

---

## Los errores congénitos del metabolismo como enfermedades raras con un planteamiento global específico

---

### *Inborn errors of metabolism as rare diseases with a specific global situation*

#### RESUMEN

Las llamadas enfermedades congénitas del metabolismo (ECM) son consecuencia de alteraciones bioquímicas de origen génico que tienen como consecuencia la alteración de una proteína. Dependiendo de la función de esta proteína, ya sea como un enzima; como una hormona; como un receptor-transportador de membrana celular; o formando parte de una organela celular (lisosoma, peroxisoma) surgen diferentes grupos de enfermedades, lo cual origina la característica más destacada de los errores innatos del metabolismo (EIM) que es su gran heterogeneidad clínica. La mayoría de estas enfermedades son autosómico-recesivas, con un número limitado de portadores asintomáticos, pero también las hay regidas por una herencia de carácter autosómico dominante o ligada al cromosoma X. Uno a uno, realmente los ECM son muy poco frecuentes pero en su conjunto los ECM (de los cuales hay descritos en el momento actual más de 500) pueden afectar al 1/500 recién nacidos. Una característica común a muchos ECM es la posibilidad de tratamiento dietético y el tratamiento con sustitución enzimática.

Desde el punto de vista práctico es útil considerar su clasificación atendiendo al momento de inicio de los síntomas y a la forma de presentación de las manifestaciones clínicas. Desde esta perspectiva y con fines fundamentalmente didácticos se deben considerar los siguientes grupos: ECM del metabolismo intermediario, (tipo intoxicación, y tipo déficit energético). Errores congénitos del metabolismo de las organelas celulares, y EMCM complejos por alteración de ciclos y otros. Se presentan de forma resumida los aspectos clínicos, diagnósticos y terapéuticos de una enfermedad de cada tipo de las descritas anteriormente: hiperfenilalaninurias, deficiencias de la fosforilación oxidativa mitocondrial (OXPHOS) y enfermedades lisosomales.

**Palabras clave.** Errores Congénitos del Metabolismo (ECM). Hiperfenilalaninemia. Enfermedades lisosomales. Tratamiento enzimático.

#### ABSTRACT

So-called congenital metabolic diseases (CMD) are a consequence of biochemical alterations originating in the genes that result in the alteration of a protein. Depending on this protein's function - whether as an enzyme, a hormone, a receiver-transporter of a cellular membrane or forming part of a cellular organelle (lysosome, peroxysome) - different groups of diseases emerge, which cause the most outstanding characteristic of inborn errors of metabolism (IEM): their clinical heterogeneity. The majority of these diseases are autosomal recessive, with a limited number of asymptomatic carriers, but there are also those ruled by an autonomous, dominant character inheritance or linked to the X chromosome. Taken individually, CMDs are highly infrequent, but taken as a whole CMDs (of which over 500 have been described to date) can affect 1/500 of the newborn. A common characteristic of many CMDs is the possibility of dietary treatment and treatment with enzymatic replacement.

For essentially didactic purposes the following groups should be considered: CMDs of the intermediary metabolism (whose types are intoxication and energy deficit), CMDs of cellular organelles, complex CMDs due to cycle alterations and others. A summary is presented of the clinical, diagnostic and therapeutic aspects of one disease of each type of those previously described: hyperphenylalaninurias, deficiencies of the mitochondrial oxidative phosphorylation (OXPHOS) and lysosomal storage diseases.

**Key words.** Congenital metabolic diseases (CMD). Hyperphenylalaninemia. Lysosomal storage diseases. Enzymatic treatment.

An. Sist. Sanit. Navar. 2008; 31 (Supl. 2): 55-73.

1. Unidad de Metabolismo. Hospital de Cruces. Cruces-Baracaldo.
2. Unidad de Metabolismo. Hospital Miguel Servet. Zaragoza.

#### Correspondencia

Luis Aldamiz-Echevarría  
Unidad de Metabolismo. Hospital de Cruces.  
Bilbao.  
Plaza de Cruces, sn  
48903. Baracaldo. Vizcaya.  
Correo electrónico: kaldamiz@hcru.osakidetza.net

## INTRODUCCIÓN

En el año 1983 se constituyó en Estados Unidos la *NORD (National Organization for Rare Diseases)*, acuñándose el término de ER que hace referencia a la baja prevalencia de las mismas (<1 entre 2.000 recién nacidos). Posteriormente en los años 90 se constituyó EURORDIS, federación europea de asociaciones homóloga a la americana, y más recientemente FEDER (Federación Española de Enfermedades Raras) que agrupa a más de 50 asociaciones de pacientes.

A pesar del apoyo institucional que se refleja fundamentalmente en un claro estímulo a la investigación y al desarrollo de nuevos fármacos, la atención integral a los pacientes con enfermedades raras es muy compleja e implica la adopción de una serie de medidas que deben ser implementadas por los diferentes profesionales relacionados con la salud a través de las correspondientes instituciones. El médico y en particular el pediatra tienen un papel muy importante en este campo y de forma particular en la cobertura de las necesidades asistenciales que plantean estos pacientes. El desarrollo de las nuevas tecnologías de análisis genético y bioquímico, han abierto nuevas posibilidades diagnósticas y terapéuticas para estos enfermos, que sin duda van a verse enormemente incrementadas en un próximo futuro. El correcto aprovechamiento de estas posibilidades en un futuro, dependerá en gran parte del nivel de implicación del pediatra en esta patología, no sólo del especializado en las áreas de metabolismo, genética, dismorfología, etc, sino también del pediatra de asistencia primaria.

Sin embargo y –como acertadamente han propuesto los editores para título de este capítulo de la monografía– las enfermedades congénitas del metabolismo constituyen (ECM) un grupo paradigmático en el contexto de las enfermedades raras. En efecto, cualquier especialidad pediátrica o del adulto tiene bajo su responsabilidad y por definición un muy pequeño porcentaje de pacientes con enfermedades raras (ER). Los expertos en ECM asumen sin embargo una patología enormemente diversa y compuesta por un elevadísimo porcentaje de ER.

Otra singularidad de los ECM en el contexto de las ER es que la base molecular es conocida en la mayoría de ellas y pueden por tanto ser subsidiarias de diagnóstico prenatal para poblaciones en riesgo y de diagnóstico neonatal para el conjunto de la población. Ello ha conllevado la posibilidad (para muchas de estas enfermedades) de poner en práctica programas de medicina preventiva para lograr un diagnóstico y tratamiento precoz así como el oportuno consejo genético.

Podría pues decirse que aunque ECM y ER no son conceptos equiparables los ECM son su mejor ejemplo como grupo ya perfectamente caracterizado. Además con los avances de la biología molecular y la bioquímica muchas ER no caracterizadas van pasando al grupo de ECM (valga como ejemplo el Smith- Lemli- Opitz). De modo que uno de los retos mayores del conjunto de las ER de origen idiopático debe ser la investigación de su causa primigenia (única manera de actuar con eficacia en medicina preventiva y curativa).

## ENFERMEDADES CONGÉNITAS DEL METABOLISMO

Las llamadas Enfermedades Congénitas del Metabolismo (ECM) son consecuencia de alteraciones bioquímicas de origen génico en la estructura o función de una proteína. La diversidad de estas enfermedades proviene, no sólo del grado de afectación del gen, sino también del tipo y función de la proteína cuya síntesis queda alterada. De esta forma, en función de que ésta actúe como un enzima; como una hormona; como un receptor-transportador de membrana celular o formando parte de una organela celular (lisosoma, peroxisoma, por ejemplo) surgen diferentes grupos de muy variadas enfermedades, lo cual origina la característica más destacada de los errores innatos del metabolismo (EIM) que es su gran heterogeneidad clínica.

La mayoría de estas enfermedades son autosómico-recesivas, con un número limitado de portadores asintomáticos, pero también las hay regidas por una herencia de carácter autosómico-dominante o ligada al cromosoma X.

Cada una de estas enfermedades es habitualmente poco frecuente considerada de un modo individual, pero en su conjunto son más de 500 las enfermedades metabólicas hereditarias perfectamente definidas y algunas de ellas como ciertas hipoglucemias o dislipemias tienen una frecuencia de alrededor de 1/500 recién nacidos. En todos los casos, suponen una carga sanitaria importante por su elevada frecuencia global y por las repercusiones que tienen sobre el paciente, la familia y la sociedad.

De un modo muy esquemático, las alteraciones que van a presentarse en los EIM se deben a las consecuencias del error congénito del metabolismo desencadenante de los procesos fisiopatológicos que conducen a la enfermedad. Un bloqueo metabólico dará lugar a un exceso del sustrato que se acumula sin ser metabolizado y simultáneamente, a una deficiencia del producto que deja de elaborarse a partir del punto en el que se ha producido la alteración enzimática. Sin embargo, es preciso efectuar algunas matizaciones que resultan de utilidad en el manejo terapéutico de estos pacientes.

Cuando la alteración génica determina el defecto de un enzima situado en la membrana celular, la fisiopatología se centra en la alteración de los mecanismos de membrana, originando una pérdida renal, intestinal o combinada de determinadas sustancias. Cuando da lugar a un defecto de síntesis de un enzima situado en una organela celular (lisosoma, peroxisoma), la consecuencia fundamental será el acumulo intracelular de determinadas sustancias, que pueden o no ser detectadas con análisis efectuados en líquidos orgánicos (plasma, orina). Si el defecto enzimático está situado en la vía de activación de una vitamina (coenzima) se originarán problemas metabólicos que en ocasiones pueden solucionarse con el aporte de megadosis de la vitamina correspondiente, pero dado que su activación está comprometida, se requieren dosis "farmacológicas" de la forma inactiva para que posean un efecto similar. Finalmente, cuando la alteración corresponde a la proteína de un receptor-transportador de membrana, se producirán unas manifestaciones clínicas que

dependerán en cada caso del transporte que se halla alterado y del órgano o célula en el que esa proteína esté alterada.

## CLASIFICACIÓN DE LOS ERRORES CONGÉNITOS DEL METABOLISMO

Debido a su gran heterogeneidad génica y clínica, los errores congénitos del metabolismo abarcan un grupo de enfermedades de difícil clasificación nosológica en muchos casos. Sin embargo, desde el punto de vista práctico es útil considerar su clasificación atendiendo al momento de inicio de los síntomas y a la forma de presentación de las manifestaciones clínicas. Desde esta perspectiva y con fines fundamentalmente didácticos deben considerarse los siguientes grupos<sup>1,2</sup>.

### Errores congénitos del metabolismo intermediario

Son aquellos en los que el trastorno metabólico afecta a un enzima localizado en una de las vías metabólicas responsables de transformar los principios inmediatos (proteínas, carbohidratos y lípidos, fundamentalmente) en equivalentes reducidos que introducidos en el sistema de fosforilación oxidativa mitocondrial, acaban produciendo el ATP que es la divisa energética que las células del organismo necesitan.

#### *Errores congénitos del metabolismo intermediario, tipo "intoxicación"*

Son aquellos en los que predomina el acúmulo de una sustancia "tóxica" para el organismo y que van a manifestarse tras un periodo neonatal libre de síntomas con un cuadro progresivo de rechazo del alimento, vómitos, somnolencia, convulsiones y coma. Ejemplo característico son los trastornos del metabolismo de los aminoácidos, ciclo de la urea, acidurias orgánicas, intolerancias a carbohidratos, intoxicaciones por metales, porfirias y trastornos del metabolismo de los neurotransmisores.

#### *Errores congénitos del metabolismo intermediario, tipo "déficit energético"*

Son aquellos en los que predomina una deficiencia de producción de energía por

trastorno mitocondrial o citoplasmático. Defectos de la glucolisis, glucogenolisis, neoglucogénesis, hiperinsulinismos, defectos de la síntesis de creatina, acidemias lácticas, defectos OXPHOS y trastornos de la beta oxidación y de la síntesis de cuerpos cetónicos. Se manifiestan con un cuadro –a veces de origen prenatal– de fallo multisistémico general y progresivo, en forma de hipotonía, cardiomiopatía, trastorno del sistema nervioso, hepatopatía, neuropatía, etc.

### **Errores congénitos del metabolismo de las organelas celulares**

Engloba a todos aquellos trastornos en los que se produce una alteración orgánica o funcional de alguna de las organelas intracelulares responsables del metabolismo de moléculas complejas. Como consecuencia del depósito progresivo de estas moléculas no metabolizadas, se van a manifestar en forma de enfermedades degenerativas, que pueden afectar a cualquier órgano de la economía y que pueden presentarse en cualquier edad de la vida. A este grupo pertenecen las enfermedades lisosomales, las enfermedades peroxisomales, los defectos de glicosilación, defectos de la síntesis de colesterol, defectos de la síntesis de alfa-1-antitripsina, etc.

### **Otros errores congénitos del metabolismo**

Debido a la complejidad de las vías metabólicas y al avance continuado en su conocimiento, es constante la identificación de nuevos errores del metabolismo que no pueden ser clasificados dentro de alguno de los grupos definidos con anterioridad.

### **MODELOS DE ENFERMEDADES METABÓLICAS HEREDITARIAS**

El gran número de ECM hace imposible un análisis individualizado de cada una de ellas. Con el fin de ofrecer una información general, que permita abordar la sospecha diagnóstica y el manejo terapéutico de cada una de estas enfermedades, se revisan brevemente algunas enfermedades, que son ejemplo característico de cada

uno de los grupos que configuran esta patología.

### **Errores congénitos del metabolismo intermediario, tipo “intoxicación”: hiperfenilalaninemias**

La fenilalanina (Phe) es un aminoácido aromático esencial que constituye aproximadamente el 5% de las proteínas, y cuyos niveles en sangre y líquido cefalorraquídeo (LCR) permanecen prácticamente constantes a lo largo de toda la vida desde el momento del nacimiento.

Los valores plasmáticos de fenilalanina son, en cualquier circunstancia, un buen exponente del “pool” de este aminoácido. Lo aumentan la fenilalanina procedente de la dieta y la que lo hace del catabolismo proteico. Lo disminuyen la síntesis proteica, la hidroxilación de fenilalanina a tirosina, la eliminación urinaria, y en circunstancias excepcionales su decarboxilación y transaminación a feniletilamina y fenilpiruvato, respectivamente.

El primer paso en el metabolismo degradativo de la fenilalanina que es su hidroxilación a tirosina, requiere la presencia de la fenilalaninahidroxilasa (PheOH) sintetizada en el hígado, y de su cofactor la tetrahidrobiopterina (BH<sub>4</sub>) que es común para las hidrolasas de la tirosina y del triptófano. La BH<sub>4</sub> se sintetiza a partir de la guanosina trifosfato (GTP) mediante la intervención seriada de los enzimas GTP ciclohidrolasa, 6 PPH sintetasa, y siapterín reductasa. Además, para que la BH<sub>4</sub> actúe adecuadamente precisa de la intervención de los enzimas dihidropterina reductasa (DHPR), y carbinolamina dehidratasa (PCD), y del cofactor NADH+H.

El déficit de la actividad de la PheOH a causa de una anomalía congénita de cualquiera de estos enzimas o cofactores, supone fundamentalmente el acúmulo de fenilalanina y sus metabolitos, y la disminución de los valores de tirosina (que de este modo se convierte en aminoácido esencial) y sus derivados. El déficit de BH<sub>4</sub> (por falta de síntesis o de recuperación) dará lugar, además, a un déficit de los neurotransmisores l-dopa, dopamina, 5-hidroxitriptófano y serotonina.

Valores sanguíneos de fenilalanina superiores a un determinado límite que probablemente está entre los 250 y los 350 nmol/ml son capaces de producir daño irreversible en el desarrollo del sistema nervioso del feto y del niño y trastornos orgánicos o funcionales todavía no bien definidos en el del adulto.

El diagnóstico sistemático neonatal ha permitido cambiar el pronóstico de esta patología, ya que la inmensa mayoría de los niños afectos, deben alcanzar un crecimiento y desarrollo normales si son sometidos al tratamiento dietético adecuado<sup>3</sup>.

### **Etiología**

La incidencia global de las hiperfenilalaninemias es de alrededor de 1/10.000 recién nacidos en la población general, y los déficits de cofactor suponen el 1-2% de todos los individuos afectos. Se han identificado las mutaciones génicas responsables de los defectos de síntesis de PheHO y de los defectos de síntesis y de reciclado del cofactor BH<sub>4</sub>, que se comportan de un modo autosómico recesivo en todos los casos conocidos por el momento<sup>4</sup> (Tabla 1).

**Tabla 1.** Localización de los genes implicados en la hiperfenilalaninemia.

GEN	LOCUS
PheOH	12q24.1
DHPR	4p15.31
PCD	10q22
GTPCH	14q22.1-q22.2
PTS	11q22.3-q23.3

Para cada uno de estos genes (especialmente para el PheOH) se han identificado numerosas mutaciones alélicas, y ello hace que en muchas ocasiones los pacientes no sean homocigotos para misma mutación, sino que son dobles heterocigotos de mutaciones alélicas distintas. La gran variabilidad del fenotipo bioquímico es la traducción de las distintas mutaciones génicas y del elevado número de combinaciones posibles entre ellas. Esta situación, unida a la probable existencia de otros factores modificadores de la expresión génica desconocidos por el momento, hace muy difícil establecer en todos los casos, una correlación segura entre el genotipo y el fenotipo de los pacientes.

### **Fisiopatología**

Dadas las características de las vías metabólicas de la Phe, en la hiperfenilalaninemia no se produce un acúmulo de metabolitos anómalos sino un notable aumento de metabolitos normales. En contra de lo que ocurre en la mayoría de los ECM, la Phe es probablemente por sí misma, la principal responsable de los efectos patógenos que tienen lugar sobre el sistema nervioso y el corazón durante la vida intrauterina, y sobre el sistema nervioso de un modo exclusivo después del nacimiento. El sistema nervioso central es especialmente vulnerable en los primeros meses y años de la vida, de tal modo que antes de los 10 años de edad la hiperfenilalaninemia da lugar a alteraciones neurológicas orgánicas irreversibles, mientras que después de la pubertad las alteraciones neurológicas que produce son más bien de carácter funcional.

La fenilalanina ejerce su efecto patógeno sobre el sistema nervioso central, a través de una alteración en los sistemas de transporte y distribución de los aminoácidos ramificados con los que compite en los espacios intersticiales, sinaptosomales e intercelulares cerebrales; y a través de trastornos múltiples del metabolismo neuroquímico, que van a condicionar severas alteraciones en la estructura y función de los sinaptosomas; defectos de mielinización, y disminución del ADN y del crecimiento celular. En la hiperfenilalaninemia por déficit de síntesis del cofactor BH<sub>4</sub>, concurre además el daño que el déficit de catecolaminas y serotonina produce en el sistema nervioso central de estos niños, incluso durante el periodo prenatal. En los casos de déficit de DHPR, se suman, las consecuencias de la anomalía coexistente en el metabolismo del folato<sup>5</sup>.

### **Identificación de la hiperfenilalaninemia**

La identificación de una hiperfenilalaninemia asintomática se basa hoy en día, en el examen sistemático mediante lectura cuantitativa o semicuantitativa de los valores de fenilalanina plasmáticos en una muestra de sangre seca recogida en las

condiciones adecuadas (Dry Spot) en todos los recién nacidos.

cuentemente planificar la terapéutica a seguir (Tabla 2).

### Diagnóstico etiológico

En todas las hiperfenilalaninemias, con independencia de los valores plasmáticos de fenilalanina, deben practicarse sistemáticamente una serie de exámenes complementarios que permiten catalogar la etiología de su hiperfenilalaninemia, y conse-

Con los resultados obtenidos es posible la clasificación etiológica de la mayoría de los pacientes. Si se estima necesario para confirmar el diagnóstico puede realizarse una sobrecarga de BH<sub>4</sub>, pero se trata de una prueba que no tiene en todos los casos la suficiente sensibilidad o especificidad (Tabla 3).

**Tabla 2.** Determinaciones a realizar obligatoriamente en el paciente.

#### Determinaciones a realizar sistemáticamente en todos los paciente

- Cuantificación de aminoácidos en plasma
- Actividad DHPR en eritrocitos
- Valores de neopterinas y biopterinas en orina
- Investigación de 7-biopterina en orina

#### Determinaciones a realizar si se identifica un defecto de cofactor

- Niveles de ácido fólico, ácido homovanílico y 5OH-indolacético en L.C.R.
- Cociente neopterinas/biopterinas en L.C.R.
- Acido fólico en suero y eritrocitos

#### Estudio familiar

- Cuantificación de aminoácidos en plasma en familiares de primer grado

**Tabla 3.** Diagnóstico de las hiperfenilalaninemias.

Deficit enzimático	DHPR eritrocitaria	Biopterinas sangre total	Pterinas en orina
PheOH	Normal	Normal o aumentada	Normal o aumentadas
DHPR	Disminuida	Normal	Normal o aumentadas
GTPCH	Normal	Disminuidas	B/N normal
PTS	Normal	Disminuidas	B/N disminuido
SPR	Normal	Disminuidas ?	B/N disminuido ?
PCD	Normal	Disminuidas	B/N disminuido R.N. Aumento 7-biopterina En orina

La confirmación del diagnóstico viene dada por la demostración del déficit enzimático, o por la identificación de la mutación responsable.

### Clínica

El diagnóstico sistemático neonatal, y el adecuado tratamiento dietético, deben asegurar el normal desarrollo físico e intelectual de las hiperfenilalaninemias por déficit de PheOH, con independencia de que es probable que el IQ de los pacientes resulte algo más bajo que el de sus herma-

nos no afectos, o del riesgo de presentar alteraciones funcionales del sistema nervioso central en el futuro. Las manifestaciones clásicas de la fenilcetonuria (P.K.U.) en forma de retraso mental, microcefalia, hipsarritmia, trastornos del tono y la coordinación motora, irritabilidad, alteraciones cutáneas con hipopigmentación y tendencia a eczemas, olor corporal especial, etc. quedan reservadas para pacientes no diagnosticados. Síntomas clínicos atenuados en forma de afectación extrapiramidal, trastornos de la psicomotricidad, disminución del crecimiento cerebral, déficit de atención y trastornos del comportamiento, disminución del nivel de desarrollo intelectual, etc. son expresión de un mal control dietético de los pacientes.

Los defectos de cofactor son poco frecuentes, pero las manifestaciones clínicas son mucho más severas (fenilcetonurias malignas) y en muchas ocasiones no responden bien al tratamiento dietético y sustitutivo adecuado. Es frecuente el retraso de crecimiento intrauterino con posible daño neurológico prenatal (déficit de síntesis), desmielinización progresiva, y calcificaciones de los ganglios basales y de la sustancia blanca, lo que da lugar a un cuadro de retraso intelectual, parkinsonismo, mioclonías, corea y movimientos distónicos que tienen una expresión más o menos importante en función de la etiología de los pacientes, y de la actividad enzimática residual de cada paciente<sup>6</sup>.

### **Tratamiento**

Toda hiperfenilalaninemia neonatal, con independencia de su origen, y con valores de Phe en sangre considerados patológicos (superiores probablemente a 240 nmol/ml) debe recibir tratamiento a ser posible antes del día 10 de vida. Por el momento, la base del tratamiento de la hiperfenilalaninemia por déficit de fenilalanina hidroxilasa descansa en el tratamiento dietético y en el tratamiento farmacológico con tetrahidrobiopterina (BH4) en los casos "respondedores"<sup>6</sup>.

Desde el nacimiento hasta los 10 años de edad es recomendable mantener la fenilalanina entre 40 y 260 nmol/ml. A partir de este momento y hasta la pubertad, es pro-

bable que se toleren bastante bien valores de hasta 460 nmol/ml; y el adulto puede tolerar niveles máximos entre 700 y 1200 nmol/ml; pero estas recomendaciones que son fruto de la experiencia de grupos de trabajo diferentes están sometidas a continua revisión, y deben ser ajustadas a la respuesta individual de cada paciente.

### **Tratamiento dietético**

El uso de una leche de fórmula especial sin Phe, combinada con lactancia materna o leche de fórmula normal en el recién nacido y lactante; la utilización de alimentos "medicamentos" controlados en Phe a partir de la época de la alimentación complementaria, y el conocimiento de la cantidad de fenilalanina que tienen los alimentos de uso habitual en el medio familiar, permite cubrir los objetivos terapéuticos y nutricionales deseados:

1. Aporte de las necesidades mínimas diarias de fenilalanina.
2. Suministro de la tirosina necesaria para mantener los niveles normales para su edad.
3. Mantenimiento de los valores de Phe por debajo de los niveles deseados en cada edad.
4. Administración de las calorías y proteínas necesarias para mantener un balance metabólico positivo.
5. Aporte adecuado en cantidad y calidad de los hidratos de carbono y de las grasas.
6. Asegurar la ingesta de las vitaminas, minerales y oligoelementos necesarios para la edad del paciente.

### **Farmacológico**

Cerca del 40 % de los pacientes con déficit de fenilalanina-hidroxilasa responden a dosis farmacológicas de BH4 de entre 10-20 mg/kilo/día, debido a las características de la mutación responsable de la enfermedad, con lo que pueden hacer una dieta prácticamente libre<sup>7</sup>.

### **Medidas terapéuticas específicas de los déficits de cofactor**

Los objetivos fundamentales son reducir la cifra de fenilalanina con el adecuado tratamiento dietético, y simultáneamente restaurar la neurotransmisión monoaminérgica normal, mediante la administración de los precursores L-Dopa y 5-hidroxitriptófano. La utilización de carbidopa permite disminuir las dosis necesarias de L-Dopa. En los déficit de DHPR es obligatorio, además, la administración de ácido fólico.

### **Control de los pacientes**

El seguimiento minucioso de los pacientes, y el apoyo continuo a los familiares de los niños afectos, es la base del éxito terapéutico. Los controles a realizar, y su frecuencia, deben ser individualizados en cada niño, pero unos determinados controles mínimos son obligatorios en todos los casos: de fenilalanina y tirosina, antropométricos y del desarrollo intelectual. En los niños con defecto de cofactor, deben monitorizarse además, cada 3 meses durante el primer año de vida, y una o dos veces al año, a partir de ese momento los valores de HVA, 5HIAA y folato en L.C.R., con el fin de ajustar adecuadamente la terapéutica.

Es razonable practicar un control semanal de fenilalanina desde el diagnóstico, hasta que la Phe está estabilizada en los niveles deseados. Cada 15 días hasta el año de edad suele ser suficiente si la familia es capaz de colaborar adecuadamente en el tratamiento. A partir de ese momento la periodicidad la establece la evolución del paciente, pero nunca debe ser inferior a una vez cada 3 meses.

### **Hiperfenilalaninemia inferior a 260 nmol/ml**

En la actualidad estos niños no son sometidos a dieta restrictiva en Phe, pero a causa del desconocimiento de los íntimos mecanismos fisiopatogénicos de las hiperfenilalaninemia, deben ser sometidos a un control regular del mismo modo que los que requieren tratamiento dietético. La frecuencia de estos controles puede ser menor y se adapta a la situación de cada uno de los pacientes.

### **Hiperfenilalaninemia materna**

Valores sanguíneos de fenilalanina maternos elevados se asocian con la presencia en el feto de crecimiento intrauterino disminuido, cardiopatía congénita, y microcefalia con retraso intelectual. Para evitar este daño prenatal parece necesario mantener los niveles fetales por debajo de 500 nmol/ml, lo cual supone niveles maternos inferiores a 250-300 nmol/ml durante el embarazo debido al transporte activo transplacentario de la Phe.

Por ello, todas las mujeres hiperfenilalaninémicas que lo precisen deben someterse a dieta estricta, a poder ser desde cuatro semanas antes del embarazo, o como mínimo antes de la semana 10 de la gestación con el fin de conseguir valores de Phe en sangre entre 130 y 360 nmol/ml, a lo largo de toda la gestación. El asegurar un aporte adecuado de energía, proteínas, vitaminas y minerales es especialmente importante en estas dietas.

### **Errores congénitos del metabolismo intermediario, tipo “déficit energético”: deficiencias de la fosforilación oxidativa mitocondrial (OXPHOS)**

La fosforilación oxidativa mitocondrial es fundamental para la síntesis de ATP y para otros muchos procesos vitales aeróbicos de la célula y su disfunción es responsable de una gran variedad de enfermedades. El sistema OXPHOS está constituido por unas 80 proteínas organizadas en cinco complejos y su biogénesis, su mantenimiento y función depende de la expresión de varios cientos de genes del genoma nuclear (ADNn) y del genoma mitocondrial (ADNmit).

El ADNmit que tiene una longitud de aproximadamente 16,5 kb codifica dos RNAs ribosomales (rRNA), 22 RNAs de transferencia (tRNA) y 13 proteínas de los complejos I, III, IV y V, y posee unas características genéticas que condicionan la herencia de las anomalías génicas mitocondriales. El ADNmit se hereda de la madre a través del citoplasma de los óvulos. Tiene una elevada tasa de mutaciones. Puede saltarse completamente alguna generación ya que el número de moléculas

de ADNmit se reduce de un modo muy importante en algunos puntos de la oogénesis. Se transmite de un modo aleatorio a las células hijas durante la mitosis y ello da lugar a fenómenos de heteroplasmia. La expresión fenotípica del ADNmit obedece al efecto “umbral”.

Esta doble regulación (nuclear y mitocondrial) y la gran heterogeneidad génica de las anomalías del sistema OXPHOS, es la causa de la enorme variabilidad en la expresión clínica de estas anomalías, que oscila desde leves intolerancias al ejercicio hasta formas letales neonatales. En el momento actual se han identificado más de 100 mutaciones del ADNmit en forma de mutaciones puntuales de genes estructurales o de ARN, en forma de reorganizaciones (duplicaciones y deleciones) y en forma de deplecciones del ADNmit. Las mutaciones del ADN nuclear responsables de estas enfermedades suponen la “punta del iceberg”, abarcan aproximadamente el 30% de todos los diagnósticos y su número e importancia crecerá de un modo progresivo en el próximo futuro. Por el momento se han detectado en seis genes del complejo I, en uno del complejo II y en cinco del complejo IV.

La frecuencia global de los defectos OXPHOS está alrededor de uno por cada 10.000 recién nacidos y en función de su etiología pueden ser esporádicas o pueden estar regidas por una herencia autosómica dominante, recesiva ligada al cromosoma X o de carácter “materno-mitocondrial”<sup>8</sup>.

## Etiología

### **Defectos primarios de la cadena respiratoria mitocondrial**

#### *Mutaciones del ADNmit*

- Reorganizaciones complejas. Incluyen deleciones y duplicaciones, habitualmente ocurren de un modo esporádico y la tasa de transmisión a la descendencia es baja
- Mutaciones en tRNA Son mutaciones muy frecuentes en esta patología (miopatías, diabetes y sordera, MELAS, MERRF, cardiomiopatía, síndrome de Leigh de herencia materna, encefalopatías diversas, etc.), y

suelen transmitirse con una herencia “materna mitocondrial” característica.

- Mutaciones en rRNA. Menos frecuentes que las anteriores, se han asociado con la sordera provocada por aminoglicósidos y con cardiopatías.
- Mutaciones de genes codificadores de proteínas del sistema OXPHOS. Frecuentemente transmitidas con herencia “materna mitocondrial” se han relacionado con un gran variedad de patologías : enfermedad de Leber, LHON, síndrome de Leigh de herencia materna, MELAS, ataxia neurogénica, retinitis pigmentaria, etc.

#### *Mutaciones del ADN nuclear*

- Mutaciones de genes que codifican proteínas de la cadena respiratoria mitocondrial. Se han identificado mutaciones de genes del complejo I (Leigh), II y IV, pero dado el gran número de genes nucleares responsables de proteínas mitocondriales su número aumentará en el futuro de un modo progresivo.

### **Defectos secundarios de la cadena respiratoria mitocondrial**

#### *Mutaciones de genes nucleares que regulan la biogénesis del ADNmit*

- Deleciones múltiples del ADNmit, de herencia autosómica dominante
- Deleciones múltiples del ADNmit, de herencia autosómica recesiva.
- Deplección del ADNmit.

#### *Mutaciones de genes nucleares que codifican proteínas responsables de la estabilidad de algunos holoenzimas*

#### *Alteraciones del ADNmit debidas a agentes exógenos*

- Deplección múltiple secundaria del ADNmit causada por toxinas como inhibidores de la transcriptasa reversa utilizada en el tratamiento de los pacientes HIV.

## **Manifestaciones clínicas**

Las manifestaciones clínicas de los defectos OXPHOS pueden presentarse en cualquier edad de la vida, afectar a cualquier órgano de la economía, hacerlo de un modo aislado o en combinación y tener una evolución diferente en cada caso. Los tejidos más afectados son los que tienen una mayor dependencia energética: sistema nervioso central y músculo estriado, seguidos de hígado, riñón, médula ósea, glándulas endocrinas, etc. Lo habitual es que no exista una buena correlación genotipo/fenotipo de tal modo que una misma mutación puede dar lugar a manifestaciones clínicas muy diversas y viceversa, por lo que la sospecha clínica debe establecerse siempre que exista una "asociación ilícita" de síntomas (Tabla 4)<sup>9,10</sup>.

La enorme variabilidad en la presentación clínica dificulta la adecuada orientación diagnóstica de los pacientes y propicia la posibilidad de un exceso de diagnósticos o una minusvaloración de esta pato-

logía. Desde un punto de vista práctico, con el fin de facilitar el diagnóstico resulta útil considerar de un modo esquemático tres formas de presentación clínica en función de la edad de los pacientes.

**Síndromes de presentación neonatal o en los primeros meses de la vida**

Lo más habitual es que se trate de síndromes clínicos inespecíficos con grave afectación neuromuscular o multiorgánica, importantes alteraciones bioquímicas, anomalías en la morfogénesis cerebral y mala evolución clínica. Su etiología suele ser nuclear la mayoría de las veces, el tipo de herencia recesiva o dominante y por tanto no es frecuente identificar en ellos alteraciones del ADNmit.

**Síndromes de presentación tardía**

En este grupo de pacientes suelen identificarse los síndromes "clásicos" de esta patología (MELAS, MERRF, LHON, CPEO,

**Tabla 4.** Características clínicas más frecuentes de las enfermedades OXPHOS.

Sintomatología dominante Síntomas neurológicos	Entidades Síndrome de Leigh Neuropatía, ataxia y retinitis pigmentosa (NARP) Epilepsia mioclónica con fibras rojo-rasgadas (MERRF) Encefalopatía mitocondrial, acidosis láctica, episodios similares a accidentes vasculares (MELAS) Síndrome de Kerans-Sayre (KSS) Neuropatía gastrointestinal con encefalopatía (MNGIE) Síndrome de Alpers Neuropatía óptica hereditaria (LHON) Sordera neurosensorial (SHNL) y sordera neurosensorial inducida por aminoglicósidos (AID) Otras encefalopatías
Miopatías	Miopatías esqueléticas Miopatías oculares (incluye ptosis y/o oftalmoplejia progresiva (CPEO))
Cuadros clínicos extraneurológicos y multiorgánicos	Miocardiopatías Síndrome de Pearson Diabetes mitocondrial Síndrome de Wolfram Hepatopatías Alteraciones gastrointestinales Nefropatías Alteraciones endocrinas Alteraciones cutáneas Alteraciones oculares Otras

etc.) y en ellos es más frecuente la identificación de alteraciones del ADNmit. Generalmente debutan al final de la infancia o adolescencia, pero es frecuente que lo hagan en el adulto.

### **Cuadros clínicos monosintomáticos**

Afectan de un modo aislado a cualquier órgano de la economía (músculo, ojo, hígado, médula, riñón, glándulas endocrinas, etc.) y lo más frecuente es que se inicien después de los primeros años de la vida.

### **Diagnóstico**

Una vez establecida la sospecha clínica, el diagnóstico de los defectos OXPHOS se establece mediante la identificación de un perfil bioquímico compatible, del reconocimiento de unos hallazgos ultraestructurales de alteración mitocondrial, de la comprobación de una deficiencia de alguno de los complejos enzimáticos de la cadena respiratoria y de la demostración de una mutación nuclear o mitocondrial patógena. Debe recordarse que dadas las características biológicas de las mitocondrias unos resultados negativos no excluyen con absoluta seguridad la existencia de una anomalía de este tipo<sup>11</sup>.

### **Perfil bioquímico**

Lo más característico es la presencia de una acidosis láctica, con un cociente láctico/pirúvico elevado, cociente 3OH butírico/acetoacetato elevado, hiperalaninemia y cetosis paradójica después de sobrecarga de hidratos de carbono.

Es conveniente efectuar estas determinaciones en ayunas y una hora después de practicar sobrecarga de 2 g/Kg de glucosa. En caso de duda, la investigación de este perfil en líquido cefalorraquídeo ofrece una mayor fiabilidad.

### **Hallazgos ultraestructurales**

Presencia de fibras rojo-rasgadas, deficiencias de algún complejo enzimático generalizadas o en mosaico, acúmulos de gotas de lípidos y alteraciones ultraestructurales de las mitocondrias.

### **Deficiencias enzimáticas**

La constatación de un déficit enzimático demuestra en principio, la existencia de un defecto OXPHOS. Sin embargo, estas determinaciones están sujetas a muchos problemas técnicos y pueden existir deficiencias enzimáticas secundarias a otros procesos patológicos. Por ello, es muy importante que la metodología utilizada en su estudio sea la más adecuada. Es importante seleccionar el tejido a examinar y en principio debe elegirse aquel en el que la enfermedad se exprese mejor. El músculo es muy rico en mitocondrias y el más accesible en la mayoría de las ocasiones, pero puede ocurrir que una determinada anomalía sólo esté presente en un órgano concreto (tejido hematopoyético, hígado, riñón, etc.) y en ese caso es preciso su estudio para descartar una patología OXPHOS.

Debido a las características biológicas de las mitocondrias, un resultado normal no descarta una deficiencia enzimática. Es muy complicado interpretar los resultados de los valores absolutos encontrados para cada grupo de enzimas y habitualmente hay que valorar los resultados considerando la relación de actividades encontradas entre los distintos grupos enzimáticos. La expresión fenotípica de las deficiencias enzimáticas en los tejidos cultivados es inestable. Una congelación incorrecta conduce a una rápida pérdida de actividad enzimática. Deficiencias enzimáticas pueden ser debidas a otro tipo de anomalías como los defectos de la B-oxidación de las grasas, por ejemplo.

### **Mutaciones génicas**

El estudio de la mutación responsable de una deficiencia OXPHOS es posible en un número todavía pequeño de los casos. En conjunto puede afirmarse que sólo en un porcentaje aproximado de un 10-15% de los pacientes es habitual identificar una mutación génica nuclear o mitocondrial responsable de la enfermedad.

El examen de las mutaciones de genes nucleares responsables de proteínas implicadas en el sistema OXPHOS o responsables de la regulación de la biogénesis del ADNmit, resulta todavía más complicado por el desconocimiento que se tiene de

estos genes, aunque su número aumenta a medida que se perfeccionan las técnicas de estudio.

El examen de las mutaciones del ADNmit es más gratificante, sin embargo, todavía no puede considerarse una investigación de rutina y existen problemas no bien resueltos en su estudio. Debido a la frecuente falta de correlación genotipo/fenotipo teóricamente debería ser necesario secuenciar todo el ADNmit en todos los casos en los que no se identifique "de entrada" una mutación previamente bien definida, pero ello tiene el inconveniente de que la gran cantidad de polimorfismos individuales existentes en el ADNmit complica la interpretación de los resultados. La distribución de moléculas mutadas de ADNmit puede variar notablemente entre los diferentes tejidos y por tanto es preciso seleccionar el tejido a estudiar en cada caso. Las recombinaciones del ADNmit pueden desaparecer en determinados cultivos celulares si no se utiliza el medio de cultivo adecuado. La identificación de una deplección del ADNmit requiere una determinación densitométrica del cociente ADNmit/ADNn. De este modo, así como la identificación de una mutación patógena identifica la etiología mitocondrial de la enfermedad, un resultado negativo no excluye esta etiología ni sugiere necesariamente la presencia de una mutación nuclear.

### **Tratamiento**

Por el momento no existe una terapia efectiva para los defectos OXPHOS, aunque con el fin de mejorar la calidad de vida de estos pacientes se han desarrollado diversas estrategias terapéuticas<sup>12</sup>.

### **Sintomático**

Incluye todas las medidas de soporte necesarias en función del fallo orgánico o multiorgánico que presente el paciente renal.

Hay que evitar el uso de fármacos potencialmente tóxicos mitocondriales. Entre los antibióticos son eficaces las tetraciclinas, ciprofloxacina y aminoglicósidos. Entre los antivirales hay que tener presente que los antiretrovirales pueden producir deplección mitocondrial. Entre

los antiepilépticos evitar a ser posible valproico, hidantoínas y fenobarbital. Entre los anestésicos evitar etomidato y thiopentona en el síndrome de Kearns-Sayre y recordar la gran sensibilidad de estos pacientes para el antracurio y el roncuronio.

Apoyo psicológico. En todos los casos es fundamental el apoyo al paciente y a su familia para conseguir la mejor integración escolar, familiar y social del paciente y en definitiva la mayor calidad de vida posible.

### **Farmacológico específico**

Fármacos que modifican la función de la cadena respiratoria. Ubiquinona-10 (Coenzima Q10) a 100-300 mg/día repartido en tres dosis, especialmente indicado en los defectos de los complejos I y II para mejorar la transferencia de electrones al complejo III. Idebenona a 5 mg/kg/día repartido en tres dosis que es derivado de la ubiquinona más soluble y con capacidad para cruzar la barrera hematoencefálica parece ser útil en la ataxia de Friederich. La vitamina C a dosis de 1-2 gramos al día estaría indicado en los déficits del complejo III ya que actúa como aceptor de electrones liberados por la ubiquinona y los cede al complejo IV. La vitamina K3 a 80-160 mg/kg/día tiene el mismo efecto y la misma indicación que la vitamina C. La riboflavina a 100-300 mg/día repartida en tres dosis actúa como cofactor de los complejos I y II. El citocromo c capta electrones liberados por el complejo III y los cede al complejo IV y parece que su administración intravenosa puede ser útil en el síndrome de Kearns-Sayre.

### **Fármacos que reducen el acúmulo de metabolitos tóxicos**

Carnitina a dosis de 50-100 mg/kg/día repartida en dos dosis, en los casos en los que se produce una deplección secundaria de carnitina. Dicloroacetato a dosis de ataque de 100-150 mg/kg/día intravenoso y a dosis de mantenimiento de 25-50 mg/kg/día por vía oral repartido en tres dosis, es útil para la reducción de la acidosis láctica especialmente si está producida por defecto de piruvato deshidrogenasa. Bicarbonato sódico puede usarse como alternativa

para la corrección de la acidosis metabólica aguda.

### ***Fármacos que actúan como antioxidantes***

Se trata de fármacos que reaccionan con radicales libres pasando de forma reducida a otra oxidada y reduciendo de ese modo el estrés oxidativo, que actúan como cofactores de enzimas antioxidantes o que tienen la capacidad de regenerar antioxidantes. Con este objetivo terapéutico se han utilizado sin evidencia clínica de mejoría la vitamina E a dosis de 100-200 mg/día por vía oral, juntamente a los ya comentados vitamina C, vitamina K3 y ubiquinona-10.

### ***Terapia génica***

En este momento está en fase experimental y aunque son diversas las vías de trabajo que se vienen desarrollando, todavía no pueden ser ofrecidas a los pacientes. Síntesis de proteínas mitocondriales en el citosol. Complementación de la expresión génica mitocondrial. Inhibición de la secuencia específica de la replicación del ADNmit mutado. Inducción de la regeneración muscular en las miopatías mitocondriales.

### ***Diagnóstico prenatal***

El diagnóstico prenatal de los defectos OXPHOS resulta muy difícil por las características biológicas de las mitocondrias. Habitualmente se practica a través de la determinación de la actividad enzimática en los tejidos fetales. El estudio del ADNmit resulta prácticamente imposible debido a que la heteroplasmia mitocondrial, su segregación mitótica y el efecto umbral, hacen que no pueda predecirse el fenotipo futuro de un embrión en el que se detectan estas mutaciones. Por el contrario, la identificación de una mutación nuclear permite establecer un diagnóstico prenatal con seguridad. En todos los casos es necesario en primer lugar la perfecta identificación del caso índice<sup>13</sup>.

## **Errores congénitos del metabolismo de organelas celulares: enfermedades lisosomales**

Las enfermedades lisosomales (EL) tienen su origen en un trastorno de la síntesis o función de una hidrolasa ácida lisosomal o de una proteína necesaria para la normal biogénesis y funcionamiento de los lisosomas. En la actualidad suponen un heterogéneo grupo de alrededor de 50 entidades clínicas para las que hasta hace poco el diagnóstico preciso y el consejo genético eran, junto al tratamiento sintomático, las únicas opciones asistenciales efectivas al alcance del médico responsable de su cuidado. Desde hace unos diez años las posibilidades terapéuticas han experimentado un avance tan importante que cada día es posible el tratamiento de un mayor número de estas enfermedades y las opciones terapéuticas específicas son cada vez más efectivas. Existe además, una relación directa entre el inicio precoz de las medidas terapéuticas y la buena respuesta al tratamiento, por lo que resulta imprescindible el diagnóstico precoz y la atención global y especializada de los pacientes afectos, en centros debidamente capacitados para ello<sup>14</sup>.

### ***Bases biológicas***

Los lisosomas son organelas intracitoplasmáticas que forman parte del sistema de endocitosis celular mediada por receptores, que es utilizado por muchas células para internalizar diversas moléculas procedentes de células vecinas o segregadas por ellas mismas. Este sistema está formado por un grupo de estructuras especializadas en la separación de la molécula internalizada de su receptor, en su degradación enzimática y en el almacenamiento del material indigerible: los endosomas "primarios", los endosomas "tardíos", los lisosomas propiamente dichos y las glicoproteínas asociadas a las membranas (LAMP's o lgps).

De entre todas estas organelas, los lisosomas se identifican por ser "lgps" positivos y no poseer receptores manosa-6-fosfato catión-independientes (CI-MPR). Son vesículas esféricas rodeadas de una membrana que protege al resto de la célula de la acción de sus enzimas (hidrolasas) que para más seguridad actúan fundamentalmente en un medio ácido y son capaces de digerir polisacáridos, proteínas, sulfatos, fosfatos y lípidos.

La presencia de una mutación génica patógena produce una deficiencia orgánica o funcional de uno de estos enzimas o de las proteínas necesarias para el correcto funcionamiento del sistema. Como consecuencia de ello tiene lugar un bloqueo en la vía catabólica de una molécula compleja, que no es correctamente degradada y se acumula en el interior del lisosoma, dando lugar a un progresivo aumento de tamaño y a una alteración de la función celular.

Consideradas una por una son enfermedades poco frecuentes, pero todas ellas en conjunto tienen una frecuencia de alrededor de uno por cada 7.000 u 8.000 recién nacidos. Algunas de ellas son más frecuentes entre determinadas etnias (Gaucher o Tay-Sachs entre judíos Ashkenazi) o áreas geográficas (Enfermedad de Salla en Finlandia). Todas están regidas por genes que se expresan de un modo autonómico recesivo, excepto la mucopolisacaridosis II (Hunter) y la enfermedad de Fabry que están regidas por una herencia recesiva ligada al cromosoma X; la Enfermedad de Danon lo hace de un modo dominante ligado al cromosoma X. En general, se conocen bien las múltiples mutaciones responsables de cada una de ellas, pero mientras que en algunas enfermedades (Gaucher, Tay-Sachs, Niemann Pick A y B) muchos pacientes de una misma área geográfica o grupo étnico, comparten unas mismas mutaciones, en otras (Fabry) cada familia tiende a tener su propia mutación "privada". En algunos casos es posible establecer una buena correlación entre el fenotipo y el genotipo (N370S y fenotipo "no-neuronopático" en la enfermedad de Gaucher), pero en la mayoría de los casos ello no es posible<sup>15</sup>.

### **Clasificación**

Hacerlo en función del producto almacenado en el lisosoma y de los síntomas clínicos, facilita el posterior reconocimiento del defecto enzimático y de la mutación génica responsable. Tiene claras ventajas para la identificación precoz sindrómica de los pacientes, para establecer el pronóstico y para proceder a su subclasificación en diferentes grupos. Por ello sigue manteniendo vigencia desde una perspectiva clínica fundamentalmente (Tabla 5)<sup>16</sup>.

### **Clínica**

La mayoría de estas enfermedades tienen una gran heterogeneidad génica y han sido identificadas para cada una de ellas un alto número de mutaciones alélicas o no alélicas. El grado de actividad enzimática residual que estas mutaciones condicionan y el resto de la dotación génica del individuo, junto a factores patogénicos desconocidos, son responsables en gran parte, de la gran variabilidad en la expresión clínica de los pacientes. Así mismo, las características de la molécula almacenada y del órgano afectado condicionan la sintomatología de cada una de las enfermedades, puesto que a pesar de que las proteínas afectas se hallan presentes en prácticamente todas las células, el acúmulo de la molécula no degradada se produce sólomente en aquellos órganos de la economía donde el sustrato está presente<sup>17</sup>.

Como consecuencia de todo ello, tres hechos dificultan el diagnóstico de los pacientes a partir de los signos y síntomas que presentan. Existen grandes variaciones en la expresividad dentro de las mismas enfermedades. Existe, así mismo, una gran variabilidad en la cronología de aparición de los síntomas. Finalmente, es habitual la existencia de signos y síntomas comunes para muchas de estas enfermedades, lo cual dificulta notablemente la individualización de los pacientes.

En general, responden al patrón típico de la enfermedad "por depósito de moléculas complejas" o de "enfermedad por almacenamiento". Se trata por tanto, de pacientes con inicio variable, pero progresivo de la sintomatología, fenotipo tosco y dismórfico, muy frecuente afectación del sistema nervioso central, visceromegalias, disóstosis generalizadas, y alteraciones cutáneas, sensoriales, renales, etc. Como consecuencia de ello, el diagnóstico clínico se basa en la identificación de unos síntomas generales de sospecha que son comunes para la mayoría de las enfermedades, y a partir del diagnóstico sindrómico de enfermedad lisosomal, proceder a la metodología diagnóstica que en cada caso permite el diagnóstico etiológico (Tabla 6).

Vale la pena destacar el interés de algunos signos y síntomas para el diagnóstico

**Tabla 5.** Clasificación de las enfermedades lisosomales en función del material acumulado.

<b>Lipidosis</b>
Esfingolipidosis
Glicoesfingolipidosis
Por depósito de GlcCer
– Enfermedad de Fabry
– Enfermedad de Gaucher
– Gangliosidosis GM 1
– Gangliosidosis GM 2
Por depósito de GalCer
– Leucodistrofias (MLD, Krabbe)
Otras esfingolipidosis
Niemann Pick A,B y C
Enfermedad de Farber
SAP deficiencia
Otras enfermedades por depósito de lípidos.
Enfermedad de Wolman
Enfermedad por almacenamiento de esteres de colesterol
<b>Mucopolisacaridosis</b>
Formas I - IX
<b>Glucogenosis</b>
Enfermedad de Pompe
Enfermedad de Danon
<b>Glucoproteinosis</b>
Aspartilglucosaminuria
$\alpha$ -fucosidosis
Galactosialidosis
Manosidosis $\alpha$ y $\beta$
Enfermedad de Schindler
Sialidosis
<b>Lipofusinosis neuroceroideas</b>
Infantil (CLN1),infantil tardía(CLN2), juvenil(CLN3), adulto(CLN4), otras (CLN5 a 8)
<b>Mucolipidosis</b>
Tipo II ( I-cell disease)
Tipo IIIA ( pseudo-Hurler)
Tipo IIIC
Tipo IV
<b>Otras</b>
Cistinosis
Acúmulo de ácido siálico libre infantil
Enfermedad de Salla
Mucosulfatidosis (defecto múltiple de sulfatasas)

de estas enfermedades porque habitualmente no son valorados en su justo término y su correcta interpretación supone, sin embargo, un excelente punto de partida para el diagnóstico. La presencia de un *hydrops fetalis* de origen no inmune tiene su origen en una enfermedad lisosomal en un 10% de los casos (Gaucher tipo II, mucopolisacaridosis I, IV y VII, mucolipidosis I y II, Niemann Pick A y C, gangliosidosis GM1, enfermedad de Farber y déficit múltiple de sulfatasas) y debido a la alta mortalidad de estas formas clínicas un diagnóstico etiológico

precoz resulta fundamental para el posterior asesoramiento genético. En este sentido, es importante una adecuada historia familiar, el examen anatómico por ecografía del feto y de la placenta, la identificación en líquido amniótico de oligosacáridos y de glicosaminoglicanos, y el estudio enzimático celular. La afectación neurológica progresiva sin otras manifestaciones somáticas y con un período de tiempo más o menos prolongado desde el nacimiento hasta la presentación de los primeros síntomas, exige descartar la existencia

**Tabla 6.** Manifestaciones clínicas generales de las enfermedades lisosomales.

<b>Hydrops fetalis no inmune</b>	<b>Trastornos oftalmológicos</b>
<b>Dismorfia física</b>	Opacidad corneal
Facies "tosca"	Mancha retiniana "rojo-cereza"
Frente "abombada"	Degeneración macular
Macroglosia	Atrofia óptica
Hirsutismo. Sinofridia	Cataratas
Hernia umbilical	Estrabismo
<b>Disóstosis múltiple</b>	Oftalmoplegia
Alteración proporciones esqueléticas	<b>Alteraciones cardiovasculares</b>
Megacefalia. Ensanchamiento de la silla turca	Cardiomiopatía
Insuflación y deformación de huesos largos	Alteraciones valvulares
Alteraciones vertebrales.	Trastornos del ritmo
Displasia odontoide	<b>Alteraciones cutáneas</b>
<b>Visceromegalias</b>	Angioqueratomas
Hepatomegalia	Nódulos subcutáneos
Esplenomegalia	Ictiosis
<b>Afectación del sistema nervioso central</b>	<b>Alteraciones gastrointestinales</b>
Regresión psicomotriz y pérdida de habilidades adquiridas	Dolor abdominal
Neuropatía periférica	Despeños diarreicos
Ataxia	<b>Alteraciones renales</b>
Espasticidad	Tubulopatía
Hiperacusia	Proteinuria
Crisis convulsivas	Glomerulosclerosis
Afectación sensorial visual o auditiva	<b>Otras</b>
Trastornos del comportamiento	Rigidez articular
Trastornos psiquiátricos	Dificultad para la marcha
Leucodistrofia	Acroparestesias
Hidrocefalia obstructiva	Voz ronca

de algunas formas de leucodistrofia, de gangliosidosis GM2, de lipofusinosi, sialidosis y mucopolisidosis, fundamentalmente. El trazado electrocardiográfico es característico en la enfermedad de Pompe. El examen de retina puede poner en evidencia la presencia de una mancha "rojo cereza", frecuente en algunas liposidosis. Finalmente, la existencia de algunos síntomas muy frecuentes e inespecíficos en la infancia, como son otitis de repetición, trastornos leves del comportamiento o incluso trastornos gastrointestinales crónicos deben alertar acerca de la presencia de una enfermedad lisosomal.

### **Diagnóstico**

#### *Examen sistemático neonatal*

La trascendencia de un diagnóstico precoz para el adecuado consejo genético y tratamiento de los pacientes afectados ha estimulado la búsqueda de un sistema

efectivo para el diagnóstico sistemático neonatal, mediante la aplicación de diferentes estrategias: identificación en la muestra de sangre en papel de filtro de proteínas lisosomales inespecíficas (LAMP-1 o saposina C) que alertan acerca de la presencia de una enfermedad lisosomal; identificación de la deficiencia de la actividad enzimática específica en una muestra de sangre seca en papel de filtro mediante fluorimetría o espectrofotometría; identificación mediante técnica de doble espectrometría de masas de productos enzimáticos, que es la de mejores perspectivas de futuro<sup>18</sup>.

#### *Diagnóstico a partir de las manifestaciones clínicas*

Una vez establecido el diagnóstico de sospecha de enfermedad lisosomal, la elección de las pruebas diagnósticas a realizar viene condicionada en cada caso, por las manifestaciones clínicas del enfermo, pero

la adecuada utilización de algunos exámenes complementarios relativamente sencillos, permiten la clasificación sindrómica de los pacientes, previa a las investigaciones enzimáticas o moleculares específicas.

El examen radiológico para identificar una disóstosis generalizada y la investigación de la presencia anormal de glicosaminoglicanos (GAG), de oligosacáridos o de ácido siálico en orina, permite el diagnóstico de probabilidad de la mayoría de mucopolisacaridosis (MPS), mucopolipidosis, glicoproteínosis, de enfermedades por almacenamiento de ácido siálico, galactosialidosis y de la deficiencia múltiple de sulfatasas.

Si los estudios bioquímicos son normales, pero persiste la sospecha clínica debe procederse a la biopsia tisular para poner en evidencia la alteración estructural lisosomal y para identificar el material acumulado o las células características de algunas enfermedades.

Si este tipo de exámenes previos son positivos es obligatorio establecer la certeza diagnóstica mediante el estudio de la actividad enzimática en plasma, leucocitos o cultivo de fibroblastos.

Una vez efectuado el diagnóstico enzimático de certeza debe procederse al estudio molecular siempre que sea posible con el fin de ofrecer el asesoramiento genético adecuado.

El diagnóstico prenatal es posible en muchas enfermedades lisosomales mediante el estudio enzimático o molecular.

### **Tratamiento**

Los avances experimentados en el campo del tratamiento de la EL son los que más han contribuido al desarrollo de una nueva perspectiva en el manejo clínico de estos pacientes. Se trata de enfermedades con grandes posibilidades terapéuticas, a condición de que éstas se instauren de un modo precoz, y de que abarquen de un modo simultáneo todas las vías fisiopatológicas<sup>19,20</sup>.

#### *Tratamiento inespecífico*

En todos los casos es fundamental mantener unas medidas terapéuticas inespecí-

ficas que aseguren que el paciente se halla

en la mejor situación posible para recibir el

tratamiento específico (si lo hubiere) y

para desarrollar una vida normal adecua-

damente integrada en su medio habitual. El

mantenimiento de un estado nutricional, el

apoyo psicológico para el paciente y la

familia, las medidas de atención temprana

y rehabilitación, y el tratamiento ortopédi-

co, son en todos los casos de obligado

cumplimiento.

### *Tratamiento específico*

Diversas estrategias terapéuticas reales se están desarrollando con más o menos efectividad para el tratamiento de las enfermedades lisosomales. La elección de una u otra, o el uso combinado de algunas de ellas, depende de la enfermedad, de las manifestaciones clínicas del enfermo, de la edad del paciente y de las posibilidades técnicas para la utilización de una u otra medida.

### *Terapia génica*

Es la que teóricamente debería ofrecer una respuesta terapéutica definitiva a estos enfermos, pero a pesar de los avances técnicos experimentados, se halla todavía en fase de ensayo en animales de laboratorio.

### *Reposición enzimática*

El objetivo es suministrar al paciente el enzima deficitario o recuperar la actividad funcional del enzima sintetizado por el propio paciente. Para ello existen tres opciones terapéuticas con diversa eficacia en función de la edad, de las características de la enfermedad y del defecto génico responsable de ella.

### *Tratamiento celular*

Se basa en la introducción en el organismo afecto de células "normales" que sean capaces de integrarse en forma de "quimera" en el organismo enfermo y suministrar el enzima deficiente, supliendo de este modo la alteración funcional de las células del individuo enfermo. Para ello pueden utilizarse células hematopoyéticas que son capaces migrar al SNC (trasplante de médula ósea o de células de cordón, hepatocitos fetales), o puede recurrirse a la introducción directa en el sistema nervioso central de células progenitoras neuronales.

### *Estimulación de la actividad enzimática*

Está comprobado que determinadas moléculas pueden actuar con "chaperones", estabilizando o estimulando la actividad residual lisosomal de algunos enzimas

que sufren anomalías estructurales de plegamiento, a causa de determinadas mutaciones génicas. La ventaja de esta terapia es que un ligero aumento de la actividad del enzima catalítico es capaz de producir un significativo efecto terapéutico. El inconveniente principal es que no estimula la actividad residual en las mutaciones en las que la deficiencia enzimática es total o se debe a otros mecanismos moleculares.

### *Tratamiento enzimático sustitutivo*

Su objetivo radica en la introducción en las células corporales del enzima que el organismo no es capaz de producir. Para ello, una vez sintetizado, es marcado mediante una señal bioquímica (generalmente manosa-6-fosfato) para alcanzar adecuadamente la diana celular a la que va dirigido, y se administra por vía endovenosa con una dosis y frecuencia que depende del enzima, del paciente y de la enfermedad.

Las ventajas de este tratamiento es que puede administrarse prácticamente a todo tipo de pacientes y que no requiere para ello ninguna metodología especial; que puede utilizarse como profilaxis y como tratamiento de alteraciones ya desarrolladas. Bajos niveles enzimáticos en sangre parecen suficientes para un efecto terapéutico adecuado y, por el contrario, no se ha comprobado que altos niveles sean dañinos. Su utilización puede mejorar de un modo indirecto la función de órganos sobre los que no actúa directamente (cerebro, esqueleto) al mejorar la circulación y hematosi general del organismo.

Sus inconvenientes son fundamentalmente, que no pasa la barrera hematoencefálica, que llega mal a los tejidos poco vascularizados (sistema esquelético por ejemplo) y que su administración puede desarrollar a la larga anticuerpos neutralizantes que disminuyan o neutralicen su efecto.

### *Inhibición de la síntesis sustrato*

Su objetivo es limitar notablemente la síntesis del sustrato de la molécula compleja que no puede ser degradada en el lisosoma y de este modo evitar su acúmulo.

lo y los efectos secundarios de él derivados.

En la actualidad se dispone de fármacos (imino-azúcares) que son capaces de reducir la síntesis de glicoesfingolípidos mediante el efecto inhibitorio que ejercen sobre la síntesis de glicosilceramida que es el precursor común de todos ellos.

Las ventajas de estos fármacos son: poder ser utilizados con mucha comodidad por vía oral; poder emplearse para el tratamiento de un grupo de enfermedades lisosomales (Gaucher, Tay-Sachs, gangliosidosis) que con una frecuencia de 1/18.000 recién nacidos, suponen en conjunto casi la mitad de todas ellas; difundir muy bien al interior de las células; atravesar la barrera hematoencefálica y tener unos efectos fáciles de monitorizar.

Los inconvenientes radican en que puede alterar la síntesis de glicoesfingolípidos y dar lugar a neuropatías periféricas; que no se conocen con seguridad las consecuencias del acúmulo en exceso de la ceramida que no es utilizada para la síntesis de glicosilceramida; y que inhiben las disacaridasas intestinales con la consiguiente aparición de trastornos diarreicos o de malabsorción.

## BIBLIOGRAFÍA

1. SAUDUBRAY JM, CHARPENTIER CH. Clinical Phenotypes: Diagnosis/Algorithms in Scriver Ch, Beaudet AL, Sly W, Valle D ed The metabolic and molecular bases of inherited diseases, McGraw-Hill, New York 2001; 1327-1406.
2. SANJURJO P, ALDAMIZ-ECHEVARRÍA L, OJEMBARRENA E, AQUIÑO L. Enfermedades congénitas del metabolismo: generalidades, grupos clínicos y algoritmos diagnósticos. En: Sanjurjo P, Baldellou A, ed. Diagnóstico y Tratamiento de las Enfermedades Metabólicas Hereditarias. Ergon SA, Madrid 2005; 63-98.
3. SCRIVER CR, KAUFMAN S, EISENSMITH RC, WOO SLC. The Hyperphenylalaninurias. En: Scriver CR, Beaudet A, Sly WS, Valle D editors. The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease, New York, McGraw-Hill 1995; 1015- 1075.
4. PEREZ B, DESVIAT LR, DE LUCCA M, UGARTE M. Spectrum and origin of PHENYLKETONURIA mutations in Spain. Acta Paediatr (Suppl) 1994; 407: 34-36.
5. GARCIA C. Estudio experimental de la hiperfenilalaninemia materna: REPERCUSIONES en el crecimiento y desarrollo de las crías. Tesis Doctoral. Universidad de Zaragoza, 1992.
6. CAMPISTOL J, LAMBRUSCHINI N, VILASECA A, PÉREZ-DUEÑAS B, FUSTÉ E, GÓMEZ L. Hiperfenilalaninemia. En: Sanjurjo P, Baldellou A, ed. Diagnóstico y Tratamiento de las Enfermedades Metabólicas Hereditarias. Ergon SA, Madrid 2005; 305-318.

