

# ERRORES INNATOS DEL METABOLISMO (EIM)

## INTRODUCCIÓN

Como vimos en el primero y segundo bloque de bioquímica, las principales vías metabólicas de carbohidratos, lípidos y proteínas, así como muchas de las patologías que derivaban de ellas por la deficiencia o el exceso en la dieta, de los mismos. Ahora que sucede cuando genéticamente no se sintetiza alguna enzima, y la enfermedad se manifiesta por la ausencia del producto o la toxicidad de la acumulación del sustrato; a estos se le llaman Errores Innatos del metabolismo, y es aquí donde podemos utilizar nuestros conocimientos bioquímicos y la genética, para diagnosticar e intentar dar tratamientos a estos pacientes.

## OBJETIVOS

El objetivo de este documento es que ustedes como estudiantes de bioquímica tengan un primer acercamiento a la patología que deriva de las alteraciones genéticas que causadas por la producción de una enzima defectuosa o ausente y que se expresara con manifestaciones clínicas diversas. Este es un intento más de demostrar la aplicación clínica de la bioquímica en el campo de la medicina. Para lograr dicho propósito, deben tener en cuenta conocimiento previos, tanto de bioquímica como de biología molecular (que es herencia autosómica recesiva o dominante, mutación, fenotipo, nomenclatura cromosómica, enzimología, vías metabólicas de carbohidratos, proteínas, lípidos, porfirinas, etc.). Así también relacionarlo con las distintas pruebas diagnósticas que realizaremos en el laboratorio de ciencias biomédicas de la facultad de medicina.

## ENTONCES, ¿QUE SON LOS ERRORES INNATOS DEL METABOLISMO?

Los errores innatos del metabolismo son enfermedades donde la alteración en un gen, hace que se sintetice una enzima defectuosa lo que bloqueará o desviará una vía metabólica que se manifestara como enfermedades con alteraciones por la acumulación o falta del sustrato o producto respectivamente y por características corporales externas (fenotipo) propias de cada patología.

Son monogénicas, decir que la alteración se encuentra en un solo gen; de herencia autosómica recesiva en su mayoría, o sea que la enfermedad se manifestará cuando falte el alelo normal, es decir que ambos padres sean portadores del gen defectuoso. Sigue en orden de frecuencia las alteraciones

ligadas al cromosoma X donde la madre sea la transmisora de la alteración genética. Solo unos pocos trastornos tienen herencia autosómica dominante, donde la presencia de un solo gen defectuoso en uno de los padres es suficiente para que la enfermedad se manifieste.

SI SON CONSIDERADAS ENFERMEDADES RARAS, ¿CUÁL ES LA INCIDENCIA DE LOS EIM EN GUATEMALA? ¿PARA QUE ESTUDIARLAS?

Los EIM, son consideradas enfermedades raras, de baja incidencia, si las consideramos individualmente pero consideradas en conjunto tienen una incidencia de 1:500 a 1:1500 nacidos vivos y aunque no contamos con estadísticas propias, tomando en cuenta que la tasa de natalidad para 2011 reportada fue de 26,048 por cada 1,000 habitantes (hipotéticamente nacen 26 a 52 pacientes por año con EIM), el toparnos al menos con un paciente con esta patología es viable; además recordemos que solo el 50% se manifestará en la edad neonatal, el resto puede ser detectados durante la niñez e inclusive se describen casos diagnosticados en adultos. La incidencia individual de las enfermedades metabólicas puede variar en cada región por factores étnicos o raciales. Además con el adelanto de las técnicas diagnósticas, se han tipificado actualmente casi 1000 enfermedades, catalogadas como enfermedades congénitas del metabolismo.

En Guatemala se han hecho algunos estudios aisladamente. En el 2010, la Dra. Morales en su tesis de graduación, estudio un grupo de 30 pacientes menores de 15 años con problemas neurológicos hospitalizados en las Obras Sociales del Santo Hermano Pedro, a los que estudió para galactosemia, aminoacidopatías y deficiencia de 17-hidroxiprogesterona, encontrando 55% positivo para aminoacidopatías. El químico biólogo, Carlos Serrano, proceso muestras de pacientes con retraso psicomotor; de las 90 muestras incluidas en el estudio, las frecuencias obtenidas para cada patología fue: 1.11% de fenilcetonuria, 4.44% de hipotiroidismo y 0% de galactosemia.

Por lo tanto, aunque no contamos con estudios a nivel nacional, ni existe un programa de tamizaje neonatal, no conocemos realmente la incidencia de estas en nuestro país, ni cuáles son las más frecuentes; solo contamos con datos de mortalidad general, que reporta que un 5% se debe a anomalías congénitas.

El objetivo de estudiarlas, es primero recalcar en la importancia de la bioquímica en la práctica médica, segundo que se den cuenta de que al no sintetizarse una enzima o al ser esta defectuosa, se producirá enfermedad, en este caso heredada, por la mutación en un gen. Además, todos creemos que solo los pediatras, y específicamente los neonatólogos o genetistas debieran conocerlas, sin embargo sabemos que pueden manifestarse a cualquier edad, y con el avance en las técnicas diagnósticas cada vez más enfermedades son consideradas con causa genética heredable, como la diabetes o la

hipercolesterinemia familiar. Además, recordemos **“No se diagnostica lo que no se piensa y no se piensa lo que no se conoce”**.

QUE VÍAS METABÓLICAS PUEDEN AFECTARSE?

Recordando, el metabolismo de carbohidratos (glucólisis, glucogenólisis, vía de pentosas fosfato, metabolismo de galactosa y fructuosa, etc), lípidos (síntesis de colesterol, síntesis de fosfolípidos, acilcarnitina y beta.-oxidación, etc) y proteínas (ciclo de la urea, transaminación, etc), la síntesis del grupo hem; y como veremos más adelante la síntesis de hormonas, cualquiera de estos procesos puede estar afectado. (figura 1)

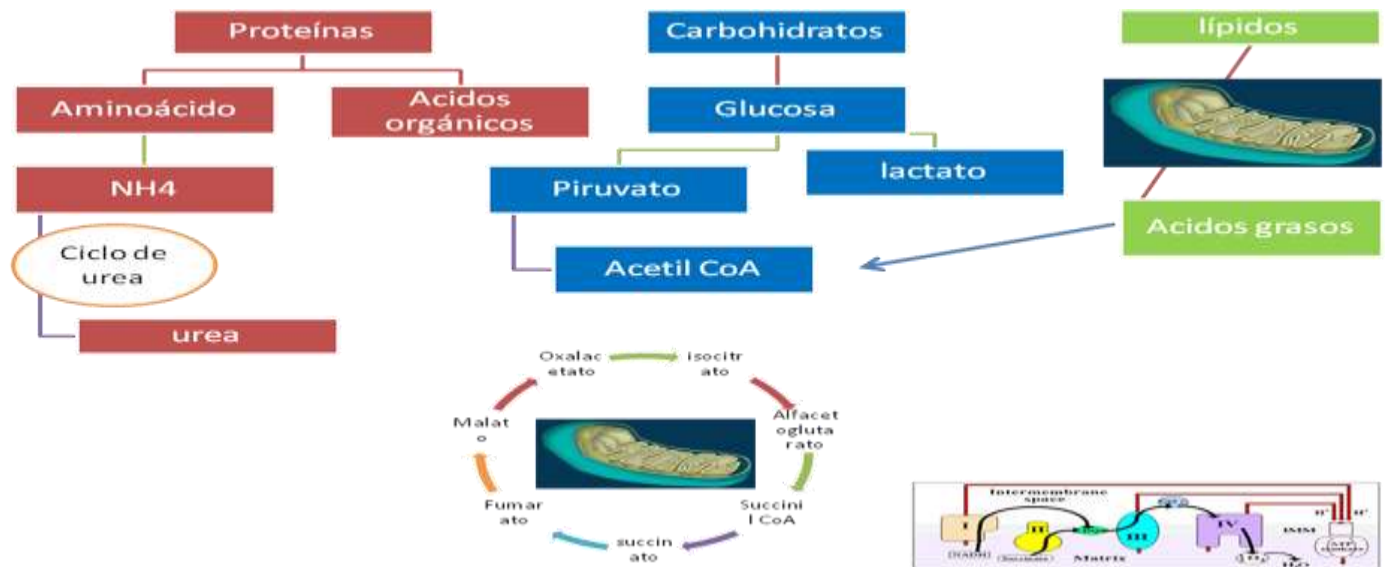


Figura 1. Principales vías metabólicas .

QUÉ TIPO DE EIM EXISTEN?

Para responder a esta pregunta, debemos recordarnos de todas las enzimas que participan en el metabolismo, de las cuales hemos estudiado algunas de estas vías metabólicas. Aunque, como ya

se dijo anteriormente, no tenemos estudios a nivel nacional que nos permita conocer cuales son los EIM más frecuentes en nuestra población, podemos hacer referencia a estadísticas internacionales. Mencionaremos aquellos trastornos relacionadas con las vías vistas:

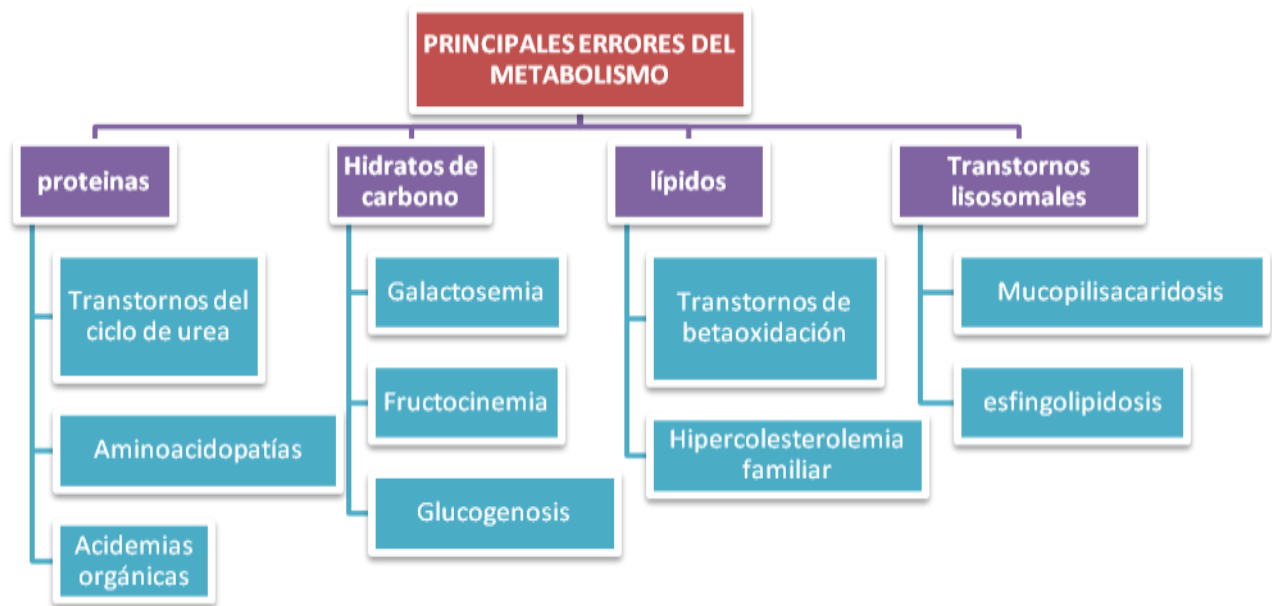


Figura No.2 Esquema de los EIM relacionados con las vías metabólicas estudiadas en la unidad de bioquímica medica USAC.

### CUÁL LA PATOGENIA DE LOS EIM?

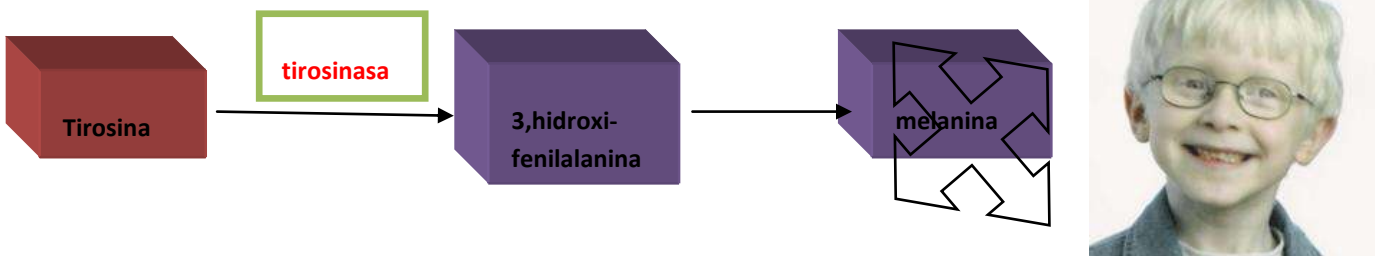
Recorriendo la historia, en 1902, Garrod introdujo el concepto de “individualidad química”, que a su vez condujo al concepto de errores congénitos del metabolismo. En 1934 Folling describe la fenilcetonuria. Beadle y Tatum desarrollaron más tarde, en 1945 la idea de que los procesos metabólicos, en los seres humanos o en cualquier otro organismo, se desarrollaban por pasos. Propusieron que cada paso estaba controlado por una enzima en particular y que ésta, a su vez, era el producto de un gen particular. Esto se concretó en el concepto “*un gen-una enzima (o proteína)*”.

En estos trastornos una mutación determina la falla de una enzima. La alteración génica puede causar el déficit enzimático de varias maneras: a) la proteína no se produce, se produce truncada (cortada) o se produce en cantidades mínimas, lo que puede ocurrir como resultado de la emergencia de un codón de terminación muy cerca del principio de la región codificante; o como consecuencia de un defecto de corte y empalme debido a la pérdida de las señales normales de empalme; o a causa de la inestabilidad del ARN transcrito o de la propia proteína y b) la enzima se produce pero está

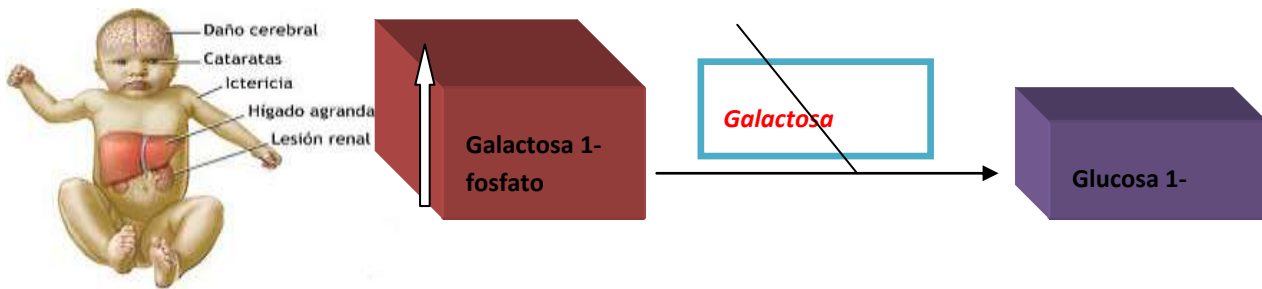
alterada; su actividad funcional es menor o nula como consecuencia de defectos estructurales de la proteína que disminuye su afinidad por el sustrato, o directamente reducen su actividad catalítica modificando el dentro activo de la enzima.

En cada paso de un camino metabólico en el que participa una enzima, las mutaciones de ésta pueden determinar una enfermedad (además de un polimorfismo). El desarrollo de la enfermedad puede acontecer por diferentes mecanismos:

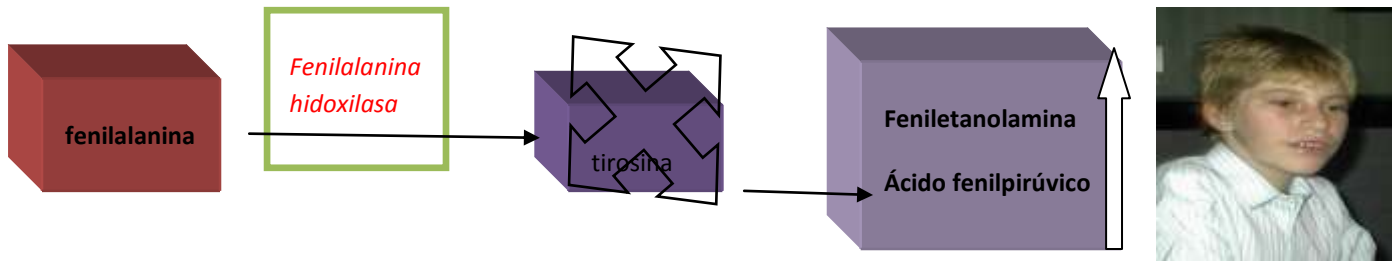
- 1. AUSENCIA DEL PRODUCTO:** *al no existir la enzima o ser ésta defectuosa la vía metabólica se bloquea, y ya no habrá producto final de la misma. por ejemplo, el albinismo, donde hay déficit de melanina por ausencia de la enzima tirosinasa.*



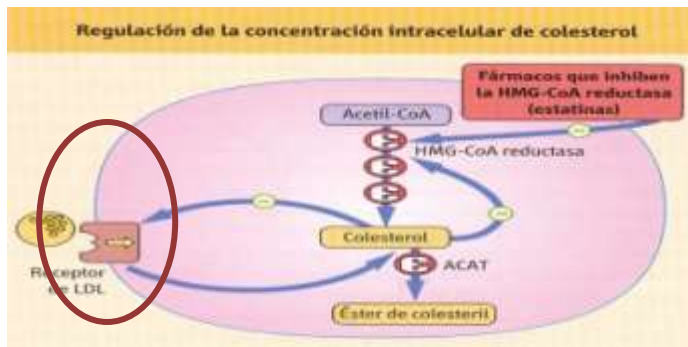
- 2. ACUMULACIÓN DE SUSTRATO:** en este caso, al no darse la reacción, se acumula el sustrato el cual puede ser tóxico para el cuerpo y producir manifestaciones clínicas. por ejemplo, la galactosemia, donde la acumulación de galactosa causa daño hepático y neurológico.



3. **FORMACIÓN DE COMPUESTOS ALTERNOS QUE SON TÓXICOS:** cuando la enzima no está presente, puede ser la ruta metabólica tome una derivación anormal, lo que lleva a la formación de productos alternos que son tóxicos y causan enfermedad



4. **RUPTURA DE UN MECANISMO REGULADOR DEL METABOLISMO:** lo que causa de la alteración de las cantidades de productos, como en el caso de la hipercolesterolemia familiar



**¿QUE SIGNOS Y SÍNTOMAS CLÍNICOS PUEDES SUGERIR EIM?**

Los EIM no tienen síntomas específicos, y depende de la edad y los tejidos que estén afectados. A continuación, revisaremos por edades los síntomas o signos que podrían sugerir EIM.

<p><b>neonato</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-sepsis que no responde a antibióticos</li> <li>-previamente sano que luego desarrolla encefalopatía y convulsiones.</li> <li>-vómitos</li> <li>-taquipnea sin enfermedad respiratoria</li> <li>-cetosis</li> <li>-piel más clara que la de sus padres</li> </ul>
-----------------------	--

	- Arritmias o insuficiencia cardíaca sin defecto anatómica
<b>Edad preescolar</b>	Retraso psicomotor Hipotonía Autismo Ataxia hepatoesplenomegalia
<b>En adolescencia</b>	síntomas extrapiramidales deterioro mental convulsiones ataxia signos psiquiátricos sordera intolerancia al ejercicio hepatoesplenomegalia intolerancia a alimentos específicos

#### QUE EXÁMENES DE LABORATORIO PUEDO REALIZAR, CUANDO SOSPECHO EIM?

Cuando tenemos un paciente, con síntomas que no han podido ser explicados por infecciones, defectos anatómicos, hipoxia, etc.; como convulsiones que no ceden al tratamiento, retardo en el crecimiento, vómitos o intolerancia a ciertos alimentos, llanto anormal en los bebés, características fenotípicas (color del cabello, pigmento de la piel), debemos sospechar una alteración congénita del metabolismo, ya que este es el primer paso para estudiarlo.

Existen tres niveles de diagnóstico:

- A nivel bioquímico, en muestras de suero, plasma, LCR o sangre.
- A nivel enzimático, en leucocitos, eritrocitos, fibroblastos, músculo, tejidos.
- A nivel genético, que también se realiza a nivel celular.

Como el objetivo de este documento es que relaciones lo que conocen de bioquímica con las patologías que derivan de la ausencia o defecto de una enzima, no el aspecto clínico, mencionaremos las pruebas bioquímicas y en el laboratorio conoceremos algunas pruebas genéticas. El protocolo bioquímico inicial, es para todo médico, que va más allá de lo aparente, y quiere orientar adecuadamente el diagnóstico de su paciente. Tomando en cuenta que las pruebas a nivel enzimático y genético necesitan equipo y personal capacitado, lo que presentamos en cuadro a continuación, será nuestro punto de partida

### Marcadores Bioquímicos Iniciales

<b>ORINA</b>	<b>Olor</b>
	<b>Color</b>
	<b>Cuerpos Cetónicos</b>
	<b>pH</b>
	<b>Sustancias reductoras (clinitest)</b>
	<b>Cetoácidos</b>
	<b>Sulfitos</b>
	<b>Reacción de brandt</b>
<b>SANGRE</b>	<b>Hemograma</b>
	<b>Electrolitos</b>
	<b>Gasometría (Anión Gap)</b>
	<b>Glucosa</b>



Calcio

Ácido Úrico

Pruebas Hepáticas (transaminasas, fosfatasa alcalina, bilirrubinas, albúmina)

Pruebas de Coagulación

Amonio

Ácidos láctico y pirúvico

b-hidroxitirato, acetoacetato

Cuadro No. 1. Marcadores bioquímicos útiles el diagnóstico y seguimiento de EIM

Fuente: <http://www.gastroinf.es/sites/default/files/files/SecciNutri/ENFOQUE.pdf>

## BIOQUÍMICAMENTE, COMO PODEMOS TRATAR ESTOS TRASTORNOS?

Si analizamos, la patogenia de los trastornos, el tratamiento debiera incluir:

- Nutrición, es decir elimina el aminoácido o compuesto que no está siendo procesado.
- Reposición de la enzima faltante, lo cual ya se hace con algunas enfermedades.
- Corregir las alteraciones bioquímicas (acidosis, hiperamonemia, hipoglicemia)
- Tratamiento de soporte.

## GLOSARIO

**ENFERMEDAD MONOGÉNICA:** son aquellas producidas por alteraciones en la secuencia de ADN de un solo gen.

**MUTACIÓN:** alteración heredable o un cambio en el material genética. Las mutaciones dirigen la evolución pero pueden ser también patogénicas.

**GENOTIPO:** es el conjunto de genes que presenta un individuo.

**FENOTIPO:** al conjunto de caracteres morfológicos, funcionales, bioquímicos, conductuales, etc., que presenta un ser vivo.

Actividad. **Complete el glosario, con la siguientes palabras: cromosoma, autosómoco dominante y recesivo, herencia ligada a cromosoma x, gen, tamiz neonatal, marcadores bioquímicos, acidemias orgánicas, albinismo, fenilcetonuria, galactosemia, hipercolestolemia familiar, aciduria succínica.**

## RESUMEN

Los EIM, son enfermedades infrecuentes; sin embargo las tenemos que tener presente, porque siempre tendremos pacientes con signos y síntomas que no encajan en alguna patología en particular, y que si los analizamos, sin importar la edad, podríamos diagnosticar un trastorno metabólico. Recordando las vías metabólicas de carbohidratos, proteínas y lípidos, síntesis de porfirinas, síntesis hormonas (temas que ya hemos revisado) sabemos ahora que pueden presentarse enfermedades al haber una mutación enzimática, esta no se va sintetizar o se forma defectuosa, lo que lleva al bloqueo de la vía, con la acumulación del sustrato, o la ausencia del producto o la síntesis de un producto alterno tóxico. Por lo que los invitamos a que como estudiantes, logren alcanzar los objetivos de este documento y del área de bioquímica para poder aplicarlas en su práctica médica.

## AUTOEVALUACIÓN

1. Que son Errores Innatos del Metabolismo?
2. Explique los mecanismos bioquímicos por los que causa enfermedad, los EIM.
3. En las alteraciones enzimáticas del metabolismo de la urea, que marcador bioquímico encontraría elevado del cuadro No 1.  
(Los invito ver el siguiente video parte 1  
<http://www.youtube.com/watch?v=6xJ4ftDhBg>  
parte  
2.<http://www.youtube.com/watch?NR=1&feature=endscreen&v=mIJPKU7YnU> )
4. En un paciente con déficit de la glucógeno fosforilasa (glucogenosis), como encontraría la glucosa sanguínea?
5. Cuáles son los tres niveles de las pruebas diagnósticas utilizadas en pacientes con EIM?
6. En un paciente con galactosemia, analizando bioquímicamente el tratamiento, que retiraría de su dieta:

#### LECTURAS RECOMENDADAS

1. Turnpenny, Peter y Ellard Sian. EMERY ELEMENTOS DE GENETICA MÉDICA. 13ª Edición.  
Editorial ELSEVIER. Barcelona España 2009.
2. Sarafoglou, K. PEDIATRIC ENDOCRINOLOGY AND INBORN ERRORS OF METABOLISM.  
Editorial McGraw Hill, USA 2009.
3. Karp, Gerald. BIOLOGIA CELULAR Y MOLECULAR. 4ta edición. Editorial McGraw-Hill. USA
4. Baynes, John W. Et al. BIOQUIMICA MÉDICA. 3da Edición. Editorial Elsevier Mosby.  
Barcelona, España 2011.
5. Miñana Vitoria, et. al., Errores innatos del metabolismo intermediario. ACTA DE PEDIÁTRICA ESPAÑOLA, 2013; 71 (12): 47-53.

#### PAGINAS WEB RECOMENDADAS

- <http://www.actapediatrica.com/secciones/nutricion-infantil/item/820-errores-innatos-del-metabolismo-intermediario-propuesta-de-gu%C3%ADa-diagn%C3%B3stica-de-urgencias-en-un-hospital-comarcal.html>
- <http://www.guiametabolica.org/noticia-articulo/xii-congreso-internacional-de-errores-congenitos-del-metabolismo-iciem-2013?enfermedad=9>
- <http://www.gastroinf.es/sites/default/files/files/SecciNutri/ENFOQUE.pdf>