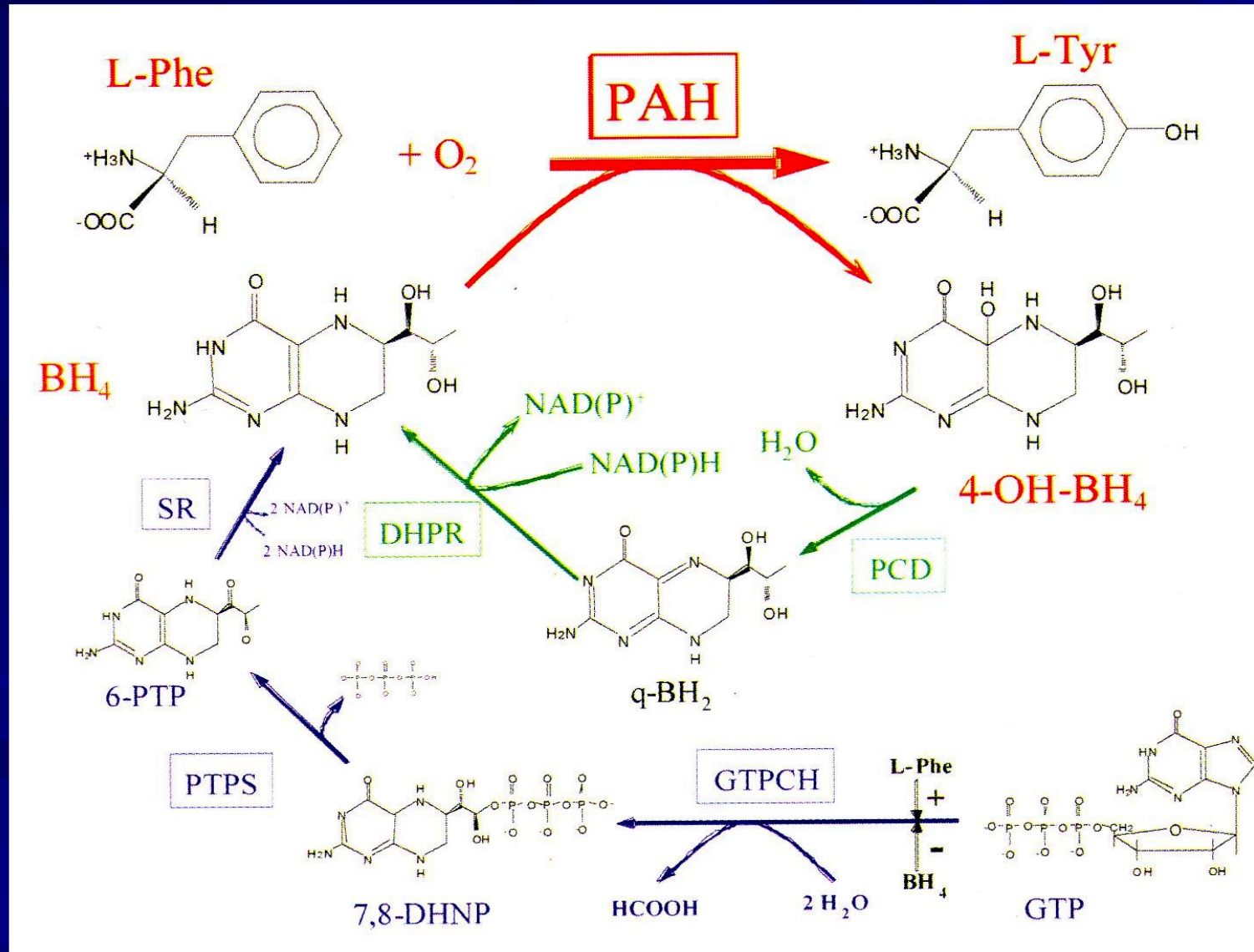


Hiperfenilalaninemias (PKU)

Metabolismo de la Fenilalanina



Genética de la PKU

Herencia autosómica recesiva

Incidencia 1/4.000 a 1/22.000 (según localización geográfica)

Portadores: 2% de la población

Gen PAH: Localizado en 12q24.1 (13 exones y 12 intrones)

Se han descrito más de 500 mutaciones (exon 7 y 11)

Puntuales (400), Deleciones e Inserciones (12%), defectos splicings etc.

- * Mutaciones más frecuentes:

IVS10nt11	}	(38%)
I65T		
V338M		
A403V		
D415N		

- * Mutaciones más graves:

IVS12nt1	}	(1%)
R408W		

Correlación Genotipo/Fenotipo:

La mayoría de los pacientes PKU/HPA son **heterocigotos combinados** con diferentes mutaciones en cada copia del gen PAH.

Existe un espectro de fenotipos debido a **“infinitas”** combinaciones de 2 mutaciones.

La actividad residual resultante no siempre es la suma de la correspondiente a las 2 mutaciones existentes.

Hiperfenilalaninemias

1. Fenilcetonuria clásica (PKU)

Concentraciones plasmáticas de Phe, al diagnóstico, superiores a **1200 $\mu\text{mol/L}$**

Actividad enzimática residual indetectable

Tolerancia de Phe inferior a 350 mg/día

Retraso mental que se manifiesta a partir de los 6 meses de vida

2. Variantes de Fenilcetonuria

a) **Moderada**: Fenilalanina al diagnóstico, entre **600 y 1200 $\mu\text{mol/L}$**

Tolerancia diaria de Phe entre 350 y 400 mg/día

b) **Leve**: Fenilalanina al diagnóstico entre **360 y 600 $\mu\text{mol/L}$**

Tolerancia diaria entre 400 y 600 mg/día

Actividad enzimática residual inferior al 10%

3. Hiperfenilalaninemia benigna (HPA)

Concentraciones plasmáticas de Phe, al diagnóstico, inferiores a **360 $\mu\text{mol/L}$**

Defecto parcial de actividad enzimática (10 y 35%)

No requiere tratamiento dietético

4. Hiperfenilalaninemias malignas o letales

Deficiencia de síntesis de cofactor **BH4** o de actividad de **DHPR**

Elevación moderada y variable de Phe

Defecto neurológico: alteración síntesis de neurotransmisores (Catecolaminas, Serotonina)

5. Hiperfenilalaninemias leves

Transitoria (neonato): Hijos de madres PKU

Secundaria: Asociada a tirosinemia hereditaria

Adquirida: Insuficiencia renal o hepática, tratamiento con drogas

Patogenia de la Fenilcetonuria

1. Toxicidad por concentraciones elevadas de Fenilalanina.
 - a) Efecto sobre el transporte de otros aminoácidos a nivel celular
 - b) Efecto sobre barrera hematoencefálica
 - c) Síntesis de proteínas cerebrales anómalas
 - d) Acción neurotóxica de metabolitos (Ac. Fenilpirúvico)
2. Deficiencia cerebral de Tirosina.
Defecto relativo de neurotransmisores (Dopamina, Serotonina)
3. Defecto en biosíntesis de colesterol (inhibición de 3-hidroxi-metilglutaril-CoA reductasa)
Reducción del 50% de axones mielinizados (cuerpo caloso)
4. Incremento del Estrés oxidativo
 - a) Deficiencia de ubiquinona-10 (antioxidante)
 - b) Inhibición de enzimas antioxidantes (Catalasa)
 - c) Defecto de Selenio (cofactor de GPx)

CONCLUSIÓN.

El daño neurológico de la PKU se produce por un mecanismo multifactorial.

HIPERFENILALANINEMIAS

Cribado neonatal positivo

Cuantificación de aa. en plasma
Phe/Tyr

Normales

NORMALIDAD

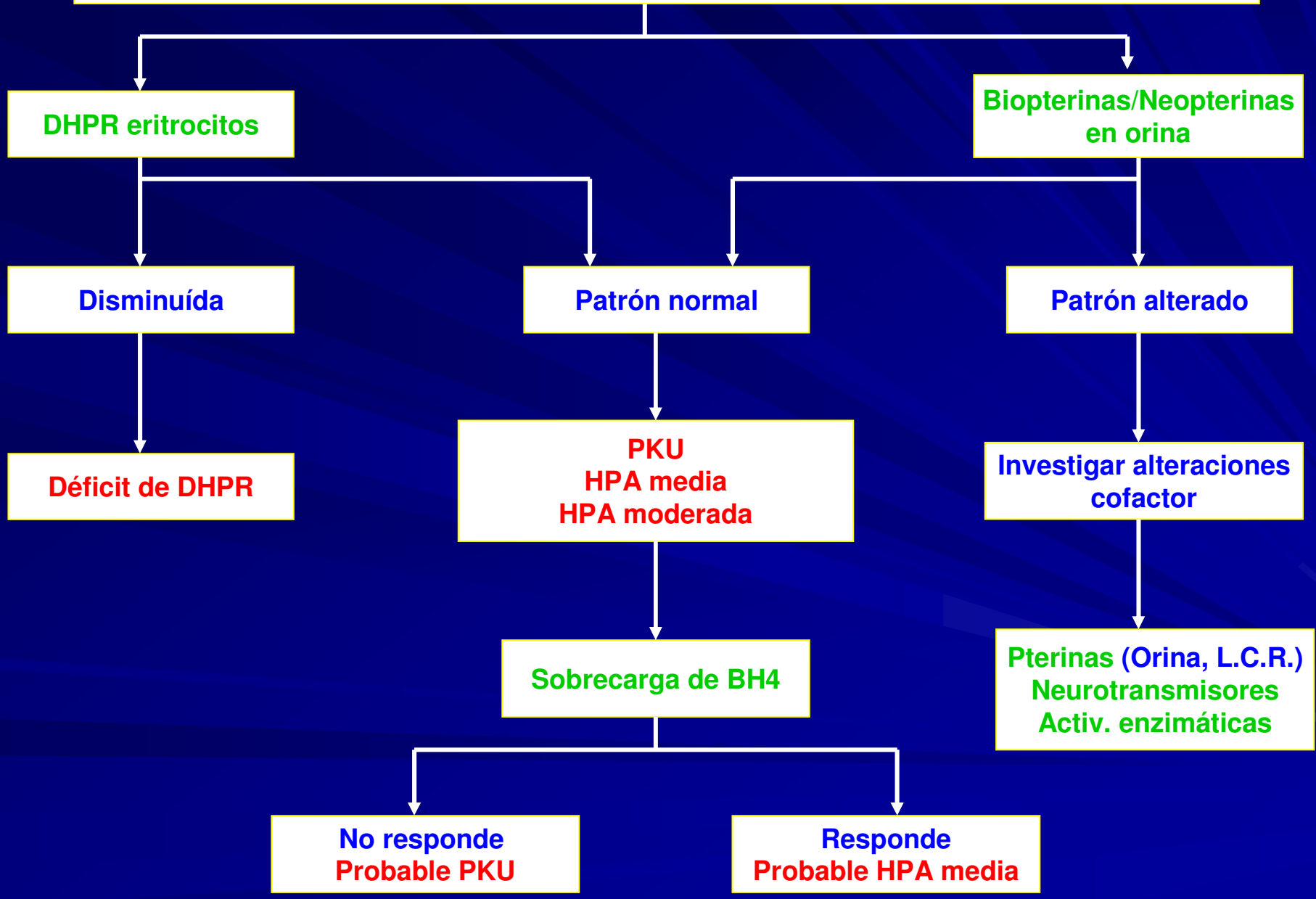
Phe > 120 $\mu\text{mol/L}$
Tyr normal Phe/Tyr > 2

Estudio etiológico de
hiperfenilalaninemias

Fenilalanina normal
Tirosina elevada

Diagnóstico diferencial
Hipertirosinemias

ESTUDIO ETIOLÓGICO DE HIPERFENILALANINEMIAS



HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGÉNITA

HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGÉNITA

Grupo de errores congénitos del metabolismo (déficit de 5 enzimas) que se caracterizan:

- a) Alteración de síntesis de **Cortisol** y **Aldosterona**
- b) Acúmulo de precursores androgénicos **17-OH-Progesterona** y **Androstenodiona**

- Clínica:**
- * Trastorno de diferenciación sexual al nacimiento (niñas)
 - * Pseudopubertad precoz: a) virilizante simple
 - b) hipertensión (pierde sal)
 - * Crecimiento somático rápido con maduración esquelética acelerada: baja talla

* Déficit de 21-hidroxilasa (90%) } Afecta a biosíntesis suprarrenal
* Déficit de 11 β -hidroxilasa (5-8%) }

* Déficit 3 β -hidroxiesteroide-deshidrogenasa (2%) }
* Déficit 17 α -hidroxilasa (1%) } Afecta biosíntesis suprarrenal
* Déficit STAR (steroidogenic acute regulatory protein) } y gonadal

Incidencia estimada: **1/15.000**
Arabia Saudí: **1/5.000**
Alaska (Yupik Eskimo): **1/285**
Incidencia de portadores: **1/60**

Mortalidad: **11.9%** en formas SW
Población en general: **2.29%**

MINERALOCORTICOIDES

GLUCOCORTICOIDES

ANDRÓGENOS

Colesterol

20,22-Des

Δ -5-pregnenolona

17-OH

17- α -hidroxipregnenolona

DHEA

3 beta-HSD

Progesterona

17-OH

17- α - hidroxiprogesterona

Δ -4-Androstendiona

21-OH

DOC

21-OH

11-desoxicortisol

Testosterona

11-OH

Corticosterona

11-OH

Cortisol

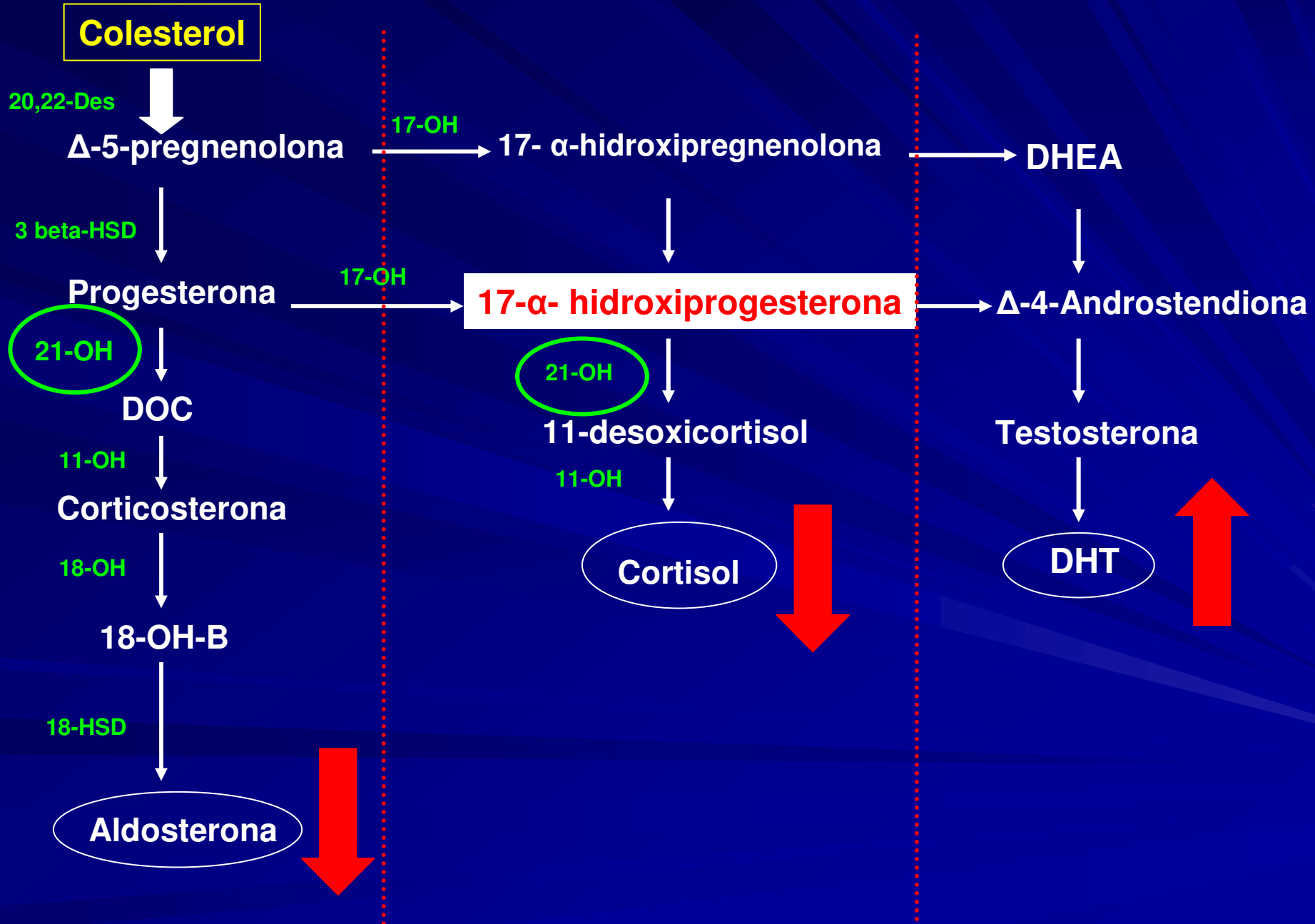
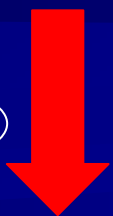
DHT

18-OH

18-OH-B

18-HSD

Aldosterona



Genética de la HSC

Déficit enzimático	Gen/es	Locus génico	Frecuencia
21-OH (P450C21)	CYP21A CYP21B	6p21.3	1/10.000 – 1/16.000
11 β -OH (P450c11 β)	CYP11B1 CYP11B2	8q21-22	1/100.000 – 1/250.000
3 β -OH-deshidrogenasa	3 β HSD1 3 β HSD2	1p13.1	El déficit total es incompatible con vida
17 α -OH/17,20 liasa (P450c17)	CYP17	10q23.1	<200 pacientes
Déficit de StAR	StAR	8p11.2	<100 pacientes

HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGÉNITA

Déficit de 21-hidroxilasa

Formas: “Clásica severa” pierde sal (SW) 75% de pacientes
Mutaciones: **splicing intron-2, R357W, Q319X**
Síntomatología: vómitos, anorexia, deshidratación
“Clásica menos severa”, simple virilización (SV) 24% de pacientes
Mutaciones: **I173N, V282L**
“Media, no clásica” (varias formas) 1% de pacientes
1/500 R.N. (Judíos del Este de Europa)
Mutaciones: **V282L**

Diagnóstico biológico:

Forma SW: Hiponatremia, hiperpotasemia, hipoglucemia, acidosis metabólica
17-OH Pg (**3000 nmol/L**) y Actividad Renina muy alta

Forma SV: No síndrome pierde sal.
17-OH Pg (**300 nmol/L**) Actividad Renina discretamente alta

Forma “no clásica”: 17-OH Pg levemente incrementada (**30 nmol/L**)
Test de ACTH (250 µg/m²): 17-OH Pg (**0 y 60 min**).

Screening de la HSC (21-OH)

Screening neonatal: Sangre seca en papel a las 48 horas.
Determinación de 17-OH-Progesterona

Inmunoensayos: Reacciones cruzadas con otros esteroides
Originan un ~1% de falsos positivos
Altos niveles de 17-OHP en prematuros y bajo peso
Necesidad de establecer puntos de corte

ESTABLECIMIENTO DE PUNTOS DE CORTE:

<u>Peso del RN</u>	<u>Edad (días)</u>	<u>Valores 17-OHP</u>
< 1.000 g	0 a 20	< 200 nmol/L
1.000 – 1.500	0 a 20	< 80 nmol/L
1.500 – 2.000	0 a 15	< 60 nmol/l
2.000 – 2.500	0 a 15	< 40 nmol/L
> 2.500 g	0 a 3	< 40 nmol/l
	> 4	< 30 nmol/L

ESTABLECIMIENTO DE VALORES NORMALES: (Muestra 3 a 6 días)

Intervalo: P99 (normales) P5 (patológicos)

Screening de la HSC

Situación ideal: 1ª etapa. 17-OHP y Cortisol en sangre en papel (MS/MS)

Eliminación 90% de falsos positivos

Proporciona un 0% de falsos negativos

Mejora el VPP

2ª etapa. Genética molecular (CYP 21)

Cribado de mutaciones más frecuentes

Proposición actual: 1ª etapa. Inmunoensayos (DBS, plasma)

2ª etapa. 17-OHP y Cortisol (MS/MS)

Genética molecular (CYP 21)

DIAGNÓSTICO PRENATAL

* **Análisis de ADN (Gen CYP 21)**

Final 1º trimestre: Biopsia vellosidades coriónicas

Segundo trimestre: Amniocentesis

* **Utilidad**

a) Consejo genético

b) Tratamiento hasta final de embarazo: Dexametasona

HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGÉNITA

Diagnóstico diferencial

Déficit enzima	Genitales ambiguos		Pérdida sal	Virilización	17-OHP	Δ4A	DHA	Aldost	Renina
	Hembra	Varón							
21-hidroxilasa									
Clásica	Sí	No	Sí	Sí	++++	++	+	↓	++
No Clásica	Sí	No	No	Sí	+++	++	+	n	+
11β-hidroxilasa	Sí	No	No	Sí	++	+++	+	↓↓	↓↓
3β-HSD	+/-	Sí	Sí	+/-	+	+	++++	↓	+
17α-hidroxilasa/ 17,20 liasa	No	Sí	No	No	++++	↓	↓	n	↓
StAR	No	Sí	Si	No	↓↓↓	↓↓↓	↓↓↓	↓	++++

Galactosemia

Galactosemia

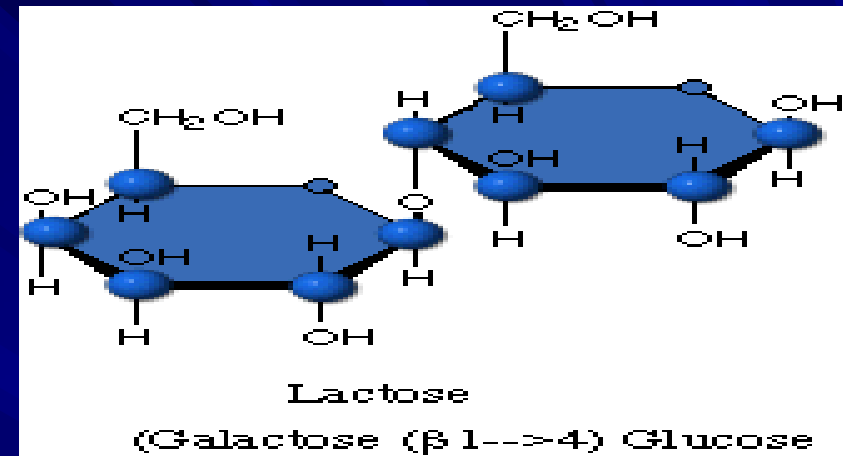
Trastorno metabólico genético: Déficit enzimático (**GALK, GALT,GALE**):
Acúmulo de galactosa o galactosa-1P y sus metabolitos en hígado, S.N.C. riñón,
eritrocitos, etc.

- Clínica:**
- * Cataratas
 - * Retraso mental
 - * Alteración hepato-renal
 - * Letargia, Convulsiones ,Sepsis

Galactosa

Fuentes:

- * Lactosa: leche
- * Galactosa (soluble o ligada): verduras, frutas, etc.
- * Galactósidos: polisacáridos de origen vegetal
- * Galactocerebrósidos y Gangliósidos: vísceras



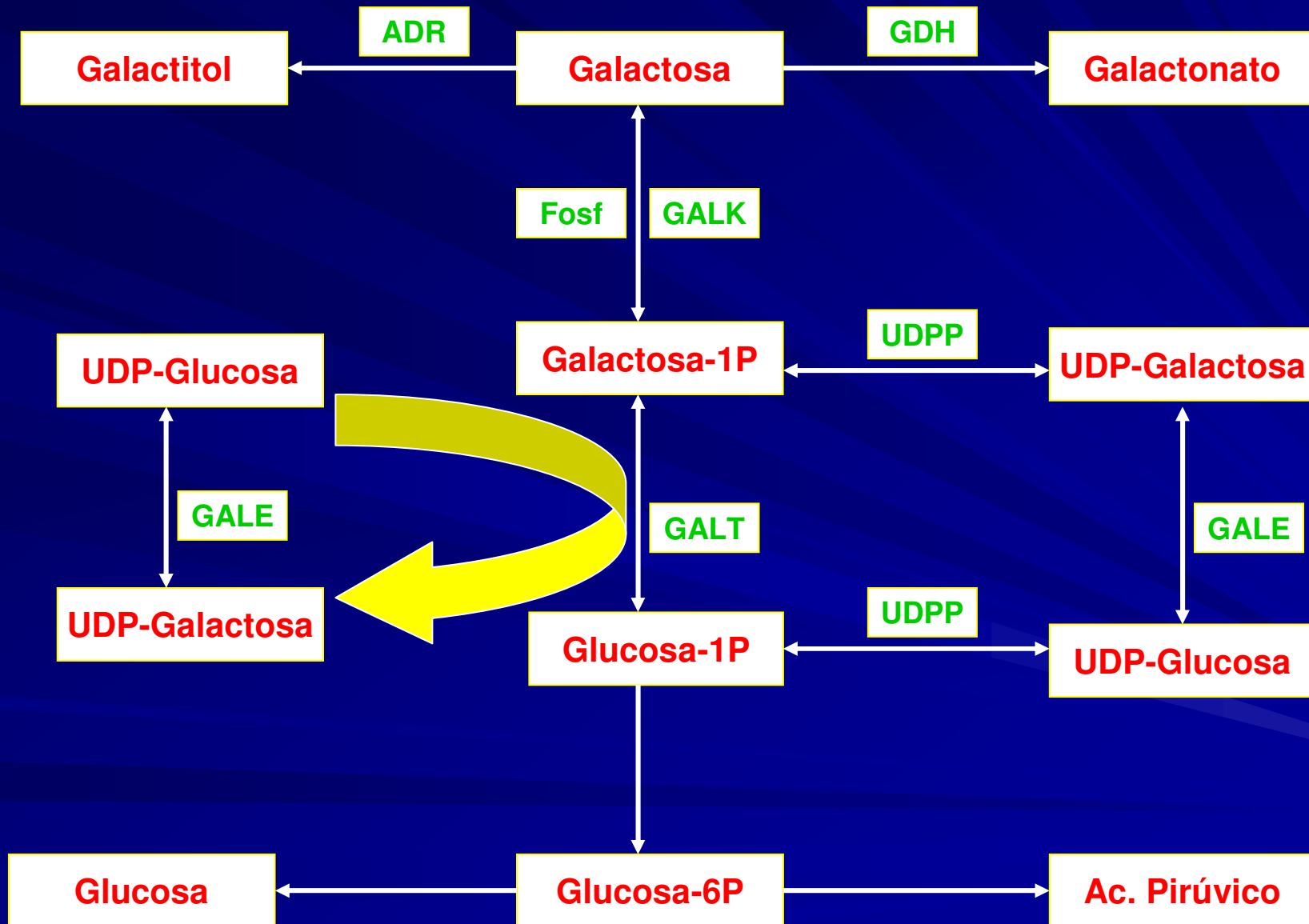
Mecanismo de absorción y transporte:

- * Digestión enzimática en pared intestinal
- * Absorción en enterocito (transportador Na⁺ dependiente)
- * Transporte por circulación al hígado (metabolismo)
El cerebro y los hematíes también tienen enzimas que la metabolizan

Destino:

- * Glucolisis (80%)
- * Síntesis de glicoproteínas y glicolípidos (20%)

Metabolismo de la Galactosa



Errores congénitos del metabolismo de la Galactosa

Déficit enzimático	Locus génico	Frecuencia	Sínd. clínico
GALK (10-20 mut.)	17q24	1/60.000	Cataratas
GALT (~160 mut.)	9p13	1/50.000	Galact. clásica
GALE (10-20 mut.)	1p36	Rara (?)	Variedad fenotípica

Prevalencia general de la enfermedad:
España: 1/48.000
Europa: 1/35.000 (Gran Bretaña 1/70.000)
U.S.A 1/62.000 (1/30.000 – 1/191.000)

Patogenia de la Galactosemia

Déficit de GALK: Acúmulo de Galactosa y Galactitol en sangre

- * Galactonato: Producción de energía
- * Galactitol: Poco difundible (acumulación en tejidos)
Edema de fibras del cristalino (desnat. proteínas)

Cuadro clínico: Cataratas. En homocigotos (bilaterales)
En heterocigotos (cataratas seniles)

Déficit de GALT: Acúmulo de Gal-1P intraeritrocitaria y Galactosa/Galactitol en plasma
Déficit de UDP-Gal con alteración síntesis compuestos galactosilados

Cuadro clínico: Vómitos, diarreas, estacionamiento ponderal, intoxicación progresiva, letargia, hipotonía, cataratas, excesivo sangrado.
Daños: neurológico, hepático, renal, esquelético, gonadal

Déficit de GALE: Acúmulo de UDP-Gal e incluso Gal-1P
Déficit de síntesis endógena de Gal y de producción de galactolípidos y galactoproteínas

Cuadro clínico: a) formas asintomáticas
b) parecida a galactosemia clásica (dismorfia craneofacial)

Screening de la Galactosemia

ORINA: Cuerpos reductores
Cromatografía en placa fina de Aldosas/Cetosas (Galactosa)

SANGRE: Galactosa 1-P
Galactosa total

SANGRE: Tipificación de compuestos (cromatografía en placa fina)

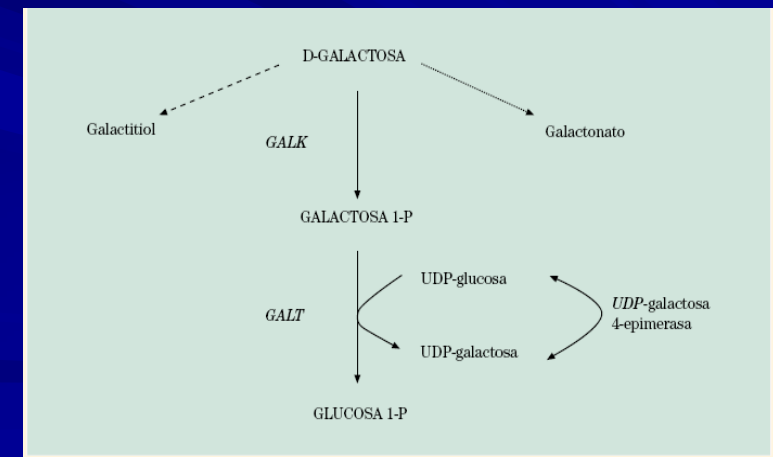
- * Galactosa
- * Galactosa 1P
- * UDPG

INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS:

Déficit de GALK: Incremento de Galactosa total (++++)

Déficit de GALT: Incremento de Galactosa 1P (++++)
Galactosa en orina (++++)

Déficit de GALE: Incremento de Galactosa 1P (++)
Ausencia de Galactosa en orina (-)



GALACTOSEMIA

