemplo, el CDG1a (nombre tradicional) con la nueva nomenclatura es PMM2-CDG.

DIAGNÓSTICO CLÍNICO

PMM2-CDG (CDG1a). Entre los defectos de la N-glicosilación de proteínas es el que tiene más pacientes descritos en la literatura y seguramente, incluso siendo así, es una enfermedad infradiagnosticada^(7,8). Supone cerca del 80% de los pacientes con trastornos de la N-glicosilación.

El sistema nervioso central (principalmente el cerebelo) y el sistema nervioso periférico están alterados de forma predominante pero, además, hay una implicación multisistémica con afectación de la función hepato-intestinal, coagulación con posibilidad de episodios *stroke-like*, endocrinológica y oftalmológica. Existe una gran variabilidad clínica, habiéndose descrito pacientes con clínica muy severa y fallecimiento en los primeros meses de vida y otros con fenotipos clínicos muy leves.

En el **fenotipo clásico** se encuentran ya en los primeros meses de vida signos como fallo de medro, hipotonía, retraso en la adquisición de los hitos y trastornos en la motilidad ocular junto con otros rasgos característicos como las mamilas invertidas, la presencia de lipodistrofia y una facies peculiar con ojos rasgados y pómulos marcados que se acentúa con la edad. Más adelante se puede hacer más evidente el riesgo de infecciones (siendo ésta una de las primeras causas de mortalidad en los primeros años), la hepatopatía con fenómenos trombóticos o de hemorragia, la enteropatía y trastorno en el ritmo intestinal y otros rasgos de la afectación cerebelosa (ataxia, dismetría, nistagmus ocular...), afectación cognitiva y del sistema nervioso periférico. La epilepsia, en caso de presentarse, no suele ser refractaria. La afectación ocular, además del estrabismo y nistagmus que son muy frecuentes, puede incluir una retinopatía pigmentaria que no suele ser frecuente en la primera década, sino más adelante, aunque hay pacientes descritos desde los 2 años. La afectación endocrinológica puede ser más evidente desde el punto de vista del laboratorio, siendo frecuente una TSH elevada sin significación clínica. Durante la pubertad, predominantemente en mujeres, puede presentarse un hipogonadismo hipergonadotropo⁽⁹⁾.

A continuación se señalan algunas de las características o signos guía que pueden ayudar a orientar al clínico en el proceso diagnóstico de **cualquier tipo de CDG** (*Tabla 1*), que pueden presentarse, en general, con manifestaciones clínicas en todos los órganos y sistemas, siendo la afectación neurológica la que está presente en la mayoría de ellos⁽¹⁰⁾:

1. **Según el tipo de herencia:** ante la sospecha de una enfermedad ligada al cromosoma X, existen varios defectos descritos: ALG13-CDG, MAGT1-CDG, SSR4-CDG y SLC35A2-CDG. El resto de defectos genéticos se manifiestan con una herencia autosómica recesiva.

TABLA 1. Enfermedades que afectan a la glicosilación de proteínas.

Nombre enfermedad / #MIM Localización cromosómica	Proteína (o función)	Nº pacientes descritos / síntomas clínicos	Prueba de laboratorio inicial
Defectos en la biosíntesis de los nucleótido-azúcares			
⁽⁵⁶⁾ PMM2-CDG / #212065 16p13.2	Fosfomanosutasa	>800 / ⁽⁵⁷⁾ Hipoplasia/atrofia y síndrome cerebeloso, hipotonía, retraso psicomotor variable, estrabismo, nistagmus, retinopatía, coagulopatía, episodios <i>stroke-like</i> , neuropatía periférica	Perfil Tf tipo 1 en suero
⁽⁵⁸⁾ MPL-CDG / #602579 15q24.1	Fosfomanoisomerasa	>25 / Hipoglucemia, hiperinsulinismo, vómitos y enteropatía pierde proteínas, fibrosis hepática y coagulopatía	Perfil Tf tipo 1 en suero
⁽⁵⁹⁾ PGM1-CDG / #614921 1p31.3	Fosfoglucomutasa 1	>12 ⁽⁶⁰⁾ Miopatía, retraso crecimiento, secuencia Pierre-Robin, cardiomiopatía dilatada, hepatopatía	Perfil de Tf tipo 2 en suero
⁽⁶¹⁾ PGM3-CDG / #615816 6q141-q14.2	Fosfoglucomutasa 3	>20 / Inmunodeficiencia, fallo de medro y retraso de crecimiento, retraso mental, displasia esquelética	No reportado perfil Tf en suero HiperIgE
⁽⁶²⁾ GNE-CDG / #600737; #605820; #269921 9p13.3	UDP-NAcetilglucosamina epimerasa/hacetilmanosamina kinasa	>200 / Miopatía hereditaria por cuerpos de inclusión. Síndrome de Nonaka	No reportado perfil Tf en suero Sialuria
⁽⁶³⁾ GFTT1-CDG / #610542 2p13.3	Glutamina:fructosa-6-fosfato amidotransferasa	>40 / Síndrome miasténico congénito	Perfil Tf tipo 1 en suero
⁽⁶⁴⁾ GMPPA-CDG / #615510 2q35	GDP-manosa pirofosforilasa, subunidad A	13 / Retraso mental, insuficiencia adrenal, síntomas autonómicos, alacrima y achalasia	Perfil Tf no reportado en suero
⁽⁶⁵⁾ GMPPB-CDG / #615350 3p21.31	GDP-manosa pirofosforilasa subunidad B	>8 / Debilidad o distrofia muscular, retraso mental variable, microcefalia, epilepsia, cataratas, hipoplasia pontocerebelosa	Perfil Tf no reportado en suero
Defectos en la biosíntesis del transportador Dolicol-P			
⁽⁶⁶⁾ DHDDS-CDG / #613861 1p36.11	Dehidrodolicol di-P sintasa	>20 / Retinitis pigmentosa autosómica recesiva en judíos ashkenazis	Perfil Tf normal en suero. Aumento Dolicol-18 (D18) en plasma y orina
⁽⁶⁷⁾ SRD5A3-CDG / #612379 4q12	Esteroido 5alfa-reductasa tipo 3	1 > 10 / Retraso psicomotor, hipoplasia vermis cerebeloso, malformaciones oculares con hipoplasia del nervio óptico, cataratas, coloboma, ictiosis, coagulopatía y hepatopatía	Perfil Tf tipo 1 en suero. Aumento de poliprenoles en suero
⁽⁶⁸⁾ DOLK-CDG / #610768 9q34.11	Dolicol kinasa	15 / Hipotonía muscular, cardiomiopatía dilatada, infecciones, hiperqueratosis, microcefalia progresiva, síndrome de West	Perfil Tf tipo 1 en suero
⁽⁶⁹⁾ NUS1-CDG / *610463 6q22.1	NogoB-receptor	1 / Escoliosis, epilepsia severa, hipotonía muscular, microcefalia, alteraciones visuales retraso mental	Perfil Tf no reportado en suero. Aumento Dolicol-18 (D18) en plasma

TABLA 1. Enfermedades que afectan a la glicosilación de proteínas.

Nombre enfermedad / #MIM Localización cromosómica	Proteína (o función)	Nº pacientes descritos / síntomas clínicos	Prueba de laboratorio inicial
Defectos en la biosíntesis del oligosacárido estándar: Glc3Man9NacGlc2			
(70)DPAGT1-CDG / #608093 11q23.3	GlcNAc transferasa 1 (GPT)	>15 / (71)Retraso psicomotor severo, hipotonía, epilepsia refractaria, microcefalia, hipokinesia fetal y artrogriposis, dismorfias. Síndrome miasteniforme	Perfil Tf tipo 1 en suero
(72)RFT1-CDG / #612015 3p21.1	Filipasa	6 / Retraso mental, hipotonía, microcefalia, epilepsia refractaria, sordera neurosensorial, problemas visuales, dismorfias, trombosis venosa	Perfil Tf tipo 1 en suero
(73)ALG1-CDG / #608540 16p13.3	Manosiltransferasa 1	14 / Retraso mental, hipotonía, epilepsia precoz, enteropatía, ascitis, hydrops fetal no-inmune, severa afectación multiorgánica (renal, coagulación, cardiomiopatía...), inmunodeficiencia	Perfil Tf tipo 1 en suero
(74)ALG2-CDG / #607906 9q22.33	Manosiltransferasa 2	1 / Retraso psicomotor, síndrome miasteniforme congénito, epilepsia (espasmos infantiles), coagulopatía, coloboma del iris y cataratas	Perfil Tf tipo 1 en suero
(38)ALG3-CDG / #601110 3q27.1	Manosiltransferasa 6	11 / Retraso psicomotor severo, epilepsia, alteración de la visión, microcefalia, osteopenia	Perfil Tf tipo 1 en suero
(75)ALG6-CDG / #603147 1p31.3	Glucosiltransferasa 1	>40 / Retraso psicomotor, ataxia, estrabismo, epilepsia, hipotonía muscular, cardiomiopatía, alteraciones endocrinológica	Perfil Tf tipo 1 en suero
(76)ALG8-CDG / #6081104 11q14.1	Glucosiltransferasa 2	9 / Retraso mental variable, hipotonía, hipoplasia cerebelosa, epilepsia, ataxia, rasgos dismórficos, alteración de la coagulación, derrame pericárdico, piel arrugada, hepatopatía, enteropatía	Perfil Tf tipo 1 en suero
(77)ALG9-CDG / #608776 11q23.1	Manosiltransferasa 7	3 / Retraso psicomotor, hipotonía, microcefalia, estrabismo, epilepsia, hepatomegalia, derrame pericárdico, quistes renales, fallo de medro	Perfil Tf tipo 1 en suero
(78)ALG11-CDG / #613661 13q14.3	Manosiltransferasa 3	5 / Retraso psicomotor severo, epilepsia refractaria, hipotonía, microcefalia y facies dismórfica, estrabismo	Perfil Tf tipo 1 en suero

TABLA 1. Enfermedades que afectan a la glicosilación de proteínas.

Nombre enfermedad / #MIM Localización cromosómica	Proteína (o función)	Nº pacientes descritos / síntomas clínicos	Prueba de laboratorio inicial
(79)ALG12-CDG / #607143 22q13.33	Manosiltransferasa 8	11 / Retraso psicomotor, microcefalia hipotonía, displasia esquelética, dismorfias, déficit inmunológico, cardiomiopatía, ceguera y sordera neurosensorial	Perfil Tf tipo 1 en suero
(80)ALG13-CDG / #300884 Xq23	N-acetilglucosaminiltransferasa	4 / Retraso mental ligado al cromosoma X, epilepsia refractaria, infecciones, coagulopatía, microcefalia, alteraciones visuales, alteración piramidal y extrapiramidal	Perfil Tf tipo 1 en suero
(41)ALG14-CDG/#616227 1p21.3	N-acetilglucosaminiltransferasa	2 / Síndrome miasténico congénito	Perfil Tf no reportado en suero
Defectos en la biosíntesis del complejo oligosacáridil transferasa (OST)			
(81)TUSC3-CDG / #611093 8p22	Subunidad de la oligosacariltransferasa	12 / Retraso mental no síndrómico	Perfil Tf no reportado
(82)DOST-CDG / #614507 1p36.12	Dolicol difosfo oligosacaril-proteína glicosiltransferasa	1 / Retraso psicomotor, hipotonía, estrabismo, diarrea, hepatopatía y coagulopatía, fallo de medro e infecciones	Perfil Tf tipo 1 en suero
(83)SSR4-CDG / #300934 Xq28	Subunidad del complejo TRAP	1 / Retraso mental ligado al cromosoma X, microcefalia, reflujo gastroesofágico y convulsiones	Perfil Tf tipo 1 leve en suero
(84)STT3A-CDG / #615596 11q24.2	Subunidad de la oligosacariltransferasa (OST)	2 / Retraso en el desarrollo, microcefalia, hipotonía, atrofia cerebelosa, convulsiones refractarias y problemas visuales	Perfil tipo 1 en suero
(84)STT3B-CDG / #615597 3p23	Subunidad de la oligosacariltransferasa (OST)	1 / Retraso en el desarrollo, microcefalia, hipotonía, atrofia cerebelosa, convulsiones refractarias y problemas visuales	Perfil Tf tipo 1 leve en suero
(85)RPN2-CDG / *180490 20q11.23	Riboforina II subunidad de la OST	1 / Retraso mental, hipotonía, estrabismo y ataxia	Aumento de asialo-Tf en suero
Defectos en el procesamiento del glicano unido a proteína			
(86)M0GS-CDG / #606056 2p13.1	Glucosidasa 1	3 / Hipotonía generalizada, hipoventilación, convulsiones, hepatomegalia, inmunodeficiencia, dismorfias, genitales hipoplásicos, deterioro progresivo	Perfil Tf no reportado en suero Presencia de tetrasacárido en orina
(87)MAN1B1-CDG / #614202 9q34.3	Manosidasa 1	>15 / Retraso mental no síndrómico, predominio del lenguaje, macrocefalia, obesidad	Perfil Tf tipo 2 en suero

TABLA 1. Enfermedades que afectan a la glicosilación de proteínas.

Nombre enfermedad / #MIM Localización cromosómica	Proteína (o función)	Nº pacientes descritos / síntomas clínicos	Prueba de laboratorio inicial
(88)MGAT2-CDG / #212066 14q21.3	N-acetilglucosaminiltransferasa 2	9 / Retraso mental y de crecimiento, convulsiones, dismorfias faciales, alteración plaquetaria	Perfil Tf tipo 2 en suero
(89)B4GALT1-CDG / #607091 9p21.1	Galactosiltransferasa 1	2 / Retraso mental leve, hidrocefalia, Dandy-Walker, miopatía (↑CKs), síndrome colestático, coagulopatía, hepatopatía	Perfil Tf tipo 2 en suero
(90)ST3GAL3-CDG / #611090; #615006 1p34.1	Sialiltransferasa 6	>12 / Retraso mental, epilepsia severa (espasmos infantiles). Síndrome de West	Perfil Tf no reportado
Defectos que afectan a la síntesis y utilización del dol-P-Man que afectan a varias rutas de glicosilación			
(91)DPM1-CDG / #608799 20q13.13	Dol-P-Manosa Sintasa. Subunidad 1	6 / (92)Retraso mental, ataxia, epilepsia, microcefalia, neuropatía periférica, dismorfias y distrofia muscular	Perfil Tf tipo 1 en suero
(93)DPM2-CDG / #615042 9q34.11	Dol-P-Manosa Sintasa. Subunidad 2	3 / Fallo de medro, retraso psicomotor, microcefalia, epilepsia refractaria, distrofia muscular (↑CKs) e hipotonía hepatopatía, osteopenia	Perfil Tf tipo 1 en suero
(94)DPM3-CDG / #612937 1q22	Dol-P-Manosa Sintasa. Subunidad 3	1 / Miopatía esquelética, cardiomiopatía dilatada, episodios <i>stroke-like</i>	Perfil de Tf tipo 1 en suero
(95)MPDU1-CDG / 609180 17p13.1	Utilización de Dol-P-Man	5 / Retraso psicomotor severo, epilepsia a veces refractaria, ataxia, eritrodermia, ictiosis, enanismo, colesterol bajo, amaurosis, atrofia cerebral	Perfil Tf tipo 1 en suero
Defectos de transportadores de nucleótido-azúcares			
(96)SLC35C1-CDG / #266265 11p11.2	Transportador de GDP-fucosa	9 / Retraso mental severo, fallo de medro, microcefalia, dismorfias, infecciones, leucocitosis	Perfil Tf y apoC3 en suero normales Grupo sanguíneo Bombay
(97)SLC35A1-CDG / #603585 6q15	Transportador de CMP-sialico	2 / Retraso mental, convulsiones, ataxia, macrotrombocitopenia, alteraciones cardíacas y renales, neutropenia, inmunodeficiencia	PerfilTf normal
(98)SLC35D1-CDG / #269250 1p31.3	Transportador de UDP-glucurónico/nacetilgalactosamina	18 / Displasia Schneckckenbecken (displasia espondilodisplásica severa y letal)	Perfil Tf no reportado
(99)SLC35A2-CDG / #300896 Xp11.23	Transportador de UDP-galactosa	6/Encefalopatía epiléptica ligada al X. Síndrome Otahara	Perfil Tf tipo 2 en suero que se normaliza con la edad

TABLA 1. Enfermedades que afectan a la glicosilación de proteínas.

Nombre enfermedad / #MIM Localización cromosómica	Proteína (o función)	Nº pacientes descritos / síntomas clínicos	Prueba de laboratorio inicial
Defectos de proteínas implicadas en el mantenimiento estructural del Golgi y transporte vesicular de proteínas e iones			
(100)COG1-CDG / #611209 17q25.1	Subunidad 1 del complejo COG	3 / Displasia costovertebral, dismorfias. Hipotonía, fallo de medro, retraso psicomotor moderado, microcefalia progresiva, atrofia cerebral y cerebelosa leves, cardiopatía y hepatomegalia	Perfil Tf tipo 2 y alterado de apoC3 en suero
(101)COG2-CDG / *606974 1q42.2	Subunidad 2 del complejo COG	1 / Microcefalia adquirida, retraso mental, epilepsia, hipertransaminasemia, niveles bajos de cobre y ceruloplasmina en sangre	Perfil Tf tipo 2 en suero
(102)COG4-CDG / #613489 16q22.1	Subunidad 4 del complejo COG	2 / Retraso mental, microcefalia, epilepsia, ataxia, infecciones	Perfil Tf tipo 2 y alterado de apoC3 en suero
(103)COG5-CDG / #613612 7q22.3	Subunidad 5 del complejo COG	7 / Retraso psicomotor y del crecimiento, dismorfias, microcefalia progresiva, epilepsia, sordera neurosensorial, ceguera cortical, cuadriplejía espástica, vejiga neurogénica, ictiosis	Perfil Tf tipo 2 y alterado de apoC3 en suero
(104)COG6-CDG / #614576 13q14.11	Subunidad 6 del complejo COG	2 / Retraso psicomotor, epilepsia refractaria, dismorfias, microcefalia, cirrosis, infecciones de repetición por inmunodeficiencia y enfermedad inflamatoria intestinal. Hipohidrosis e hipertermia	Perfil Tf tipo 2 y alterado de apoC3 en suero
(105)COG7-CDG / #608779 16p12.2	Subunidad 7 del complejo COG	2 / Retraso mental, epilepsia, neuropatía periférica, dismorfias, hipotonía, piel arrugada, ictericia, hepatoesplenomegalia, cardiopatía, hipertermia	Perfil Tf tipo 2 y alterado de apoC3 en suero
(106)COG8-CDG / #611182 16q22.1	Subunidad 8 del complejo COG	2 / Retraso psicomotor severo, ataxia, epilepsia, hipotonía, microcefalia, contracturas, coagulopatía	Perfil Tf tipo 2 y alterado de apoC3 en suero
(107)ATP6V0A2-CDG / #219200 13q24.31	Subunidad A2 de la ATPasa del transporte vesicular de H+ en lisosomas	>20 / Cutis laxa tipo II	Perfil Tf tipo 2 y alterado de apoC3 en suero
(108)SEC23B-CDG / #224100 20p11.23	Subunidad de la proteína COP1I, transporte de proteínas de ER a GOLGI	>100 / Anemia congénita diseritropoyética tipo II o HEMPAS	Perfil Tf y apoC3 no reportado
(109)TMEM165-CDG / #614727 4q12	Transporte de H+/calcio en golgi	5 / Retraso psicomotor, sustancia blanca cerebral anormal e hipofisis hipoplásica, dismorfias, obesidad, deficiencia parcial de GH, displasias óseas, coagulopatía	Perfil Tf tipo 2 y alterado de apoC3 en suero
(110)NGLY1-CDG / #615273 2p24.2	N-glycanasa Defecto congénito de deglicosilación	10 / Retraso mental, hipotonía, epilepsia, blefaritis crónica, úlceras corneales, neuropatía periférica con atrofia muscular y movimientos anormales	Perfil Tf normal Aumento de GAGs en orina

2. **Déficit cognitivo⁽¹¹⁾:** el déficit cognitivo es una manifestación frecuente en la mayoría de los cuadros clínicos, siendo especialmente relevante por su gravedad en ALG3-CDG, ALG2-CDG, RFT1-CDG, ALG11-CDG, ST3GAL3-CDG, ALG13-CDG, DPM2-CDG, MPDU1-CDG, GCS1-CDG, SLC35C1-CDG y COG8-CDG. En otros defectos enzimáticos se describe una ausencia de compromiso cognitivo, como es el caso de ALG14-CDG, MPI-CDG, GNE-CDG, GFPT1-CDG, PGM1-CDG, DPM3-CDG, SEC23B-CDG (predominantemente hematológica), ATP6VOA2-CDG (predominantemente dermatológica), SLC35D1-CDG (que es únicamente ósea) y DHDDS-CDG (afectación retiniana exclusiva). En el resto, incluido PMM2-CDG, se describen alteraciones cognitivas moderadas, incluso leves en los fenotipos menos graves.
3. **Epilepsia:** la epilepsia se ha descrito en muchas formas de CDG, llegando en ocasiones a ser muy refractaria y suponer la sintomatología predominante. Este es el caso de las enfermedades GMPPB-CDG, ALG3-CDG, ALG2-CDG, RFT1-CDG, ALG11-CDG, ALG13-CDG, DPM2-CDG, MPDU1-CDG, COG2-CDG, COG6-CDG, DPAGT1-CDG, NGLY1-CDG, DOLK-CDG y ST3GAL3-CDG, en estos dos últimos casos dando lugar a un síndrome de espasmos infantiles (West). En otros defectos la epilepsia puede presentarse, no es un hallazgo constante, de una forma más leve y tratable, como PMM2-CDG, ALG6-CDG, ALG12-CDG, ALG1-CDG, ALG9-CDG, MGAT2-CDG y GCS1-CDG.
4. **Alteraciones en el perímetro craneal:** bien sea microcefalia (GMPPB2-CDG, ALG3-CDG, ALG12-CDG, DPAGT1-CDG, ALG9-CDG, RFT1-CDG, ALG11-CDG, ALG13-CDG, DPM1-CDG, DPM2-CDG, DOLK-CDG, SLC35C1-CDG, COG1-CDG, COG2-CDG, COG4-CDG, COG5-CDG y COG8-CDG o macrocefalia como Man1B1-CDG. También se han descrito malformaciones en la fosa posterior con hidrocefalia y malformación tipo Dandy-Walker en el defecto B4GALT1-CDG. En el GMPPB-CDG se puede encontrar una hipoplasia pontocerebelosa.
5. **Alteración en el tono muscular:** habitualmente el rasgo más asociado es un bajo tono muscular (ALG6-CDG, ALG8-CDG, DPAGT1-CDG, ALG1-CDG, ALG9-CDG, RFT1-CDG, ALG11-CDG, PMM2-CDG, DDOST-CDG, DPM2-CDG, DOLK-CDG, COG1-CDG y GCS1-CDG, aunque se han descrito espasticidad (ALG13-CDG y COG5-CDG) e incluso signos extrapiramidales (ALG13-CDG). En el GMPPB-CDG se ha descrito desde una debilidad muy inicial a un cuadro tardío de distrofia muscular de cinturas. En el NGLY1-CDG se describe una atrofia muscular y presencia de movimientos involuntarios.
6. **Ataxia:** es un hallazgo nuclear en la PMM2-CDG⁽¹²⁾ y también lo es en ALG8-CDG, DPM1-CDG y DPAGT1-CDG.
7. **Neuropatía periférica:** descrita hasta la fecha en DPM1-CDG y en PMM2-CDG⁽¹³⁾.
8. **Inmunodeficiencias:** las infecciones de repetición son frecuentes en pacientes con CDG; hasta un 50% de las muertes precoces han sido asociadas con procesos infecciosos. Se han descrito infecciones recurrentes en pacientes con PMM2-CDG, ALG12-CDG, ALG1-CDG, ALG13-CDG, DDOST-CDG, GCS1-CDG, SLC35A1-CDG y PGM3-CDG (asociando además neutropenia estas dos últimas), COG4-CDG, COG8-CDG y COG6-CDG. En algunos de estos defectos (PMM2-CDG, ALG12-CDG, ALG1-CDG, GCS1-CDG y COG6-CDG) se ha descrito hipogammaglobulinemia, acortamiento en la vida media de las IgG y respuesta deficiente de anticuerpos ante antígenos vacunales. En el PGM3-CDG hay hipergammaglobulinemia IgE.
9. **Alteración de la coagulación⁽¹⁴⁾:** los factores de la coagulación son proteínas altamente glicosiladas y, por lo tanto, susceptibles de ver alterada su función. Se ha descrito sangrado y alteraciones de la coagulación en PMM2-CDG, MPI-CDG, ALG8-CDG, ALG2-CDG, ALG13-CDG, DDOST-CDG, SRD5A3-CDG, TMEM165-CDG y COG8-CDG. En el MGAT2-CDG y en el SLC35A1-CDG hay alteración plaquetaria fundamentalmente, en el último caso con macrotrombocitopenia.
10. **Presencia de cardiopatía^(15,16):** se trata de un hallazgo frecuente en los diferentes defectos y habitualmente se trata de una miocardiopatía dilatada (ALG6-CDG, ALG12-CDG, ALG8-CDG, ALG1-CDG, ALG9-CDG, DOLK-CDG, DPM3-CDG, PMM2-CDG, PGM1-CDG y SLC35A1-CDG) o bien del hallazgo casual de derrame pericárdico a veces sin repercusión clínica (lo que es frecuente en PMM2-CDG).

11. **Afectación del músculo esquelético⁽¹⁷⁾:** se ha descrito una miopatía con cuerpos de inclusión como única clínica asociada en el caso de GNE-CDG, otros defectos que asocian miopatía son DPM1-CDG, DPM2-CDG y DPM3-CDG (donde la miopatía es el síntoma nuclear), PGM1-CDG y B4GALT1-CDG. Se han descrito dos defectos con presentación como síndrome miasténico congénito (GFPT1-CDG y ALG14-CDG) y otro con clínica miasteniforme DPAGT1-CDG.
12. **Alteraciones endocrinológicas⁽¹⁸⁾ y del metabolismo lipídico y del cobre:** en el caso de PMM2-CDG es frecuente encontrar anomalías en los valores de TSH sin mucho correlato clínico, y un hipogonadismo hipergonadotropo más frecuente en niñas. Las alteraciones endocrinológicas se han descrito también en ALG6-CDG y ALG12-CDG. En ALG8-CDG se describe una pseudoginecomastia y en MAN1B1-CDG y TMEM165-CDG la presencia de obesidad. El TMEM165-CDG además asocia hipófisis hipoplásica y un defecto de GH. El defecto de GMPPA-CDG asocia una insuficiencia adrenal. En los MPDU1-CDG y NGLY1-CDG hay alteraciones en el metabolismo del colesterol con colesterol bajo. En los pacientes con PMM2-CDG se observa con frecuencia una distribución anómala de la grasa subcutánea (lipodistrofia). En COG2-CDG se describen niveles bajos de cobre y ceruloplasmina en sangre.
13. **Manifestaciones cutáneas⁽¹⁹⁾:** se describen como piel arrugada en COG7-CDG, eritrodermia en MPDU1-CDG, ictiosis en MPDU1-CDG, SRD5A3-CDG, DOLK-CDG, ALG12-CDG y MPDU1-CDG, cutis laxa en ATP6VOA2-CDG, COG7-CDG y MAN1B1-CDG e hiperqueratosis en DOLK-CDG. En algunos pacientes con PMM2-CDG se describe una típica piel de naranja y linfedema, además de la lipodistrofia. En GMPPA-CDG se encuentra una ausencia de lágrima con otros síntomas disautonómicos. En la deficiencia de COG6-CDG pueden presentarse hipohidrosis e hipertermia.
14. **Alteraciones hematológicas:** se puede encontrar leucocitosis en SLC35C1-CDG, neutropenia y megacariocitos en SLC35A1-CDG y anemia congénita diseritropoyética tipo II o HEMPAS en el defecto de SEC23B-CDG. La neutropenia asociada a PGM3-CDG puede acabar en fallo medular.
15. **Alteraciones óseas⁽²⁰⁾:** displasia Schneckengebken (displasia espondilodisplásica severa y letal) en el SLC35D1-CDG, displasia costovertebral en el COG1-CDG y displasia esquelética en ALG12-CDG y TMEM165-CDG. En PGM3-CDG hay displasia ósea con braquidactilia y dismorfias faciales muy evidentes. Se asocia una osteopenia severa en el NGLY1-CDG.
16. **Alteraciones oculares:** en ALG2-CDG y en SRD5A3-CDG se describen malformaciones oculares con hipoplasia del nervio óptico, coloboma de iris y cataratas, en DHDDS-CDG, retinopatía pigmentaria aislada o en asociación con otros síntomas en el caso de PMM2-CDG⁽²¹⁾. La afectación visual a lo largo de la vida es frecuente en general, así como el estrabismo. En GMPPB-CDG se han descrito cataratas, así como nistagmus y estrabismo que son hallazgos más inespecíficos dentro de los CDG. La blefaritis resistente al tratamiento se ha descrito en el defecto de NGLY1-CDG.

DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO

Técnicas bioquímicas de cribado

La presentación clínica de estos defectos es muy variable y, por tanto, cualquier paciente con enfermedad multisistémica inexplicable debe seleccionarse para el diagnóstico diferencial de CDG.

Análisis de la transferrina (Tf): la Tf es una proteína transportadora de hierro en sangre que está presente en gran concentración. La isoforma mayoritaria en el suero es la tetrasialoTf con cuatro residuos de ácido siálico. Las isoformas menos sialiladas de la Tf, con ninguno (asialoTf), uno (monosialoTf) o dos (disialoTf) residuos de ácido siálico son minoritarias, y la suma de ellas se denomina transferrina deficiente en carbohidratos (CDT). Cuando hay un defecto, genético o adquirido, en la N-glicosilación de proteínas, se produce una incorporación deficiente del ácido siálico a las cadenas de glicanos de la transferrina, lo que se traduce en un aumento de la concentración de la CDT.

1. **Medida del valor absoluto de CDT o el porcentaje de CDT** en suero mediante radioinmunoensayo con dilución isotópica o inmunoturbidimetría: se ha utilizado para la monitorización de alcoholemia y puede utilizarse como método de

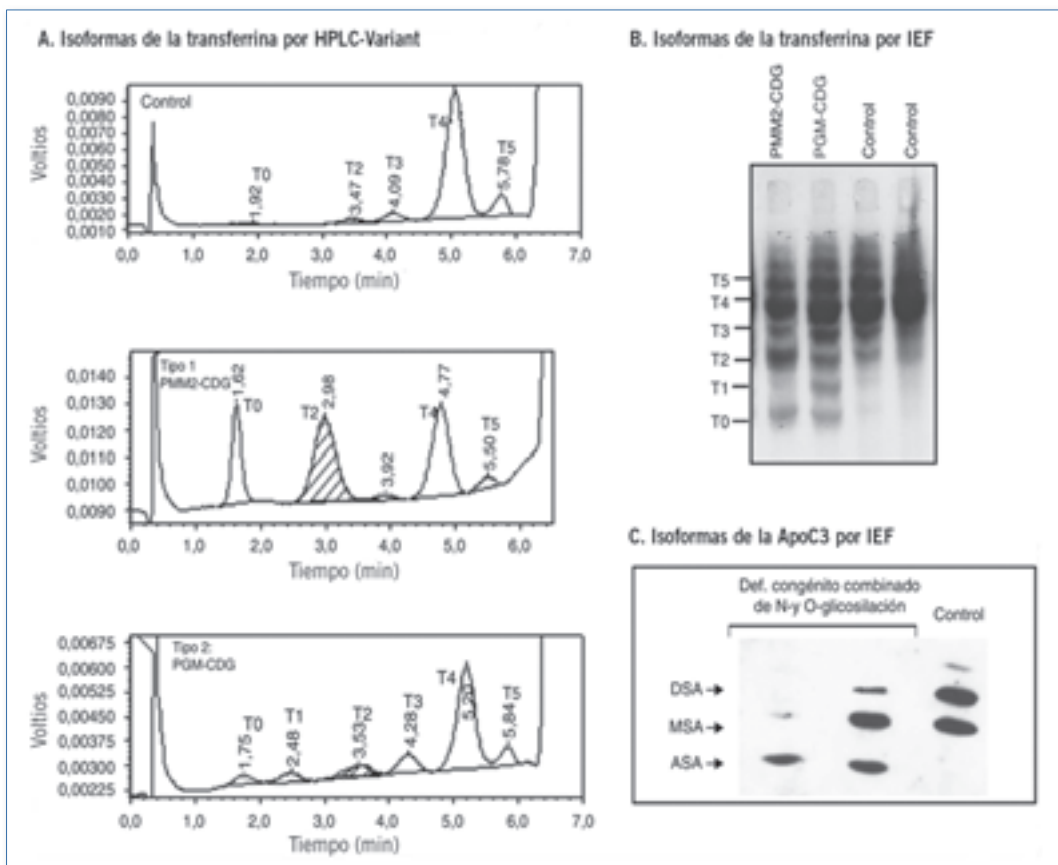


FIGURA 2. Análisis de las isoformas de la N-glicoproteína transferrina y de la O-glicoproteína lipoproteína apoC3 en suero para la detección de defectos congénitos de glicosilación. A) Perfil de las isoformas de la transferrina separadas y cuantificadas por HPLC-Variant. La isoforma mayoritaria en suero control es la tetrasialilada (T4); se observa un perfil alterado tipo 1, en un paciente con PMM2-CDG, con aumentos de las isoformas hipoglicosiladas: asialilada (T0) y disialilada (T2) y de tipo 2 en un paciente con PGM-CDG, en donde se observan aumentos de las isoformas: asialilada (T0), monosialilada (T1), disialilada (T2) y trisialilada (T3). En ambos casos se observa la disminución de la isoforma mayoritaria T4. B) Análisis por isoelectrofoque de la transferrina, en este caso las isoformas se separan por su punto isoelectrónico en gradiente de pH. Se observan las bandas patológicas en los pacientes con PMM2-CDG (T0 y T2) y PGM-CDG (T0, T1, T2 y T3, respectivamente). C) Análisis por isoelectrofoque de la apoC3, las isoformas también se separan en función de su punto isoelectrónico en un gradiente de pH. Los 2 primeros carriles corresponden a dos pacientes con un defecto combinado en la N- y O-glicosilación de proteínas. En un caso se observa aumento de la isoforma asialilada (ASA) y desaparición de las bandas correspondientes a las formas disialilada (DSA) y monosialilada (MSA) y en el otro aumento de la isoforma MSA y fuerte disminución de la DSA de la apoC3.

cribado de un CDG en pacientes con sospecha de enfermedad metabólica^(22,23). Esta técnica, sin embargo, solo informa sobre si hay elevación de isoformas hiposialiladas de la transferrina, sin identificar cuáles y en cuanto están alteradas.

2. **El análisis del perfil de las isoformas de la transferrina** por isoelectrofoque (IEF) o cro-

matografía líquida de alta resolución (HPLC) o electroforesis capilar de zona (CZF) es definitivamente informativo⁽²⁴⁾. En la mayoría de los pacientes con N-glicosilación alterada, las isoformas de la Tf sérica muestran un incremento de las formas menos sialiladas (*Figura 2*).

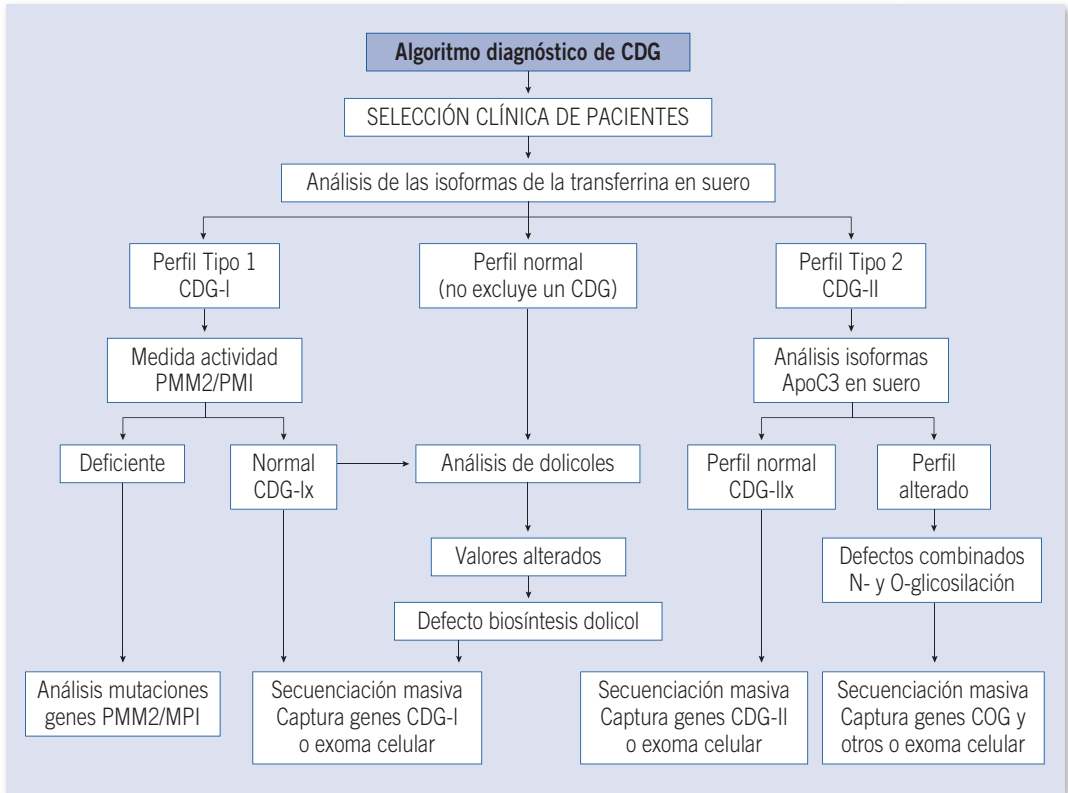


FIGURA 3. Algoritmo diagnóstico de los defectos congénitos de glicosilación.

- 1) **Perfil tipo 1**, aumento de las isoformas di- y a-sialoTf, junto con una disminución más o menos evidente de la tetra-sialoTf, lo que indica una pérdida de glicanos completa, típica de los pacientes con defectos en el ensamblaje del glicano estándar (CDG-I).
- 2) **Perfil tipo 2**, cualquier alteración diferente de la tipo 1 se denominan tipo 2 (CDG II).

Existen otras causas de resultados alterados como variantes polimórficas de la Tf, otros defectos de glicosilación secundarios como galactosemia, intolerancia a la fructosa, sepsis, hepatopatía, inmadurez. Hay que tener en cuenta que no todos los tipos de CDG pueden detectarse de esta manera. Se han descrito perfiles normales de isoformas de Tf en numerosos tipos de CDG (véase *tabla 1*). También se ha descrito la existencia de un perfil de Tf normal en pacientes adultos o neonatos con PMM2-CDG⁽²⁵⁾.

Pruebas complementarias de laboratorio: son muy útiles e informan sobre la existencia de: problemas de coagulación (disminución de la actividad antitrombina III, del factor XI, de proteínas C y S), anemia o pancitopenia, transaminasas altas, hipoglucemia, hipoproteinemia, hipo o hipercolesterolemia, alteraciones hormonales como hipotiroidismo, hiperinsulinismo, hiperprolactinemia, elevación de proteína quinasa, etc., hallazgos que orientan el diagnóstico de CDG.

Otras técnicas bioquímicas y genéticas

Una vez establecida la sospecha de CDG, es necesario localizar el defecto enzimático/genético. Según el **algoritmo diagnóstico** de la *figura 3*:

- 1) **Determinación de la actividad PMM y PMI** en fibroblastos o leucocitos de pacientes que presenten un perfil 1 de Tf, seguido del análisis de mutaciones en caso de deficiencia. Si

el paciente tiene síntomas compatibles con un PMI-CDG, el diagnóstico rápido enzimático o mediante el análisis de mutaciones es primordial para la implementación del tratamiento con manosa que evitaría el agravamiento del cuadro clínico.

- 2) **Análisis de los oligosacáridos unidos a dol-P** en fibroblastos tras la incubación con sustratos radiactivos (manosa o N-acetilglucosamina)⁽²⁶⁾ para el diagnóstico del resto de los tipos de **CDG-I**. La acumulación de oligosacáridos truncados señala el paso enzimático deficiente.
- 3) **Análisis de dolicoles** en suero y orina por HPLC o espectrometría de masas⁽²⁷⁾, en los casos en los que no haya acumulación de oligosacáridos truncados, y para algunas entidades en las que tampoco se demuestra una alteración en el perfil de Tf y en función de la sintomatología clínica.
- 4) Análisis de las **isoformas de la O-glicoproteína ApoC3**, cuyo perfil alterado (*Figura 2*) orienta hacia un defecto genético que afecta simultáneamente a la **N- y O-glicosilación (CDG-II)**.
- 5) **Estudio del transporte anterógrado y retrógrado del Golgi** mediante el tratamiento con brefeldina de fibroblastos cultivados, confirmaría un defecto genético de tráfico vesicular (COG y otros).
- 6) **Análisis de las estructuras anómalas de los glicanos unidos a las proteínas** séricas mediante espectrometría de masas MALDI-TOFF sería también una herramienta útil para orientar el diagnóstico de los CDG-II. En algunos casos el perfil de glicanos anómalos es específico de un defecto concreto aunque en otros solo se observa el aumento inespecífico de estructuras hipo-sialiladas o -galactosiladas que confirma una glicosilación alterada.
Sin embargo, la mayoría de las técnicas bioquímicas anteriormente indicadas son muy laboriosas, costosas económicamente y no están disponibles en los laboratorios de diagnóstico asistencial.
- 7) **Identificación del gen implicado y el análisis de mutaciones**, se utiliza la técnica de secuenciación masiva del denominado exoma clínico o de paneles de genes relacionados con la enfermedad, técnica coste-efectiva y eficaz para el diagnóstico de estos defectos⁽²⁸⁾.

Una vez conocidas las mutaciones causantes de enfermedad y confirmada la segregación men-

deliana en los padres, es posible el correcto asesoramiento genético, y ofrecer diagnóstico prenatal, preimplantacional y de portadores a la familia.

GENÉTICA DEL PMM2-CDG

La **PMM2-CDG** o **CDG1a** se hereda de forma autosómica recesiva y está causada por mutaciones en el gen *PMM2* que mapea en el cromosoma 16p13. Es una enfermedad con una gran heterogeneidad genética en la que se han descrito más de 100 mutaciones diferentes en pacientes de distintos orígenes geográficos⁽²⁹⁾ (HGMD profesional: <https://portal.biobase-international.com/hgmd/pro/gene.php?gene=PMM2>). La mayor parte (80%) son mutaciones de cambio de aminoácido, y la más frecuente en todas las poblaciones estudiadas es la p.Arg141His. La mayoría de los pacientes son heterocigotos compuestos de dos cambios diferentes, y no se han encontrado homocigotos de mutaciones severas, ya que probablemente son incompatibles con la vida⁽³⁰⁾. El análisis de mutaciones de 58 familias no relacionadas de la península ibérica demostró la presencia de 30 mutaciones diferentes⁽³¹⁻³³⁾, entre ellas la más frecuente es la p.Arg141His, pero en menor proporción (21%) que en otras poblaciones en las que esta mutación se corresponde con el 35-43% de los alelos mutantes; por otro lado, no se ha detectado la mutación p.Phe119Leu, la más frecuente en la población escandinava⁽³⁴⁾. El análisis más reciente de las mutaciones en 60 familias de nuestra población PMM2-CDG muestra una gran heterogeneidad clínica y genética por lo que es muy difícil establecer una relación fenotipo-genotipo, aunque es importante señalar que, en general, tienen un fenotipo más leve que el de otras series estudiadas. Las tres mutaciones más prevalentes en nuestra población son: p.Arg141His (22,5%), p.Thr237Met (8,3%) y p.Pro113Leu (6,6%).

TRATAMIENTO

MPI-CDG, es el único defecto para el que, hasta la fecha, se ha descrito un tratamiento efectivo y seguro es el que consiste en sortear el defecto mediante la administración de **manosa exógena**⁽³⁵⁾. De forma reciente se ha descrito la efectividad a

largo plazo del trasplante hepático en este grupo de pacientes⁽³⁶⁾.

PGM1-CDG, se está probando la suplementación de **d-galactosa** a pacientes en un ensayo multicéntrico⁽³⁷⁾.

SLC35C1-CDG, también se ha probado la administración de **L-fucosa** en pacientes con este defecto con un éxito parcial. Se hipotetiza que el aumento de fucosa intracelular conduce a un aumento de su transporte a Golgi, siendo éste dependiente de mutación y de la actividad residual del transportador⁽³⁸⁾.

CDG-DPAGT1, CDG-ALG2, CDG-ALG14 y CDG-GFPT1, recientemente, se ha descrito síndrome miasténico congénito en este grupo de pacientes. Este síndrome está caracterizado por una deficiencia en la transmisión de la señal en la unión neuromuscular provocando debilidad muscular localizada o generalizada. Una de las causas de este síndrome miasténico es la existencia de mutaciones en alguna de las subunidades del receptor de la acetilcolina (AChR)⁽³⁹⁾. Defectos en estos genes podrían causar inestabilidad del receptor AChR debido a su incorrecta glicosilación⁽⁴⁰⁻⁴²⁾, por lo que estos pacientes podrían beneficiarse del tratamiento con **colinesterasa** o drogas que incrementan la liberación de acetilcolina de los terminales nerviosos.

CDG-PMM2. No se ha descrito ninguna terapia efectiva en esta enfermedad. Se han publicado diferentes aproximaciones terapéuticas, algunas de ellas exitosas en modelos celulares pero lejos de poder ser aplicables en pacientes⁽⁴³⁾. La primera fue la administración de manosa oral sin que se apreciara ninguna mejoría en los pacientes^(44,45). Una de las hipótesis que se baraja para la explicación del fracaso de este tratamiento es que en pacientes PMM2-CDG la manosa-6-P generada a partir de la manosa exógena es desviada a través de la MPI utilizando una hexoquinasa hacia la glicólisis en vez de hacia la glicosilación⁽⁴⁶⁾. En algunas líneas celulares derivadas de pacientes se ha llevado a cabo con éxito la inhibición de la MPI a la vez que se añade manosa al medio de cultivo, desviando de esta manera su flujo hacia la glicosilación⁽⁴⁷⁾. Otra aproximación sería el tratamiento de estos pacientes con suplementos de manosa-1-P, con el fin de sortear el bloqueo, pero ésta es impermeable a la membrana celular. Se han probado diferentes modificaciones químicas, de las cuales algunas de ellas han tenido

éxito en cultivos celulares de pacientes^(48,49) pero estos derivados son demasiado inestables y tóxicos para su uso clínico por lo que son necesarios más estudios o el uso de transportadores lipídicos para poder trasladar esta terapia a pacientes⁽⁵⁰⁾.

Una de las aproximaciones terapéuticas en desarrollo más prometedoras durante la última década en numerosas enfermedades genéticas es el **tratamiento con chaperonas farmacológicas** y otros reguladores de la proteostasis, con el fin de rescatar a las proteínas mal plegadas al estimular y preservar su correcto plegamiento⁽⁵¹⁾. En el caso de la PMM2-CDG podría ser una aproximación interesante ya que se han descrito varias mutaciones desestabilizantes que podrían ser rescatadas con este tipo de fármacos^(52,53).

TRATAMIENTO DE SOPORTE

Al tratarse de enfermedades multisistémicas, y no haber tratamientos recomendados con evidencia científica para la mayoría de ellas, se recurre a tratamientos de soporte para los diferentes órganos y sistemas.

Manifestaciones neurológicas, el tratamiento de soporte a nivel educativo y el uso de herramientas de comunicación aumentativa resultan esenciales para mejorar la vida diaria de los pacientes. La epilepsia relacionada con los CDG se trata de forma empírica, con fármacos utilizados habitualmente en la clínica y no se han desarrollado pautas de consenso ya que, en el caso de la PMM2-CDG, que es el CDG más frecuente, se trata de una epilepsia de fácil manejo con fármacos antiepilépticos habituales. Para la hipotonía y las manifestaciones motoras asociadas, la fisioterapia realizada por personal experto puede mejorar mucho la autonomía, así como el uso de ortesis y dispositivos para el desplazamiento adaptados, que además pueden prevenir las deformidades musculoesqueléticas. Las alteraciones cardiacas son pocas veces clínicamente relevantes en el PMM2-CDG. En otros, requiere tratamiento en forma de fármacos que mejoren el inotropismo cardíaco o disminuyan la postcarga. Sin embargo, en algún defecto, como el DOLK-CDG son muy relevantes, llevando a la muerte súbita en algún caso. En estos pacientes, el trasplante cardíaco ha resultado efectivo⁽⁵⁴⁾.

Manifestaciones oculares, estas precisan un seguimiento cercano y tratamiento sintomático en caso de que afecten a la agudeza visual. Es el caso de las cataratas y el estrabismo. En este segundo caso, en ocasiones se comienza con la oclusión ocular y, más adelante, se puede utilizar la corrección quirúrgica y, en algún caso, el uso de toxina botulínica.

Infecciones recurrentes y la inmunodeficiencia, son signos que asocian algunos CDG, de forma aguda se puede recurrir al uso de antibióticos, no obstante, el seguimiento y monitorización a través de la analítica por un inmunólogo especializado permitirá iniciar tratamientos preventivos como estimuladores de colonias o uso de gammaglobulinas, según el caso.

Alteraciones óseas, dermatológicas y endocrinológicas, que deben ser evaluadas y seguidas por un traumatólogo, dermatólogo y endocrinólogo, respectivamente, con experiencia en CDG.

Alteraciones hematológicas, son frecuentes sobre todo en pacientes con CDG-PMM2. Estas alteraciones pueden dar lugar a estados de procoagulabilidad que determinen una alta morbimortalidad en situaciones de inmovilidad, por lo que se deben seguir recomendaciones de anticoagulación o antiagregación según las características clínicas y de laboratorio de cada paciente, así como sus antecedentes. En referencia a los episodios de *stroke-like* descritos en los pacientes con déficit de PMM2, cada vez más se habla de una patogenia mixta vascular y de carácter epiléptico, por lo que algunos autores recomiendan tratar, además con algún fármaco antiepiléptico durante el evento, lo que ha demostrado mejorar las alteraciones electroencefalográficas y la sintomatología⁽⁵⁵⁾.

AGRADECIMIENTOS

Este protocolo está consensuado entre tres grupos de investigación financiados durante los últimos años por el Fondo de Investigaciones Sanitarias (PI11/01096 a la Dra. Paz Briones y la Dra. María Luisa Girós, PI11/01254 a la Dra Celia Pérez-Cerdá y PI14/00021 a la Dra Mercedes Serrano. Los autores agradecen a los pacientes con un CDG, a sus familias y a los médicos y personal sanitario que los cuidan por su colaboración y apoyo en la investiga-

ción de este grupo de enfermedades; muy especialmente hacen también extensivo este agradecimiento y reconocimiento a la Dra. Paz Briones, por su labor pionera en la identificación e investigación de los defectos congénitos de glicosilación.

BIBLIOGRAFÍA

1. Jaeken J. Congenital disorders of glycosylation. Ann N Y Acad Sci. 2010; 1214: 190-8.
2. Freeze HH, Eklund EA, Ng BG, Patterson MC. Neurology of inherited glycosylation disorders. Lancet Neurol. 2012; 11(5): 453-66.
3. Schachter H, Freeze HH. Glycosylation diseases: quo vadis? Biochim Biophys Acta. 2009; 1792(9): 925-30.
4. Ferreina, V, Briones P, Vilaseca MA. Congenital Disorders of Glycosylation (CDG): From glycoproteins to patient care. Carbohydr Chem. 2009; 38: 124-55.
5. Jaeken J. Congenital disorders of glycosylation (CDG): it's (nearly) all in it! J Inherit Metab Dis. 2011; 34(4):853-8.
6. Jaeken J, Hennet T, Freeze HH, Matthijs G. On the nomenclature of congenital disorders of glycosylation (CDG). J Inherit Metab Dis. 2008; 31(6): 669-72.
7. Briones P, Vilaseca MA, Garcia-Silva MT, Pineda M, Colomer J, Ferrer I, et al. Congenital disorders of glycosylation (CDG) may be underdiagnosed when mimicking mitochondrial disease. Eur J Paediatr Neurol. 2001; 5(3): 127-31.
8. Giurgea I, Michel A, Le Merrer M, Seta N, de Lonlay P. Underdiagnosis of mild congenital disorders of glycosylation type Ia. Pediatr Neurol. 2005; 32(2): 121-3.
9. Grunewald S. The clinical spectrum of phosphomannomutase 2 deficiency (CDG-Ia). Biochim Biophys Acta. 2009; 1792(9): 827-34.
10. Wolthuis DF, Janssen MC, Cassiman D, Lefeber DJ, Morava-Kozicz E. Defining the phenotype and diagnostic considerations in adults with congenital disorders of N-linked glycosylation. Expert Rev Mol Diagn. 2014; 14(2): 217-24.
11. Wolfe LA, Krasnewich D. Congenital disorders of glycosylation and intellectual disability. Dev Disabil Res Rev. 2013; 17(3): 211-25.
12. Vermeer S, Kremer HP, Leijten QH, Scheffer H, Matthijs G, Wevers RA, et al. Cerebellar ataxia and congenital disorder of glycosylation Ia (CDG-Ia) with normal routine CDG screening. J Neurol. 2007; 254(10): 1356-8.

13. Krasnewich D, O'Brien K, Sparks S. Clinical features in adults with congenital disorders of glycosylation type Ia (CDG-Ia). *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2007; 145C(3): 302-6.
14. Van Geet C, Jaeken J, Freson K, Lenaerts T, Arnout J, Vermeylen J, et al. Congenital disorders of glycosylation type Ia and IIa are associated with different primary haemostatic complications. *J Inherit Metab Dis.* 2001; 24(4): 477-92.
15. Footitt EJ, Karimova A, Burch M, Yayeh T, Dupre T, Vuillaumier-Barrot S, et al. Cardiomyopathy in the congenital disorders of glycosylation (CDG): a case of late presentation and literature review. *J Inherit Metab Dis.* 2009; 32 Suppl 1: S313-9.
16. Gehrmann J, Sohlbach K, Linnebank M, Bohles HJ, Buderus S, Kehl HG, et al. Cardiomyopathy in congenital disorders of glycosylation. *Cardiol Young.* 2003; 13(4): 345-51.
17. Houlden H. Defective N-linked protein glycosylation pathway in congenital myasthenic syndromes. *Brain.* 2013; 136(Pt 3): 692-5.
18. Miller BS, Freeze HH. New disorders in carbohydrate metabolism: congenital disorders of glycosylation and their impact on the endocrine system. *Rev Endocr Metab Disord.* 2003; 4(1): 103-13.
19. Ryden D, Jaeken J. Skin manifestations in CDG. *J Inherit Metab Dis.* 2014; 37(5): 699-708.
20. Coman D, Irving M, Kannu P, Jaeken J, Savarirayan R. The skeletal manifestations of the congenital disorders of glycosylation. *Clin Genet.* 2008; 73(6): 507-15.
21. Jensen H, Kjaergaard S, Klie F, Moller HU. Ophthalmic manifestations of congenital disorder of glycosylation type Ia. *Ophthalmic Genet.* 2003; 24(2): 81-8.
22. Colome C, Ferrer I, Artuch R, Vilaseca MA, Pineda M, Briones P. Personal experience with the application of carbohydrate-deficient transferrin (CDT) assays to the detection of congenital disorders of glycosylation. *Clin Chem Lab Med.* 2000; 38(10): 965-9.
23. Perez-Cerda C, Quelhas D, Vega AI, Ecay J, Vilarinho L, Ugarte M. Screening using serum percentage of carbohydrate-deficient transferrin for congenital disorders of glycosylation in children with suspected metabolic disease. *Clin Chem.* 2008; 54(1): 93-100.
24. Quintana E, Navarro-Sastre A, Hernandez-Perez JM, Garcia-Villoria J, Montero R, Artuch R, et al. Screening for congenital disorders of glycosylation (CDG): transferrin HPLC versus isoelectric focusing (IEF). *Clin Biochem.* 2009; 42(4-5): 408-15.
25. Fletcher JM, Matthijs G, Jaeken J, Van Schaftingen E, Nelson PV. Carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome: beyond the screen. *J Inherit Metab Dis.* 2000; 23(4): 396-8.
26. Burda P, Borsig L, de Rijk-van Andel J, Wevers R, Jaeken J, Carchon H, et al. A novel carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome characterized by a deficiency in glucosylation of the dolichol-linked oligosaccharide. *J Clin Invest.* 1998; 102(4): 647-52.
27. Buczkowska A, Swiezewska E, Lefeber DJ. Genetic defects in dolichol metabolism. *J Inherit Metab Dis.* 2015; 38(1): 157-69.
28. Jones MA, Bhide S, Chin E, Ng BG, Rhodenizer D, Zhang VW, et al. Targeted polymerase chain reaction-based enrichment and next generation sequencing for diagnostic testing of congenital disorders of glycosylation. *Genet Med.* 2011; 13(11): 921-32.
29. Matthijs G, Schollen E, Bjursell C, Erlandson A, Freeze H, Imtiaz F, et al. Mutations in PMM2 that cause congenital disorders of glycosylation, type Ia (CDG-Ia). *Hum Mutat.* 2000; 16(5): 386-94.
30. Schollen E, Kjaergaard S, Legius E, Schwartz M, Matthijs G. Lack of Hardy-Weinberg equilibrium for the most prevalent PMM2 mutation in CDG-Ia (congenital disorders of glycosylation type Ia). *Eur J Hum Genet.* 2000; 8(5): 367-71.
31. Quelhas D, Quental R, Vilarinho L, Amorim A, Azevedo L. Congenital disorder of glycosylation type Ia: searching for the origin of common mutations in PMM2. *Ann Hum Genet.* 2007; 71(Pt 3): 348-53.
32. Briones P, Vilaseca MA, Schollen E, Ferrer I, Maties M, Busquets C, et al. Biochemical and molecular studies in 26 Spanish patients with congenital disorder of glycosylation type Ia. *J Inherit Metab Dis.* 2002; 25(8): 635-46.
33. Perez B, Briones P, Quelhas D, Artuch R, Vega AI, Quintana E, et al. The molecular landscape of phosphomannose mutase deficiency in Iberian Peninsula: identification of 15 population-specific mutations. *JIMD Rep.* 2011; 1: 117-23.
34. Bjursell C, Erlandson A, Nordling M, Nilsson S, Wahlstrom J, Stibler H, et al. PMM2 mutation spectrum, including 10 novel mutations, in a large CDG type IA family material with a focus on Scandinavian families. *Hum Mutat.* 2000; 16(5): 395-400.
35. Martin Hernandez E, Vega Pajares AI, Perez Gonzalez B, Ecay Crespo MJ, Leal Perez F, Manzanares Lopez-Manzanares J, et al. Congenital disorder of glycosylation type 1b. Experience with mannose treatment. *An Pediatr (Barc).* 2008; 69(4): 358-65.
36. Janssen MC, de Kleine RH, van den Berg AP, Heijdra Y, van Scherpenzeel M, Lefeber DJ, et al. Successful liver transplantation and long-term follow-up in a patient with MPI-CDG. *Pediatrics.* 2014; 134(1): e279-83.
37. Morava E. Galactose supplementation in phosphoglucomutase-1 deficiency; review and outlook for a no-

- vel treatable CDG. *Mol Genet Metab.* 2014; 112(4): 275-9.
38. Korner C, Knauer R, Stephani U, Marquardt T, Lehle L, von Figura K. Carbohydrate deficient glycoprotein syndrome type IV: deficiency of dolichyl-P-Man:Man(5)GlcNAc(2)-PP-dolichyl mannosyltransferase. *EMBO J.* 1999; 18(23): 6816-22.
 39. Engel AG, Ohno K, Sine SM. Congenital myasthenic syndromes: recent advances. *Arch Neurol.* 1999; 56(2): 163-7.
 40. Belaya K, Finlayson S, Slater CR, Cossins J, Liu WW, Maxwell S, et al. Mutations in DPAGT1 cause a limb-girdle congenital myasthenic syndrome with tubular aggregates. *Am J Hum Genet.* 2012; 91(1): 193-201.
 41. Cossins J, Belaya K, Hicks D, Salih MA, Finlayson S, Carboni N, et al. Congenital myasthenic syndromes due to mutations in ALG2 and ALG14. *Brain.* 2013; 136(Pt 3): 944-56.
 42. Zoltowska K, Webster R, Finlayson S, Maxwell S, Cossins J, Muller J, et al. Mutations in GFPT1 that underlie limb-girdle congenital myasthenic syndrome result in reduced cell-surface expression of muscle AChR. *Hum Mol Genet.* 2013; 22(14): 2905-13.
 43. Freeze HH. Towards a therapy for phosphomannomutase 2 deficiency, the defect in CDG-Ia patients. *Biochim Biophys Acta-Mol Basis Dis.* 2009; 1792(9): 835-40.
 44. Kjaergaard S, Kristiansson B, Stibler H, Freeze HH, Schwartz M, Martinsson T, et al. Failure of short-term mannose therapy of patients with carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome type 1A. *Acta Paediatr.* 1998; 87(8): 884-8.
 45. Mayatepek E, Kohlmuller D. Mannose supplementation in carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome type I and phosphomannomutase deficiency. *Eur J Pediatr.* 1998; 157(7): 605-6.
 46. Freeze HH, Sharma V. Metabolic manipulation of glycosylation disorders in humans and animal models. *Semin Cell Dev Biol.* 2010; 21(6): 655-62.
 47. Sharma V, Ichikawa M, He P, Scott DA, Bravo Y, Dahl R, et al. Phosphomannose isomerase inhibitors improve N-glycosylation in selected phosphomannomutase-deficient fibroblasts. *J Biol Chem.* 2011; 286(45): 39431-8.
 48. Eklund EA, Merboun N, Ichikawa M, Nishikawa A, Clima JM, Dorman JA, et al. Hydrophobic Man-1-P derivatives correct abnormal glycosylation in Type I congenital disorder of glycosylation fibroblasts. *Glycobiology.* 2005; 15(11): 1084-93.
 49. Hardre R, Khaled A, Willemetz A, Dupre T, Moore S, Gravier-Pelletier C, et al. Mono, di and tri-mannopyranosyl phosphates as mannose-1-phosphate prodrugs for potential CDG-Ia therapy. *Bioorg Med Chem Lett.* 2007; 17(1): 152-5.
 50. Rawat M, Singh D, Saraf S, Saraf S. Development and in vitro evaluation of alginate gel-encapsulated, chitosan-coated ceramic nanocores for oral delivery of enzyme. *Drug Dev Ind Pharm.* 2008; 34(2): 181-8.
 51. Muntau AC, Leandro J, Staudigl M, Mayer F, Gersting SW. Innovative strategies to treat protein misfolding in inborn errors of metabolism: pharmacological chaperones and proteostasis regulators. *J Inherit Metab Dis.* 2014; 37(4): 505-23.
 52. Vega AI, Perez-Cerda C, Abia D, Gamez A, Briones P, Artuch R, et al. Expression analysis revealing destabilizing mutations in phosphomannomutase 2 deficiency (PMM2-CDG): expression analysis of PMM2-CDG mutations. *J Inherit Metab Dis.* 2011; 34(4): 929-39.
 53. Yuste-Checa P, Gamez A, Brasil S, Desvial LR, Ugarte M, Perez-Cerda C, et al. The Effects of PMM2-CDG-Causing Mutations on the Folding, Activity, and Stability of the PMM2 Protein. *Hum Mutat.* 2015; 36(9): 851-60.
 54. Kapusta L, Zucker N, Frenckel G, Medalion B, Ben Gal T, Birk E, et al. From discrete dilated cardiomyopathy to successful cardiac transplantation in congenital disorders of glycosylation due to dolichol kinase deficiency (DK1-CDG). *Heart Fail Rev.* 2013; 18(2): 187-96.
 55. Dinopoulos A, Mohamed I, Jones B, Rao S, Franz D, deGrauw T. Radiologic and neurophysiologic aspects of stroke-like episodes in children with congenital disorder of glycosylation type Ia. *Pediatrics.* 2007; 119(3): e768-72.
 56. Jaeken J, Artigas J, Barone R, Fiumara A, de Koning TJ, Poll-The BT, et al. Phosphomannomutase deficiency is the main cause of carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome with type I isoelectrofocusing pattern of serum sialotransferrins. *J Inherit Metab Dis.* 1997; 20(3): 447-9.
 57. Perez-Duenas B, Garcia-Cazorla A, Pineda M, Poo P, Campistol J, Cusi V, et al. Long-term evolution of eight Spanish patients with CDG type Ia: typical and atypical manifestations. *Eur J Paediatr Neurol.* 2009; 13(5): 444-51.
 58. Jaeken J, Lefeber D, Matthijs G. Clinical utility gene card for: Phosphomannose isomerase deficiency. *Eur J Hum Genet.* 2014; 22(9).
 59. Perez B, Medrano C, Ecay MJ, Ruiz-Sala P, Martinez-Pardo M, Ugarte M, et al. A novel congenital disorder of glycosylation type without central nervous system involvement caused by mutations in the phosphoglucosyltransferase 1 gene. *J Inherit Metab Dis.* 2012; 36(3): 535-42.

60. Tegtmeier LC, Rust S, van Scherpenzeel M, Ng BG, Losfeld ME, Timal S, et al. Multiple phenotypes in phosphoglucomutase 1 deficiency. *N Engl J Med*. 2014; 370(6): 533-42.
61. Zhang Y, Yu X, Ichikawa M, Lyons JJ, Datta S, Lam-born IT, et al. Autosomal recessive phosphoglucomutase 3 (PGM3) mutations link glycosylation defects to atopy, immune deficiency, autoimmunity, and neurocognitive impairment. *J Allergy Clin Immunol*. 2014; 133(5): 1400-9, 1409.e1-5.
62. Celeste FV, Vilboux T, Ciccone C, de Dios JK, Malicdan MC, Leoyklang P, et al. Mutation update for GNE gene variants associated with GNE myopathy. *Hum Mutat*. 2014; 35(8): 915-26.
63. Senderek J, Muller JS, Dusl M, Strom TM, Guergueltcheva V, Diepolder I, et al. Hexosamine biosynthetic pathway mutations cause neuromuscular transmission defect. *Am J Hum Genet*. 2011; 88(2): 162-72.
64. Koehler K, Malik M, Mahmood S, Giesselmann S, Beetz C, Hennings JC, et al. Mutations in GMPPA cause a glycosylation disorder characterized by intellectual disability and autonomic dysfunction. *Am J Hum Genet*. 2013; 93(4): 727-34.
65. Carss KJ, Stevens E, Foley AR, Cirak S, Riemersma M, Torelli S, et al. Mutations in GDP-mannose pyrophosphorylase B cause congenital and limb-girdle muscular dystrophies associated with hypoglycosylation of alpha-dystroglycan. *Am J Hum Genet*. 2013; 93(1): 29-41.
66. Zelinger L, Banin E, Obolensky A, Mizrahi-Meissonnier L, Beryozkin A, Bandah-Rozenfeld D, et al. A missense mutation in DHDDS, encoding dehydrodolichyl diphosphate synthase, is associated with autosomal-recessive retinitis pigmentosa in Ashkenazi Jews. *Am J Hum Genet*. 2011; 88(2): 207-15.
67. Cantagrel V, Lefeber DJ, Ng BG, Guan ZQ, Silhavy JL, Bielas SL, et al. SRD5A3 Is Required for Converting Polyprenol to Dolichol and Is Mutated in a Congenital Glycosylation Disorder. *Cell*. 2010; 142(2): 203-17.
68. Kranz C, Jungeblut C, Denecke J, Erlekotte A, Sohlbach C, Debus V, et al. A defect in dolichol phosphate biosynthesis causes a new inherited disorder with death in early infancy. *Am J Hum Genet*. 2007; 80(3): 433-40.
69. Park EJ, Grabinska KA, Guan Z, Stranecky V, Hartmannova H, Hodanova K, et al. Mutation of Nogo-B receptor, a subunit of cis-prenyltransferase, causes a congenital disorder of glycosylation. *Cell Metabolism*. 2014; 20(3): 448-57.
70. Wu X, Rush JS, Karaoglu D, Krasnewich D, Lubinsky MS, Waechter CJ, et al. Deficiency of UDP-GlcNAc:Dolichol Phosphate N-Acetylglucosamine-1 Phosphate Transferase (DPAGT1) causes a novel congenital disorder of Glycosylation Type Ij. *Hum Mutat*. 2003; 22(2): 144-50.
71. Carrera IA, Matthijs G, Perez B, Cerda CP. DPAGT1-CDG: report of a patient with fetal hypokinesia phenotype. *Am J Med Genet A*. 2012; 158A(8): 2027-30.
72. Haeuptle MA, Pujol FM, Neupert C, Winchester B, Kastaniotis AJ, Aebi M, et al. Human RFT1 deficiency leads to a disorder of N-linked glycosylation. *Am J Hum Genet*. 2008; 82(3): 600-6.
73. Jaeken J, Lefeber D, Matthijs G. Clinical utility gene card for: ALG1 defective congenital disorder of glycosylation. *Eur J Hum Genet*. 2015; 23(10).
74. Thiel C, Schwarz M, Peng J, Grzmil M, Hasilik M, Braulke T, et al. A new type of congenital disorders of glycosylation (CDG-II) provides new insights into the early steps of dolichol-linked oligosaccharide biosynthesis. *J Biol Chem*. 2003; 278(25): 22498-505.
75. Jaeken J, Lefeber D, Matthijs G. Clinical utility gene card for: ALG6 defective congenital disorder of glycosylation. *Eur J Hum Genet*. 2015; 23(2).
76. Stolting T, Omran H, Erlekotte A, Denecke J, Reunert J, Marquardt T. Novel ALG8 mutations expand the clinical spectrum of congenital disorder of glycosylation type Ih. *Mol Genet Metab*. 2009; 98(3): 305-9.
77. Frank CG, Grubenmann CE, Eyaid W, Berger EG, Aebi M, Hennet T. Identification and functional analysis of a defect in the human ALG9 gene: definition of congenital disorder of glycosylation type IL. *Am J Hum Genet*. 2004; 75(1): 146-50.
78. Rind N, Schmeiser V, Thiel C, Absmanner B, Lubbehusen J, Hocks J, et al. A severe human metabolic disease caused by deficiency of the endoplasmic reticulum mannose 6-phosphate transferase hALG11 leads to congenital disorder of glycosylation-Ip. *Hum Mol Genet*. 2010; 19(8): 1413-24.
79. Kranz C, Basinger AA, Gucsavas-Calikoglu M, Sun L, Powell CM, Henderson FW, et al. Expanding spectrum of congenital disorder of glycosylation Ig (CDG-Ig): sibs with a unique skeletal dysplasia, hypogammaglobulinemia, cardiomyopathy, genital malformations, and early lethality. *Am J Med Genet A*. 2007; 143(12): 1371-8.
80. Bissar-Tadmouri N, Donahue WL, Al-Gazali L, Nelson SF, Bayrak-Toydemir P, Kantarci S. X chromosome exome sequencing reveals a novel ALG13 mutation in a nonsyndromic intellectual disability family with multiple affected male siblings. *Am J Med Genet A*. 2014; 164A(1): 164-9.
81. Molinari F, Foulquier F, Tarpey PS, Morelle W, Boissel S, Teague J, et al. Oligosaccharyltransferase-subunit mutations in nonsyndromic mental retardation. *Am J Hum Genet*. 2008; 82(5): 1150-7.
82. Jones MA, Ng BG, Bhide S, Chin E, Rhodenizer D, He P, et al. DDOST mutations identified by whole-

- exome sequencing are implicated in congenital disorders of glycosylation. *Am J Hum Genet.* 2012; 90(2): 363-8.
83. Losfeld ME, Ng BG, Kircher M, Buckingham KJ, Turner EH, Eroshkin A, et al. A new congenital disorder of glycosylation caused by a mutation in SSR4, the signal sequence receptor 4 protein of the TRAP complex. *Hum Mol Genet.* 2014; 23(6): 1602-5.
 84. Shrimal S, Ng BG, Losfeld ME, Gilmore R, Freeze HH. Mutations in STT3A and STT3B cause two congenital disorders of glycosylation. *Hum Mol Genet.* 2013; 22(22): 4638-45.
 85. Vleugels W, Schollen E, Foulquier F, Matthijs G. Screening for OST deficiencies in unsolved CDG-I patients. *Biochem Biophys Res Commun.* 2009; 390(3): 769-74.
 86. De Praeter CM, Gerwig GJ, Bause E, Nuytinck LK, Vliegenthart JF, Breuer W, et al. A novel disorder caused by defective biosynthesis of N-linked oligosaccharides due to glucosidase I deficiency. *Am J Hum Genet.* 2000; 66(6): 1744-56.
 87. Ryman D, Peanne R, Millon MB, Race V, Sturiale L, Garozzo D, et al. MAN1B1 deficiency: an unexpected CDG-II. *PLoS Genet.* 2013; 9(12): e1003989.
 88. Tan J, Dunn J, Jaeken J, Schachter H. Mutations in the MGAT2 gene controlling complex N-glycan synthesis cause carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome type II, an autosomal recessive disease with defective brain development. *Am J Hum Genet.* 1996; 59(4): 810-7.
 89. Hansske B, Thiel C, Lubke T, Hasilik M, Honing S, Peters V, et al. Deficiency of UDP-galactose:N-acetylglucosamine beta-1,4-galactosyltransferase I causes the congenital disorder of glycosylation type IIc. *J Clin Invest.* 2002; 109(6): 725-33.
 90. Hu H, Eggers K, Chen W, Garshasbi M, Motazacker MM, Wrogemann K, et al. ST3GAL3 mutations impair the development of higher cognitive functions. *Am J Hum Genet.* 2011; 89(3): 407-14.
 91. Kim S, Westphal V, Srikrishna G, Mehta DP, Peterson S, Filiano J, et al. Dolichol phosphate mannose synthase (DPM1) mutations define congenital disorder of glycosylation Ie (CDG-Ie). *J Clin Invest.* 2000; 105(2): 191-8.
 92. Garcia-Silva MT, Matthijs G, Schollen E, Cabrera JC, Sanchez del Pozo J, Marti Herrerros M, et al. Congenital disorder of glycosylation (CDG) type Ie. A new patient. *J Inherit Metab Dis.* 2004; 27(5): 591-600.
 93. Barone R, Aiello C, Race V, Morava E, Foulquier F, Riemersma M, et al. DPM2-CDG: a muscular dystrophy-dystroglycanopathy syndrome with severe epilepsy. *Ann Neurol.* 2012; 72(4): 550-8.
 94. Lefeber DJ, Schonberger J, Morava E, Guillard M, Huyben KM, Verrijp K, et al. Deficiency of Dol-P-Man synthase subunit DPM3 bridges the congenital disorders of glycosylation with the dystroglycanopathies. *Am J Hum Genet.* 2009; 85(1): 76-86.
 95. Kranz C, Denecke J, Lehrman MA, Ray S, Kienz P, Kreissel G, et al. A mutation in the human MPDU1 gene causes congenital disorder of glycosylation type If (CDG-If). *J Clin Invest.* 2001; 108(11): 1613-9.
 96. Lubke T, Marquardt T, Etzioni A, Hartmann E, von Figura K, Korner C. Complementation cloning identifies CDG-IIc, a new type of congenital disorders of glycosylation, as a GDP-fucose transporter deficiency. *Nat Genet.* 2001; 28(1): 73-6.
 97. Martinez-Duncker I, Dupre T, Piller V, Candelier JJ, Trichet C, et al. Genetic complementation reveals a novel human congenital disorder of glycosylation of type II, due to inactivation of the Golgi CMP-sialic acid transporter. *Blood.* 2005; 105(7): 2671-6.
 98. Furuichi T, Kayserili H, Hiraoka S, Nishimura G, Ohashi H, Alanay Y, et al. Identification of loss-of-function mutations of SLC35D1 in patients with Schneckbecken dysplasia, but not with other severe spondylodysplastic dysplasias group diseases. *J Med Genet.* 2009; 46(8): 562-8.
 99. Ng BG, Buckingham KJ, Raymond K, Kircher M, Turner EH, He M, et al. Mosaicism of the UDP-galactose transporter SLC35A2 causes a congenital disorder of glycosylation. *Am J Hum Genet.* 2013; 92(4): 632-6.
 100. Foulquier F, Vasile E, Schollen E, Callewaert N, Raemaekers T, Quelhas D, et al. Conserved oligomeric Golgi complex subunit 1 deficiency reveals a previously uncharacterized congenital disorder of glycosylation type II. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2006; 103(10): 3764-9.
 101. Kodera H, Ando N, Yuasa I, Wada Y, Tsurusaki Y, Nakashima M, et al. Mutations in COG2 encoding a subunit of the conserved oligomeric golgi complex cause a congenital disorder of glycosylation. *Clin Genet.* 2015; 87(5): 455-60.
 102. Reynders E, Foulquier F, Leao Teles E, Quelhas D, Morelle W, Rabouille C, et al. Golgi function and dysfunction in the first COG4-deficient CDG type II patient. *Hum Mol Genet.* 2009; 18(17): 3244-56.
 103. Paesold-Burda P, Maag C, Troxler H, Foulquier F, Kleinert P, Schnabel S, et al. Deficiency in COG5 causes a moderate form of congenital disorders of glycosylation. *Hum Mol Genet.* 2009; 18(22): 4350-6.
 104. Lubbehusen J, Thiel C, Rind N, Ungar D, Prinsen B, de Koning TJ, et al. Fatal outcome due to deficiency of subunit 6 of the conserved oligomeric Golgi complex leading to a new type of congenital disorders of glycosylation. *Hum Mol Genet.* 2010; 19(18): 3623-33.

105. Wu X, Steet RA, Bohorov O, Bakker J, Newell J, Krieger M, et al. Mutation of the COG complex subunit gene COG7 causes a lethal congenital disorder. *Nat Med.* 2004; 10(5): 518-23.
106. Foulquier F, Ungar D, Reynders E, Zeevaert R, Mills P, Garcia-Silva MT, et al. A new inborn error of glycosylation due to a Cog8 deficiency reveals a critical role for the Cog1-Cog8 interaction in COG complex formation. *Hum Mol Genet.* 2007; 16(7): 717-30.
107. Kornak U, Reynders E, Dimopoulou A, van Reeuwijk J, Fischer B, Rajab A, et al. Impaired glycosylation and cutis laxa caused by mutations in the vesicular H⁺-ATPase subunit ATP6V0A2. *Nat Genet.* 2008; 40(1): 32-4.
108. Bianchi P, Fermo E, Vercellati C, Boschetti C, Barcellini W, Iurlo A, et al. Congenital dyserythropoietic anemia type II (CDAIL) is caused by mutations in the SEC23B gene. *Hum Mutat.* 2009; 30(9): 1292-8.
109. Foulquier F, Amyere M, Jaeken J, Zeevaert R, Schollen E, Race V, et al. TMEM165 deficiency causes a congenital disorder of glycosylation. *Am J Hum Genet.* 2012; 91(1): 15-26.
110. Enns GM, Shashi V, Bainbridge M, Gambello MJ, Zahir FR, Bast T, et al. Mutations in NGLY1 cause an inherited disorder of the endoplasmic reticulum-associated degradation pathway. *Genet Med.* 2014; 16(10): 751-8.

Enfermedades de depósito lisosomal: pautas de diagnóstico y tratamiento

Mireia del Toro Riera¹, Luis González Gutiérrez-Solana²,
Guillem Pintos Morell³, Jordi Pérez López⁴, Félix Sánchez-Valverde⁵,
Isidro Vitoria Miñana⁶, Luis Aldámiz-Echevarria⁷

¹Servicio de Neuropediatría y Unidad de Enfermedades Metabólicas. Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona. ²Servicio de Neuropediatría. Hospital Universitario Niño Jesús. Madrid. ³Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Germans Trias i Pujol. Badalona. ⁴Unidad de Enfermedades Minoritarias. Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona. ⁵Servicio de Pediatría. Unidad de Nutrición Pediátrica y Enfermedades Metabólicas. Complejo Hospitalario de Navarra. Pamplona. ⁶Unidad de Nutrición y Metabolopatías. Hospital Universitario La Fe. Valencia. ⁷Unidad de Enfermedades Metabólicas Hereditarias. Hospital Universitario de Cruces. Vizcaya

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades de depósito lisosomal (EDL) constituyen un grupo heterogéneo de alrededor de 70 entidades de origen genético secundarias a deficiencias de las proteínas lisosomales. La mayoría de estas proteínas son hidrolasas intralisosómicas y participan en la degradación de distintas macromoléculas. Una pequeña proporción corresponde a proteínas de la membrana lisosomal, receptores, transportadores o algún factor activador. En todos los casos la acumulación intralisosomal progresiva de diversos sustratos conduce a la disfunción celular a través de múltiples vías fisiopatogénicas^(1,2).

Aunque individualmente son enfermedades raras, como grupo llegan a presentar una frecuencia de 1:7.000 recién nacidos vivos. Excepto las enfermedades de Fabry, Hunter y la enfermedad de Danon, con herencia ligada al cromosoma X, el resto siguen un patrón de herencia autosómico recesivo. La prevalencia puede variar dependiendo de las áreas geográficas, siendo las más frecuentes la enfermedad de Gaucher y las mucopolisacaridosis (MPS) como conjunto.

Las EDL se clasifican habitualmente en función del compuesto acumulado (*Tabla 1*).

La mayoría de las EDL se inician en la edad pediátrica y presentan un curso progresivo. Algunas de ellas, siendo clásicamente de debut en la edad adulta, pueden presentar síntomas más tempranos que pasan desapercibidos. Las formas clínicas de las EDL representan un continuum fenotípico de manifestaciones que incluyen desde pacientes con síntomas graves a otros con síntomas ligeros o asintomáticos.

El diagnóstico temprano mejora el pronóstico y permite un adecuado consejo genético familiar. Algunas EDL son tratables con terapia enzimática sustitutiva, trasplante de progenitores hematopoyéticos o terapia de reducción de sustrato. Otras terapias están en fase de ensayo (terapia génica, terapia con chaperonas farmacológicas).

BASES FISIOPATOLÓGICAS

Los lisosomas están presentes en prácticamente todos los tejidos del organismo y, en consecuencia,

Correspondencia: Mireia del Toro Riera. Servicio de Neurología Pediátrica y Unidad de Enfermedades Metabólicas. Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona. e-mail: mdeltoro@vhebron.net

TABLA 1. Clasificación de las EDL en función del material acumulado.**1. Lipidosis:**

- E. Fabry
- E. Gaucher
- Gangliosidosis GM1
- Gangliosidosis GM2
- E. Krabbe
- Leucodistrofia metacromática
- E. Niemann-Pick tipos A/B
- E. Niemann-Pick tipo C
- Deficiencia de lipasa ácida lisosomal
- E. Farber

2. Mucopolisacaridosis:

- Tipo I o síndrome de Hurler
- Tipo II o síndrome de Hunter
- Tipo III o síndrome de Sanfilippo
- Tipo IV o síndrome de Morquio
- Tipo VI o síndrome de Maroteaux-Lamy
- Tipo VII o síndrome de Sly

3. Oligosacaridosis:

- Fucosidosis
- α y β manosidosis
- Sialidosis y galactosialidosis
- E. Schindler
- Aspartilglucosaminuria

4. Mucopolipidosis**5. Glucogenosis:**

- E. Pompe
- E. de Danon

6. Otras:

- Ceroidlipofuscinosis
- Cistinosis

las EDL pueden afectar a cualquier órgano. El contenido lisosómico de hidrolasas ácidas, cada una con su especificidad por un ligando químico concreto, deben actuar de forma coordinada para degradar un conjunto heterogéneo de macromoléculas complejas que suelen ser de naturaleza lipídica, polisacárida, proteica o ácidos nucleicos.

Si un componente de esta cadena enzimática no funciona correctamente, la secuencia de digestión/degradación se bloquea y se acumulan los sustratos no degradados en aquellas células, tejidos u órganos en los que existe un rápido "turnover"

del sustrato. La continua captación lisosomal de material no metabolizado produce hipertrofia de los lisosomas con alteración de la función celular y posible destrucción de las células afectadas. En algunos casos se produce un aumento de citoquinas alterando la función del macrófago. En los pacientes con afectación neurológica se producen diversos mecanismos: activación macrofágica y de la cascada inflamatoria, interferencia con otras vías de degradación con acúmulo de compuestos secundarios y aumento de calcio intracelular. La acumulación extralisosomal del material de depósito produce alteraciones de la señalización transmembrana e intracelular, lo que origina disfunción mitocondrial y de otras organelas resultando finalmente en la muerte celular.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

A pesar de que cada enfermedad presenta diferentes características clínicas, los 3 sistemas principalmente afectados son el tejido conectivo, el sistema nervioso y los órganos internos. La sintomatología es progresiva sin producirse descompensaciones metabólicas agudas. La forma de presentación puede variar desde el *hydrops fetalis* a formas de debut en los primeros años de vida, en la adolescencia o en la edad adulta.

Desde el punto de vista sindrómico suelen ser enfermedades multisistémicas, algunas de ellas con predominancia por algún órgano. En la *Tabla 2* se recogen los síntomas de las enfermedades más prevalentes. Existen formas de presentación sugestivas de algunas enfermedades:

- Esplenomegalia significativa: E. Gaucher, E. Niemann-Pick, MPS.
- Enfermedad neurodegenerativa: MPS tipo III, E. Niemann Pick tipo C, ceroidlipofuscinosis, gangliosidosis, leucodistrofia metacromática.
- Enfermedad esquelética: MPS tipo IV y VII.
- Enfermedad neuromuscular: E. Pompe.
- Enfermedad renal: E. Fabry.
- Enfermedad cardiaca: E. Pompe, E. Fabry, E. Gaucher, MPS.
- Trastorno gastrointestinal: E. Wolman, MPS III, E. Fabry.
- *Hydrops fetalis*: E. Gaucher, MPS, mucopolipidosis, E. Niemann-Pick.

TABLA 2. Síntomas principales de las EDL.

	MPS	EG	EF	EP	ENP
Fenotipo tosco	X				
Alteraciones esqueléticas	X	X			
Hepatoesplenomegalia	X	X		X	X
Miocardopatía	X		X	X	
Miopatía				X	
Enfermedad renal			X		
Enfermedad hematológica		X			X
Afectación ocular	X		X		
Deterioro neurológico	X				X
<i>Hydrops fetalis</i>	X	X			X

EG: enfermedad de Gaucher; EF: enfermedad de Fabry; EP: enfermedad de Pompe; ENP: enfermedad de Niemann-Pick.

DIAGNÓSTICO

Diagnóstico clínico

El diagnóstico se inicia, como es habitual, por la sospecha clínica a través de la detección de algunos de los síntomas iniciales. En las formas atenuadas las manifestaciones pueden ser mucho más sutiles y por ello más difíciles de objetivar. En ocasiones es necesaria la realización de alguna prueba complementaria para apoyar la sospecha diagnóstica.

Diagnóstico de laboratorio

- Detección de marcadores biológicos que puedan ayudar a confirmar la sospecha diagnóstica si existen para esa enfermedad:
 - Glucosaminoglicanos en orina: para diagnóstico de MPS. Un valor negativo no descarta la enfermedad, especialmente para la MPS III y IV.
 - Quitotriosidasa, CCL18 y lisoGB1: marcadores de activación macrofágica utilizados para el diagnóstico y seguimiento de la enfermedad de Gaucher. Debe tenerse en cuenta que un 6% de la población no es capaz de sintetizar quitotriosidasa por lo que también puede haber falsos negativos.
 - GB3 y lisoGB3: biomarcadores para la enfermedad de Fabry.

– Oxisteroles: derivados de la oxidación del colesterol y aumentados en la enfermedad de Niemann-Pick C.

- Estudio enzimático en sangre o fibroblastos en cultivo: objetivará el grado de deficiencia enzimática.
- Estudio genético: proporcionará el diagnóstico definitivo y es imprescindible para poder ofrecer un asesoramiento reproductivo y estudios prenatales.

En España disponemos del proyecto FIND en el que remitiendo sin coste una muestra de orina y sangre en papel seco se puede realizar un cribado de MPS.

Cribados poblacionales

En algunos países se incluye el despistaje de enfermedades lisosomales dentro del programa de cribado neonatal. La mayor experiencia existe para las enfermedades de Fabry y Pompe pero también hay programas piloto para MPS I, enfermedad de Krabbe y enfermedad de Gaucher, entre otras. Estos programas tienen la ventaja de un diagnóstico precoz y la posibilidad de tratamiento precoz así como la detección de un mayor número de casos. Por otro lado, hay cuestiones pendientes de resolver como son el seguimiento de las formas de expresión tardía de las enfermedades, el coste económico y el psicosocial⁽³⁾.

TABLA 3. Posibilidades terapéuticas actuales de las EDL.**1. Tratamiento de soporte multidisciplinar****2. Reposición del enzima deficitario:****Terapia enzimática sustitutiva**

Enfermedad	Enzima	Nombre comercial	Compañía
MPS I	Laronidasa	Aldurazyme®	Sanofi-Genzyme
MPS II	Idursulfasa	Elapraxe®	Shire
MPS IV	Elosulfasa	Vimizim®	BioMarin
MPS VI	Galsulfasa	Naglazyme®	BioMarin
E. Gaucher	Imiglucerasa Velaglucerasa	Cerezyme® Vipriv®	Sanofi-Genzyme Shire
E. Pompe	Alglucosidasa	Myozyme®	Sanofi-Genzyme
E. Fabry	Agalsidasa α Agalsidasa β	Replagal® Fabrazyme®	Shire Sanofi-Genzyme
D. lipasa ácida lisosomal	Sebelipasa α	Kanuma®	Alexion

Trasplante de progenitores hematopoyéticos

- MPS IH – Enfermedad de Hurler (antes de los 18-24 meses)
- MPS IH/S – Enfermedad de Hurler/Schie (valoración individual)
- MPS VII – Enfermedad de Sly
- Leucodistrofia de células globoides (periodo neonatal o formas tardías)
- Leucodistrofia metacromática (fase presintomática y fase precoz de las formas tardías)

Tratamiento de estabilización enzimática (chaperonas)

Enfermedad	Fármaco	Nombre comercial	Compañía
E. Fabry	Migalstat	Galafold®	Amicus

3. Reducción de sustrato:

Enfermedad	Fármaco	Nombre comercial	Compañía
E. Gaucher 1	Miglustat	Zavesca®	Actelion
E. Gaucher 1	Eliglustat	Cerdelga®	Sanofi-Genzyme
Niemann-Pick C	Miglustat	Zavesca®	Actelion

TRATAMIENTO

En los últimos años los avances en el tratamiento en las enfermedades lisosomales han supuesto un cambio importante en su pronóstico y en la calidad de vida de los pacientes. Clásicamente el manejo de los trastornos del metabolismo lisosomal se limitaba al tratamiento sintomático de las complicaciones desde un abordaje multidisciplinar. Desde hace unas décadas existe la posibilidad de reponer la actividad enzimática por distintas vías o disminuir la carga de sustrato acumulable; y en breve nuevos tratamientos con diferentes abordajes fisiopatológicos estarán en disposición de ser ensayados en

pacientes. En todos los casos, y dado el carácter progresivo de este grupo de trastornos, es importante la instauración del tratamiento en una fase temprana de la enfermedad, lo que implica un diagnóstico precoz⁽⁴⁻⁶⁾. La *Tabla 3* refleja los tratamientos que actualmente están disponibles.

Tratamiento de soporte

A pesar de los múltiples avances terapéuticos, en muchas enfermedades lisosomales el tratamiento multidisciplinar de soporte sigue siendo el más importante para asegurar al paciente la mejor calidad de vida posible. Estas medidas deben abordar tanto los diferentes aspectos de la afectación como sus

necesidades generales para la integración en la vida diaria. La asistencia debe implicar también a todos los especialistas necesarios para abarcar las posibles facetas de la afectación: traumatólogos, neumólogos, cardiólogos, endocrinólogos, neurólogos, oftalmólogos, otorrinolaringólogos, nefrólogos. Este seguimiento debe intentar ser coordinado y dirigido por un especialista en enfermedades lisosomales ya que el gran número de visitas puede interferir de forma relevante en la organización de la vida cotidiana.

Otros aspectos, no menos importantes, a tener en cuenta incluyen: soporte nutricional adecuado a cada estadio de la enfermedad, rehabilitación y fisioterapia en las diferentes modalidades, apoyo psicológico tanto para el paciente como para su familia y soporte de trabajador social para ayudar a gestionar la fuerte carga sanitaria, familiar y social que generan estas enfermedades.

Tratamiento enzimático sustitutivo

El tratamiento enzimático sustitutivo (TES) consiste en la administración periódica por vía endovenosa del enzima deficitario marcado con una señal bioquímica. Su fundamento radica en la comprobación de que un enzima administrado de forma exógena a un medio celular es capaz de penetrar en las células a través de los receptores manosa 6 fosfato o de los LIMP 2 y actuar correctamente. Se ha observado que un 1-5% de actividad metabólica es capaz de corregir el defecto metabólico de forma suficiente. Sin embargo, presenta unas limitaciones que deben tenerse en cuenta: unas son debidas a la naturaleza de la enfermedad (algunos síntomas no son debidos directamente al depósito de sustrato sino a fenómenos secundarios) y otras son atribuibles a propio fármaco (no atraviesan la barrera hematoencefálica, no penetran bien en hueso, cartílago y válvulas cardiacas, provocan la síntesis de anticuerpos que pueden afectar a la eficacia clínica y su precio es actualmente muy elevado). Con todo ello, en los últimos 20 años se han desarrollado mediante diferentes técnicas los enzimas adecuados para el tratamiento de varias enfermedades lisosomales, como queda reflejado en la *Tabla 3*⁷⁾.

Trasplante de progenitores hematopoyéticos

La eficiencia del trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) se basa en la provisión de enzimas a los diferentes tejidos por parte de las

células donantes que migran desde el sistema cardiocirculatorio. El enzima puede ser traspasado de una célula a otra por un fenómeno de corrección cruzada (*cross-correction*) mediada por los receptores manosa 6 fosfato. Se realiza el TPH de médula ósea de donante sano (preferiblemente emparentado) o células hematopoyéticas del cordón umbilical. La ventaja principal es la corrección definitiva del defecto enzimático en aquellos tejidos en los que las células donadas implantan bien, si bien presenta unos inconvenientes que impiden que sea utilizado como tratamiento general para todas las EDL (el beneficio depende de la gravedad y del momento del trasplante, el resultado es muy eficaz en órganos con sistema retículo-endotelial pero tiene poco impacto en el hueso, las células del SNC necesitan de un periodo de 6-12 meses para que se establezca el deterioro)⁸⁾.

Tratamiento de reducción de sustrato

El tratamiento de reducción de sustrato (TRS) se basa en limitar la síntesis de la molécula compleja que no puede ser degradada en el lisosoma y de ese modo limitar el acúmulo y los efectos secundarios derivados del mismo. Se utiliza un inhibidor parcial de glicosilceramida sintetasa. El tratamiento presenta unas ventajas: administración por vía oral, capacidad para atravesar la barrera hematoencefálica y posibilidad de tratar más de una enfermedad con un mismo fármaco. Por el contrario, presenta como inconvenientes algunos efectos secundarios en algunos casos: intolerancia a la lactosa por inhibición transitoria de las disacaridasas intestinales y posibilidad de inducir una neuropatía periférica⁹⁾.

Se han descrito dos tipos de fármacos capaces de inhibir la glicosilceramida sintetasa: el primer grupo está formado por análogos de la ceramida para la enfermedad de Fabry y el segundo grupo son iminoazúcares aprobados para la enfermedad de Gaucher y la enfermedad de Niemann Pick tipo C.

Tratamiento de estabilización enzimática

Muchas EDL son debidas no a un defecto cuantitativo en la síntesis enzimática sino a alteraciones cualitativas producidas durante las diferentes etapas de procesamiento del enzima. Estos cambios en la configuración del enzima resultan en proteínas inactivas y mal plegadas que son degradadas por las proteasas y eliminadas de la célula.

Las chaperonas son pequeñas moléculas encargadas de mantener la configuración de la proteína y asegurar su funcionalidad. Son de fácil administración por vía oral con una buena distribución a los tejidos (incluyendo el sistema nervioso central) pero requieren de actividad enzimática residual.

Desde hace unos años se dispone de chaperonas farmacológicas que se están probando para varias EDL.

Terapia génica

La terapia génica consiste en la obtención de un gen funcional que produzca el enzima adecuado para reemplazar al deficitario. Estas técnicas se pueden aplicar *in vivo*, con la introducción en las células o tejidos afectados del gen adecuado por medio de un vector viral, o *ex vivo* cuando el cambio genético se realiza en líneas de células hematopoyéticas que luego son trasplantadas al paciente⁽¹⁰⁾.

Existen unas limitaciones que están siendo estudiadas en el momento actual: transferencia de una cantidad suficiente del gen activo o de la población celular adecuada al tejido afectado, traspaso de la barrera hematoencefálica, mantenimiento de un nivel adecuado y permanente de la expresión del producto transgénico administrado en su lugar de acción y la potencial toxicidad de la administración a través de vectores.

En la actualidad esta línea de investigación se está desarrollando muy activamente y ya hay ensayos clínicos en activo para: leucodistrofia metacromática, mucopolisacaridosis IIIA y enfermedad de Pompe de inicio tardío.

SINOPSIS DE LAS EDL MÁS FRECUENTES

Enfermedad de Gaucher⁽¹¹⁻¹³⁾

- Acúmulo de glicosilceramida en macrófagos principalmente en hígado, bazo, hueso, pulmón y sistema nervioso.
- Deficiencia de beta-glucocerebrosidasa.
- Herencia autosómica recesiva con mutaciones en gen *GBA*.
- Formas clínicas:
 - Tipo I o no neuronopática:
 - Afectación visceral, hematológica y ósea.

- Inicio a partir del año y esperanza de vida de más de 60 años.
- Mutación frecuente N370S.
- Tipo II o neuropática aguda:
 - Afectación neurológica severa desde el periodo neonatal.
 - Afectación visceral severa.
 - Esperanza de vida menor de 2 años.
 - Mutación frecuente L444P.
- Tipo III o neuropática crónica:
 - Incluye tres fenotipos: uno visceral grave, uno neurológico progresivo y uno con apraxia oculomotriz y calcificaciones cardíacas.
 - Inicio entre los 5 y 1 años.
 - Mutaciones frecuentes: L444P y D409H.

- Diagnóstico:
 - Quitotriosidasa y/o CCL18 en plasma.
 - Actividad beta glucosidasa.
 - Estudio genético GBA.
- Tratamiento:
 - *EG no neuronopática*: TES (imiglucerasa o velaglucerasa) a 60 U/kg cada 15 días hasta respuesta positiva y reducir a 30 U/kg cada 15 días o a TRS en adultos.
 - *EG neuronopática crónica*: TES (imiglucerasa) 60 u/kg cada 15 días y no variar.
 - *EG neuronopática aguda*: no beneficio de TES.En la *Figura 1* se resume el proceso diagnóstico y terapéutico.

Enfermedad de Fabry⁽¹⁴⁻¹⁶⁾

- Acúmulo de glucoesfingolípidos.
- Deficiencia de alfa-galactosidasa.
- Herencia ligada al cromosoma X con mutaciones en gen *GLA*.
- Formas de presentación:
 - Infancia:
 - Dolores abdominales recurrentes.
 - Acroparestesias.
 - Anomalías de la temperatura.
 - Alteraciones corneales.
 - Adolescencia:
 - Angioqueratomas.
 - Fatiga, intolerancia al ejercicio.
 - T. psiquiátrico.
 - Adulto:
 - Afectación renal.
 - Miocardiopatía.
 - Accidente vascular cerebral.

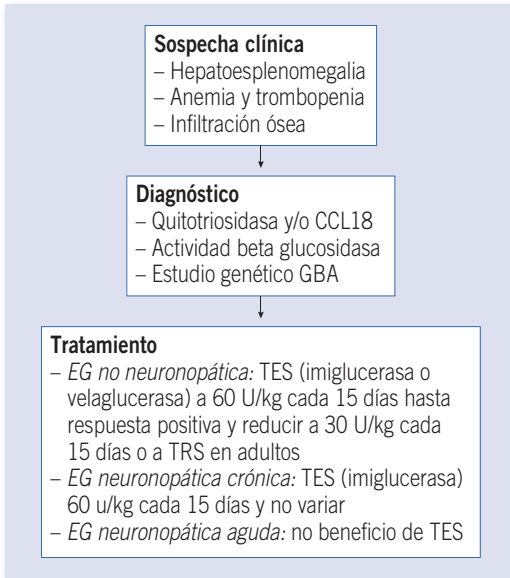


FIGURA 1. Algoritmo diagnóstico y terapéutico de la enfermedad de Gaucher.

- Diagnóstico:
 - GB3/LisoGB3 en plasma y orina.
 - Actividad alfa galactosidasa.
 - Estudio genético GLA.
 - Tratamiento:
 - Algidasa alfa 0,2 mg/kg cada 15 días.
 - Algidasa beta 1 mg/kg cada 15 días.
- En la *Figura 2* se resume el proceso diagnóstico y terapéutico.

Mucopolisacaridosis⁽¹⁷⁻¹⁹⁾

- Acúmulo de glucosaminoglicanos, GAGs (heparán sulfato, dermatán sulfato, condroitín sulfato y queratán sulfato).
- Herencia autosómica recesiva salvo la MPS II que es ligada al cromosoma X.
- Formas clínicas:
 - Enfermedad de depósito clásica:
 - MPS I: con afectación neurológica en formas severas.
 - MPS II: con afectación neurológica en 60% y sin opacidades corneales.
 - MPS VI.
 - MPS VII.
 - Enfermedad neurodegenerativa:
 - MPS III.

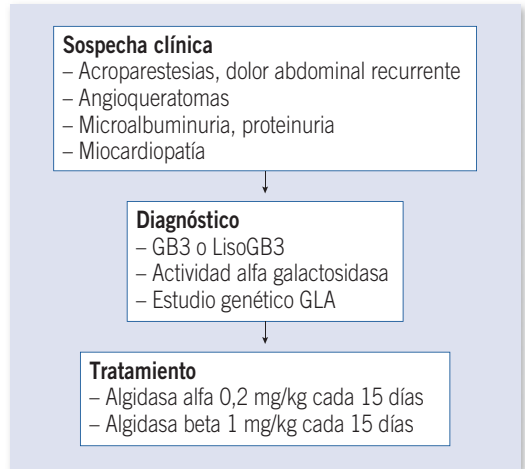


FIGURA 2. Algoritmo diagnóstico y terapéutico de la enfermedad de Fabry.

- Enfermedad esquelética.
 - MPS IV.
 - Diagnóstico:
 - GAGs en orina.
 - Actividad enzimática específica.
 - Estudio genético específico.
 - Tratamiento:
 - MPS I: laronidasa 0,58 mg/kg semanal, en menores de 2 años es de elección el TPH.
 - MPS II: idursulfasa 0,5 mg/kg semanal.
 - MPS IV: elosulfasa 2 mg/kg semanal.
 - MPS VI: galsulfasa 1 mg/kg semanal.
- En la *Tabla 4* se recogen los tipos de MPS y en la *Figura 3* se resume el proceso diagnóstico y terapéutico.

Enfermedad de Pompe⁽²⁰⁻²²⁾

- Acúmulo de glucógeno.
- Deficiencia de alfa glucosidasa ácida.
- Herencia autosómica recesiva por mutaciones en GAA.
- Formas clínicas:
 - Infantil precoz:
 - Hepatomegalia y macroglosia.
 - Miocardiopatía.
 - Debilidad muscular e insuficiencia respiratoria progresiva y severa.
 - Infantil tardía:
 - Enfermedad neuromuscular en la primera infancia.

TABLA 4. Clasificación de las mucopolisacaridosis.

Tipo	Nombre	Gen	Defecto	Acúmulo
MPS I	Hurler	<i>IDUA</i>	α L-iduronidasa	
MPS I atenuada	Schie	<i>IDUA</i>	α L-iduronidasa	Dermatán sulfato Heparán sulfato
MPS II	Hunter	<i>IDS (Cr.X)</i>	Idurono sulfatasa	
MPS III	Sanfilippo	A <i>SGSH</i> B <i>NAGLU</i> C <i>HGSNAT</i> D <i>GNS</i>	Heparán N-sulfatasa N acetil glucosaminidasa α -glucosaminidotransferasa N-acetilglucosamina 6 sulf.	Heparán sulfato
MPS IV	Morquio	A <i>GALNS</i> B <i>GLBI</i>	Galactosamina 6 sulfatasa Galactosidasa β	Queratán sulfato
MPS VI	Maroteaux-Lamy	<i>ARSB</i>	Arisulfatasa β	Dermatán sulfato
MPS VII	Sly	<i>GUSB</i>	Glucuronidasa β	Dermatán sulfato Heparán sulfato

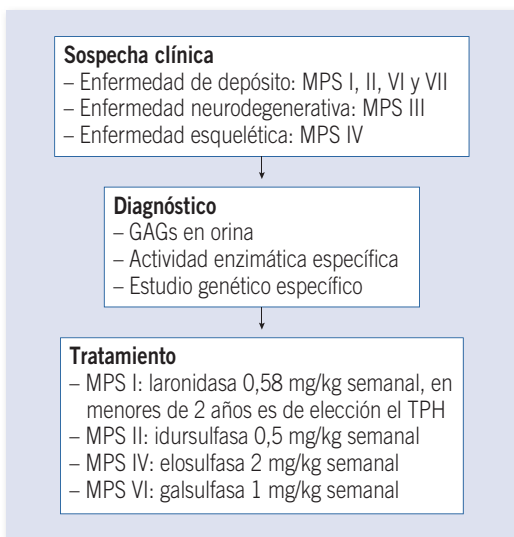


FIGURA 3. Algoritmo diagnóstico y terapéutico de las MPS.

- Adulto:
 - Debilidad muscular en la segunda década.
 - Insuficiencia respiratoria progresiva.
- Diagnóstico:
 - Elevación CK.
 - Actividad enzimática de alfa glucosidasa ácida.
 - Estudio genético GAA.
- Tratamiento:
 - Alglucosidasa alfa 20 mg/kg cada 2 semanas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Baldellou A, Sanjurjo P, Del Toro M. Enfermedades lisosomales. En: Sanjurjo P, Baldellou A, editores. Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias. 4ª ed. Madrid: Ergon; 2014; p. 861-70.
2. Pintos G, Del Toro M. Enfermedades peroxisomales y lisosomales. En: Moro M, Málaga S, Madero L, editores. Cruz. Tratado de Pediatría. 11ª ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2014. p. 1342-7.
3. Matern D, Gavrilov D, Oglesbee D, Raymond K, Rinaldo P, Tortorelli S. Newborn screening for lysosomal storage disorders. Semin Perinatol. 2015; 39: 206-16.
4. Bryce A, Heese MA. Current strategies in the management of lysosomal storage diseases. Semin Pediatr Neurol. 2008; 15: 119-26.
5. Van Gelder CM, Vollebregt AA, Plug I, van der Ploeg AT, Reuser AJ. Treatment options for lysosomal storage disorders: developing insights. Expert Opin Pharmacother. 2012; 13: 2281-99.
6. Gutiérrez-Solana LG. Avances en el tratamiento de las enfermedades lisosomales en la infancia. Rev Neurol. 2006; 43(Supl 1): S137-44.
7. Wraith JE. Limitations of enzyme replacement therapy: current and future. J Inher Metab Dis. 2006; 29: 442-7.
8. Prasad VK, Kurtzberg J. Cord blood and bone marrow transplantation in inherited metabolic diseases: scientific basis, current status and future directions. Br J Haematol. 2009; 148: 356-72.
9. Aerts JM, HollaK C, Boot RG, Groener JE, Maas M. Substrate reduction therapy of glycosphingolipid storage disorders. J Inher Metab Dis. 2006; 29: 449-56.

10. Biffi A. Gene therapy for lysosomal storage disorders: a good start. *Hum Mol Genet.* 2016; 25: 65-75.
11. Giraldo P. Guía de actuación en pacientes con enfermedad de Gaucher tipo 1. *Med Clin (Barc).* 2011; 137(Supl 1): 55-60.
12. Kaplan P, Baris H, De Meirleir L, Di Rocco M, El-Beshlawy A, Huemer M, et al. Revised recommendations for the management of Gaucher disease in children. *Eur J Pediatr.* 2013; 172: 447-58.
13. Vellodi A, Tytki-Szymanska A, Davies EH, Kolodny E, Bembi B, Collin-Histed T, et al. Management of neuropathic Gaucher disease: revised recommendations. *J Inherit Metab Dis.* 2009; 32: 660-4.
14. Laney DA, Peck DS, Atherton AM, Manwaring LP, Christensen KM, Shankar SP, et al. Fabry disease in infancy and early childhood: a systematic literature review. *Genet Med.* 2015; 17: 323-30.
15. Mehta A, West ML, Pintos-Morell G, Reisin R, Nicholls K, Figueroa LE, et al. Therapeutic goals in the treatment of Fabry disease. *Genet Med.* 2010; 12: 713-20.
16. Biegstraaten M, Arngrimsson R, Barbey F, Boks L, Cecchi F, Deegan PB, et al. Recommendations for initiation and cessation of enzyme replacement therapy in patients with Fabry disease: the European Fabry Working Group consensus document. *Orphanet J Rare Dis.* 2015; 10: 36.
17. Del Toro M. Introducción a las mucopolisacaridosis, En: Guía para el manejo de las MPS. Madrid: Ergon; 2015. p. 7-18.
18. Lehman TJ, Miller N, Norquist B, Underhill L, Keutzer J. Diagnosis of the mucopolysaccharidoses. *Rheumatology.* 2011 D; 50Suppl 5: v41-8.
19. Noh H, Lee JI. Current and potential therapeutic strategies for mucopolysaccharidoses. *J Clin Pharm Ther.* 2014; 39: 215-24.
20. Van der Ploeg AT, Kruijshaar ME, Toscano A, Laforêt P, Angelini C, Lachmann RH, et al. European consensus for starting and stopping enzyme replacement therapy in adult patients with Pompe disease: a 10-year experience. *Eur J Neurol.* 2017; 24: 768-e31.
21. Pascual-Pascual SI, Nascimento A, Fernandez-Llamazares CM, Medrano-Lopez C, Villalobos-Pinto E, Martinez-Moreno M, et al. Guía clínica de la enfermedad de Pompe infantil. *Rev Neurol.* 2016; 63: 269-79.
22. Gutiérrez-Rivas E, Illa I, Pascual-Pascual SI, Pérez-López J, Vilchez-Padilla JJ, Bautista-Lorite J, et al. Guía para el seguimiento de la enfermedad de Pompe de inicio tardío. *Rev Neurol.* 2015; 60: 321-8.

Errores congénitos del metabolismo de los neurotransmisores dopamina y serotonina y de los cofactores tetrahidrobiopterina y vitamina B₆

Eduardo López-Laso¹, Rosario Domingo-Jiménez²,
Luis González Gutiérrez-Solana³, Àngels García-Cazorla⁴, Rafael Artuch⁴

¹Unidad de Neurología Pediátrica. Hospital Reina Sofía. Grupo clínico vinculado CIBERER-ISCI. Córdoba. ²Sección de Neuropediatría. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia. ³Servicio de Neuropediatría. Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Madrid. CIBERER GCV06. ⁴Servicio de Neuropediatría. Unidad de Enfermedades Metabólicas. Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona. CIBERER U703

INTRODUCCIÓN

Los neurotransmisores dopamina, adrenalina, noradrenalina y serotonina son metabolitos que provienen de los aminoácidos tirosina y triptófano (Figura 1). El primer paso en su biosíntesis está catalizado por dos enzimas (tirosina hidroxilasa [TH] y triptófano hidroxilasa) que son dependientes del cofactor tetrahidrobiopterina (BH₄). La BH₄ es también cofactor de la fenilalanina hidroxilasa (causante de fenilcetonuria, defecto que no se tratará en este protocolo), y se sintetiza a partir del nucleótido GTP (Figura 1). Los metabolitos formados en estas reacciones de hidroxilación (L-dopa y 5-hidroxitriptófano (5-HTP) se metabolizan por una enzima común, dependiente de vitamina B₆, la descarboxilasa de aminoácidos aromáticos (AADC), para formar los neurotransmisores dopamina (precursor a su vez de las catecolaminas adrenalina y noradrenalina) y serotonina (Figura 1). Tanto dopamina, adrenalina y noradrenalina como serotonina se catabolizan por medio de varias enzimas (entre ellas la monoamino oxidasa A) para generar los metabolitos finales esta-

bles, los ácidos vanilmandélico (VMA), homovanílico (HVA) y 5-hidroxiindoleacético (5-HIAA) (Figura 1).

En la Tabla 1 se detallan los diferentes perfiles bioquímicos en líquido cefalorraquídeo asociados a cada una de las enfermedades revisadas en este protocolo.

DEFICIENCIA AUTOSÓMICA DOMINANTE DE GUANOSINA TRIFOSFATO CICLOHIDROLASA 1 (ENFERMEDAD DE SEGAWA, DISTONÍA SENSIBLE A LEVODOPA, DYT5A)

Este síndrome fue descrito por Segawa y cols. en el año 1971. Su descripción original se basó en la valoración clínica de dos niños, primos, afectados por una distonía que mostró una excelente respuesta al tratamiento con L-dopa en ambos casos. En el año 1994 se comunicó el descubrimiento del gen *GCHI*, localizado en el locus 14q22.1-q22.2, cuyas mutaciones en heterocigosis originan una deficiencia parcial de la enzima guanosina trifosfato ciclohidrolasa 1 (GTPCH), lo que se traduce en una

Correspondencia: Rafael Artuch. Servicio de Bioquímica Clínica. Hospital Sant Joan de Déu y CIBERER-ISCI, Barcelona. Passeig Sant Joan de Déu, 2. 08950, Esplugues, Barcelona.
e-mail: rartuch@hsjdbcn.org

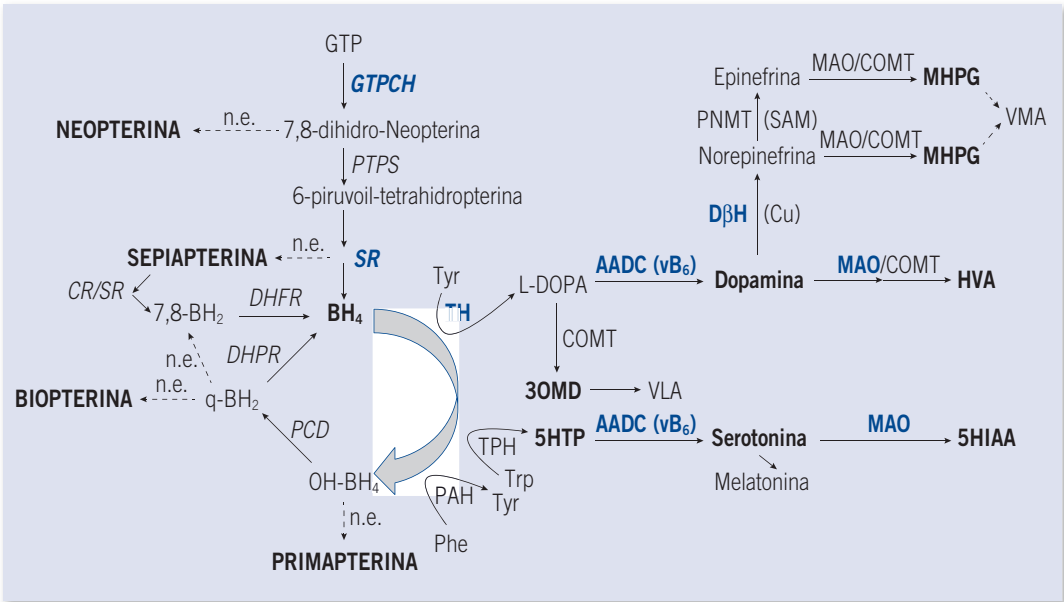


FIGURA 1. Vías metabólicas relacionadas con el metabolismo de dopamina y serotonina. Los defectos genéticos relacionados con las enfermedades están marcados en azul.

disminución de la síntesis del cofactor esencial BH₄ y, como consecuencia, se produce un defecto en la síntesis de dopamina y serotonina⁽¹⁾.

La deficiencia de GTPCH de herencia autosómica dominante (OMIM *600225) (GTPCHad) tiene una distribución mundial, y no hay evidencia de una mayor prevalencia en ningún grupo étnico. Su prevalencia ha sido estimada en 0,5 casos por millón de personas. En España se ha descrito una mayor prevalencia en Andalucía como consecuencia de una mutación fundadora del gen *GCH1*⁽²⁾.

Bases de la enfermedad

El gen *GCH1* está compuesto por 6 exones que ocupan aproximadamente unas 30 kilobases. La GTPCH 1 cataliza el primer paso en la biosíntesis de BH₄ y regula su tasa de síntesis. La BH₄ es un cofactor esencial de las tres hidroxilasas de aminoácidos aromáticos: fenilalanina hidroxilasa (PAH), tirosina hidroxilasa (TH) y triptófano hidroxilasa (TPH), así como para la glicerol-éter monooxigenasa y la óxido nítrico sintasa. La enzima TH es el paso inicial y limitante de la síntesis de dopamina y de otras catecolaminas, y la enzima TPH es el paso inicial y limitante para la síntesis de serotonina.

Fisiopatología

La deficiencia de GTPCHad origina una reducción parcial de los niveles de BH₄ lo que causa una disminución en la actividad de TH y una disfunción selectiva del sistema dopaminérgico nigroestriatal por disminución en la síntesis de dopamina en las neuronas nigroestriatales. Los pacientes heterocigotos para las mutaciones del gen *GCH1* desarrollan distonía sensible a la levodopa (DSD), aunque la penetrancia es reducida y está influida por el género (es mayor en mujeres que en varones). También se puede ver afectada la síntesis de serotonina, mientras que el metabolismo de la fenilalanina está preservado.

Manifestaciones clínicas

Se trata de una enfermedad con una expresividad fenotípica muy variable. La presentación más frecuente es como distonía de un miembro inferior (pie equino o equinovaro) que afecta a la marcha y al equilibrio, a una edad media de 5 a 7 años. La distonía se extiende a otras extremidades en menos de una década. Cursa con fluctuación diurna, con mejoría del trastorno tras el sueño y empeoramiento progresivo a lo largo del día. La fluctuación diurna

TABLA 1. Perfiles de aminas biógenas y pterinas en líquido cefalorraquídeo para el diagnóstico de trastornos genéticos de las catecolaminas y serotonina.

Enfermedad	HVA	5HIAA	HVA/5HIAA ratio	30MD	5-HTP	BP	NP	Otros biomarcadores
GTPCH (Dominante)	↓	↓/N	N/↓	N	N	↓	↓	Sobrecarga de Fenilalanina: ↑ Phe/Tyr
SR	↓↓	↓↓	N	N	N	↑	N	Sepiapterina ↑
TH	↓/↓↓	N	↓↓	N	N	N	N	MHPG ↓
AADC	↓↓	↓↓	N	↑↑	↑↑	N	N	VLA orina ↑
DBH*	↑	N	↑	N	N	N	N	Catecolaminas en plasma
MAO*	↓	↓	N	N	N	N	N	Catecolaminas en orina
DAT1	↑	N	↑↑	N	N	N	N	No
VMAT2	N	N	N	N	N	N	N	No
Antiquitina	N/↓	N/↓	N	N/↑	N/↑	N	N	Pipecólico plasma/LCR ↑ AASA plasma/orina ↑ Compuesto X en LCR B ₆ normal en plasma/LCR ↓
PNPO	↓	↓	N	↑	↑	N	N	B ₆ ↓ Aminoácidos (Thr, Gly) B ₆ dependientes ↑

*El diagnóstico se suele hacer en plasma/orina. La muestra de LCR no sería imprescindible.

disminuye con la edad y se hace inaparente clínicamente a partir de la tercera década de la vida. Junto a la distonía pueden aparecer signos parkinsonianos, siendo el más característico en esta enfermedad la disminución del braceo al caminar. La enfermedad puede presentarse en la edad adulta como distonía focal o parkinsonismo. La DSD puede manifestarse con una amplia heterogeneidad de síntomas y signos, incluyendo distonía focal, distonía paroxística con remisión espontánea, distonía de acción, calambre distónico, distonía axial, incluyendo tortícolis, retrocolis y escoliosis, distonía de curso recidivante y remitente, distonía inducida por el ejercicio, distonía laríngea (disfonía espasmódica), distonía mioclónica, síndrome rígido-hipocinético infantil, parkinsonismo benigno de comienzo en la edad adulta tanto media como tardía, también cursando en ocasiones este con remisión espontánea, y a veces con recurrencias, diplejia espástica, retraso del desarrollo motor, hipotonía, disfunción cerebelosa, e incluso con un síntoma somático: deceleración de la velocidad de crecimiento con resultado de talla baja. Es destacable que la sintomatología de

presentación de la enfermedad y su curso dependen de la edad del sujeto en el momento de comenzar las manifestaciones clínicas y no de la progresión de la enfermedad en sí misma⁽³⁾: la forma clásica de la enfermedad comienza con distonía postural de una extremidad, que se extiende a todos los miembros en los primeros 10 a 15 años de vida. Desde la infancia se observan disdiadococinesia y problemas del equilibrio. Durante el curso de la enfermedad se observa una cierta asimetría en la afectación (hay una preferencia por afectar más al lado izquierdo). A partir de los 10 años de vida aparece temblor postural, que inicialmente afecta a una extremidad superior, con progresión lenta al resto de las extremidades y al cuello que se verán generalmente afectados en la cuarta década. La progresión de la distonía disminuye con la edad. Los pacientes que comienzan con sintomatología en la segunda década tienden a presentar desde el inicio distonía de miembros superiores y temblor. Los pacientes que comienzan con sintomatología a partir de la vida adulta presentan habitualmente temblor en las manos y trastorno de la marcha,

sin distonía previa ni fluctuación diurna, junto a un progresivo desarrollo de otros signos de parkinsonismo. Se ha comunicado una mayor incidencia de depresión mayor recurrente, de trastorno obsesivo compulsivo, de ansiedad, de impulsividad, de trastornos del sueño y de afectación cognitiva en rango de inteligencia límite a retraso mental leve⁽⁴⁾.

Diagnóstico

Las características clínicas y la respuesta a la L-dopa constituyeron el estándar de oro en el diagnóstico de la DSD hasta hace dos décadas. Sin embargo, dado que esta medicación puede producir un beneficio sintomático significativo en algunos pacientes con otras distonías genéticas y en individuos con distonías sintomáticas debidas a otros trastornos es preciso apoyar el diagnóstico en estudios bioquímicos y genéticos.

El estudio de LCR muestra característicamente una disminución de HVA, neopterina y biopterina. Una disminución de los niveles de 5-HIAA es un hallazgo frecuente aunque no invariable.

La deficiencia parcial de BH₄ que presentan los pacientes con deficiencia de GTPCHad origina que la enzima PAH hepática, que precisa BH₄ como cofactor, no sea capaz de convertir fenilalanina en tirosina a una tasa normal bajo condiciones de sobrecarga, en concreto tras administrar una dosis de fenilalanina pura en ayunas de 100 mg/kg. Los perfiles plasmáticos de fenilalanina y tirosina, así como el cociente fenilalanina/tirosina son normales basalmente, pero anormales 1, 2, 4 y 6 horas tras la administración de la sobrecarga de fenilalanina. Pueden obtenerse resultados falsamente positivos en portadores heterocigotos de PAH. También se han descrito falsos negativos en este test.

La determinación de la actividad enzimática de la GTPCH 1 en fibroblastos o leucocitos no se realiza de rutina al estar disponible en muy pocos centros a nivel mundial.

El gen *GCH1* muestra una alta tasa de mutaciones esporádicas y sus mutaciones habitualmente son privadas. Se han descrito más de 100 mutaciones de herencia autosómica dominante en dicho gen. Los estudios de secuenciación y búsqueda de deleciones del gen conducen a una confirmación del diagnóstico en alrededor del 60-70% de los pacientes con deficiencia de GTPCHad. Las posibles explicaciones de los casos de DSD sin confirmación

molecular incluyen mutaciones del gen *GCH1* en regiones reguladoras no codificantes (promotor, cambios intrónicos), una inversión intragénica del *GCH1* y mutaciones en genes reguladores aún no identificados, con influencia en la expresión del gen *GCH1* o en otros genes cuyos productos interactúen con la enzima GTPCH 1 y puedan modificar la actividad enzimática. La proteína mutada ejerce un efecto dominante negativo sobre la actividad de la enzima GTPCH 1 de tipo salvaje, este efecto depende del tipo de alteración genética lo que podría justificar la variabilidad en la expresividad clínica⁽⁵⁾.

Tratamiento

La mayoría de los pacientes con deficiencia de GTPCHad responden en el plazo de días al tratamiento con dosis bajas de L-dopa, siendo el grado de mejoría habitualmente muy notable. Se recomienda que el tratamiento se inicie con una dosis de L-dopa de 1 mg/kg/día, repartido en al menos 3 dosis por día, asociada a un inhibidor de la descarboxilación periférica como carbidopa, aumentando progresivamente la dosis a lo largo de varias semanas hasta conseguir la respuesta óptima. La dosis habitual de mantenimiento es de 2-5 mg/kg de L-dopa al día, dividido en 3-4 dosis⁽⁵⁻⁷⁾. El tratamiento ha restaurado las funciones neurológicas incluso en pacientes que habían estado confinados a una silla de ruedas durante décadas, sin embargo no en todos los pacientes se produce una respuesta completa. Responden peor la distonía de acción y los síntomas de parkinsonismo. Los anticolinérgicos pueden ser también efectivos. El efecto adverso más frecuente del tratamiento es la aparición de discinesias inducidas por la L-dopa, especialmente si el tratamiento no se inicia a dosis bajas y con incrementos graduales. También puede producir náuseas, vómitos, alucinaciones y alteraciones del estado de ánimo.

Se ha descrito que los síntomas psiquiátricos también pueden mejorar con el tratamiento con L-dopa, aunque puede ser preciso un tratamiento específico para tratar la deficiencia de serotonina. Para tratar esta deficiencia de serotonina se han utilizado inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina. Otra alternativa para tratar la deficiencia de serotonina sería aportar su precursor 5-HTP, que soslaya el déficit funcional de la TPH al encontrarse dicho metabolito por delante del bloqueo metabólico

de esta enzima. En algunos pacientes se ha utilizado el tratamiento con BH₄, sin embargo su utilidad es discutida.

DEFICIENCIA DE SEPIAPTERINA REDUCTASA

.....

La deficiencia de sepiapterina reductasa (SR) es otro desorden raro y tratable de la biosíntesis de BH₄. Se caracterizó completamente en 2001⁽⁸⁾. Es una enfermedad de herencia autosómica recesiva. Se trata de otra enfermedad con clínica fundamentalmente neurológica, probablemente infradiagnosticada y con buena respuesta al tratamiento.

Bases de la enfermedad

La SR está involucrada en la reducción dependiente de NADPH de derivados carbonilo en los estadios finales de la biosíntesis y reciclaje de la BH₄. La deficiencia de SR está originada por mutaciones del gen *SPR* (OMIM *182125) localizado en el cromosoma 2p14-2p12.

Fisiopatología

La deficiencia de SR conduce a la disminución de la biosíntesis de dopamina y serotonina. No se produce hiperfenilalaninemia porque otras enzimas de tejidos periféricos (en hígado y riñón) mantienen suficiente producción de BH₄ para la actividad adecuada de la enzima PAH.

Según el tipo de mutación se han encontrado correlaciones con el fenotipo⁽⁹⁾: pacientes con el fenotipo clásico grave tienen mutaciones que resultan en una función nula de la SR, sin embargo pacientes con fenotipo leve se asocian a mutaciones que permiten algún tipo de actividad enzimática residual.

Manifestaciones clínicas

Habitualmente comienzan los síntomas precozmente, en el primer año de vida, a una edad media de 7 meses con un rango desde el periodo neonatal a los 6 años de edad, con retraso psicomotor (motor y del lenguaje), microcefalia, crisis oculogiras (muy sugerentes del diagnóstico), distonía, coreoatetosis, hipotonía, debilidad muscular, hipertonía en ocasiones paroxística, hiperreflexia miotática, temblor cefálico y de miembros que se inhibe al tacto o con

movimientos espontáneos, parkinsonismo, ataxia, disartria, crisis epilépticas y signos autonómicos como hipersalivación e inestabilidad térmica⁽⁶⁾. También presentan fluctuación diurna de la sintomatología. Se han descrito síntomas psiquiátricos como agresividad, trastornos del sueño y depresión. Habitualmente hay discapacidad intelectual leve a moderada (solo un 8% tienen cociente intelectual normal). El espectro fenotípico es muy amplio, se han descrito casos leves con un fenotipo exclusivamente motor.

Diagnóstico

El test de sobrecarga de fenilalanina es frecuentemente positivo, siendo la determinación basal normal. Los metabolitos en LCR habitualmente muestran: elevación de biopterina total y sepiapterina; neopterina normal y disminución marcada de los valores de HVA y de 5-HIAA^(6,7). La determinación de la actividad de la sepiapterina reductasa en fibroblastos puede confirmar el diagnóstico junto a los estudios genéticos del gen *SPR*.

Tratamiento

No se requiere restricción dietética de fenilalanina. El tratamiento habitual consiste en la administración de dosis bajas de L-dopa/carbidopa y de 5-HTP. La respuesta habitualmente es buena, con mejoría de la distonía, la espasticidad, las crisis oculogiras y las funciones cognitivas. Las dosis habitualmente empleadas de L-dopa oscilan desde 0,5-4 mg/kg al día, dividido en 3-4 dosis; la dosis de 5-HTP oscila entre 1-6 mg/kg al día⁽⁵⁻⁷⁾. Es importante la introducción lenta de L-dopa, carbidopa y 5-HTP, con aumentos no superiores a 1 mg/kg al día cada varios días o semanas. También se han descrito discinesias inducidas por el tratamiento con L-dopa que generalmente se resuelven con la reducción de la dosis. Los efectos adversos más comunes del 5-HTP son náuseas, vómitos, dolor abdominal y diarrea, que se resuelven reduciendo la dosis. Mejorías modestas que se producen en el sueño y en algunos aspectos motores y cognitivos con el tratamiento de la deficiencia de SR se han atribuido al empleo de 5-HTP. La mayoría de pacientes continúan presentando problemas motores y cognitivos leves. Se han utilizado inhibidores de la monoamino oxidasa para el tratamiento de los trastornos del movimiento.

DEFICIENCIA DE TIROSINA HIDROXILASA

La deficiencia de TH (OMIM*191290) es un defecto de la síntesis de dopamina y catecolaminas de la que se han reportado unos 60 pacientes⁽¹⁰⁾. La síntesis de serotonina está preservada, por lo que los signos clínicos son derivados del defecto aislado de las catecolaminas.

Bases de la enfermedad

La deficiencia de TH se hereda de forma autosómica recesiva. El gen está ubicado en el cromosoma 11p15.5 y se han identificado diferentes tipos de mutaciones, incluyendo mutaciones puntuales en la región promotora y deleciones^(11,12). También se han reportado mutaciones comunes en poblaciones de Grecia y Holanda, pudiéndose establecer un efecto fundador^(13,14). Respecto a las correlaciones genotipo/fenotipo, se ha sugerido que las mutaciones en la región promotora se asocian a una formas más leves de la enfermedad (tipo A, véase más adelante)⁽¹⁰⁾.

Fisiopatología

La TH transforma el aminoácido tirosina en L-dopa, que es a su vez el precursor directo de la síntesis de dopamina (*Figura 1*). Este paso enzimático es limitante en la síntesis de dopamina y catecolaminas, por lo que mutaciones en el gen TH causan invariablemente una deficiencia de dopamina. La enzima TH se expresa en cerebro y médula adrenal, y también de forma muy ligera en otros tejidos como riñón, intestino y ganglios linfáticos⁽¹⁰⁾. Por tanto, la deficiencia de dopamina en el sistema nervioso central es el factor fisiopatológico principal, que se asocia a diferentes fenotipos clínicos en los que predominan de forma general los trastornos del movimiento.

Manifestaciones clínicas

La deficiencia de TH causa un cuadro neurológico en el que predominan signos extrapiramidales. La presentación clínica se clasifica en dos fenotipos principales⁽¹⁰⁾: Tipo A: síndrome rígido-hipocinético progresivo asociado a distonía de inicio en infancia, con buena respuesta a L-dopa; Tipo B: encefalopatía compleja con debut en la etapa neonatal o primera infancia caracterizado por un síndrome rígido-hipocinético con retraso del desarrollo, tras-

tornos del movimiento y en algunos casos epilepsia con, en general, respuesta pobre al tratamiento con L-dopa. Los pacientes pueden presentar además, otros signos como discapacidad intelectual, temblor, corea, crisis oculógiras ptosis, fluctuación diaria de los signos y disfunción autonómica, más frecuentes en el tipo B de la enfermedad⁽¹⁰⁾. También se han reportado fenotipos intermedios, por lo que se considera que el fenotipo de la enfermedad sería un "continuum". Por último, también se han descrito signos atípicos, como paraplejía espástica y distonía mioclónica⁽¹⁵⁾.

Diagnóstico

Los biomarcadores principales de la enfermedad son los valores bajos en LCR de las aminas biógenas HVA y MHPG, que son los catabolitos de dopamina y noepinefrina respectivamente. Los metabolitos de serotonina (5-HIAA) y las pterinas son normales⁽¹⁰⁾. La relación HVA/5HIAA en LCR es el marcador más sensible no solo para el diagnóstico sino para la predicción de la gravedad del fenotipo⁽¹⁰⁾. Es importante recordar que las aminas biógenas deben ser analizadas en la misma fracción de LCR respecto a los controles debido a la existencia de un gradiente rostro-caudal (la concentración de los metabolitos varía según la fracción de LCR analizada)⁽¹⁶⁾. En general, para este y el resto de los defectos aquí tratados, el análisis de estos biomarcadores en orina no tiene valor diagnóstico. Asimismo, la actividad enzimática no se puede determinar ya que no se expresan en tejidos accesibles o en fluidos biológicos, y solo el análisis genético aportará el diagnóstico definitivo. La medición de la prolactina en plasma puede ser un buen indicador de la deficiencia de dopamina (presenta valores elevados) y sería, por tanto, de gran interés para monitorizar el tratamiento⁽¹⁶⁾.

Tratamiento

En la mayoría de los casos con deficiencia de TH el tratamiento se basa en dosis bajas de L-dopa en combinación con inhibidores de la AADC plasmática (carbidopa). La respuesta es muy variable, entre remisión completa de los signos (más probable en el tipo A), respuesta moderada o incluso ausencia de beneficios terapéuticos (formas graves del tipo B)⁽¹⁷⁾. Es importante iniciar el tratamiento a dosis bajas para evitar las discinesias (<0,5 mg/kg/día) hasta alcanzar de forma muy progresiva (semanas

o meses) dosis máximas entre 3-10 mg/kg/día). Las discinesias pueden aparecer coincidiendo con aumento en la dosis de L-dopa, o por procesos intercurrentes, estrés, etc., y pueden ser tratadas de forma adecuada con amantadina⁽¹⁷⁾.

DEFICIENCIA DE DESCARBOXILASA DE AMINOÁCIDOS AROMÁTICOS (AADC)

La deficiencia de AADC (OMIM *107930) es un defecto de la síntesis de los neurotransmisores dopamina y serotonina que se hereda de forma autosómica recesiva. Se describió por vez primera en 1992⁽¹⁸⁾ y desde entonces se han descrito más de 100 casos^(7,19), clínicamente se presenta con déficit combinado de catecolaminas y serotonina.

Bases de la enfermedad

Las mutaciones en el gen DDC, ubicado en 7p12.1, producen deficiencia de la enzima AADC, lo que origina una deficiencia combinada de las vías dopaminérgica y serotoninérgica. Se han publicado más de 30 mutaciones patogénicas⁽²⁰⁾, un tercio de los casos son pacientes chinos y tienen una mutación común con efecto fundador⁽²¹⁾.

Fisiopatología

La AADC es una enzima dependiente de pirodoxal 5-fosfato (PLP) cuya actividad catalítica principal es la descarboxilación de 5-hidroxitriptófano (5HTP) y L-dopa a serotonina y dopamina, respectivamente⁽¹⁸⁾. Por lo tanto, están disminuidas las aminas tanto de la vía dopaminérgica (deficiencia de dopamina, noradrenalina y adrenalina) como la vía serotoninérgica y se producen síntomas combinados de ambas deficiencias. La AADC es fundamental en el desarrollo cerebral y control del movimiento⁽²²⁾ pero los mecanismos patogénicos de su deficiencia se conocen solo parcialmente.

Manifestaciones clínicas

Habitualmente la clínica se inicia en la primera infancia, aunque puede hacerlo a cualquier edad. La fluctuación de los síntomas a lo largo del día puede ser la clave para sospechar el diagnóstico, como sucede también en otros defectos del metabolismo de los neurotransmisores. Los pacientes pueden presentar una mezcla de síntomas neurológicos

y extraneurológicos. La hipotonía está presente en el 95% de los casos, las crisis oculóginas en 86% y el retraso psicomotor en más del 50%^(19,23,24). Más de la mitad tienen alteración del movimiento que puede ser de diferente tipo: hipoquinesia, distonía, atetosis, ptosis, temblor, mioclonías y otros. Pueden presentar sintomatología pseudobulbar, como dificultad para tragar o hablar. Las anomalías de control autonómico son muy frecuentes, están descritas obstrucción nasal, sudoración excesiva, hipersalivación, hipotensión, bradicardia, irritabilidad y disforia, falta de respuesta adecuada al estrés, trastorno del sueño o deficiente control de la temperatura. También pueden presentar hipoglucemia en ayuno y diarrea crónica⁽²⁵⁾. Hay presentaciones menos graves, habitualmente de inicio tardío. Los síntomas pueden evolucionar y cambiar con la edad⁽²⁶⁾. Las crisis oculóginas son el hecho clínico más específico de la deficiencia dopaminérgica; en ausencia de estas, el diagnóstico diferencial es muy amplio e incluye otros errores congénitos del metabolismo, enfermedades neuromusculares como miastenia congénita y cuadros de parkinsonismo juvenil.

Diagnóstico

El perfil de neurotransmisores en LCR es característico, presentando valores marcadamente disminuidos de HVA y 5-HIAA con un aumento de los precursores 5HTP y 3-OMD (*Figura 1*). El perfil puede ser similar al que se presenta en la deficiencia de vitamina B₆. En orina o plasma pueden detectarse aumento de determinados metabolitos (ácido vaniláctico, 3-OMD, metoxitirosina en plasma), que pueden hacer sospechar el diagnóstico pero no son de uso práctico^(19,27). La resonancia magnética cerebral es poco específica, puede ser normal o mostrar atrofia leve, adelgazamiento del cuerpo calloso o anomalías inespecíficas de la sustancia blanca. El EEG, cuando es anormal, registra alteraciones inespecíficas⁽¹⁹⁾. El diagnóstico definitivo se realiza por estudio enzimático de AADC que muestra valores muy bajos o indetectables y por el estudio molecular que detectará mutaciones en homocigosis o heterocigosis compuesta en el gen *DDC*⁽¹⁹⁾.

Tratamiento

El tratamiento tiene como finalidad corregir, en lo posible, las deficiencias en los neurotransmisores. La respuesta es irregular y varía de unos pacientes

a otros. Es fundamental comenzar con dosis bajas y aumentarlas de forma lenta, en función de la respuesta y tolerancia. No hay dosis estandarizadas para tratar la deficiencia de AADC.

Se inicia habitualmente con una combinación de piridoxina (vitamina B₆), o PLP, y ácido fólico. No hay acuerdo sobre si es más eficaz la piridoxina que el PLP, si bien parece que la piridoxina es mejor tolerada y el PLP alcanza mejor el sistema nervioso central^(19,23,28). Las dosis de piridoxina que se han utilizado han sido muy diferentes, variando entre 200-400 mg/día divididas en tres dosis, o dosis superiores sin sobrepasar los 200 mg/kg/día; las dosis de PLP varían entre 35-100 mg/kg/día, repartidas en tres dosis. El tratamiento con ácido fólico es necesario porque la acumulación de 3-OMD típica de la enfermedad puede conducir a una deficiencia cerebral de folato, por un aumento del consumo de S-adenosilmetionina, donante del grupo metilo⁽²⁹⁾.

Agonistas de los receptores de dopamina. La respuesta a estos fármacos es también muy variable, mejoran principalmente los síntomas motores. Se utilizan preferentemente los agonistas de los receptores D2-like. Se han usado bromocriptina (0,013-4,0 mg/kg/d, en 3 dosis), pramipexol y ropinirol. La pergolida (0,006-0,75 mg/kg/d en 2-3 dosis), tiene mayor riesgo de provocar disquinesias⁽²⁸⁾. En algún caso se ha usado rotigotina en parche transdérmico, también con respuesta variable.

Inhibidores de la monoaminoxidasa (MAO). Su objetivo principal es disminuir las crisis oculogiras, mejorar el ánimo y los trastornos del sueño. Los dos fármacos que más se han usado son selegilina (0,03-1,5 mg/kg/d, en 2-3 dosis) y tranilcipromina (0,4-0,5 mg/kg/d, en dos dosis)^(19,28).

Otros tratamiento utilizados, en función de la sintomatología, son: agonistas de los receptores de serotonina (buspirona, zolmitriptán), anticolinérgicos como trihexifenidilo (0,3-0,5 mg/kg/d), agonistas alfa-adrenérgicos (oximetazolina) y melatonina.

El tratamiento con L-dopa no se usa de forma habitual en esta enfermedad porque favorece la acumulación de 3-OMD, aunque se ha comunicado que en algunos pacientes se ha demostrado que puede ser parcialmente eficaz^(29,30).

Terapia génica. Se ha publicado el tratamiento de cuatro pacientes, de entre 4 y 6 años de edad, con terapia génica a través de la transferencia mediada por vector viral, inyectando directamente

en ambos putámenes, con mejoría en los síntomas motores hasta el momento de su publicación⁽³¹⁾.

DEFICIENCIA DE DOPAMINA β-HIDROXILASA

La deficiencia genética de dopamina β-hidroxilasa (DBH: OMIM*609312) fue descrita en 1987⁽³²⁾. Este defecto se caracteriza por una alteración de la función noradrenérgica, y causa principalmente problemas de hipotensión ortostática.

Bases de la enfermedad

El gen *DBH* se localiza en el cromosoma 9q34. Se han detectado mutaciones patogénicas en todos los pacientes descritos con síntomas de deficiencia de DBH, que se hereda de forma autosómica recesiva.

Fisiopatología

La DBH convierte la dopamina en noradrenalina. La enzima es activa en las sinapsis de neuronas del sistema simpático y su deficiencia tiene consecuencias fisiopatológicas tanto en neuronas adrenérgicas como noradrenérgicas y en las glándulas adrenales.

Manifestaciones clínicas

El signo guía de la enfermedad es una hipotensión ortostática grave. La presión arterial en posición supina tiende a ser normal. Otros signos son desvanecimiento, fatiga e intolerancia al ejercicio. Aunque el defecto genético obviamente está presente desde el periodo neonatal, los signos guía se manifiestan en la infancia-primera fase de la adolescencia y pueden empeorar con el paso de los años. No obstante, se han reportado casos con hipoglucemias perinatales, hipotermia e hipotensión. Como signos adicionales también se puede observar ptosis, hipotonía facial, hiperflexibilidad articular, braquidactilia o anemia normocítica, entre otros⁽³³⁾. La DBH es una enzima dependiente de cobre y por tanto su actividad se encuentra disminuida en los defectos relacionados con el transporte de cobre (enfermedad de Menkes y síndrome del cuerno occipital).

Diagnóstico

Las pruebas de disfunción autonómica aportan información diagnóstica relevante⁽³⁴⁾. Bioquímica-

mente, los pacientes presentan valores muy bajos de noradrenalina y adrenalina en plasma con valores elevados de dopamina. La determinación de la actividad DBH en plasma confirma la sospecha inicial, si bien hasta un 4% de la población presentan actividades notablemente disminuidas de DBH en plasma sin alteraciones bioquímicas y sin sintomatología asociable a la enfermedad. Este fenómeno está causado por la variante alélica común (1021 C>T)⁽³⁵⁾. El diagnóstico definitivo es, en cualquier caso, genético.

Tratamiento

La terapia se basa en tratamiento con L-dihidroxifenilserina (L-Dops), que es transformada directamente en noradrenalina por la AADC, superando por tanto el bloqueo enzimático. Las dosis habituales son entre 100-500 mg L-Dops vía oral 2 o 3 veces al día, consiguiendo un aumento de la presión arterial y la recuperación de los niveles de noradrenalina⁽³³⁾. El pronóstico es bueno con este tratamiento.

DEFICIENCIA DE MONOAMINO OXIDASA-A

La deficiencia de monoamino oxidasa A (MAO-A: OMIM+309850) es una enfermedad que presenta un fenotipo principalmente conductual, y es el único defecto en el catabolismo de las aminas biógenas que, por tanto, no produce una deficiencia de catecolaminas y serotonina sino un exceso de las mismas (*Figura 1*).

Bases de la enfermedad

Es una enfermedad ligada al cromosoma X (Xp11.21) y se han reportado mutaciones puntuales⁽³⁶⁾, pero también grandes deleciones que afectan a genes contiguos.

Fisiopatología

La deficiencia de MAO-A es un defecto en el catabolismo de la serotonina y catecolaminas. Por tanto, se acumulan los precursores causando un efecto de "intoxicación dopaminérgica y serotoninérgica". Por otro lado, se han descrito polimorfismos funcionales de la MAO-A en diferentes regiones del gen que actuarían como modificadores genéticos en casos de autismo en hombres⁽³⁷⁾, o

que se han asociado a comportamiento impulsivo y delincuencia⁽³⁸⁾.

Manifestaciones clínicas

En la deficiencia de MAO-A, solo se afectan los varones, ya que se localiza en el cromosoma X⁽³⁶⁾. Muestran discapacidad intelectual leve, con trastornos de la conducta prominentes como comportamiento agresivo, violencia, conducta sexual agresiva y exhibicionismo. También existe otra variante de la enfermedad causada por un síndrome de genes contiguos (enfermedad de Norrie: OMIM #310600) que causa discapacidad intelectual grave y ceguera⁽³⁹⁾.

Diagnóstico

En orina se observa un aumento de serotonina, normetanefrina, metanefrina, y 3-metoxitiramina⁽⁴⁰⁾. La relación HVA/VMA en orina (en pacientes es típicamente >4) puede confirmar la hipótesis diagnóstica inicial. En LCR, tanto HVA como 5-HIAA son prácticamente indetectables, con valores normales de los precursores 3-OMD y 5-HTP (que lo diferencia del defecto de AADC) y con un perfil normal de pterinas.

Tratamiento

No existe tratamiento efectivo y tanto la discapacidad intelectual como los trastornos del comportamiento permanecen estables en el tiempo.

DÉFICIT DEL TRANSPORTADOR DE DOPAMINA (DTD)

El déficit del transportador presináptico de dopamina es una enfermedad que produce un fenotipo clínico similar a los defectos de síntesis de este neurotransmisor. La particularidad que lo diferencia de los otros es que puede presentarse inicialmente como un cuadro hiperkinético en cuanto al patrón de movimientos (en lugar de hipocinético, que es lo más frecuente) y que el ácido homovanílico (HVA) en LCR suele estar elevado y no disminuido.

Bases de la enfermedad

El gen SLC6A3 codifica para la proteína que corresponde al transportador de la dopamina (DAT) y se halla en el cromosoma 5 (5p15.33). Hasta la

fecha se han descrito 22 mutaciones diferentes, en homocigosis y heterocigosis que producen diferente grado de actividad del transportador^(41,42).

Fisiopatología

El DAT recupera la dopamina liberada al espacio sináptico y la introduce de nuevo en la neurona presináptica. Si no funciona correctamente, la dopamina no es reincorporada y aumenta en la sinapsis produciendo una hiperexcitabilidad en los receptores dopaminérgicos y, por tanto, movimientos discinéticos muy frecuentes. Con el tiempo, al no existir suficiente dopamina para reincorporar en la neurona presináptica, a pesar de sintetizarse correctamente, se libera menos a la sinapsis, lo cual explica la observación de un HVA en LCR alto inicialmente (debido a un hipermetabolismo de la dopamina aumentada) a poder encontrarse en valores normales, y clínicamente la combinación con síntomas hipocinéticos y de parkinsonismo. Existen otros mecanismos asociados que se están estudiando en la actualidad y que incluyen aspectos de neurodegeneración^(41,42).

Manifestaciones clínicas

El cuadro clínico más característico es el de presentación infantil precoz, durante los primeros meses de vida, y que asocia distonías (que pueden ser muy llamativas y llevar a un “estado hiperkinético”) y parkinsonismo⁽⁴¹⁾. Existe una presentación menos frecuente que puede aparecer en la infancia tardía e incluso la adolescencia y el adulto joven con un curso evolutivo más leve⁽⁴²⁾. Recientemente se han descrito mutaciones *mis-sense* relacionadas con parkinsonismo del adulto asociado a TDAH (trastorno por déficit de atención e hiperactividad)⁽⁴³⁾.

Diagnóstico

La concentración de HVA está elevada en muchos casos, aunque puede ser normal. El ratio HVA/5-HIAA está elevado, siendo el 5-HIAA normal. El DAT Scann, que marca el transporte de dopamina, está muy alterado. Finalmente, el análisis del gen *SLC6A3* confirma el diagnóstico.

Tratamiento

No existe un tratamiento eficaz, no obstante los agonistas dopaminérgicos como el pramipexol pue-

den tener cierto beneficio, sobre todo en las formas menos graves.

DÉFICIT DEL TRANSPORTADOR VESICULAR DE DOPAMINA Y SEROTONINA (VMAT2)

Enfermedad recientemente descrita⁽⁴⁴⁾ que produce igualmente un cuadro de distonía y parkinsonismo asociado a discapacidad intelectual.

Bases de la enfermedad

El gen *SLC18A2* con localización cromosómica en 10q25.3, codifica para el transportador de monoaminas (dopamina y serotonina) de tipo 2: VMAT2. Se han descrito dos mutaciones responsables de la enfermedad: P387L⁽⁴⁴⁾ y P237H⁽⁴⁵⁾.

Fisiopatología

VMAT2 transporta las monoaminas (dopamina y serotonina) dentro de las vesículas que posteriormente se liberan al espacio sináptico. Un déficit de este transportador implica una función deficiente de las monoaminas⁽⁴⁴⁾. Al ser un defecto muy recientemente descrito, no existen estudios fisiopatológicos realizados en profundidad.

Manifestaciones clínicas

Rilstone y cols.⁽⁴⁴⁾ describieron una familia consanguínea de 8 hijos afectados de Arabia Saudí con distonía-parkinsonismo, disfunción autonómica y retraso psicomotor. Jacobsen y cols.⁽⁴⁵⁾ han descrito un nuevo paciente con hipotonía, distonía-parkinsonismo, disfunción autonómica y epilepsia.

Diagnóstico

El LCR se analizó en un paciente de la serie de los 8 iniciales y fue normal. El paciente reportado por Jacobsen et al mostró una relación HVA/HIAA levemente reducida, dato que se puede considerar inespecífico. Por tanto, no se ha hallado un biomarcador claro y el diagnóstico pasaría por estudiar el gen tras la sospecha clínica.

Tratamiento

Los pacientes descritos no presentaron respuesta a la L-Dopa aunque sí cierta mejoría con agonistas dopaminérgicos (pramipexol).

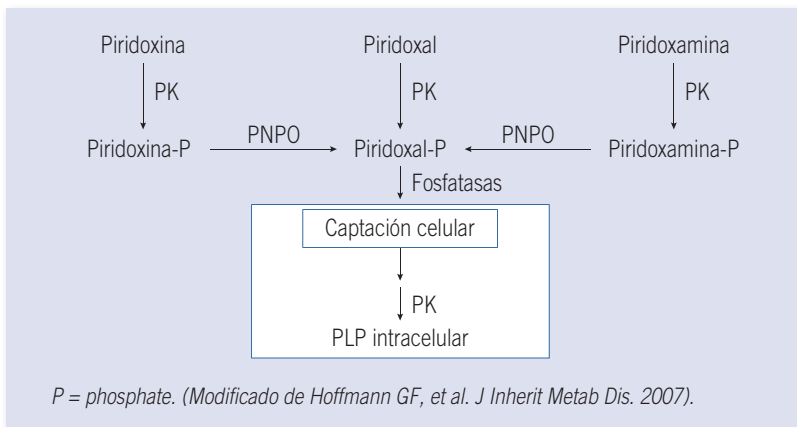


FIGURA 2. Metabolismo de la vitamina B₆. El piridoxal-fosfato (PLP) se sintetiza a partir de los vitámeros de la dieta piridoxal, piridoxamina y piridoxina, por medio de la acción de las enzimas piridoxal kinasa (PK) y piridox(am)ina 5-fosfo oxidasa (PNPO).

EPILEPSIA DEPENDIENTE DE PIRIDOXINA (PDE)

La vitamina B₆ (piridoxina) se absorbe como tres vitámeros diferentes, que después se convierten en la forma activa piridoxal-5'-fosfato (PLP) (Figura 2). El PLP actúa en más de 100 reacciones enzimáticas, incluyendo el metabolismo de los aminoácidos y los neurotransmisores⁽⁴⁶⁾. Se deben distinguir la deficiencia, la dependencia y la respuesta a vitamina B₆. La deficiencia nutricional de vitamina B₆ es hoy en día muy rara, aunque puede verse en niños con una enfermedad crónica grave, y se cura por un aporte adecuado de piridoxina. La dependencia de vitamina B₆ está causada por trastornos genéticos, que determinan la necesidad a largo plazo de piridoxina y una recurrencia de las crisis si se retira. La respuesta a vitamina B₆ puede verse en diversos síndromes epilépticos de la infancia (sobre todo síndrome de West); hay cese de las crisis con piridoxina, pero no hay recurrencia de las mismas al retirarla⁽⁴⁶⁾.

En la actualidad se conocen cuatro errores congénitos que producen epilepsia dependiente de vitamina B₆. Dos por inactivación de PLP (epilepsia dependiente de piridoxina (PDE) e hiperprolinemia tipo II) y dos por síntesis o disponibilidad reducida de PLP (epilepsia dependiente de piridoxal-5'-fosfato e hipofosfatasa congénita).

La epilepsia dependiente de piridoxina (PDE) (OMIM 266100) fue descrita en 1954 en un lactante con crisis resistentes a tratamiento convencional, que cesaron tras la administración de un cóctel mul-

tivitamínico que contenía vitamina B₆. Aunque su incidencia es baja, su diagnóstico es trascendental pues un tratamiento específico precoz mejora significativamente su pronóstico.

Bases de la enfermedad

La PDE es una enfermedad autosómica recesiva causada por defectos en el gen *ALDH7A1*, que se localiza en el cromosoma 5q31⁽⁴⁷⁾. Se han detectado mutaciones patogénicas en todos los casos de inicio precoz, pero no en todos los casos tardíos⁽⁴⁸⁾.

Fisiopatología

La PDE está causada por la deficiencia de la enzima alfa-amino adípico semialdehído (AASA) deshidrogenasa (antiquitina) en la vía de degradación de la lisina. Esta alteración produce acumulación de alfa-AASA, que se encuentra en equilibrio con el ácido piperideína-6-carboxílico (P6C). El P6C se condensa con el piridoxal fosfato (PLP), forma activa de la piridoxina, y lo inactiva. PLP es el cofactor de la descarboxilasa del ácido glutámico (GAD) que cataliza la conversión de ácido glutámico a GABA (neurotransmisor inhibitor) y actúa como cofactor de la vía de síntesis de la dopamina y de la serotonina (Figura 1), por lo que su deficiencia favorecería las crisis. Además, los metabolitos que se acumulan en la vía de la lisina por la deficiencia de antiquitina también parecen ser neurotóxicos.

Manifestaciones clínicas

En la PDE las crisis pueden comenzar intraútero, en los primeros días de la vida, durante la lactan-

cia, o incluso hasta los 3 años⁽⁴⁹⁾. Las crisis suelen ser frecuentes, pueden ser mioclónicas, atónicas, parciales, generalizadas y espasmos infantiles, breves o prolongadas, y muchas veces se presentan como crisis agrupadas recurrentes o como estados de mal⁽⁵⁰⁾.

La **forma clásica** es de inicio neonatal, generalmente en las primeras 24-48 horas de vida, con crisis intratables a cualquier tratamiento que cesan al administrar piridoxina. Con frecuencia se tiene constancia de crisis intraútero (desde la 20 semana de gestación). A menudo se acompañan de síntomas de encefalopatía con hiperalerta, irritabilidad, llanto anormal, temblores y sobresaltos por estímulos sensitivos (que pueden desencadenar crisis); a veces, asociados a síntomas sistémicos como distrés respiratorio, distermia, distensión abdominal y vómitos, y acidosis metabólica, pudiendo confundirse con encefalopatía hipóxico-isquémica⁽⁵¹⁾, o con síntomas de abstinencia⁽⁴⁶⁾.

Las formas tardías (a partir del mes de vida) tienen mejor pronóstico. La mayoría tienen un desarrollo normal o levemente retrasado antes del inicio de las crisis⁽⁵¹⁾, pero sin encefalopatía ni alteraciones estructurales.

Las **presentaciones atípicas** de PDE se describen cada vez con más frecuencia⁽⁴⁹⁻⁵²⁾ e incluyen: inicio por encima de los dos años de vida, respuesta inicial a antiepilépticos, respuesta solo a dosis altas o a dosis muy bajas (incluso 0,5 mg), autismo, crisis inicialmente solo en contexto febril o *status* de repetición. Un 38% de la serie de Mills y cols.⁽⁴⁹⁾ y un 75% de la serie de Pérez y cols.⁽⁵²⁾ se controlaron parcialmente con antiepilépticos. Así pues, es necesario considerar el tratamiento con piridoxina en cualquier niño de menos de 3 años con crisis recurrentes, independientemente del patrón de las crisis y de la respuesta a anticonvulsivantes.

Tanto en PDE como en PNPO son sugestivos los episodios prolongados de síntomas multifocales mioclónicos o tónicos, sobre todo si asocian muecas o movimientos oculares anormales⁽⁵³⁾.

Diagnóstico

Clásicamente, el diagnóstico dependía de la demostración de que las crisis ceden al dar piridoxina y recurren cuando se suprime. Hoy en día no es necesario retirar la piridoxina para confirmar el diagnóstico. La deficiencia de antiquitina altera la vía

de degradación de la lisina y produce un aumento de ácido pipecólico, alfa-AASA y P6C; los dos primeros se usan como biomarcadores de PDE. El ácido pipecólico está aumentado en plasma y de forma más marcada en LCR; alfa-AASA además está aumentado en orina. Ambos lo están incluso tras tratamiento con piridoxina en la mayoría de los casos⁽⁵⁴⁾. El aumento de alfa-AASA es más específico que el ácido pipecólico, ya que este puede estar elevado en enfermedades peroxisomales y en hepatopatías. Alfa-AASA puede estar elevado en el déficit de cofactor molibdeno y en déficit de sulfito-oxidasa. En situaciones de emergencia se debe tratar sin esperar los resultados de laboratorio.

El trazado EEG no es específico. En las formas precoces son frecuentes los patrones multifocales y de brote supresión. Es más raro el patrón de hiparritmia. En algunos pacientes con la forma tardía el EEG interictal permanece normal. La respuesta del EEG a la inyección de piridoxina ni identifica ni excluye la PDE⁽⁵⁵⁾.

Los estudios de neuroimagen pueden ser normales, pero muestran con frecuencia anomalías estructurales, como hipoplasia de la porción posterior de cuerpo calloso, hipoplasia cerebelosa, megacisterna magna, dilatación ventricular, alteraciones de la sustancia blanca, atrofia cerebral, hemorragias e incluso esclerosis mesial temporal o displasia cortical^(49,51,52), por lo que el hallazgo de alteraciones en la neuroimagen no debe descartar una PDE. Se han descrito recientemente alteraciones morfológicas y funcionales en el cuerpo calloso de los pacientes con PDE^(56,57).

La PDE está causada por mutaciones en el gen ALDH7A1. Se han publicado más de 40 mutaciones en los 18 exones del gen de la antiquitina. Se ha visto variación interfamiliar con la misma mutación (E399Q en homocigosis) (2 neonatal/fetal y uno a los 6 meses); y variación intrafamiliar (uno comienzo neonatal y otro a los 9 meses), sugiriendo que otros modificadores genéticos y ambientales influyen en el fenotipo⁽⁴⁸⁾.

Tratamiento

En general, en neonatos con crisis se recomienda una primera dosis i.v. de 100 mg de piridoxina⁽⁵⁰⁾. Si esta dosis es ineficaz se recomienda en neonatos administrar dosis adicionales de hasta 500 mg. Como alternativa en neonatos y lactantes

se administran 30 mg/kg/d i.v. (u oral) en 2 dosis al día, durante 3 días consecutivos, para detectar casos atípicos o respondedores lentos^(47,50,58). En niños mayores con crisis repetidas se recomienda administrar 200 mg/d o 15-30 mg/kg/d oral durante al menos 7 días⁽⁵¹⁾ (la respuesta es más lenta que en la administración i.v.). Una vez controladas las crisis se debe intentar retirar secuencialmente todos los antiepilépticos.

En general se recomiendan dosis de mantenimiento de 200 mg al día en neonatos y lactantes y de hasta 500 mg/d en niños mayores y adultos para evitar la neuropatía a largo plazo. Puede haber recurrencias en el contexto de enfermedades intercurrentes febriles o afebriles⁽⁵¹⁾. En aquellos niños que presentan recurrencias en relación a la fiebre, se sugiere doblar la dosis de piridoxina los primeros tres días de enfermedad febril⁽⁴⁷⁾. Alrededor de un 25% de los pacientes necesitan tratamiento adicional con antiepilépticos.

En el tratamiento agudo con piridoxina de las formas precoces se puede producir en un 20% de los pacientes una depresión marcada del SNC (tanto en la administración i.v. como oral)⁽⁵⁹⁾. Lo habitual en estos casos es que el niño duerma profundamente unas horas con gran hipotonía, pero en ocasiones pueden producirse apneas, inestabilidad cardiovascular y un EEG isoelectrico, sobre todo si el niño ha recibido otros antiepilépticos sedantes⁽⁵¹⁾.

Dado que la PDE es un trastorno de la vía de degradación de la lisina, una dieta baja en lisina parece un abordaje racional. Van Karnebeck y cols. muestran en 7 pacientes con deficiencia de antiqitina que la dieta se tolera bien y disminuye los biomarcadores potencialmente neurotóxicos y parece mejorar en algunos de ellos su nivel cognitivo⁽⁶⁰⁾. El tratamiento con suplementos de arginina, que compite con la lisina en su entrada en el SNC, también parece beneficioso⁽⁵⁴⁾. En un reciente estudio, se objetiva que el tratamiento de 6 pacientes con triple terapia (piridoxina, dieta baja en lisina y arginina 150 mg/kg/d) reduce aún más los metabolitos neurotóxicos, mejora el neurodesarrollo y se considera el tratamiento óptimo de la PDE en la actualidad⁽⁶¹⁾.

A pesar de un adecuado control de las crisis con piridoxina, un 75-80% de los pacientes presentan a largo plazo retraso del desarrollo o discapacidad intelectual⁽⁶²⁾. El pronóstico parece depender de varios factores: la genética (las deleciones o las

mutaciones que producen un codón de parada tienen peor pronóstico), la edad de comienzo (las formas precoces son más graves), el tipo de tratamiento, el inicio del tratamiento, la dosis, el cumplimiento y las malformaciones asociadas. El tratamiento antenatal ha tenido resultados variables. Es posible que un tratamiento precoz con triple terapia obtenga mejores resultados globales^(61,62).

EPILEPSIA DEPENDIENTE DE PIRIDOXAL-5-FOSFATO (DEFICIENCIA DE PNPO)

En los últimos años se han descrito en neonatos crisis epilépticas resistentes al tratamiento con piridoxina, pero sensibles a piridoxal-5'-fosfato (PLP)⁽⁶³⁻⁶⁵⁾.

Bases de la enfermedad

La dependencia de piridoxal fosfato es una enfermedad autosómica recesiva, causada por mutaciones en el gen *PNPO* (MIM 266100), que se encuentra situado en 17q21.2⁽⁶³⁾.

Fisiopatología

El gen *PNPO* codifica la enzima piridox(am)ina 5'-fosfato oxidasa (PNPO) que convierte piridoxina y piridoxamina en la forma activa de la vitamina B₆, el PLP⁽⁶³⁾. En contraste con la PDE, los pacientes con deficiencia de PNPO sufren una deficiencia sistémica de PLP, lo que explica la afectación orgánica generalizada, con alta mortalidad en los pacientes no tratados⁽⁴⁶⁾.

La deficiencia de PLP puede dar lugar a una amplia variedad de alteraciones secundarias como acidosis láctica, aumento de treonina y glicina en plasma y LCR, o alteraciones producidas por una actividad reducida de la descarboxilasa de aminoácidos aromáticos (AADC), tal como disminución de HVA y 5-HIAA en LCR o aumento de vaniláctico en orina. Sin embargo, estos cambios no son constantes⁽⁶⁴⁾ ni específicos, ya que pueden encontrarse en otras circunstancias de depleción del PLP⁽⁴⁶⁾.

Manifestaciones clínicas

Se han publicado cerca de 50 pacientes con deficiencia de PNPO en la literatura⁽⁶⁶⁾. La presentación típica es la de un niño prematuro, con distrés respiratorio y acidosis metabólica, crisis intratables

desde el primer día de vida, un patrón de brote-supresión en el EEG y alteraciones bioquímicas compatibles con actividad reducida de AADC y treonina y glicina aumentadas⁽⁶⁷⁾. El tratamiento a las 3 semanas con PLP puede mejorar las alteraciones bioquímicas, aunque persista una afectación grave del neurodesarrollo. Mills y cols.⁽⁶³⁾ describen 5 pacientes prematuros con signos de asfisia neonatal, acidosis metabólica precoz (puede confundirse con encefalopatía hipóxico-isquémica); las crisis comienzan en el primer día de vida y se asocian con un EEG de brote-supresión (debe diferenciarse del síndrome de Ohtahara y de la hiperglicinemia no cetósica). Hoffmann y cols.⁽⁶⁴⁾ comunican 6 nuevos casos con hallazgos, al menos en parte, no característicos: dos no eran prematuros, las alteraciones del LCR eran parciales, transitorias o no estaban presentes, aunque algunos tenían acidosis láctica, y un caso presentaba un EEG normal.

Las crisis son variadas: clónicas, mioclónicas, tónico-clónicas y focales⁽⁶⁸⁾. Además, se describen con frecuencia episodios paroxísticos no epilépticos: irritabilidad, desviación ocular, movimientos oculares anormales, muecas faciales, rubefacción y sudoración^(64,69).

El espectro fenotípico se ha ampliado un poco en las últimas series publicadas^(68,70,71). Mills y cols.⁽⁶⁸⁾ muestran en 15 pacientes con mutaciones PNPO tres grupos de acuerdo a su respuesta al tratamiento: 1) seis con crisis de comienzo neonatal que responden a PLP; 2) uno con espasmos infantiles de inicio a los 5 meses que responde a PLP; y 3) ocho que responden a piridoxina. Dos pacientes del grupo 3 tenían autismo y uno desarrolló una neuropatía grave. Plecko y cols.⁽⁷⁰⁾ reportan 11 pacientes con respuesta a piridoxina pero sin marcadores ni bioquímicos ni genéticos de PDE, que tenían mutaciones en PNPO.

Globalmente, un 61% de los pacientes presentaron crisis en el primer día de vida, y todos menos dos (96%) antes del mes de vida⁽⁶⁶⁾.

Diagnóstico

Las características clínicas, el EEG y los datos de laboratorio ayudan al diagnóstico. En los casos más típicos, se aprecia en LCR un aumento de treonina y glicina y una disminución de HVA y 5HIAA, y en orina un aumento de vaniláctico. Estas anomalías bioquímicas no están presentes en todos

los pacientes, y revierten con el tratamiento. Los niveles de PLP en LCR son bajos⁽⁷²⁾. Las muestras deben recogerse antes de iniciar el tratamiento, se deben preservar de la luz y congelar a -80°. Otras causas de disminución de PLP en LCR son, además de recogida y manejo inadecuado de las muestras, PDE por déficit de antitiquina, hiperprolinemia tipo II, deficiencia de cofactor de molibdeno o de sulfito oxidasa o toma de fármacos como isoniazida, penicilamina y, ocasionalmente, L-dopa⁽⁷³⁾. Sin embargo, se ha comunicado un caso de deficiencia de PNPO con niveles normales de PLP en LCR⁽⁶⁶⁾, por lo que un resultado normal de PLP no descarta deficiencia de PNPO. El aumento de piridoxamina en plasma y LCR puede ser un marcador en pacientes con deficiencia de PNPO que están recibiendo PLP o piridoxina⁽⁷¹⁾.

El diagnóstico se confirma con el análisis molecular de las mutaciones PNPO⁽⁶³⁾. En pacientes con respuesta a piridoxina pero con biomarcadores normales para deficiencia de antitiquina se debe valorar el análisis mutacional del gen *PNPO*⁽⁷⁰⁾.

Tratamiento

En la deficiencia de PNPO las crisis son generalmente resistentes a piridoxina pero responden a PLP, aunque se han descrito en los últimos años un grupo de pacientes que responden parcial o totalmente a piridoxina y, sorprendentemente, algunos empeoran al intentar cambiar a PLP^(68,70). El tratamiento precoz es crucial para evitar un daño irreversible al SNC.

El PLP puede darse oral a través de sonda nasogástrica con muy buena absorción. Como en PDE, algunos pacientes presentan depresión respiratoria y neurológica tras la administración de PLP, por lo que se debe hacer bajo vigilancia médica. Normalmente, se inicia el tratamiento con una dosis de 50 mg o 30 mg/kg/d dividido al menos en 3 dosis, pero las dosis usadas son muy variables, alcanzando los 100 mg/kg/d, divididos en 4-6 dosis⁽⁶⁴⁾. Tanto la cantidad total, como la frecuencia de las dosis son mayores que en la PDE. En algunos casos las crisis recurren con los episodios febriles. Algunos pacientes muestran un aumento persistente de las transaminasas⁽⁶⁸⁾. Se recomienda un seguimiento clínico y de laboratorio periódico y realizar estudios de conducción una vez al año⁽⁴⁶⁾.

En una revisión de 46 pacientes con PNPO⁽⁶⁶⁾, de los 37 que se trataron con piridoxina, se objetivó una buena respuesta en la mitad de los casos; y, de los 24 que recibieron PLP, la mejoría clínica se observó en el 75% de los casos. En un 17% hubo empeoramiento del control de las crisis al intentar cambiar de piridoxina a PLP. De los pacientes sin tratamiento, la mayoría fallecieron en las primeras semanas o meses de vida (uno sobrevivió 3 años antes de ser tratado). Globalmente, un 30% falleció a una edad media de 33 días. De los 32 supervivientes, 12 presentaron secuelas cognitivas o neurológicas y 20 tienen un desarrollo normal o ligeramente retrasado⁽⁶⁶⁾.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ichinose H, Ohye T, Takahashi E, Seki N, Hori T, Segawa M, et al. Hereditary progressive dystonia with marked diurnal fluctuation caused by mutations in the GTP cyclohydrolase I gene. *Nat Genet.* 1994; 8: 236-42.
2. López-Laso E, Ochoa-Sepúlveda JJ, Ochoa-Amor JJ, Bescansa-Heredero E, Camino-León R, Gascón-Jiménez FJ, et al. Segawa syndrome due to mutation Q89X in the GCH1 gene: a possible founder effect in Córdoba (southern Spain). *J Neurol.* 2009; 256: 1816-24.
3. Segawa M, Nomura Y, Nishiyama N. Autosomal dominant guanosine triphosphate cyclohydrolase I deficiency (Segawa disease). *Ann Neurol.* 2003(Suppl 6); 54: S32-45.
4. López-Laso E, Sánchez-Raya A, Moriana JA, Martínez-Gual E, Camino-León R, Mateos-González ME, et al. Neuropsychiatric symptoms and intelligence quotient in autosomal dominant Segawa disease. *J Neurol.* 2011; 258(12): 2155-62.
5. Wijemanne S, Jankovic J. Dopa-responsive dystonia-clinical and genetic heterogeneity. *Nat Rev Neurol.* 2015; 11(7): 414-24.
6. Kurian MA, Gissen P, Smith M, Heales S Jr, Clayton PT. The monoamine neurotransmitter disorders: an expanding range of neurological syndromes. *Lancet Neurol.* 2011; 10(8): 721-33.
7. Ng J, Papandreou A, Heales SJ, Kurian MA. Monoamine neurotransmitter disorders--clinical advances and future perspectives. *Nat Rev Neurol.* 2015; 11(10): 567-84.
8. Bonafé L, Thöny B, Penzien JM, Czarnecki B, Blau N. Mutations in the sepiapterin reductase gene cause a novel tetrahydrobiopterin-dependent monoamine-neurotransmitter deficiency without hyperphenylalaninemia. *Am J Hum Genet.* 2001; 69(2): 269-77.
9. Arrabal L, Teresa L, Sánchez-Alcudia R, Castro M, Medrano C, Gutiérrez-Solana L, et al. Genotype-phenotype correlations in sepiapterin reductase deficiency. A splicing defect accounts for a new phenotypic variant. *Neurogenetics.* 2011; 12(3): 183-91.
10. Willemsen MA, Verbeek MM, Kamsteeg EJ, de Rijk-van Andel JF, Aeby A, Blau N, et al. Tyrosine hydroxylase deficiency: a treatable disorder of brain catecholamine biosynthesis. *Brain.* 2010; 133(Pt 6): 1810-22.
11. Ribasés M, Serrano M, Fernández-Alvarez E, Pahisa S, Ormazabal A, García-Cazorla A, et al. A homozygous tyrosine hydroxylase gene promoter mutation in a patient with dopa-responsive encephalopathy: clinical, biochemical and genetic analysis. *Mol Genet Metab.* 2007; 92(3): 274-7.
12. Ormazabal A, Serrano M, García-Cazorla A, Campistol J, Artuch R, Castro de Castro P, et al. Deletion in the tyrosine hydroxylase gene in a patient with a mild phenotype. *Mov Disord.* 2010; 26: 1558-60.
13. Pons R, Serrano M, Ormazabal A, Toma C, García-Cazorla A, Area E, et al. Tyrosine hydroxylase deficiency in three Greek patients with a common ancestral mutation. *Mov Disord.* 2010; 25(8): 1086-90.
14. Van den Heuvel LPWJ, Luiten B, Smeitink JAM, de Rijk-van Andel JF, Hyland K, Steenbergen-Spanjers GC, et al. A common point mutation in the tyrosine hydroxylase gene in autosomal recessive L-dopa-responsive dystonia (DRD) in the Dutch population. *Hum Genet.* 1998; 102: 644-6.
15. Stamelou M, Mencacci NE, Cordivari C, Batla A, Wood NW, Houlden H, et al. Myoclonus-dystonia syndrome due to tyrosine hydroxylase deficiency. *Neurology.* 2012; 79(5): 435-41.
16. Marín-Valencia I, Serrano M, Ormazabal A, Pérez-Dueñas B, García-Cazorla A, Campistol J, et al. Biochemical diagnosis of dopa-minergic disturbances in paediatric patients: analysis of cerebrospinal fluid homovanillic acid and other biogenic amines. *Clin Biochem.* 2008; 41: 1306-15.
17. Pons R, Syrengelas D, Youroukos S, Orfanou I, Dinopoulos A, Cormand B, et al. Levodopa-induced dyskinesias in tyrosine hydroxylase deficiency. *Mov Disord.* 2013; 28: 1058-63.
18. Hyland K, Surtees RA, Rodeck C, Clayton PT. Aromatic L-amino acidcarboxylase deficiency: clinical features, diagnosis, and treatment of a new inborn error of neurotransmitter amine synthesis. *Neurology.* 1992; 42: 1980-8.

19. Brun L, Ngu LH, Keng WT, Ch'ng GS, Choy YS, Hwu WL, et al. Clinical and biochemical features of aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency. *Neurology*. 2010; 75: 64-71.
20. Montioli R, Dindo M, Giorgetti A, Piccoli S, Cellini B, Voltattorni CB. A comprehensive picture of the mutations associated with aromatic amino acid decarboxylase deficiency: from molecular mechanisms to therapy implications. *Hum Mol Genet*. 2014; 23: 5429-40.
21. Lee HF, Tsai CR, Chi CS, Chang TM, Lee HJ. Aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency in Taiwan. *Eur J Paediatr Neurol*. 2009; 13: 135-40.
22. Shih DF, Hsiao CD, Min MY, Lai WS, Yang CW, Lee WT, et al. Aromatic L-Amino Acid Decarboxylase (AADC) Is Crucial for Brain Development and Motor Functions. *PLoS One*. 2013; 8: e71741.
23. Pons R, Ford B, Chiriboga CA, Clayton MD, Hinton V, Hyland K, et al. Aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency. Clinical features, treatment, and prognosis. *Neurology*. 2004; 62: 1058-65.
24. Helman G, Pappa MB, Pearl PL. Widening Phenotypic Spectrum of AADC Deficiency, a Disorder of Dopamine and Serotonin Synthesis. *JIMD Rep*. 2014; 17: 23-7.
25. Lee LK, Cheung KM, Cheng WW, Ko CH, Lee HH, Ching CK, Mak C. A rare cause of severe diarrhea diagnosed by urine metabolic screening: aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency. *Hong Kong Med J*. 2014; 20: 161-4.
26. Leuzzi V, Mastrangelo M, Polizzi A, Artiola C, van Kullenburg AB, Carducci C, et al. Report of two never treated adult sisters with aromatic L-amino Acid decarboxylase deficiency: a portrait of the natural history of the disease or an expanding phenotype? *JIMD Rep*. 2015; 15: 39-45.
27. Atwal PS, Donti TR, Cardon AL, Bacino CA, Sun Q, Emrick L, et al. Aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency diagnosed by clinical metabolomics profiling of plasma. *Mol Genet Metab*. 2015; 115: 91-4.
28. Allen GF, Land JM, Heales SJ. A new perspective on the treatment of aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency. *Mol Genet Metab*. 2009; 97: 6-14.
29. Surtees R, Hyland K. L-3,4-dihydroxyphenylalanine (levodopa) lowers central nervous system S-adenosylmethionine concentrations in humans. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1990; 53: 569-72.
30. Chang YT, Sharma R, Marsh JL, McPherson JD, Bedell JA, Knust A, et al. Levodopa-responsive aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency. *Ann Neurol*. 2004; 55: 435-8.
31. Hwu WL, Muramatsu S, Tseng SH, Tzen KY, Lee NC, Chien YH, et al. Gene therapy for aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency. *Sci Transl Med*. 2012; 4(134): 134ra61.
32. Man in 't Veld AJ, Boomsma F, Moleman P, Schalkkamp MA. Congenital dopamine-beta-hydroxylase deficiency. A novel orthostatic syndrome. *Lancet*. 1987; 1: 183-8.
33. Robertson D, Garland EM. Dopamine Beta-Hydroxylase Deficiency. En: Pagon RA, Bird TC, Dolan CR, Stephens K, editores. *Gene Reviews* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 2005.
34. Robertson D. The role of clinical pharmacology in molecular genetics. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 1997; 35: 135-41.
35. Deinum J, Steenbergen-Spanjers GC, Jansen M, Boomsma F, Lenders JW, van Ittersum FJ, et al. DBH gene variants that cause low plasma dopamine beta hydroxylase with or without a severe orthostatic syndrome. *J Med Genet*. 2004; 41: e38.
36. Brunner HG, Nelen MR, Breakefield XO, et al. Abnormal behaviour associated with a point mutation in the structural gene for monoamine oxidase A. *Science*. 1993; 262: 578-80.
37. Cohen IL, Liu X, Schutz C, White BN, Jenkins EC, Brown WT, et al. Association of autism severity with a monoamine oxidase A functional polymorphism. *Clin Genet*. 2003; 64: 190-7.
38. Meyer-Lindenberg A, Buckholtz JW, Kolachana B, R Hariri A, Pezawas L, Blasi G, et al. Neural mechanisms of genetic risk for impulsivity and violence in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006; 103(16): 6269-74.
39. Lenders JWM, Eisenhofer G, Abeling NGGM, et al. Specific genetic deficiencies of the A and B isoenzymes of monoamine oxidase are characterised by distinct neurochemical and clinical phenotypes. *J Clin Invest*. 1996; 97: 1010-9.
40. Abeling NG, van Gennip AH, van Cruchten AG, Overmars H, Brunner HG. Monoamine oxidase A deficiency: biogenic amine metabolites in random urine samples. *J Neural Transm Suppl*. 1998; 52: 9-15.
41. Kurian MA, Zhen J, Cheng SY, Li Y, Mordekar SR, Jardine P, et al. Homozygous loss-of-function mutations in the gene encoding the dopamine transporter are associated with infantile parkinsonism-dystonia. *J Clin Invest*. 2009; 119(6): 1595-603.
42. Ng J, Zhen J, Meyer E, Erreger K, Li Y, Kakar N, et al. Dopamine transporter deficiency syndrome: phenotypic spectrum from infancy to adulthood. *Brain*. 2014; 137(Pt 4): 1107-19.
43. Hansen FH, Skjørringe T, Yasmeen S, Arends NV, Sahai MA, Erreger K, et al. Missense dopamine transporter mutations associate with adult parkinsonism and ADHD. *J Clin Invest*. 2014; 124(7): 3107-20.

44. Rilstone JJ, Alkhatir RA, Minassian BA. Brain dopamine-serotonin vesicular transport disease and its treatment. *N Engl J Med.* 2013; 368(6): 543-50.
45. Jacobsen JC, Wilson C, Cunningham V, Glamuzina E, Prosser DO, Love DR, et al. Brain dopamine-serotonin vesicular transport disease presenting as a severe infantile hypotonic parkinsonian disorder. *J Inherit Metab Dis.* 2016; 39(2): 305-8.
46. Plecko B. Pyridoxine and pyridoxalphosphate-dependent epilepsies. *Handb Clin Neurol.* 2013; 113: 1811-7.
47. Cormier-Daire V, Dagoneau N, Nabbout R, Burglen L, Penet C, Soufflet C, et al. A gene for pyridoxine-dependent epilepsy maps to chromosome 5q31. *Am J Hum Genet.* 2000; 67: 991-3.
48. Bennett CL, Chen Y, Hahn S, Glass IA, Gospe Jr. SM. Prevalence of ALDH7A1 mutations in 18 North American pyridoxine-dependent seizure (PDS) patients. *Epilepsia.* 2009; 50: 1167-75.
49. Mills PB, Footitt EJ, Mills KA, Tuschl K, Aylett S, Varadkar S, et al. Genotypic and phenotypic spectrum of pyridoxine-dependent epilepsy (ALDH7A1 deficiency). *Brain.* 2010; 133: 2148-59.
50. Gospe Jr SM. Pyridoxine-dependent seizures: finding from recent studies pose new questions. *Pediatr Neurol.* 2002; 26: 181-5.
51. Baxter P. Pyridoxine-dependent and pyridoxine responsive seizures. *Dev Med Child Neurol.* 2001; 43: 416-20.
52. Pérez B, Gutiérrez-Solana LG, Verdú A, Merinero B, Yuste-Checa P, Ruiz-Sala P, et al. Clinical, biochemical, and molecular studies in pyridoxine-dependent epilepsy. Antisense therapy as possible new therapeutic option. *Epilepsia.* 2013; 54: 239-48.
53. Schmitt B, Baumgartner M, Mills PB, Clayton PT, Jakobs C, Keller E, et al. Seizures and paroxysmal events: symptoms pointing to the diagnosis of pyridoxine-dependent epilepsy and pyridoxine phosphate oxidase deficiency. *Dev Med Child Neurol.* 2010; 52: e133-42.
54. Mercimek-Mahmutoglu S, Donner EJ, Siriwardena K. Normal plasma pipercolic acid level in pyridoxine dependent epilepsy due to ALDH7A1 mutations. *Mol Genet Metab.* 2013; 110: 197.
55. Bok LA, Maurits NM, Willemsen MA, Jakobs C, Teune LK, Poll-The BT, et al. The EEG response to pyridoxine-IV neither identifies nor excludes pyridoxine-dependent epilepsy. *Epilepsia.* 2010; 51: 2406-11.
56. Friedman SD, Ishak GE, Poliachik SL, Poliakov AV, Otto RK, Shaw DW, et al. Callosal alterations in pyridoxine-dependent epilepsy. *Dev Med Child Neurol.* 2014; 56: 1106-10.
57. Poliachik SL, Friedman SD, Poliakov AV, Budech CB, Ishak GE, Shaw DW, et al. Corpus Callosum Diffusion and Connectivity Features in High Functioning Subjects With Pyridoxine-Dependent Epilepsy. *Pediatr Neurol.* 2016; 54: 43-8.
58. Stockler S, Plecko B, Gospe SM Jr, Coulter-Mackie M, Connolly M, van Karnebeek C, et al. Pyridoxine dependent epilepsy and antiquitin deficiency: clinical and molecular characteristics and recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Mol Genet Metab.* 2011; 104: 48-60.
59. Grillo E, da Silva EJM, Barbata Jr JH. Pyridoxine-dependent seizures responding to extremely low-dose pyridoxine. *Dev Med Child Neurol.* 2001; 43: 413-5.
60. van Karnebeek CD, Hartmann H, Jaggumantri S, Bok LA, Cheng B, Connolly M, et al. Lysine restricted diet for pyridoxine-dependent epilepsy: first evidence and future trials. *Mol Genet Metab.* 2012; 107: 335-44.
61. Coughlin CR 2nd, van Karnebeek CD, Al-Hertani W, Shuen AY, Jaggumantri S, Jack RM, et al. Triple therapy with pyridoxine, arginine supplementation and dietary lysine restriction in pyridoxine-dependent epilepsy: Neurodevelopmental outcome. *Mol Genet Metab.* 2015; 116: 35-43.
62. Bok LA, Halbertsma FJ, Houterman S, Wevers RA, Vreeswijk C, Jakobs C, et al. Long-term outcome in pyridoxine-dependent epilepsy. *Dev Med Child Neurol.* 2012; 54: 849-54.
63. Mills PB, Surtees RA, Champion MP, Beesley CE, Dalton N, Scambler PJ, et al. Neonatal epileptic encephalopathy caused by mutations in the PNPO gene encoding pyridox(am)ine 5'-phosphate oxidase. *Hum Mol Genet.* 2005; 14: 1077-86.
64. Hoffmann GF, Schmitt B, Windfuhr M, Wagner N, Strehl H, Bagci S, et al. Pyridoxal 5'-phosphate may be curative in early-onset epileptic encephalopathy. *J Inherit Metab Dis.* 2007; 30: 96-9.
65. Ruiz A, Garcia-Villoria J, Ormazabal A, Zschocke J, Fiol M, Navarro-Sastre A, et al. A new fatal case of pyridox(am)ine 5'-phosphate oxidase (PNPO) deficiency. *Mol Genet Metab.* 2008; 93: 216-8.
66. Levtova A, Camuzeaux S, Laberge AM, Allard P, Brunel-Guitton C, Diadori P, et al. Normal cerebrospinal Fluid Pyridoxal 5'-Phosphate Level in a PNPO-Deficient Patient with Neonatal-Onset Epileptic Encephalopathy. *JIMD Rep.* 2015; 22: 67-75.
67. Clayton PT, Surtees RA, DeVile C, Hyland K, Heales SJ. Neonatal epileptic encephalopathy. *Lancet.* 2003; 361: 1614.
68. Mills PB, Camuzeaux SS, Footitt EJ, Mills KA, Gissen P, Fisher L, et al. Epilepsy due to PNPO mutations: genotype, environment and treatment affect presentation and outcome. *Brain.* 2014; 137: 1350-60.
69. Schmitt B, Baumgartner M, Mills PB, Clayton PT, Jakobs C, Keller E, et al. Seizures and paroxysmal

- events: symptoms pointing to the diagnosis of pyridoxine-dependent epilepsy and pyridoxine phosphate oxidase deficiency. *Dev Med Child Neurol.* 2010; 52: e133-42.
70. Plecko B, Paul K, Mills P, Clayton P, Paschke E, Maier O, et al. Pyridoxine responsiveness in novel mutations of the PNPO gene. *Neurology.* 2014; 82: 1425-33.
71. Ware TL, Earl J, Salomons GS, Struys EA, Peters HL, Howell KB, et al. Typical and atypical phenotypes of PNPO deficiency with elevated CSF and plasma pyridoxamine on treatment. *Dev Med Child Neurol.* 2014; 56: 498-502.
72. Ormazabal A, Oppenheim M, Serrano M, Garcia-Cazorla A, Campistol J, Ribes A, et al. Pyridoxal 5'-phosphate values in cerebrospinal fluid: reference values and diagnosis of PNPO deficiency in paediatric patients. *Mol Genet Metab.* 2008; 94: 173-7.
73. Footitt EJ, Heales SJ, Mills PB, Allen GF, Oppenheim M, Clayton PT. Pyridoxal 5'-phosphate in cerebrospinal fluid; factors affecting concentration. *J Inherit Metab Dis.* 2011; 34: 529-38.

Algoritmos de cribado neonatal

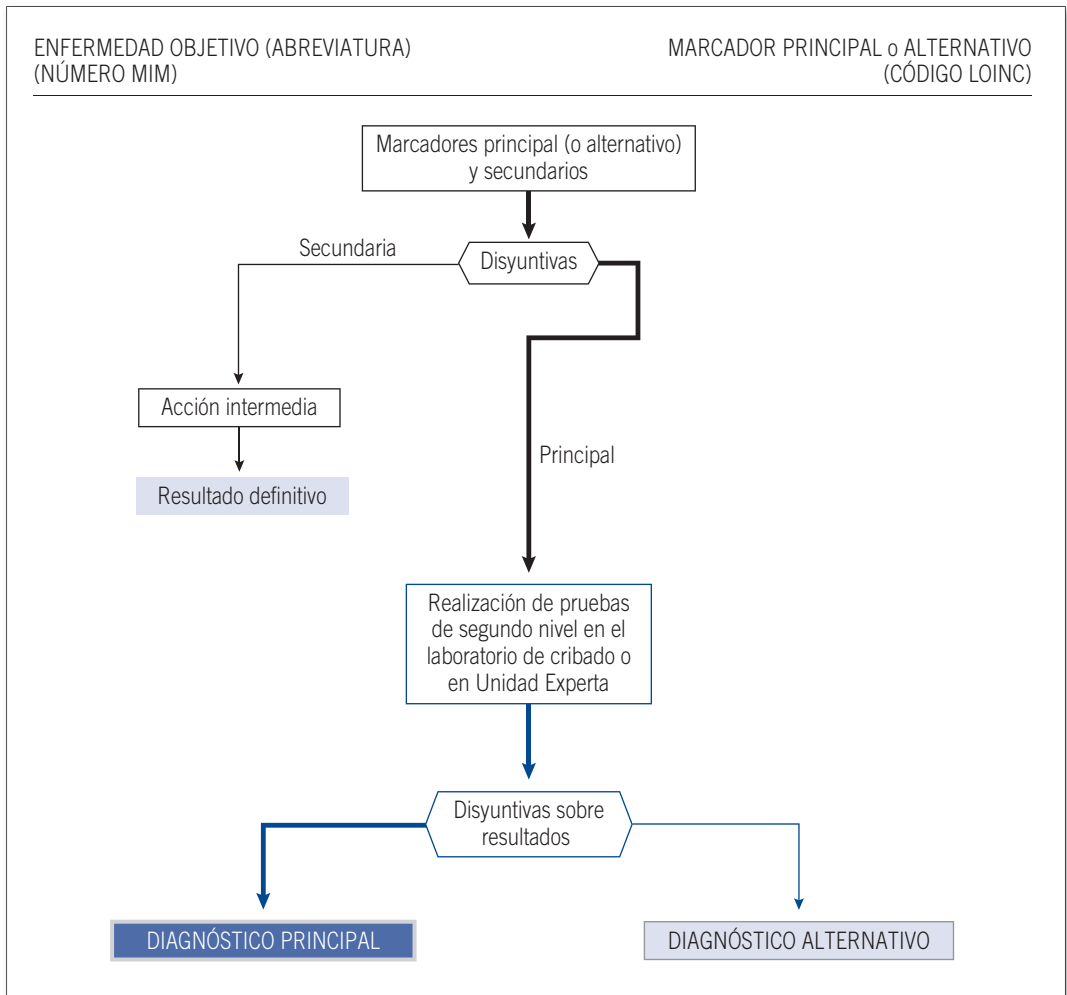
Coordinador del grupo: Cristóbal Colón Mejeras¹
 Carmen Delgado Pecellín^{1,2,3}, Yolanda González Irazábal^{1,2,3},
 José Luis Marín Soria^{1,2,3}, Raquel Yahyaoui Macías^{1,2,3},
 Jose Ángel Cocho de Juan^{1,2}, Inmaculada García Jiménez¹,
 David Gil Ortega¹

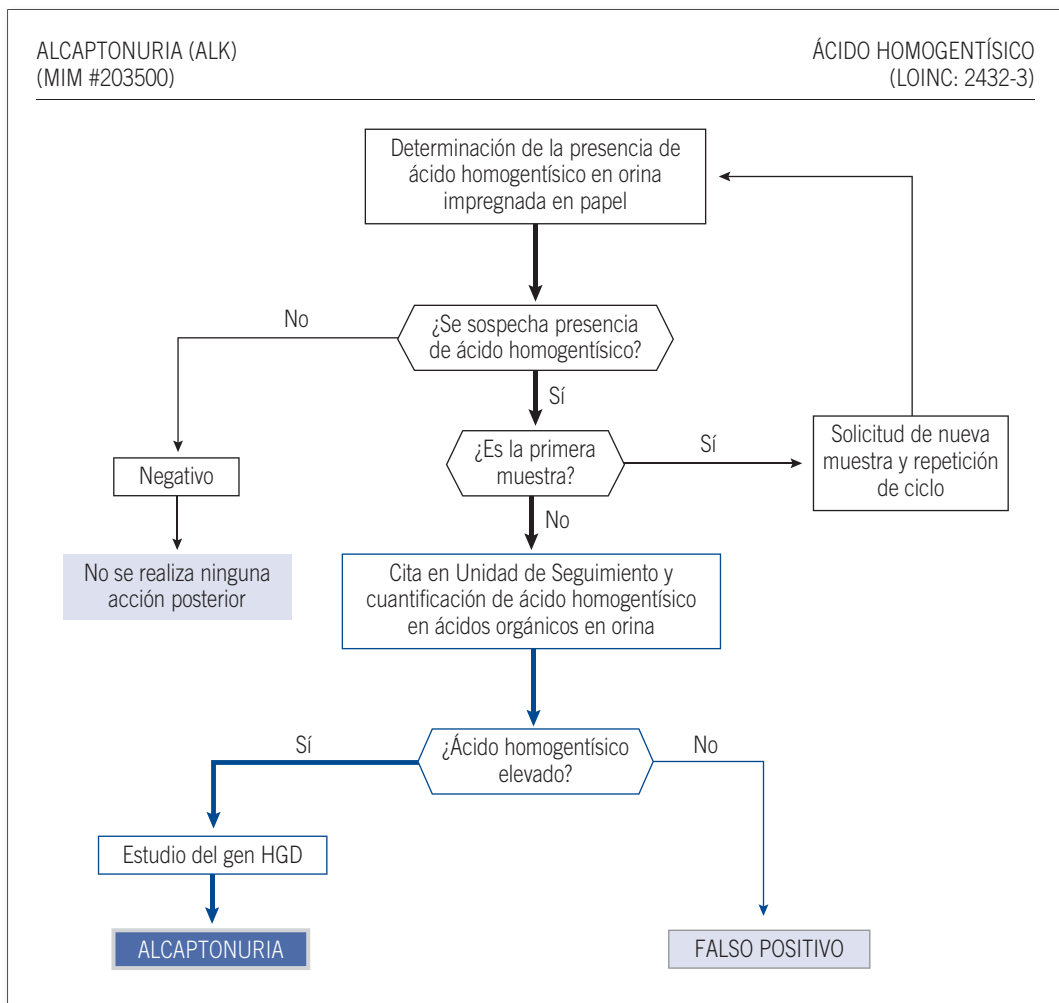
¹AECOM, ²SEQC-ML, ³AECNE

ÍNDICE			
Clasificación	Grupo	Patología	pág
Aminoácidos	Alteraciones del metabolismo de la fenilalanina y tirosina	Alcaptonuria (ALK)	322
		Fenilcetonuria (PKU)	323
		Tirosinemia tipo I (TYR I)	324
	Alteraciones del metabolismo de los aminoácidos ramificados	Enfermedad de orina con olor a jarabe de arce (MSUD)	325
	Alteraciones del metabolismo de los aminoácidos sulfurados	Homocistinuria clásica (HCY)	326
	Alteraciones del transporte de aminoácidos	Cistinuria infantil (CIS)	327
	Alteraciones del ciclo de la urea e hiperamonemia congénita	Citrulinemia (CIT)	328
Orgánico-acidemias u Orgánico-acidurias	Orgánicoacidemias u orgánicoacidurias	Acidemia glutárica Tipo I (GA I)	329
		Acidemia propiónica (PA)	330
		Acidemia metilmalónica (MMA)	331
		Acidemia isovalérica (IVA)	332
		Deficiencia de 3-metil-crotonil-CoA-carboxilasa (MCC)	333
		Deficiencia de betacetotilasa (BKT)	334
Ácidos grasos	Alteraciones de la oxidación de los ácidos grasos y cetogénesis	Deficiencia primaria de carnitina (CUD)	335
		Deficiencia de 3-hidroxi-acil-CoA deshidrogenasa de cadena larga (LCHADD)	336
		Deficiencia de acil-CoA-deshidrogenasa de cadena media (MCADD)	337
		Deficiencia de acil-CoA-deshidrogenasa de cadena muy larga (VLCADD)	338
		Deficiencia de 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA-liasa (HMG-liasa)	339
		Deficiencia de carnitina palmitoil transferasa I (CPT I)	340
		Deficiencia de carnitina palmitoil transferasa II (CPT II)	341
		Deficiencia de la proteína trifuncional mitocondrial (MTPD)	342
Vitaminas	Alteraciones del metabolismo de la biotina	Deficiencia de biotinidasa (BIOT)	343
		Deficiencia de holocarboxilasa sintetasa (HCS)	344
Carbohidratos	Alteraciones del metabolismo de la galactosa y fructosa	Galactosemia (Def. gal-1-P-uridil-transferasa GALT)	345
		Galactosemia (Def. galactoquinasa GALK)	346
Hemoglobinas	Hemoglobinopatías	Drepanocitosis (SC)	347
		Talasemia (THAL)	348
Otras	Alteraciones de los canales del cloro	Fibrosis quística del páncreas (CF)	349
	Alteraciones endocrinas	Hipotiroidismo congénito (CH)	350
		Hiperplasia suprarrenal congénita (CAH)	351
	Inmunidad	Inmunodeficiencia combinada grave (SCID)	352

ABREVIATURAS

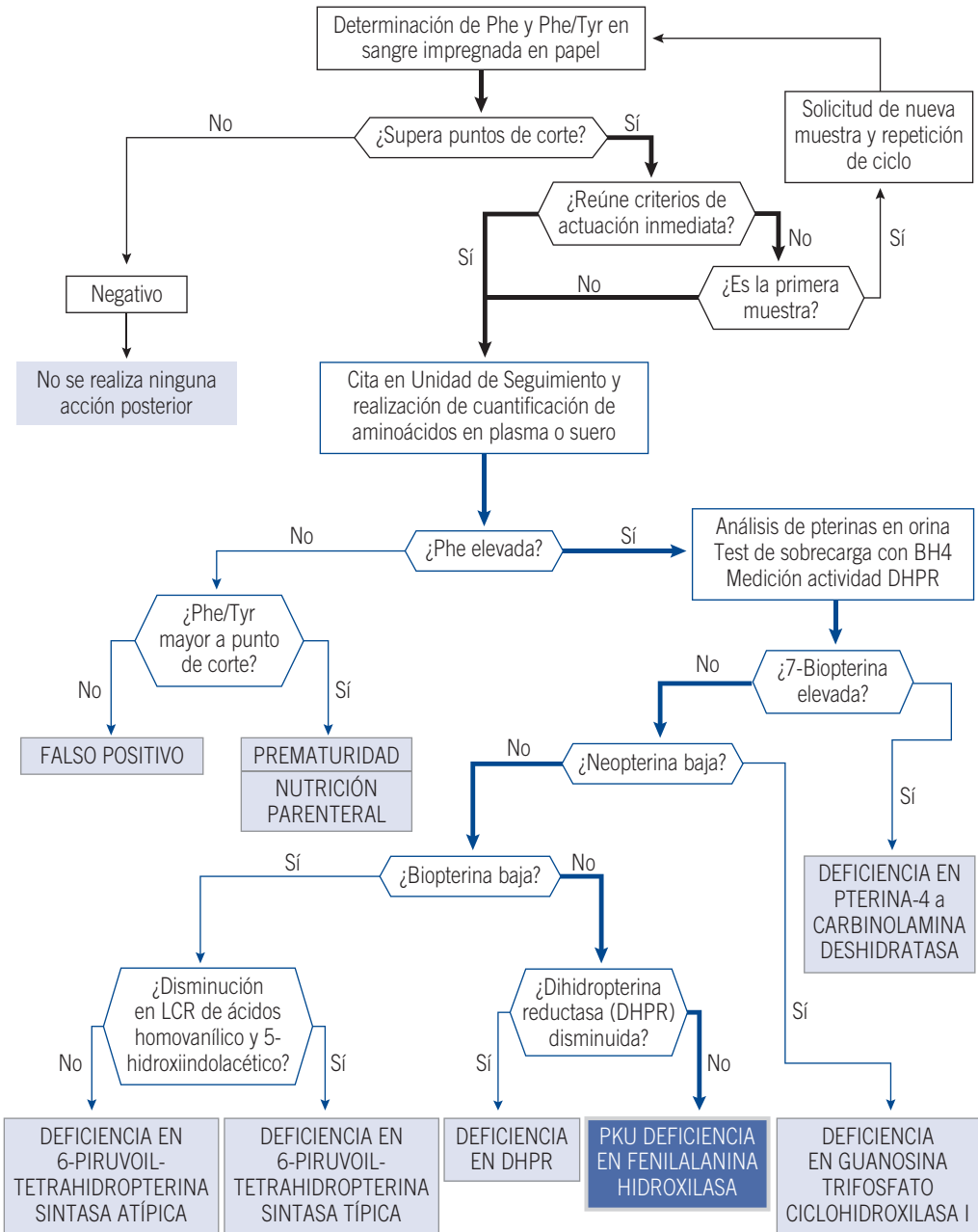
17OHP	17-Hidroxiprogesterona	C18:1	Octadecenoilcarnitina
ACTH	Hormona adrenocorticotropa	C18:1-OH	Hidroxiocetadecenoilcarnitina
Aile	Aloisoleucina	CBL	Cobalamina
Ala	Alanina	Cis	Cistina
Arg	Arginina	Cit	Citrulina
B-	Ausencia de linfocitos B	DHPR	Dihidropterina reductasa
B+	Presencia de linfocitos B	FT4	Tiroxina libre
B12	Vitamina B12	Gal-1-P	Galactosa-1-fosfato
BA	Actividad biotinidasa	Hb	Hemoglobina
BH4	Tetrahidrobiopterina	Ile	Isoleucina
C0	Carnitina libre	KREC	Círculos de escisión de recombinación del elemento de borrado Kappa
C2	Acetilcarnitina	LCR	Líquido cefalorraquídeo
C3	Propionilcarnitina	Leu	Leucina
C4-OH	3-Hidroxibutirilcarnitina	Lis	Lisina
C4DC	Metilmalonilcarnitina	Met	Metionina
C5-OH	3-Hidroxisovalerilcarnitina	NK-	Ausencia de Natural Killer
C5:1	Tigililcarnitina	NK+	Presencia de Natural Killer
C5DC	Glutarilcarnitina	OHPro	Hidroxiprolina
C6-OH	Hidroxihexanoilcarnitina	Orn	Ornitina
C8	Octanoilcarnitina	Phe	Fenilalanina
C10-OH	Hidroxidecanoilcarnitina	Phe/Tyr	Cociente Fenilalanina/Tirosina
C12	Dodecanoilcarnitina o lauroilcarnitina	PRA	Actividad de renina plasmática
C12:1	Dodecenoilcarnitina	Suac	Succinilacetona
C14	Tetradecanoilcarnitina o miristoilcarnitina	T-	Ausencia de Linfocitos T
C14:1	Tetradecenoilcarnitina	T+	Presencia de Linfocitos T
C14:2	Tetradecadienilcarnitina	T4	Tiroxina
C16	Hexadecanoilcarnitina o palmitoilcarnitina	TREC	Círculos de escisión del receptor de linfocitos
C16-OH	Hidroxihexadecanoilcarnitina	TSH	Tirotropina
C16:1	Hexadecenoilcarnitina	Tyr	Tirosina
C18	Octadecanoilcarnitina	Val	Valina
C18-OH	Hidroxiocetadecanoilcarnitina	Xle	Aloisoleucina + Isoleucina + Leucina + Hidroxiprolina

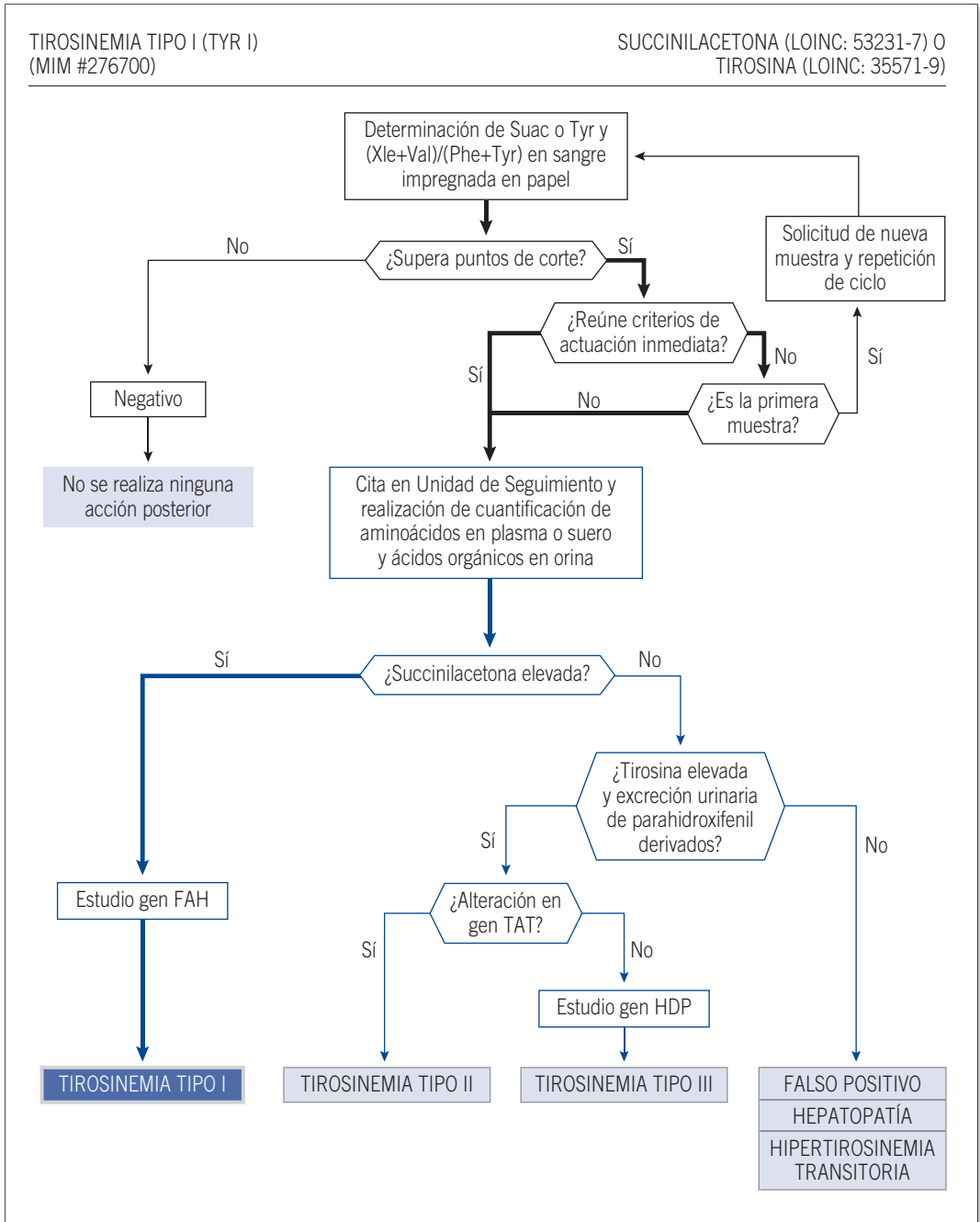




FENILCETONURIA (PKU)
(MIM #261600)

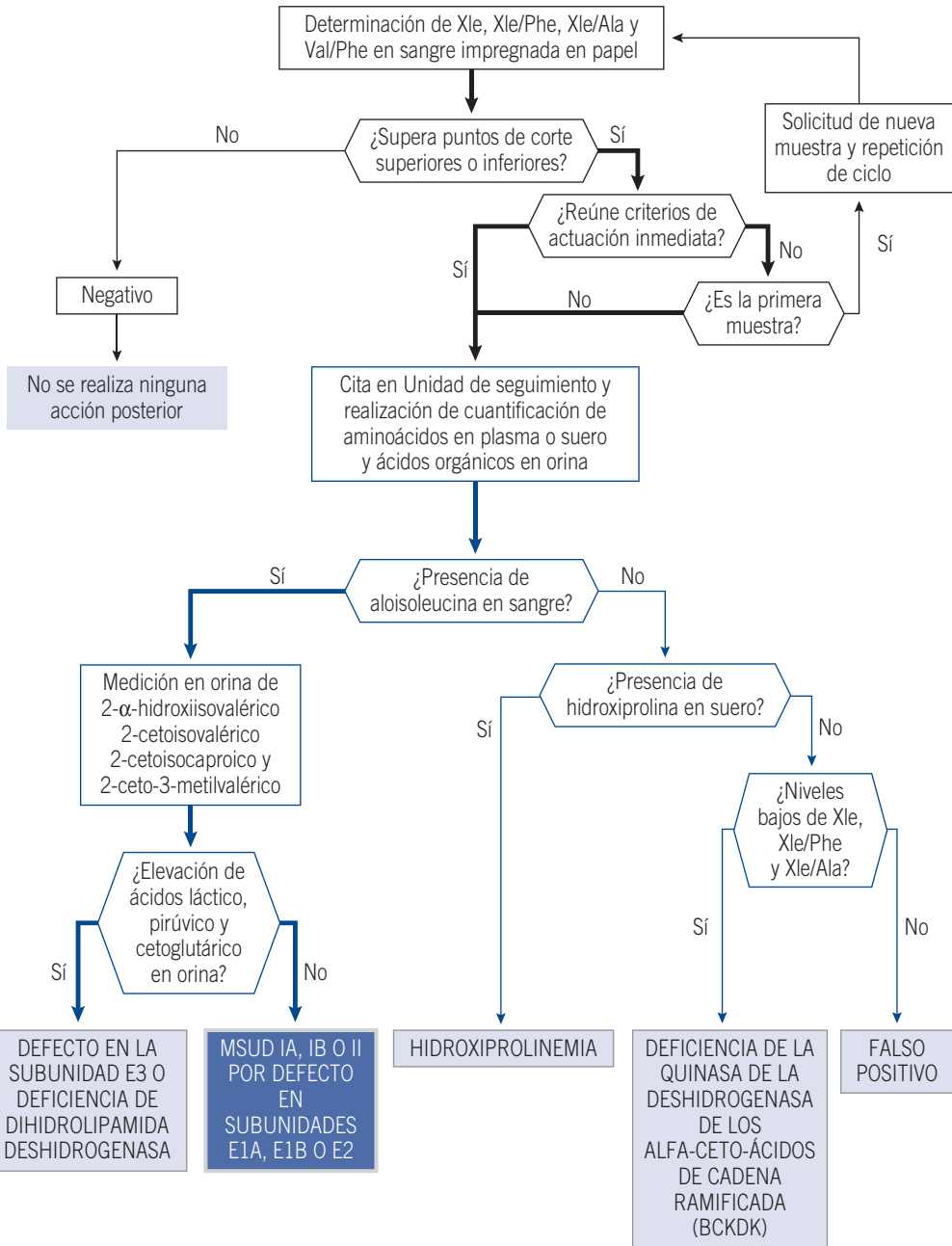
FENILALANINA
(LOINC 29573-3)

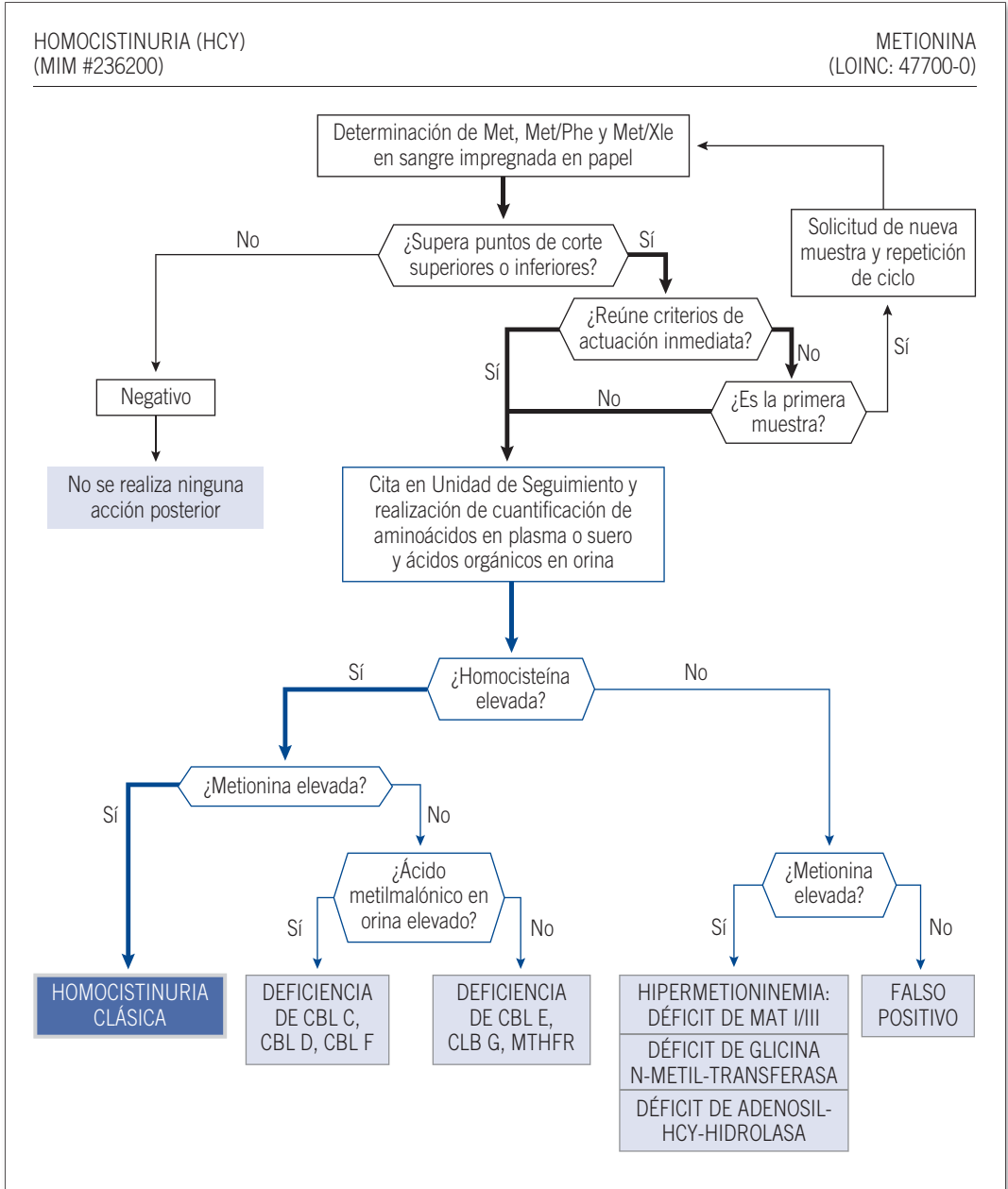




ENFERMEDAD DE URINA CON OLOR A JARABE DE ARCE (MSUD)
(MIM #248600)

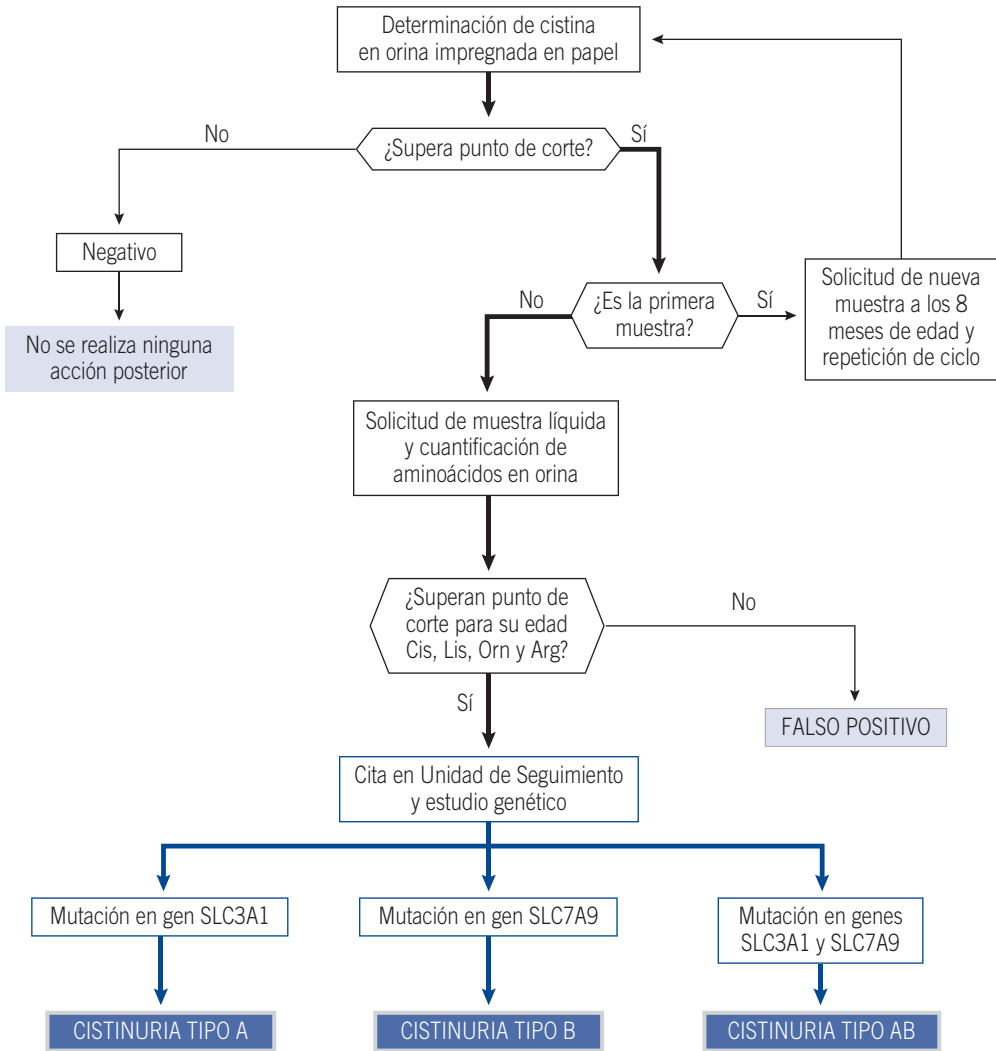
XLE=AILE + ILE + LEU + OHPRO
(LOINC: 53152-5)

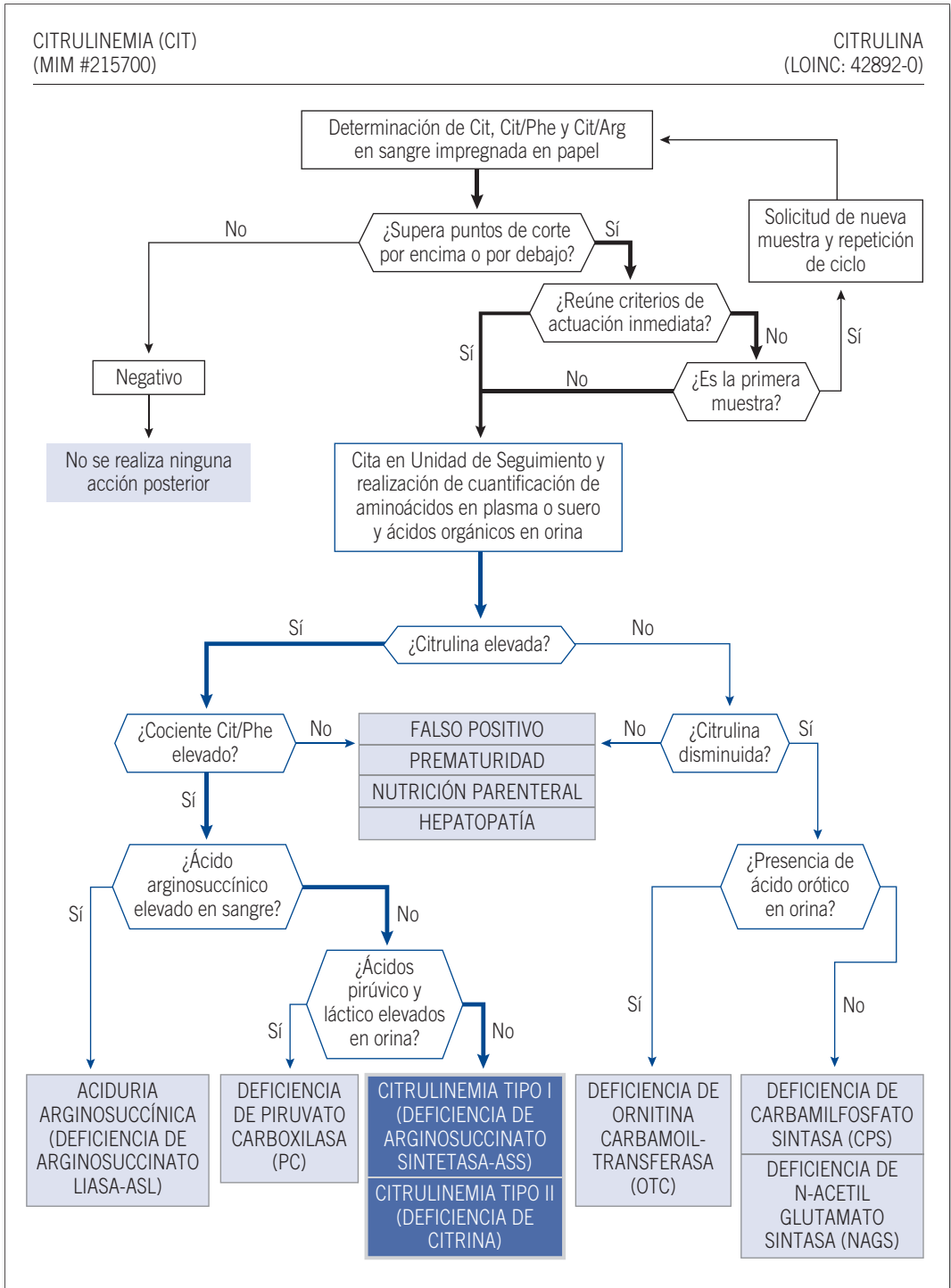




CISTINURIA INFANTIL (CIS)
(MIM #220100)

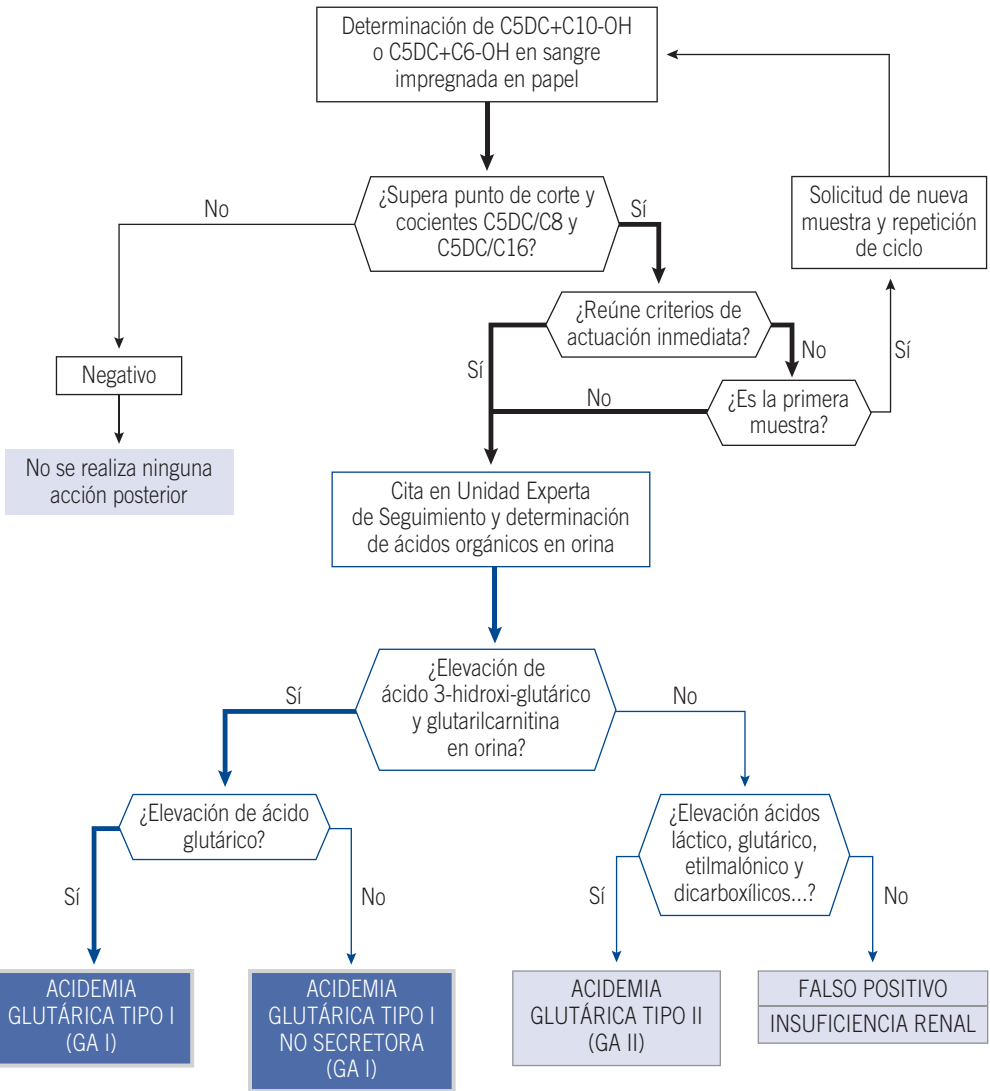
CISTINA
(LOINC 43124-7)

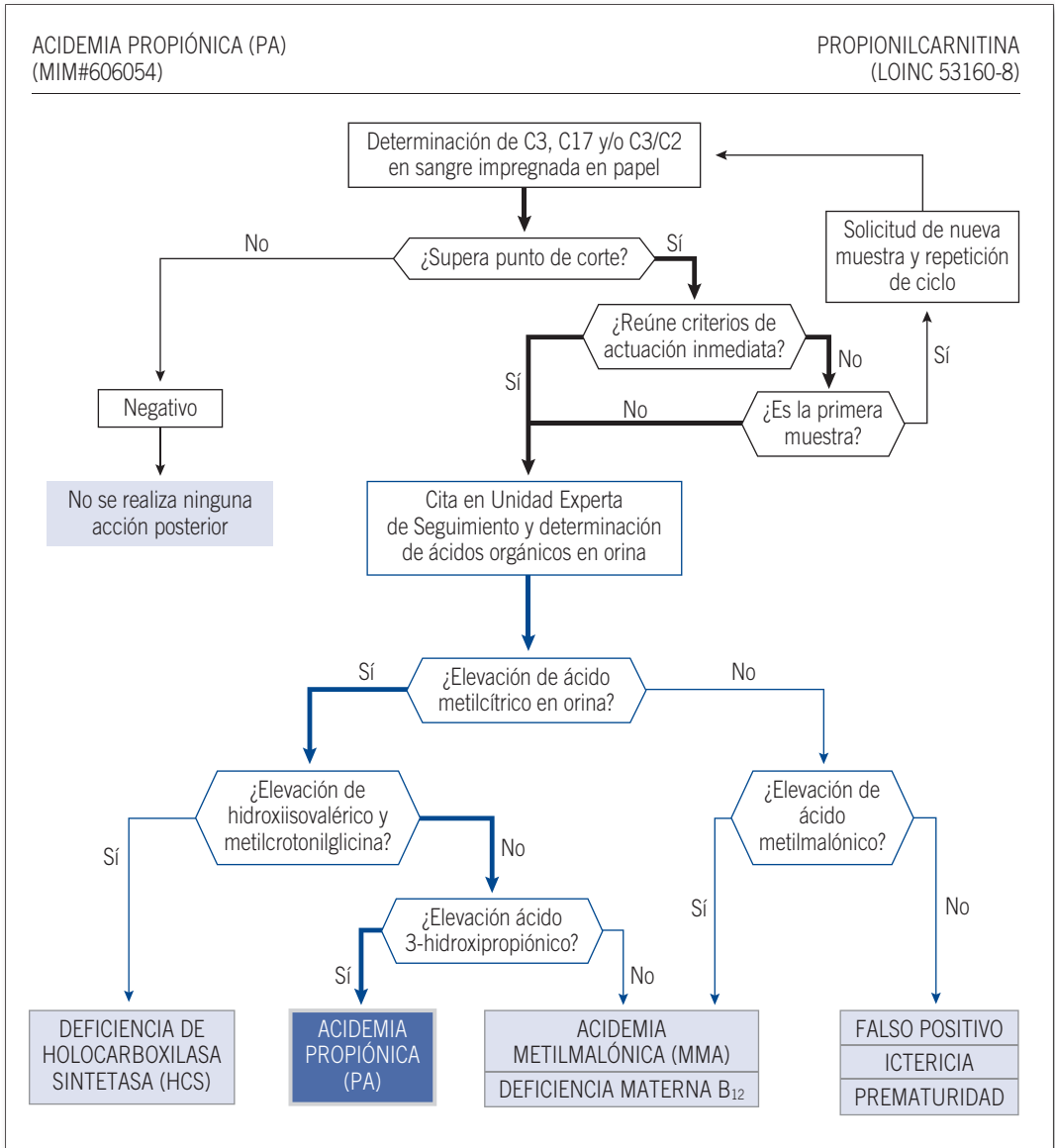




ACIDURIA GLUTÁRICA TIPO I (GA I)
(MIM #231670)

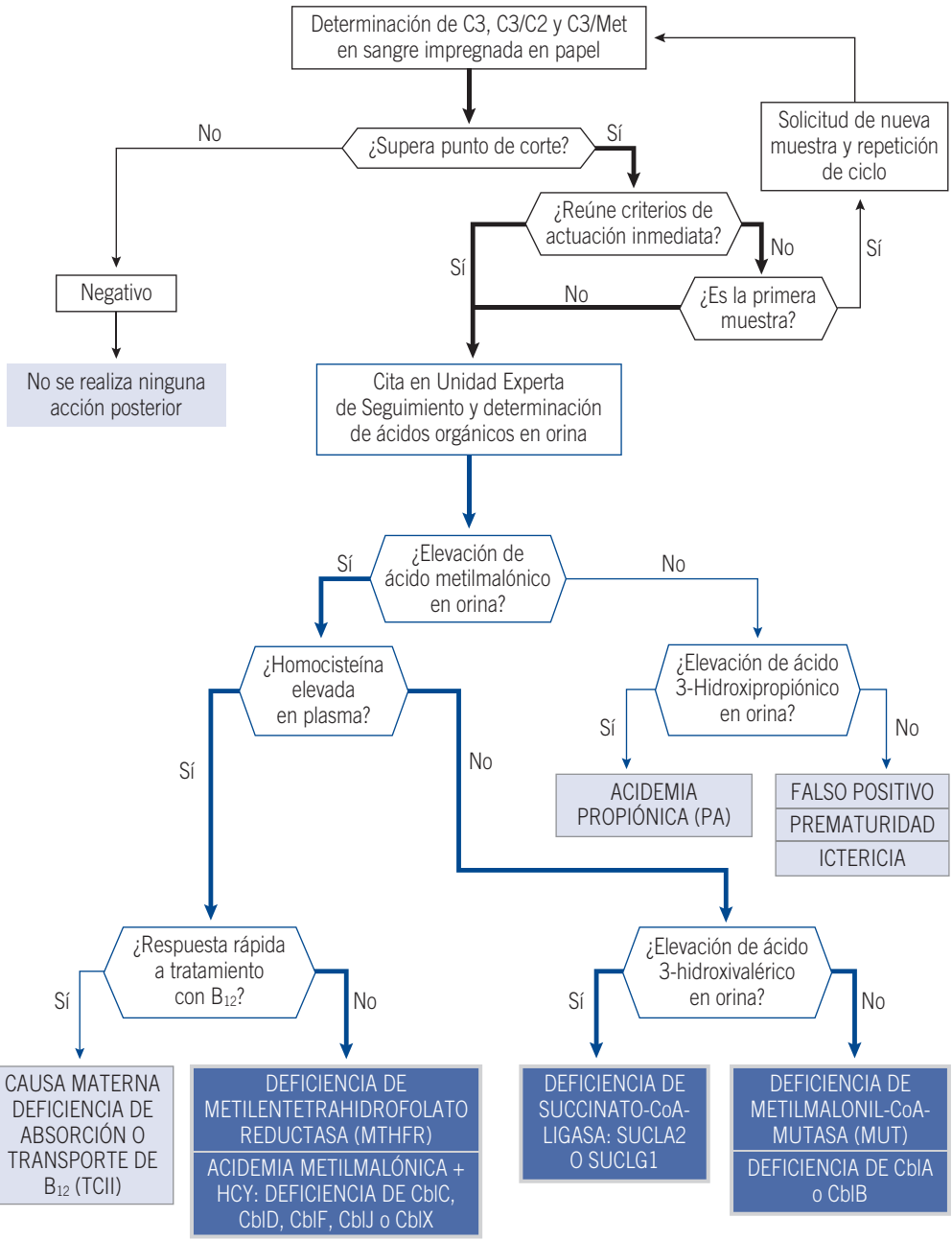
C5DC+C10-OH (LOINC 53183-0) o
C5DC+C6-OH (LOINC 67710-4)

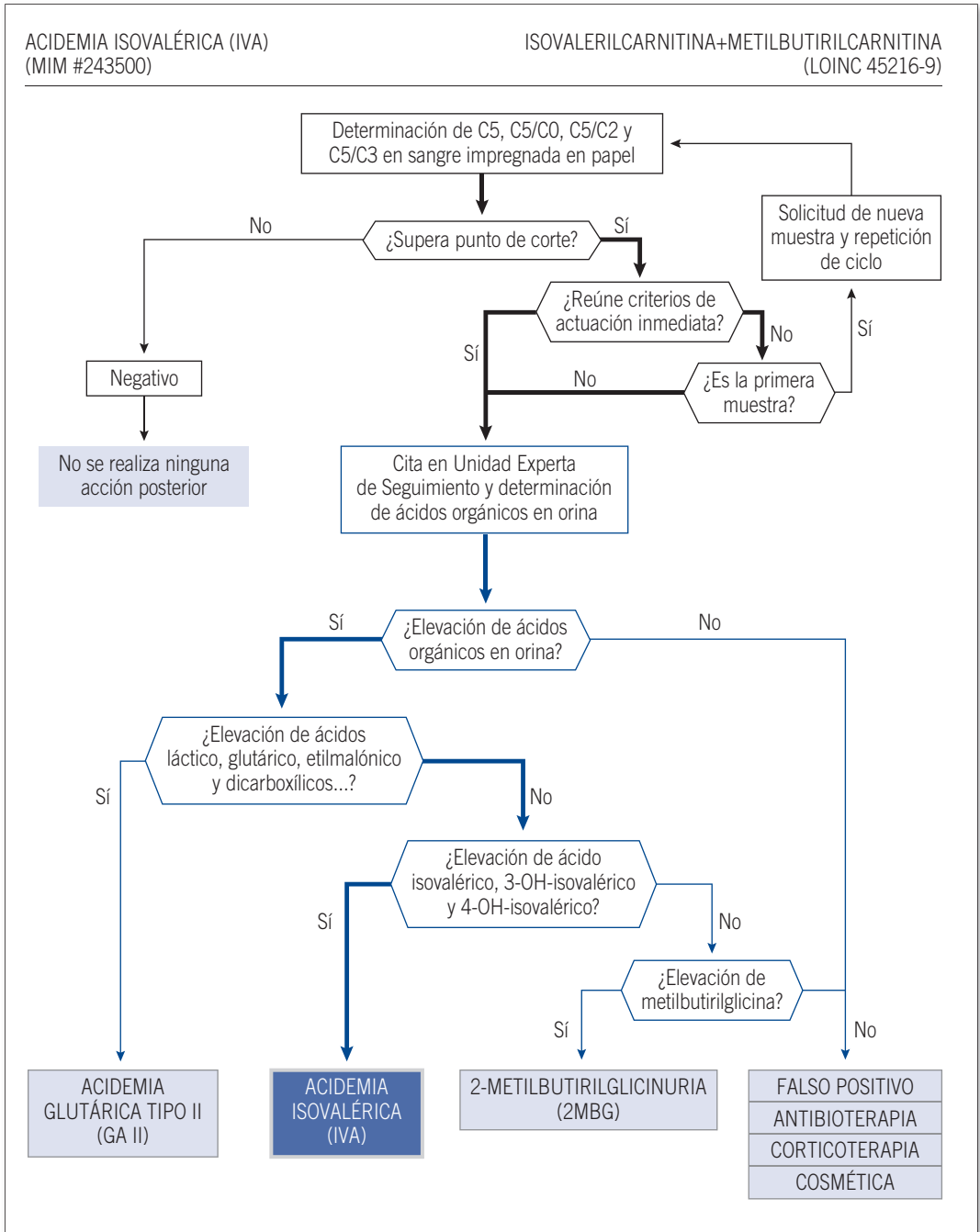




ACIDURIA METILMALÓNICA (MMA)
(MIM #251100)

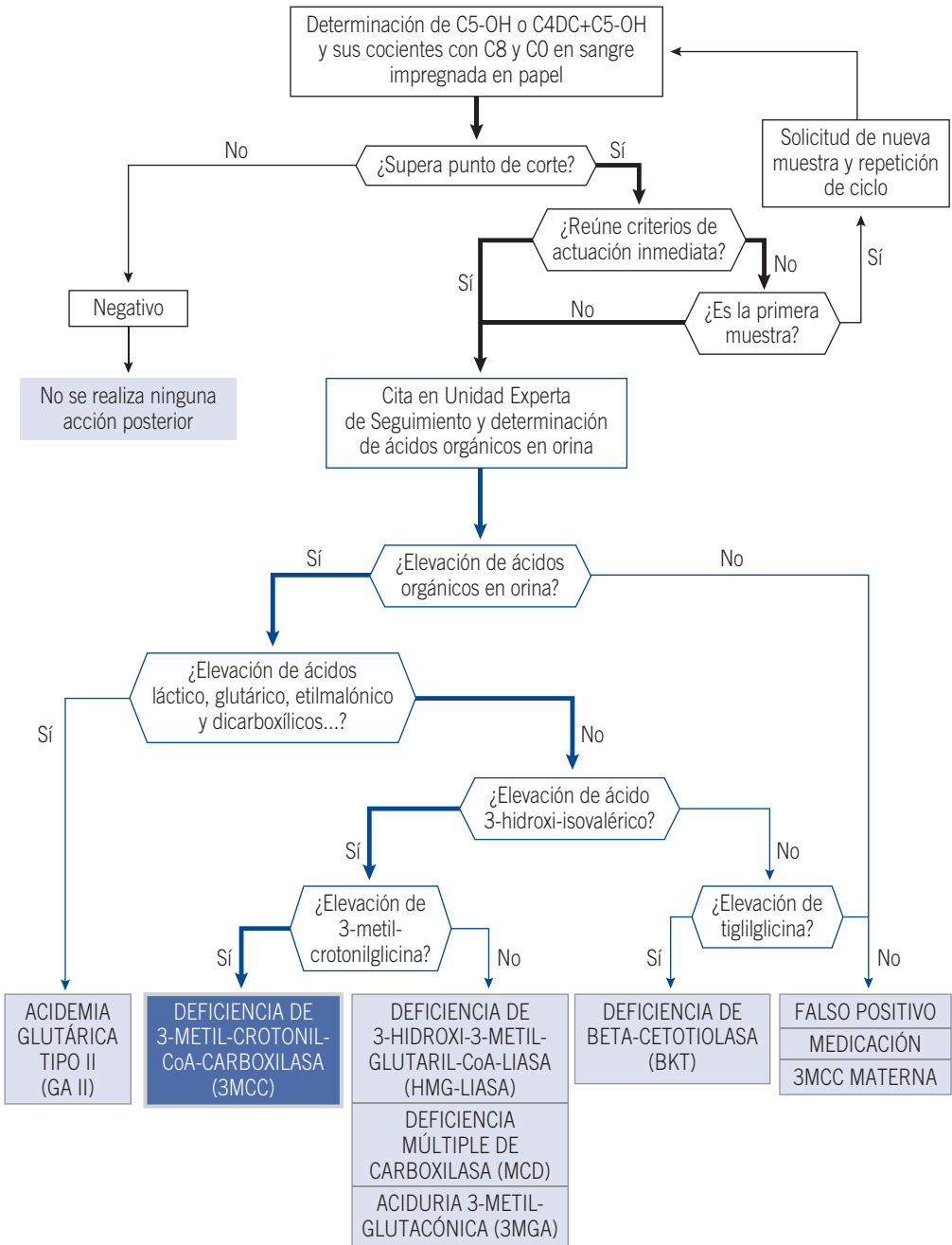
PROPIONILCARNITINA (LOINC 53160-8)
O HEPTADECANOILCARNITINA





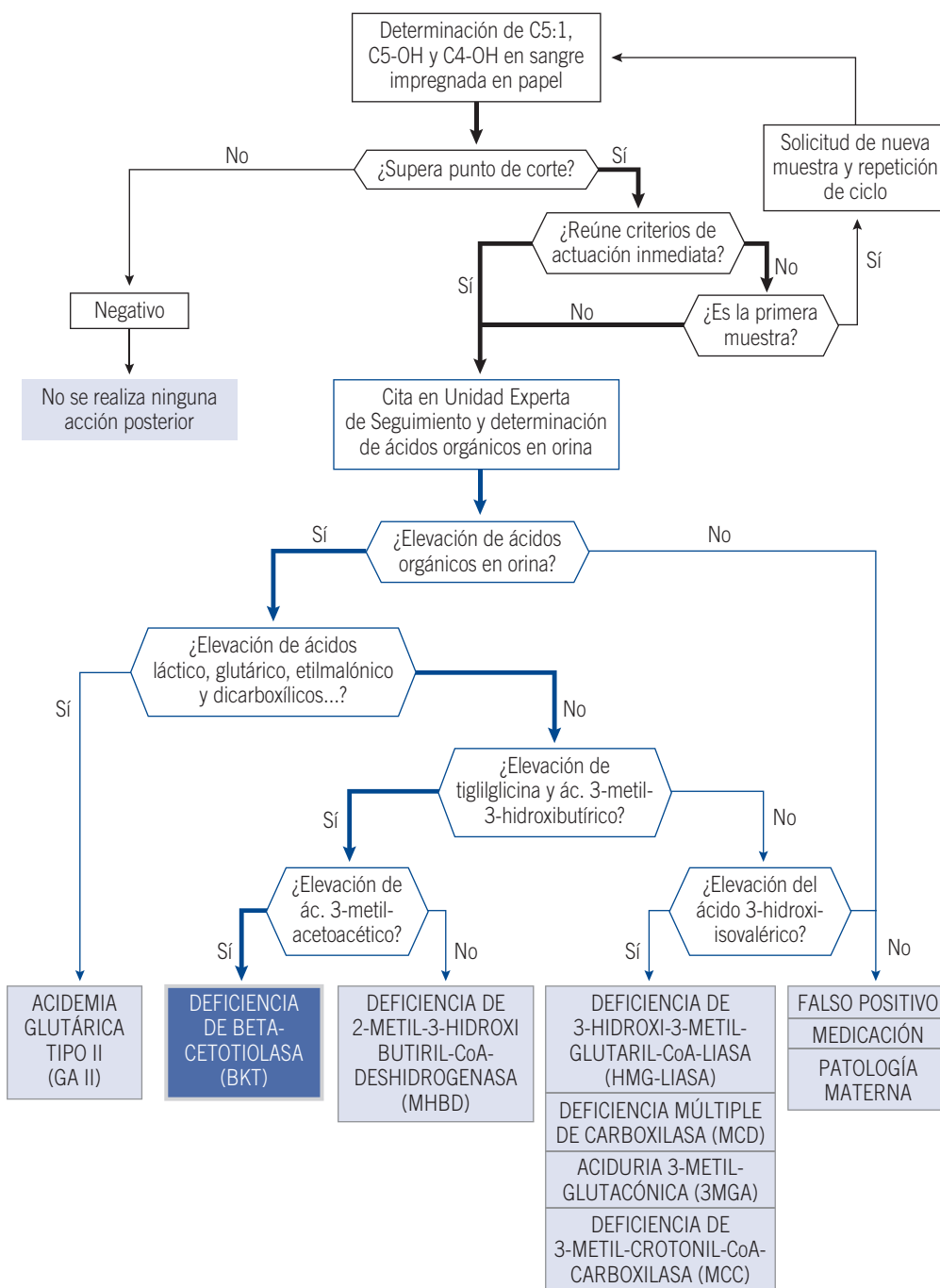
DEFICIENCIA DE 3-METIL-CROTONIL-CoA-CARBOXILASA (MCC)
(MIM #210200)

C5-OH (LOINC 50106-4) o
C4DC+C5-OH (LOINC 67709-6)



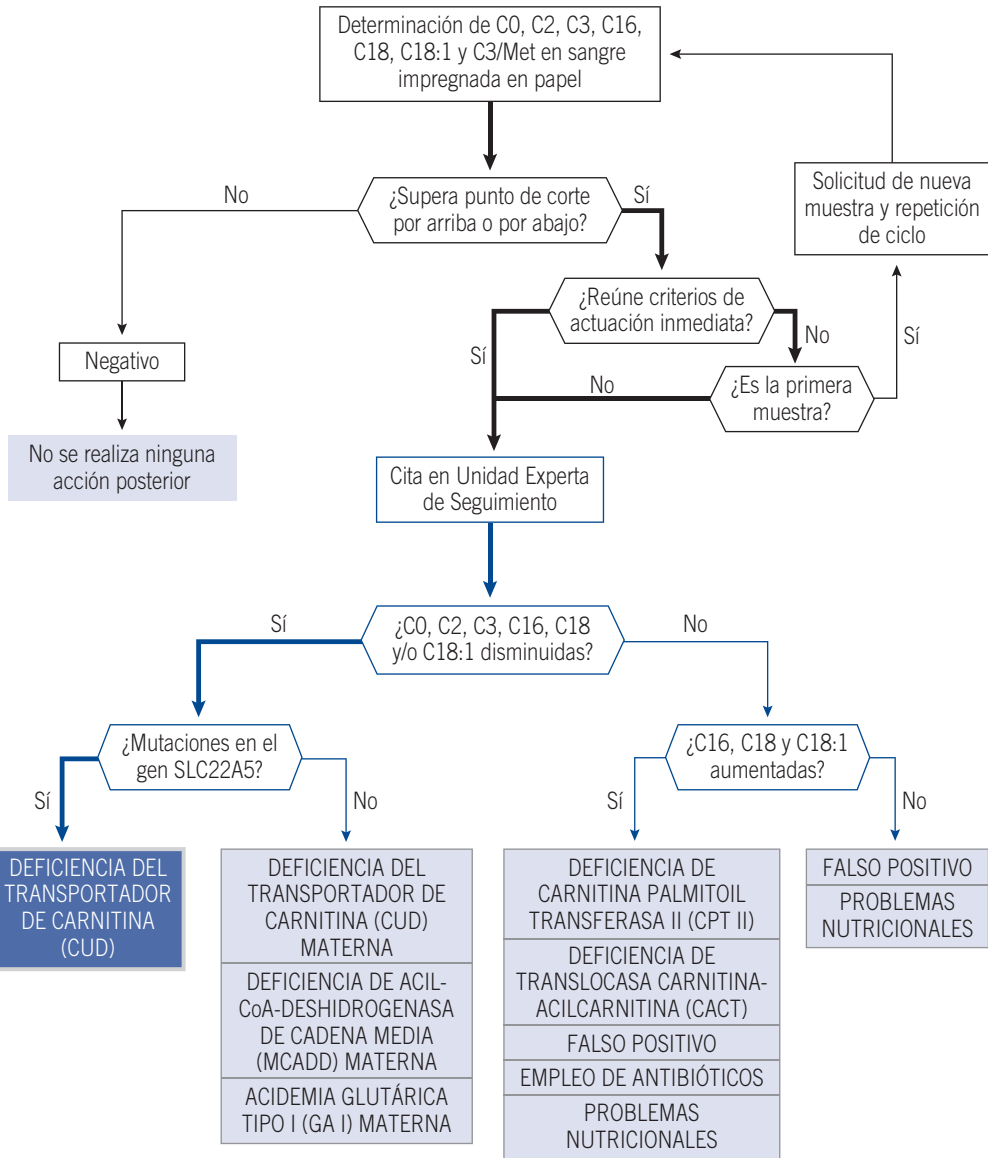
DEFICIENCIA DE BETA-CETOTIOLASA (BKT)
(MIM #203750)

TIGLILCARNITINA
(LOINC 53170-7)



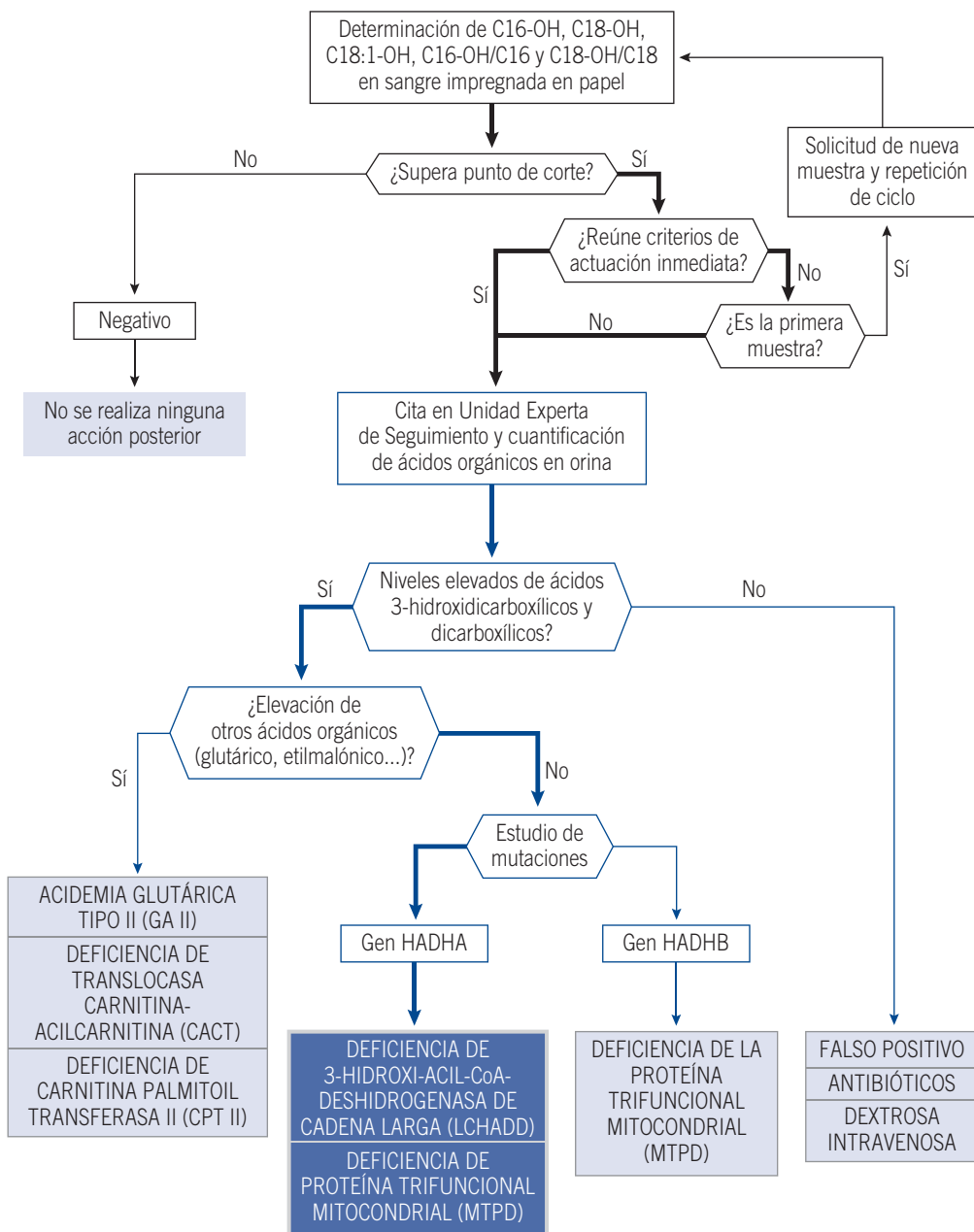
DEFICIENCIA DEL TRANSPORTADOR DE CARNITINA (CUD)
(MIM #212140)

CARNITINA LIBRE
(LOINC 38481-8)



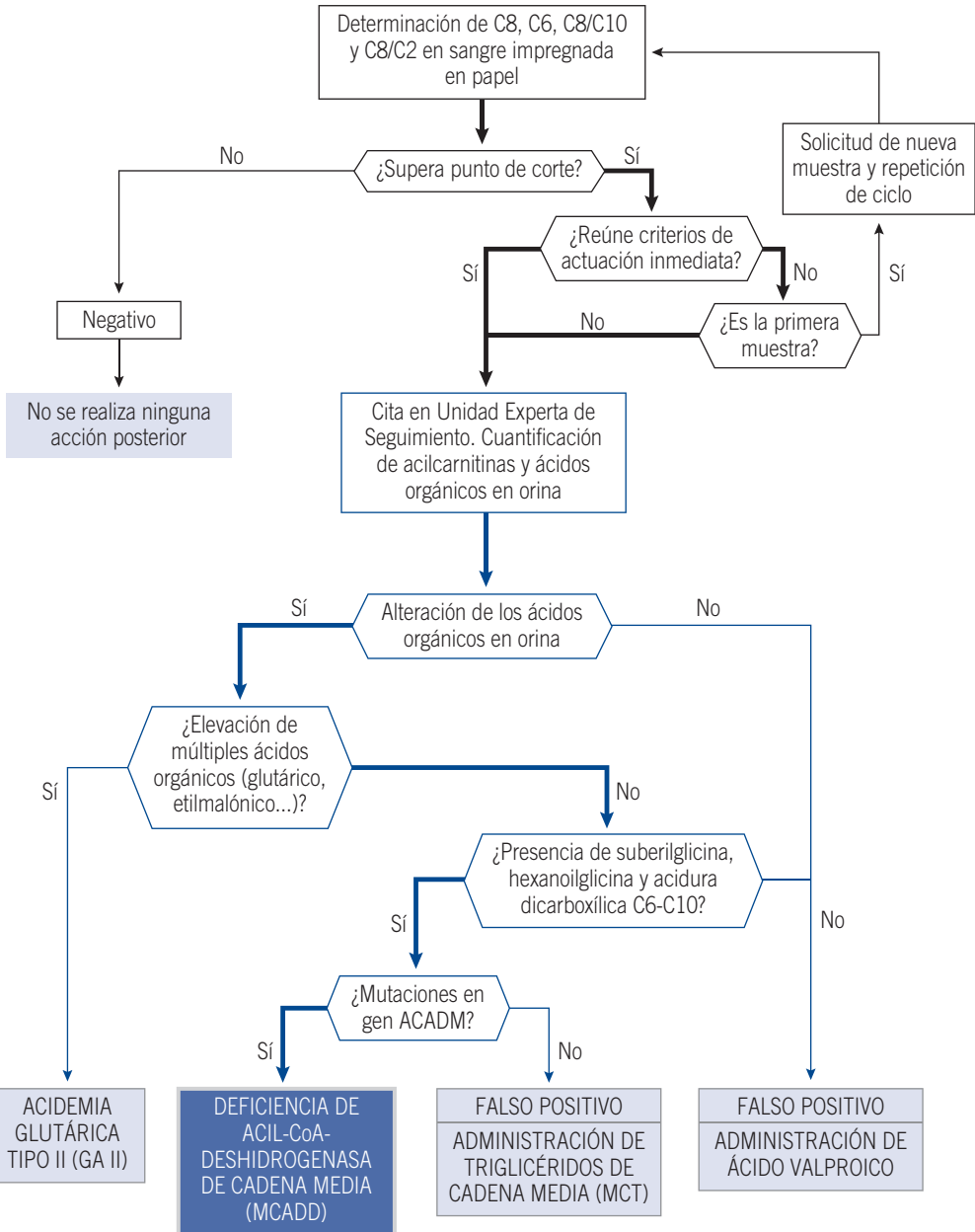
DEFICIENCIA DE 3-HIDROXI-ACIL-CoA-DESHIDROGENASA DE CADENA LARGA (LCHADD) (MIM #609016)

C16-OH (LOINC 50125-4)
C18-OH (LOINC 50132-0)
C18:1-OH (LOINC 50113-0)



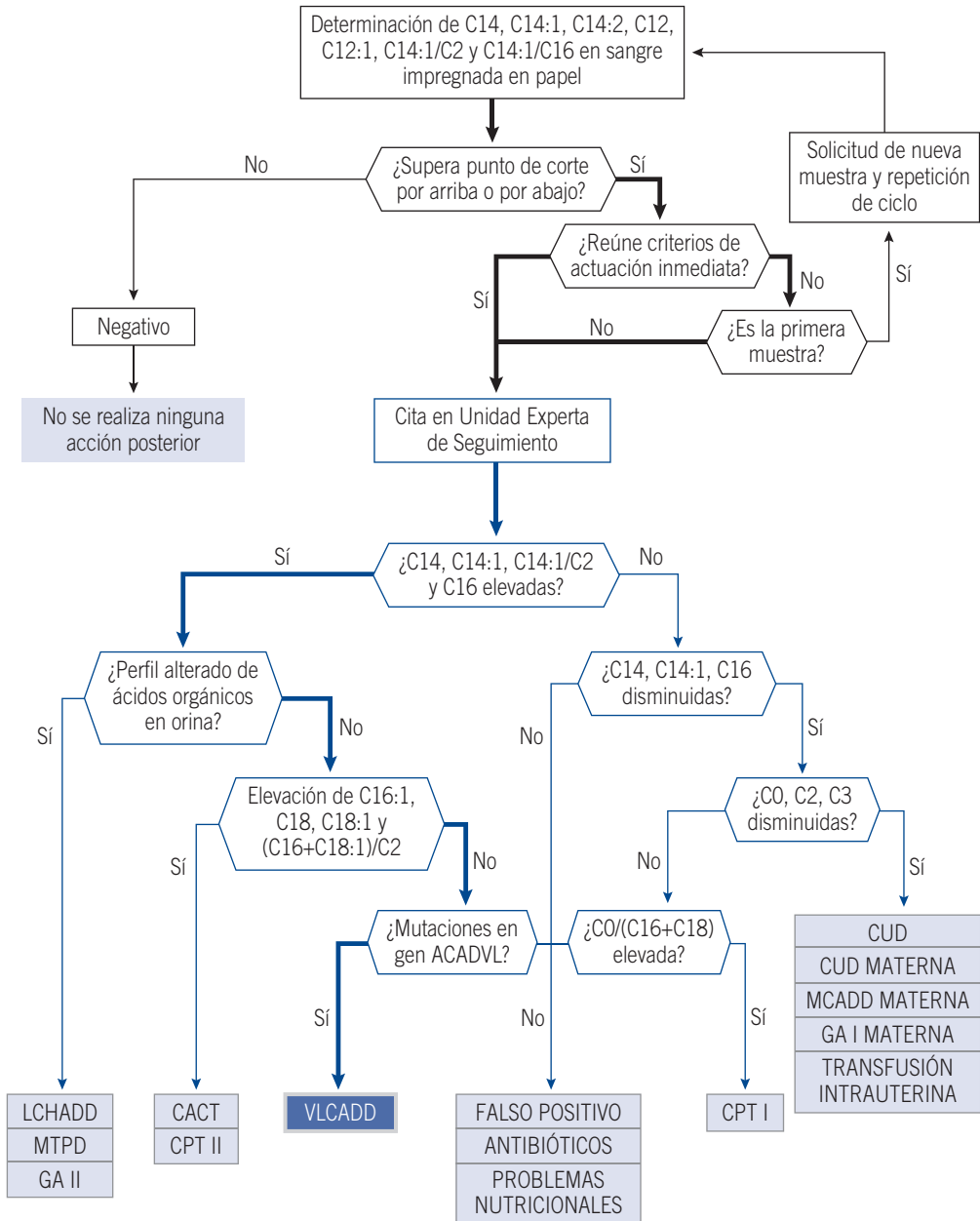
DEFICIENCIA DE ACIL-CoA-DESHIDROGENASA DE CADENA MEDIA (MCADD) (MIM #201450)

OCTANOILCARNITINA (LOINC 53175-6)
HEXANOILCARNITINA (LOINC 45211-0)



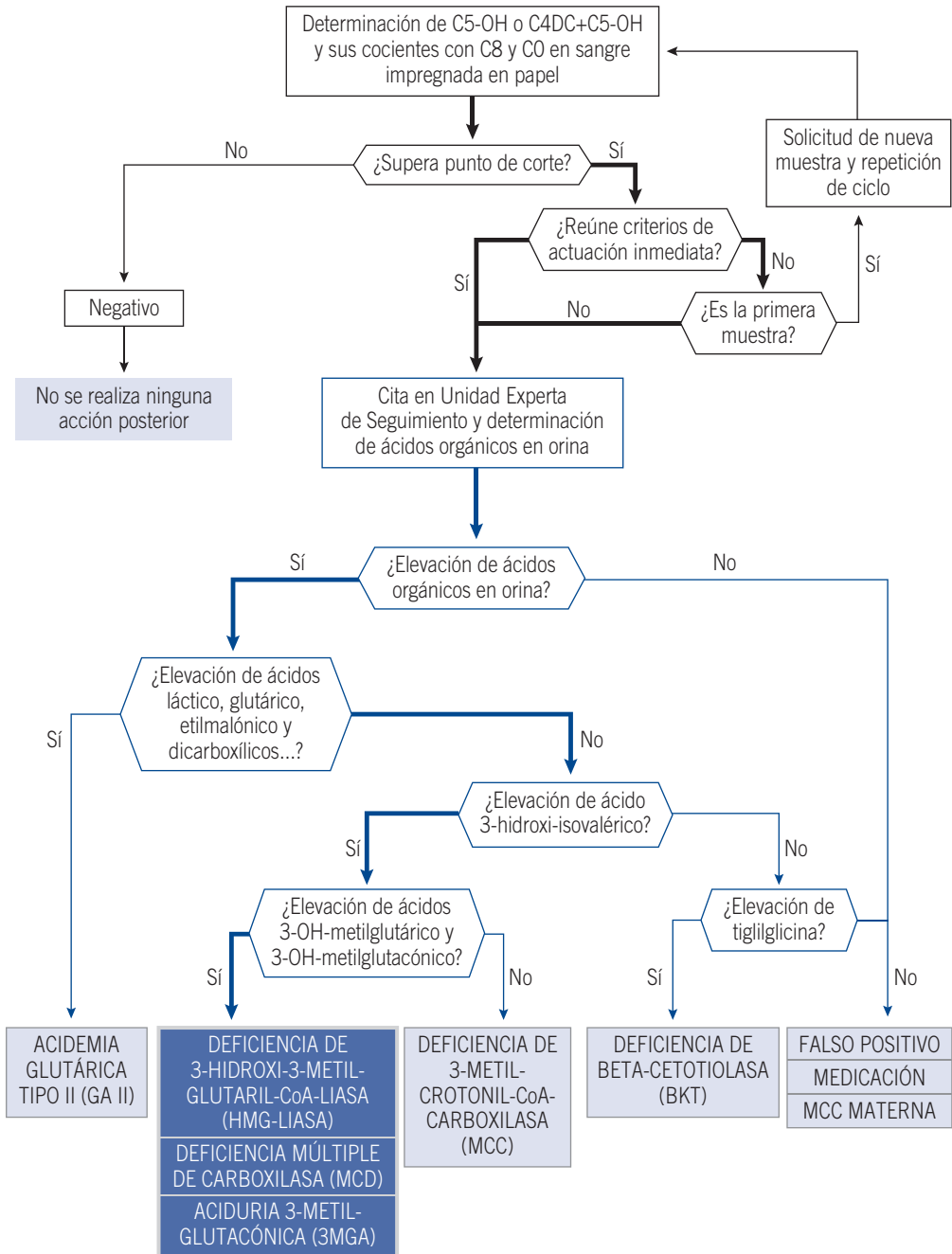
DEFICIENCIA DE ACIL-CoA-DESHIDROGENASA
DE CADENA MUY LARGA (VLCADD)
(MIM #201475)

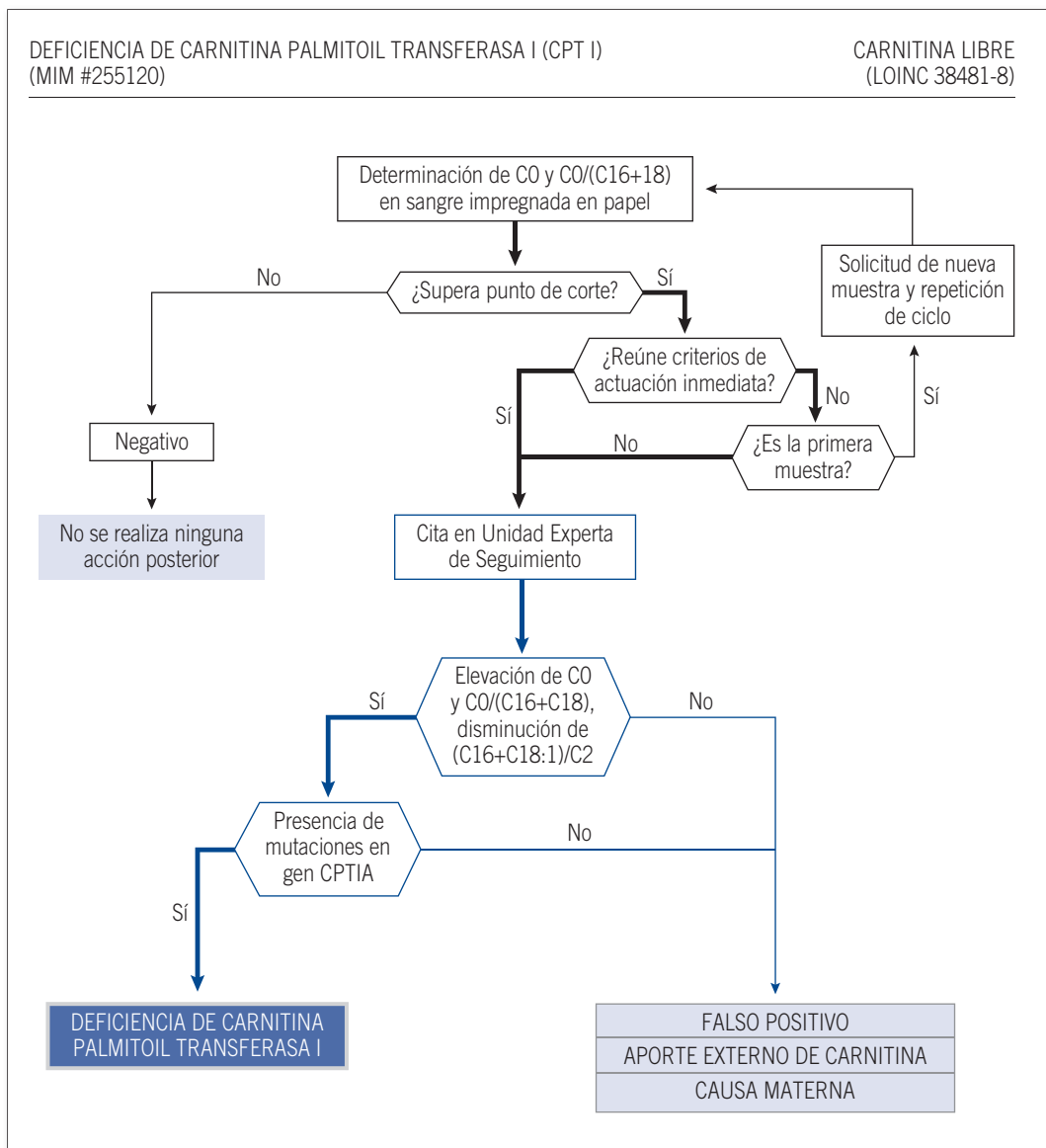
C14 (LOINC 53192-1)
C14:1 (LOINC 53191-3)
C14:2 (LOINC 53190-5)



DEFICIENCIA DE 3-HIDROXI-3-METILGLUTARIL-CoA-LIASA (HMG-LIASA)
(MIM #246450)

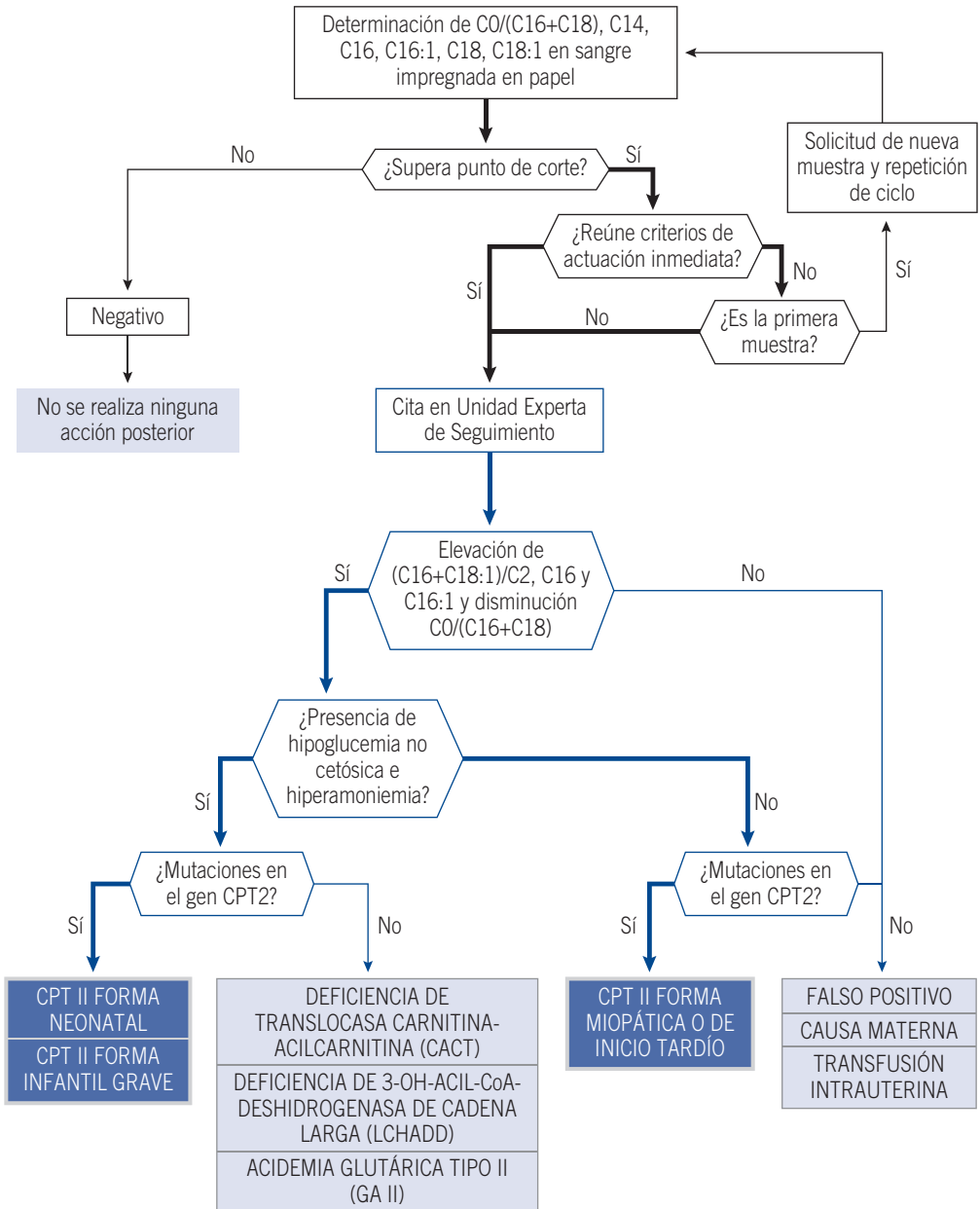
C5-OH (LOINC 50106-4) o
C4DC+C5-OH (LOINC 67709-6)





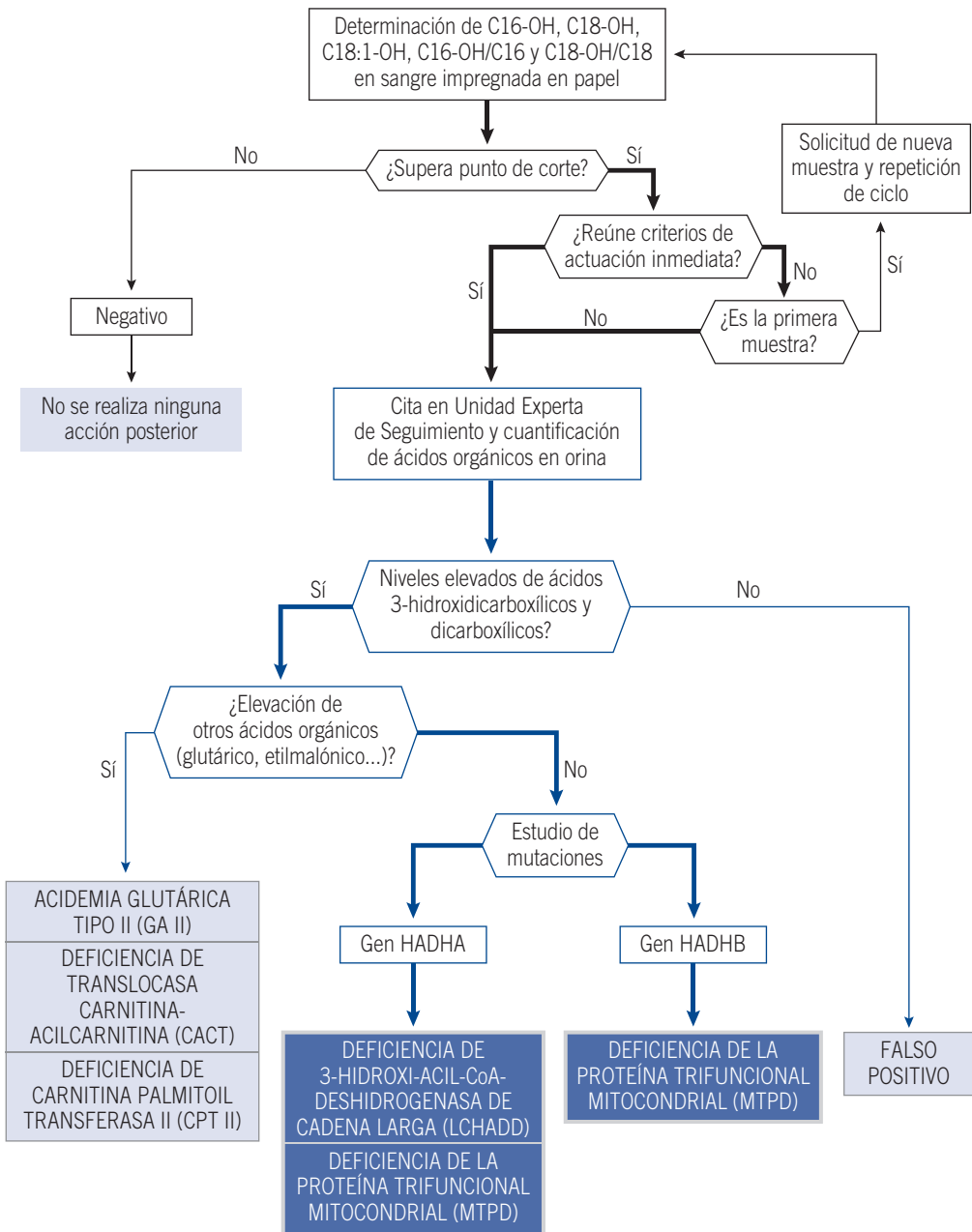
DEFICIENCIA DE CARNITINA PALMITOIL TRANSFERASA II (CPT II)
(MIM #600649, #608836, #255110)

CO/(C16+C18)
(LOINC 53235-8)



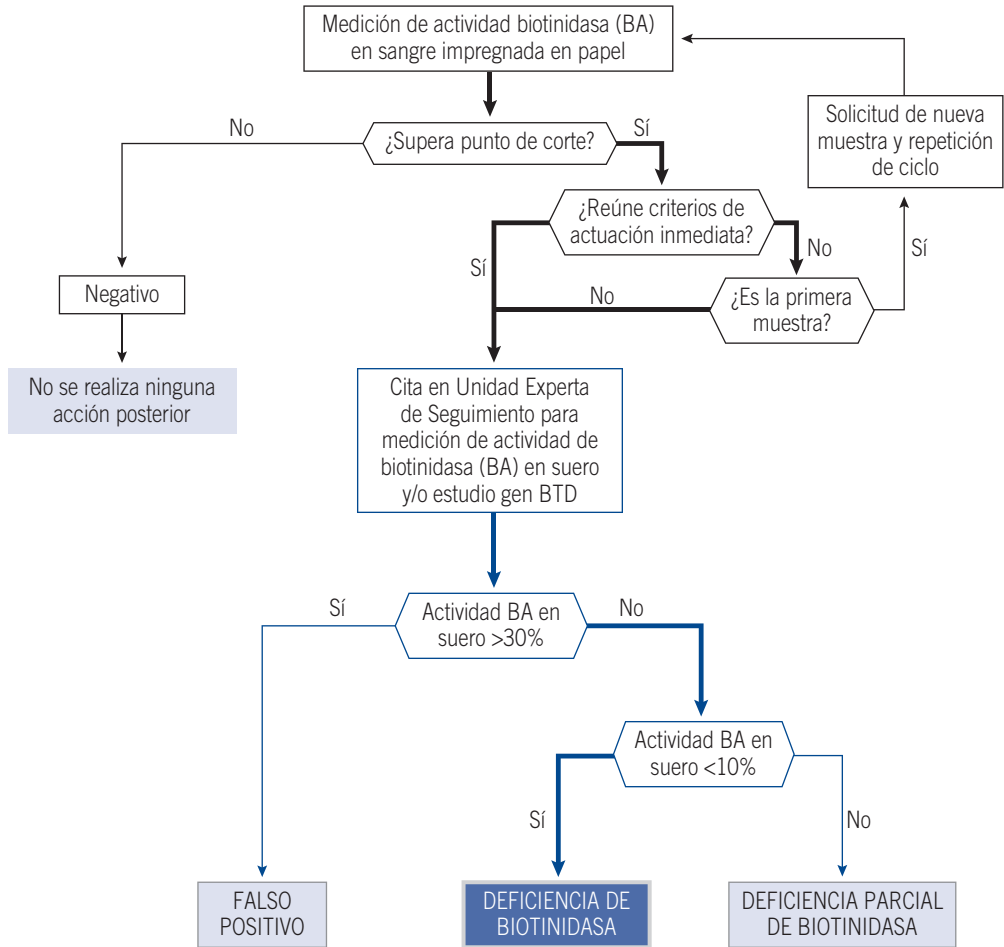
DEFICIENCIA DE LA PROTEÍNA TRIFUNCIONAL MITOCONDRIAL (MTPD)
(MIM #609015)

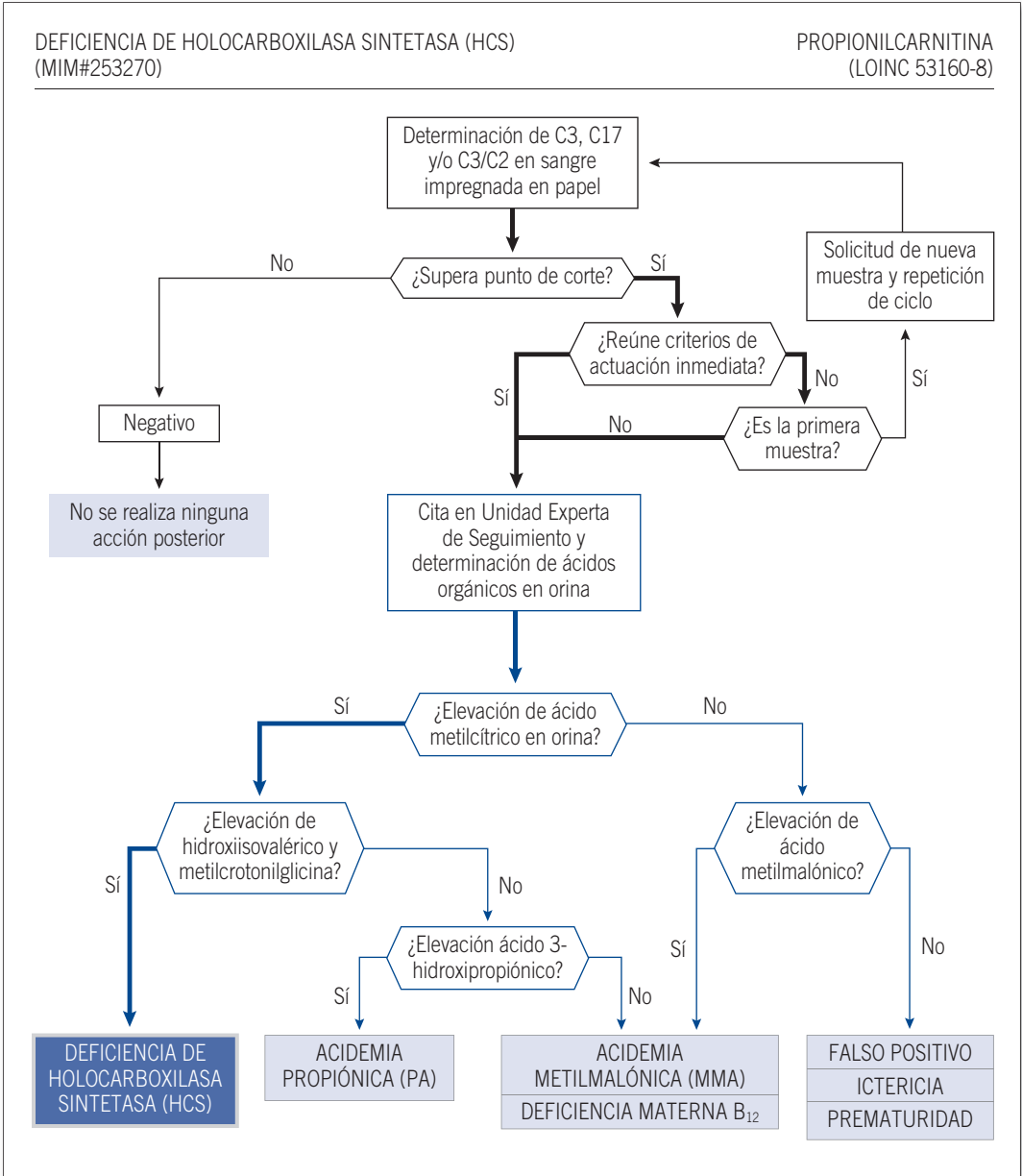
C16-OH (LOINC 50125-4)
C18-OH (LOINC 50132-0)
C18:1-OH (LOINC 50113-0)



DEFICIENCIA DE BIOTINIDASA (BIOT)
(MIM #253260)

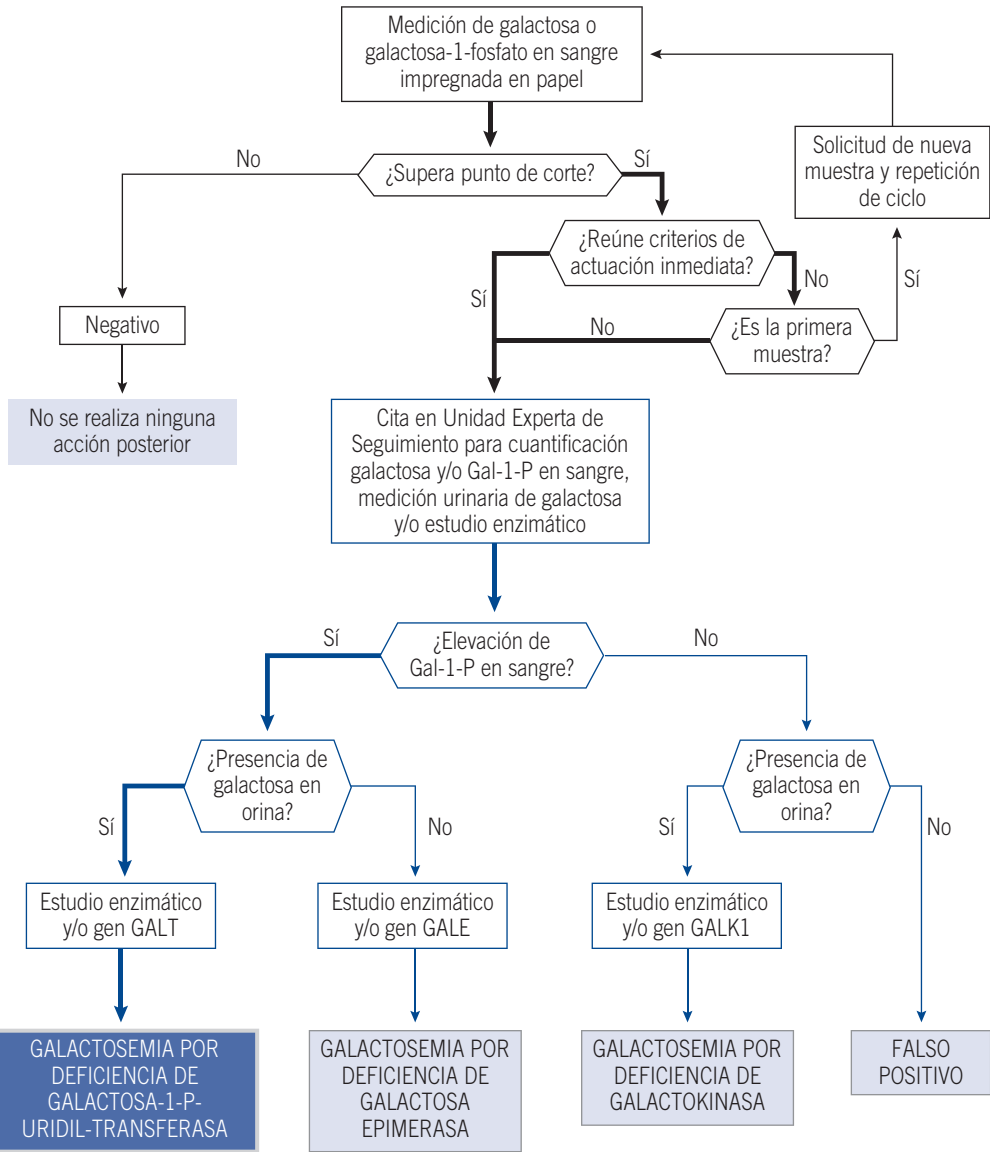
BIOTINIDASA (LOINC 75217-0)
PRESENCIA BIOTINIDASA (LOINC 38478-4)





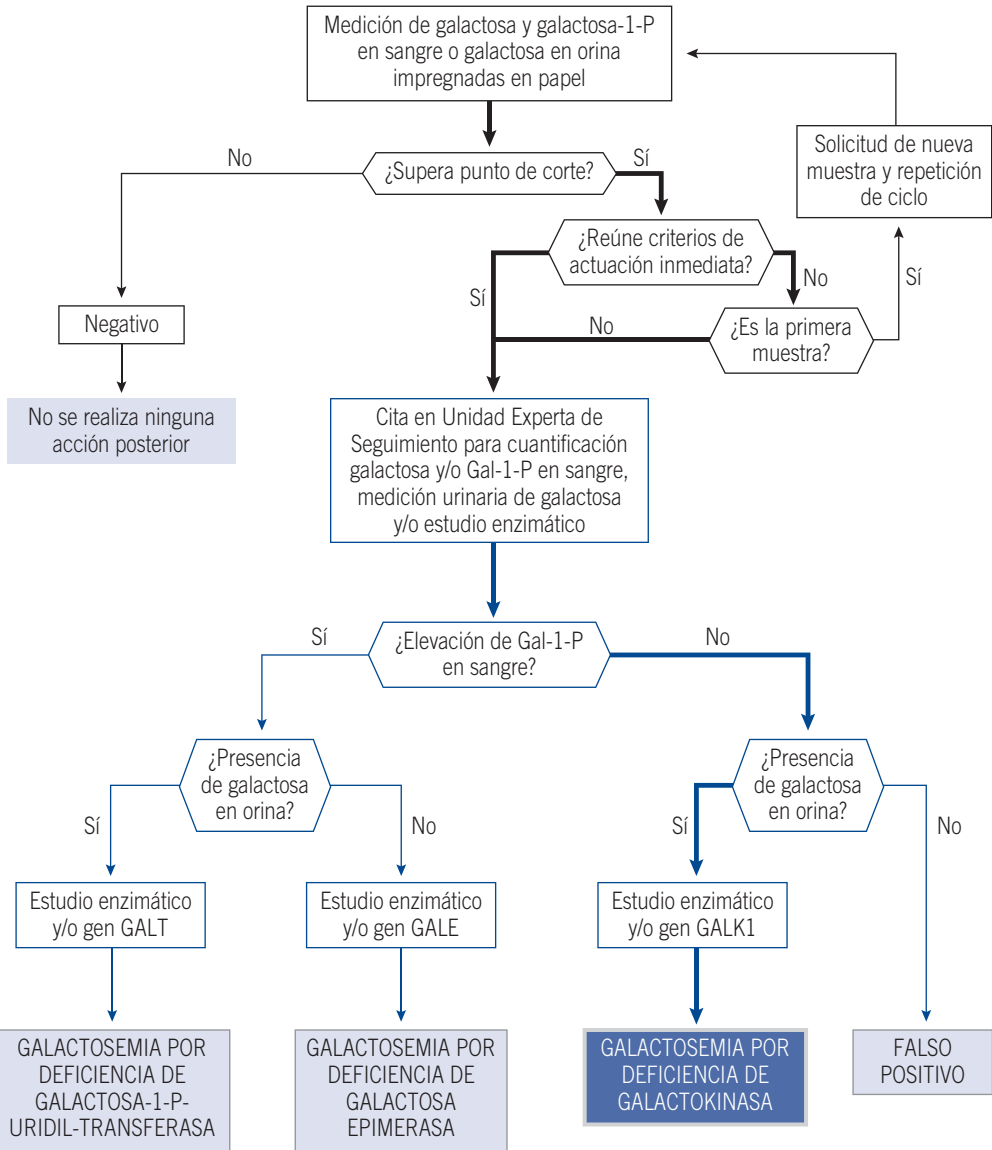
GALACTOSEMIA POR DEFICIENCIA DE GAL-1-P-URIDIL-TRANSFERASA (GALT)
(MIM #230400)

GALACTOSA-1-P (LOINC 40842-7)
GALACTOSA (LOINC 54084-9)



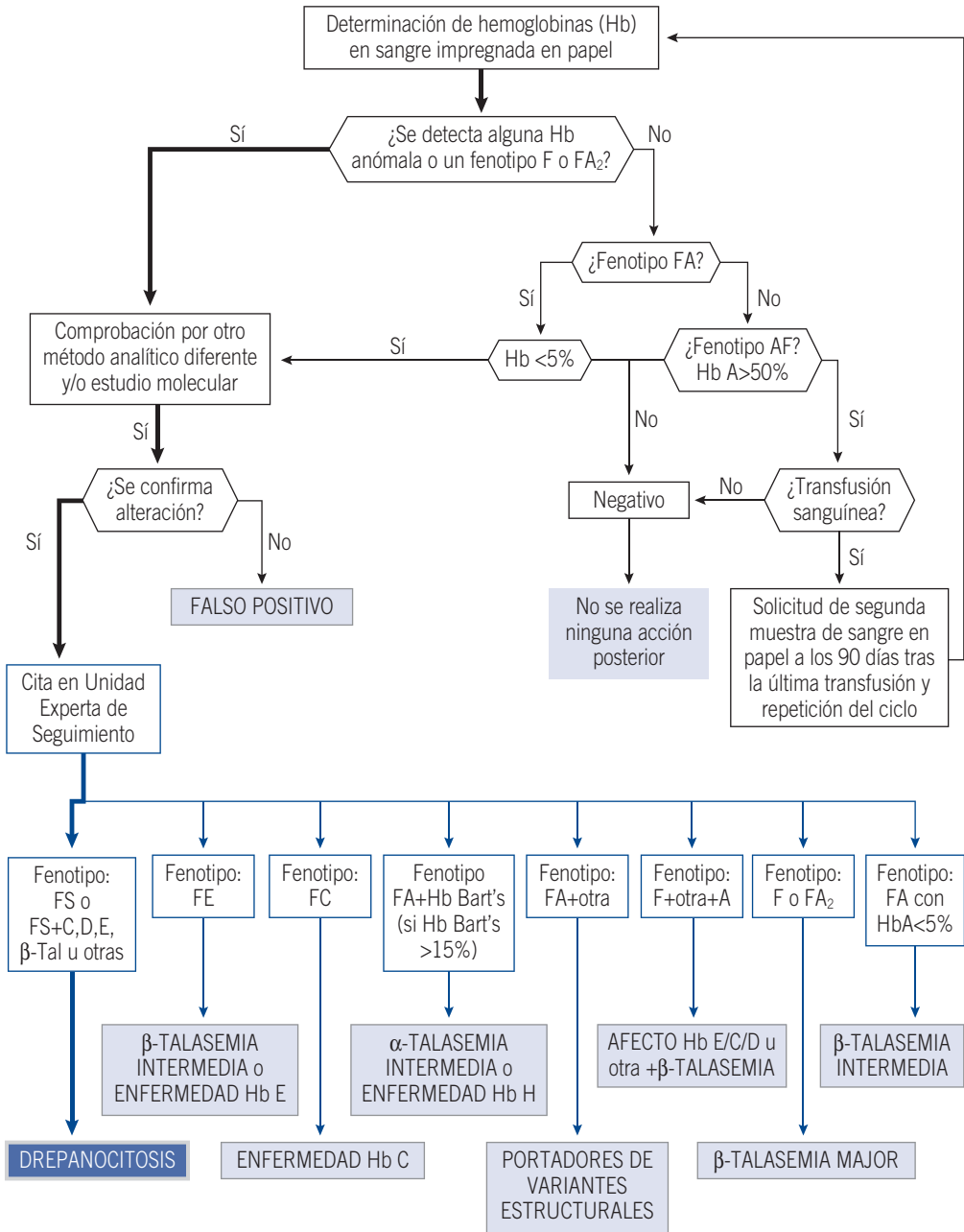
GALACTOSEMIA POR DEFICIENCIA DE GALACTOQUINASA (GALK)
(MIM #230200)

GALACTOSA EN ORINA (LOINC 2309-3)
O EN SANGRE (LOINC 54084-9)



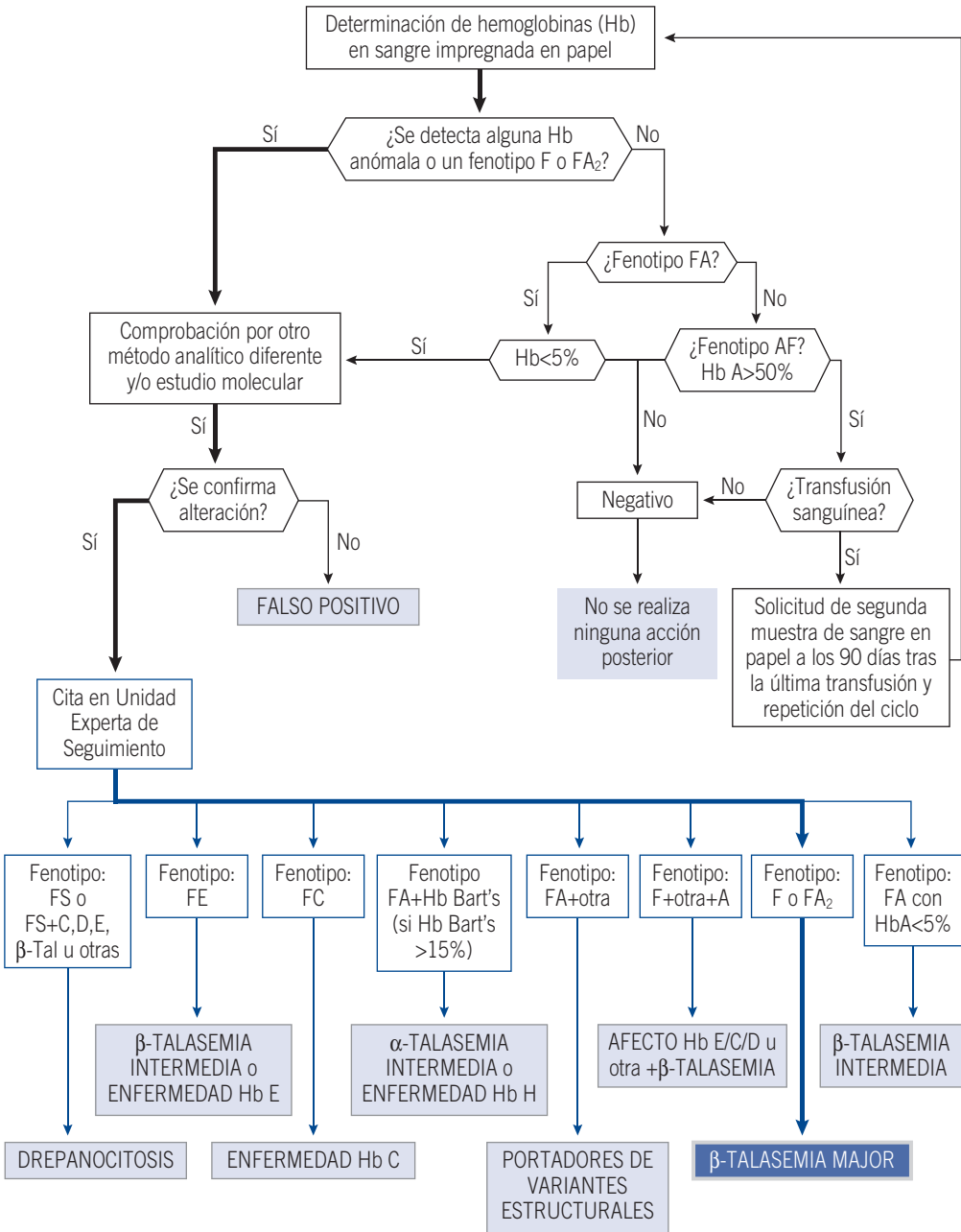
DREPANOCITOSIS (SC)
(MIM #603903)

HEMOGLOBINAS PREDOMINANTES
(LOINC 64117-5)



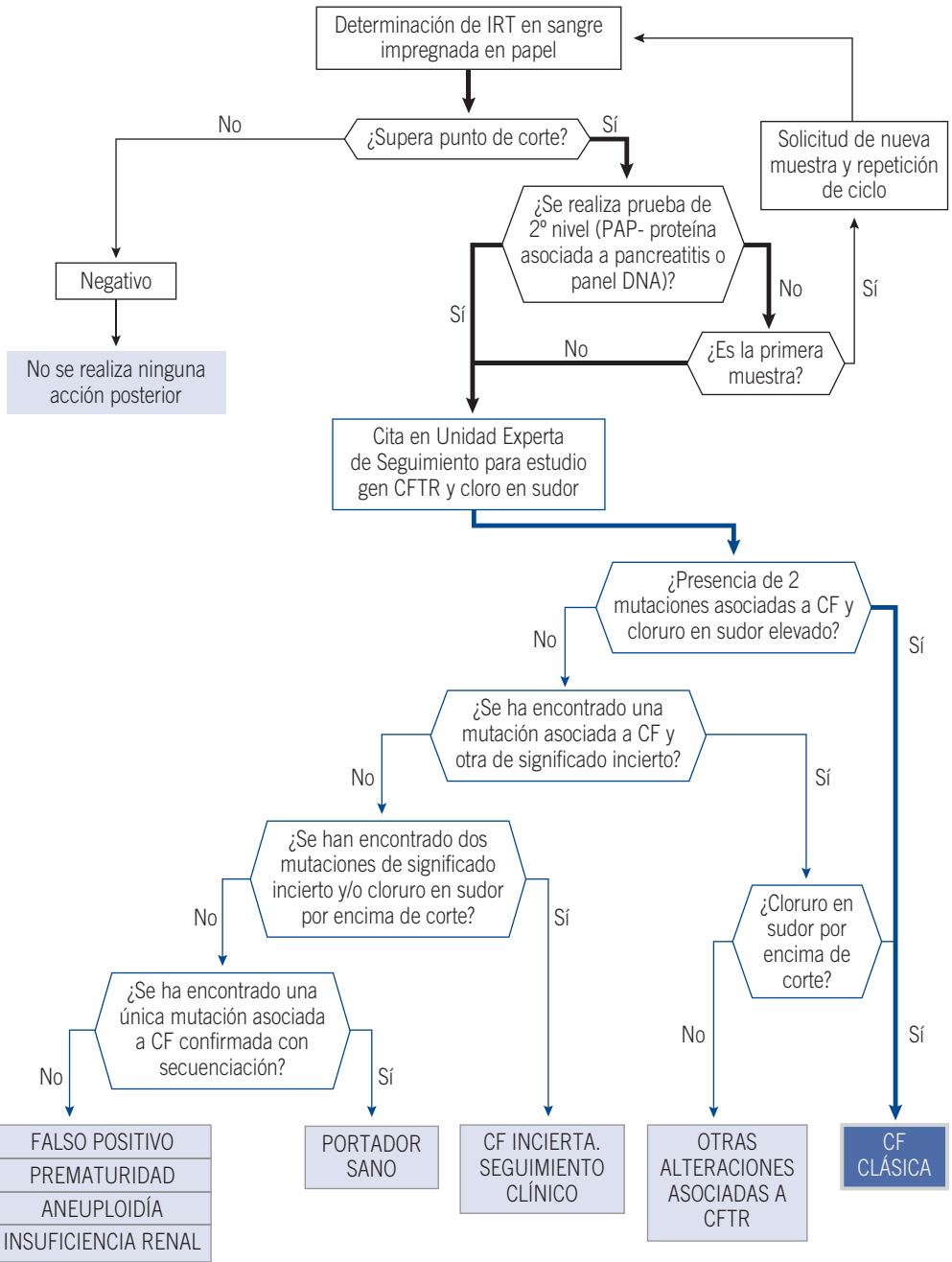
BETA-TALASEMIA (THAL)
(MIM #613985)

HEMOGLOBINAS PREDOMINANTES
(LOINC 64117-5)



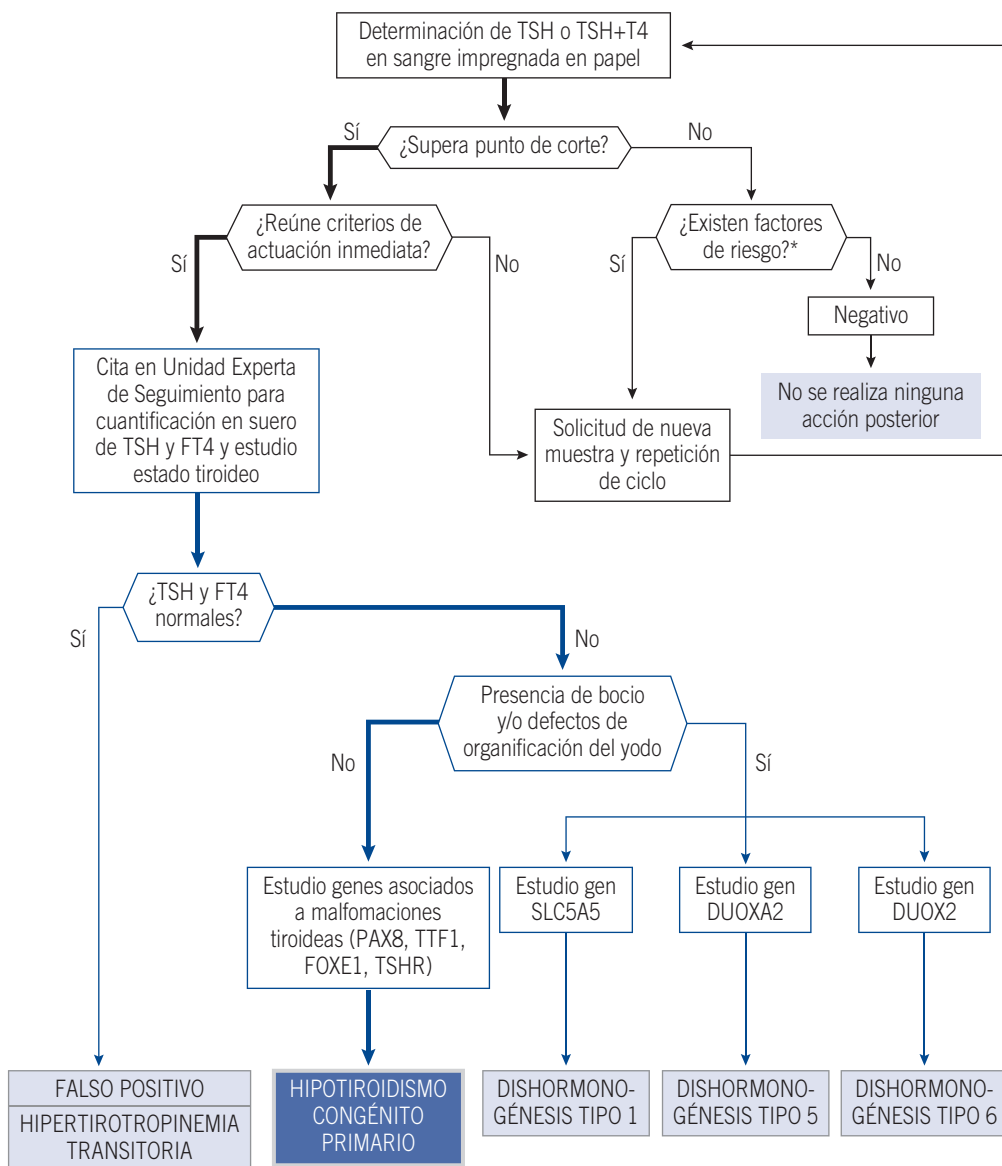
MUCOVISCIDOSIS O FIBROSIS QUÍSTICA DEL PÁNCREAS (CF)
(MIM #219700)

TRIPSINA INMUNORREACTIVA – IRT
(LOINC 48633-2)



HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO (CH)
(MIM #275200, #218700, #274400, #274900, #607200)

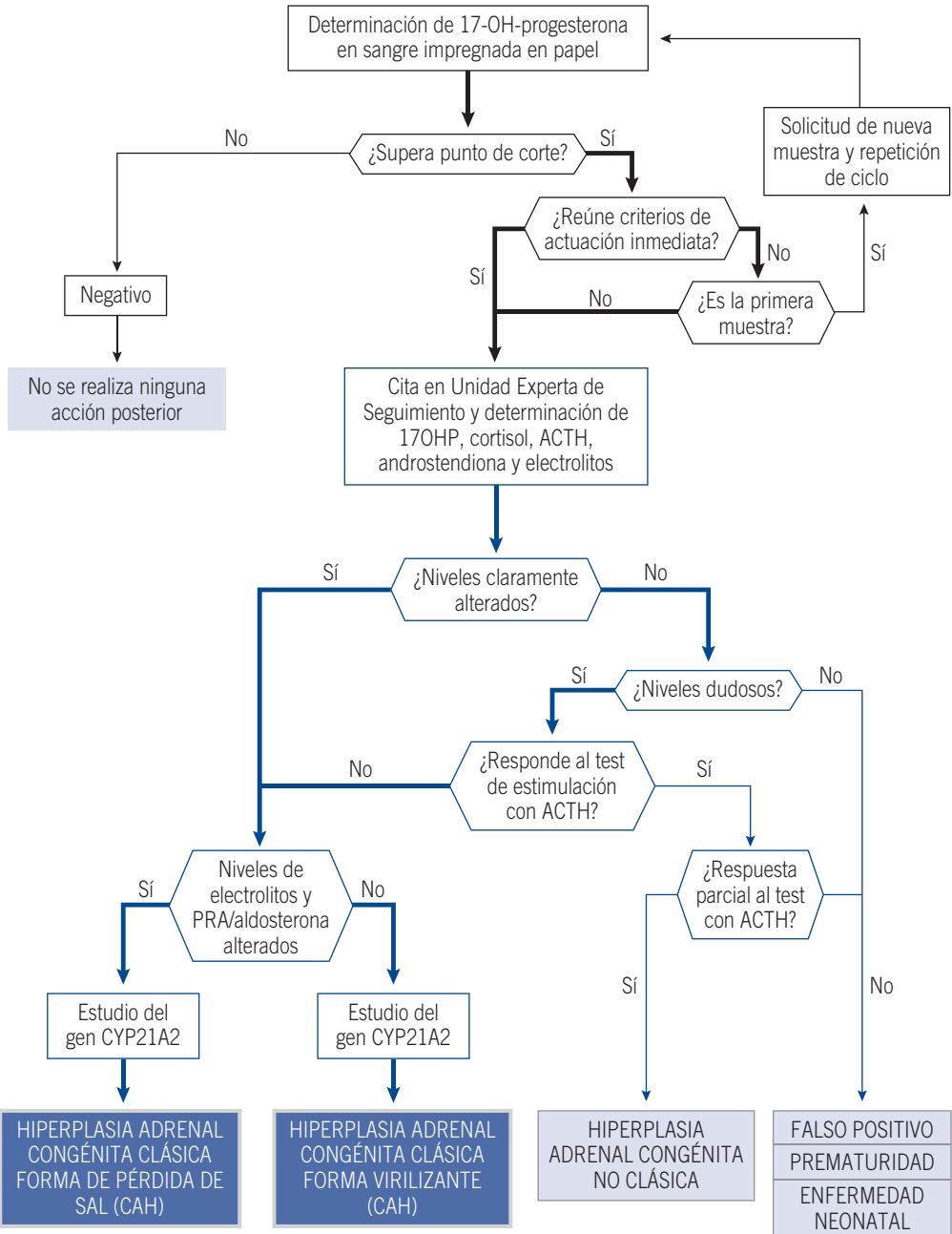
TIROTROPINA - TSH (LOINC 29575-8)
TIOXINA - T4 (LOINC 31144-9)



*Factores de riesgo: peso al nacimiento inferior a 1.500 g, ingreso en UCI, gemelos del mismo sexo, realización de transfusión, empleo de medicación (dopamina, esteroides, yodo,...), enfermedad tiroidea materna, otra anomalía congénita grave.

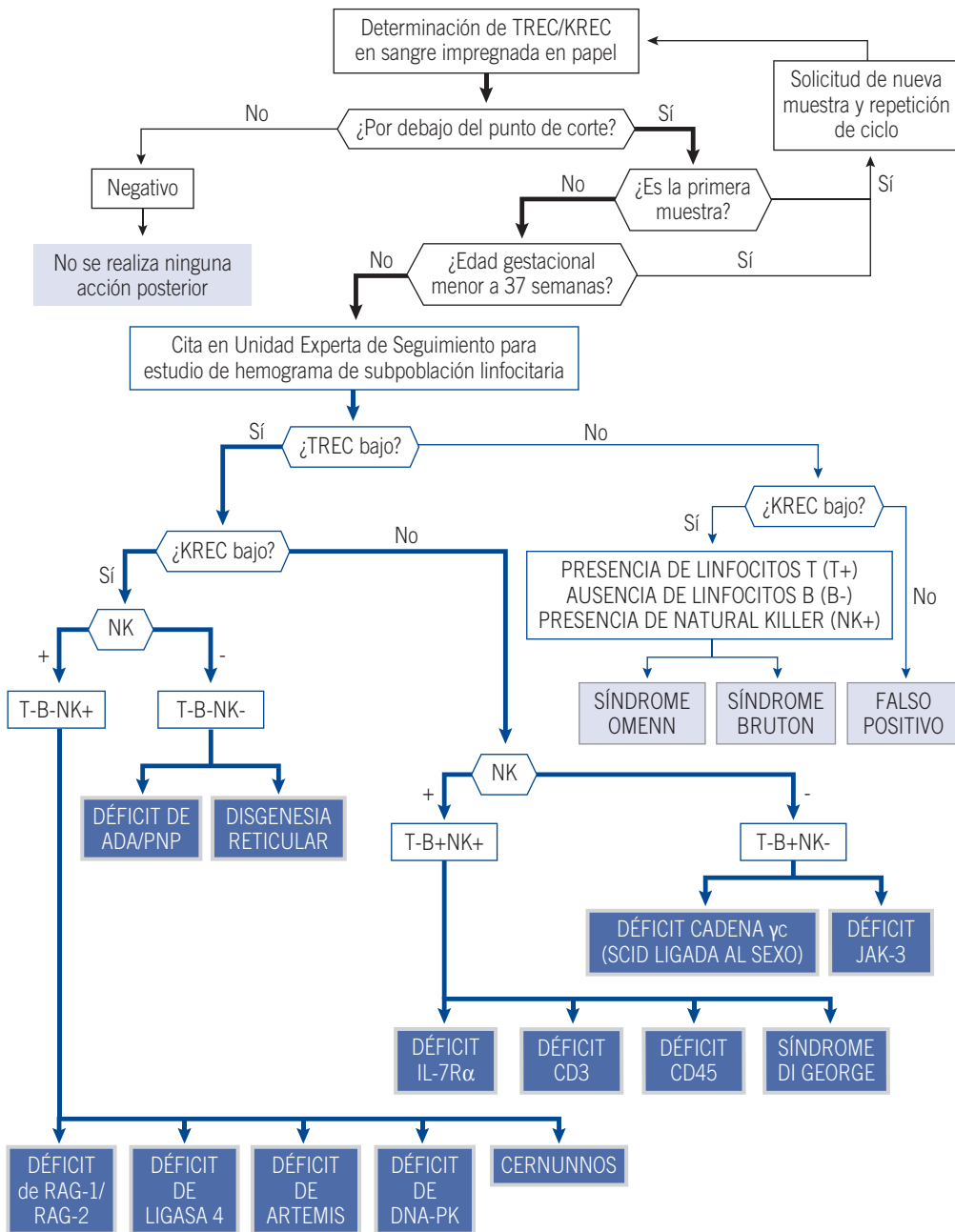
HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGÉNITA (CAH)
(MIM#201910)

17-HIDROXI-PROGESTERONA
(LOINC 38473-5)



INMUNODEFICIENCIA COMBINADA GRAVE (SCID)
 (MIM #603554, #269840, #611291,
 #602450, #102700, #601457, #600802,
 #608971, #300400)

CÍRCULOS DE ESCISIÓN DEL RECEPTOR DE
 LINFOCITOS T (TREC) (LOINC 62320-7)
 CÍRCULOS DE ESCISIÓN DE RECOMBINACIÓN
 DEL ELEMENTO DE BORRADO KAPPA (KREC)





Con la colaboración de

