

Entendiendo las metabolopatías

Una guía sencilla con ejemplos

ISIDRO VITORIA MIÑANA



**Plataforma
Editorial**

«Un libro único en su campo, ameno y cercano, que se lee con placer y que ayudará a profesionales sanitarios, a estudiantes de medicina y enfermería e incluso a pacientes y familias.»

Del prólogo del Dr. Vicente Rubio Zamora

Índice

Presentación de Santiago Grisolia García	9
Prólogo de Vicente Rubio Zamora	11
Introducción	
¿Qué son los errores innatos del metabolismo?	15
Parte 1.	
Errores innatos del metabolismo intermediario	31
1. La fenilcetonuria	35
2. Errores innatos del metabolismo de la tirosina	63
3. La enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce	91
4. La acidemia glutámica I	103
5. Trastornos del ciclo de la urea	123
6. La galactosemia	141
7. La fructosemia	163
8. Errores innatos del metabolismo de los ácidos grasos: trastornos de betaoxidación de ácidos grasos de cadena media	181
9. Errores innatos del metabolismo de los ácidos grasos: trastornos de betaoxidación de ácidos grasos de cadena larga	203

Parte 2.

Errores innatos del metabolismo de organelas celulares 223

10. La adrenoleucodistrofia ligada al cromosoma X 227

11. Las mucopolisacaridosis 239

12. La enfermedad de Gaucher 253

13. La enfermedad de Fabry 263

14. La trimetilaminuria 275

Epílogo

Los pacientes y sus cuidadores 283

Agradecimientos 285

Índice de materias 287

Bibliografía 291

Presentación

EN MI ESTANCIA EN WISCONSIN EN LOS AÑOS 50 DEL PASADO siglo dediqué una gran parte de mi tiempo de investigación a probar la existencia del ciclo de la urea y demostré la conversión mitocondrial hepática de ornitina a citrulina. Evidencíé que esta conversión sucedía en dos pasos, cada uno de ellos catalizado por una enzima diferente. La primera reacción requería ATP, bicarbonato y amonio para formar un compuesto intermedio inestable al que denominamos compuesto X. Poco después, Mary Ellen Jones y Fritz Lipmann lo identificaron químicamente como carbamil fosfato. La necesidad de glutamato para una buena producción mitocondrial de citrulina nos llevó a postular la formación intermedia de carbamilglutamato, lo que luego finalmente descartamos, pero dio lugar al descubrimiento de la necesidad de activación del primero de ambos pasos por el acetilglutamato, del que el carbamilglutamato era un análogo metabólicamente estable. En 1975, mientras era todavía profesor distinguido de Bioquímica de la Facultad de Medicina de la Universidad de Kansas en Kansas City, organicé en Valencia un simposio titulado «The Urea Cycle» (recogido en un libro del mismo nombre editado por Wiley en 1976), encabezado por el descubridor de dicho ciclo (y del concepto de ciclo metabólico), sir Hans Krebs. Lo organicé con la idea de que ya habíamos agotado la información principal sobre el ciclo de la urea. Poco después, ya en el Instituto de Investigaciones Citológicas de Valencia, mi

trabajo y el de mi asociado, el doctor Vicente Rubio, me demostraron cuán equivocado estaba. Entre los descubrimientos de esos años en el centro del que surgió el actual Centro de Investigación Príncipe Felipe estuvo la predicción de una enfermedad del ciclo de la urea aún no descubierta entonces: el déficit de acetilglutamato, y la propuesta de un tratamiento sustitutivo con carbamilglutamato, lo que pudimos demostrar con éxito con el primer paciente identificado con dicho déficit. Desde entonces ha habido un muy fructífero recorrido de la patología metabólica de origen genético, ejemplificado en la expansión del texto de Stanbury (*The Metabolic Basis of Inherited Disease*), desde un solo tomo en los años 60 hasta que dejó de publicarse en papel a comienzos de este siglo por su creciente volumen. Es por eso que el libro del doctor Vitoria tiene un valor particular, pues no pretende ser exhaustivo, sino incitar al campo, dar ejemplos y facilitar el acceso a profesionales, pacientes y familias. El que se haya escrito en mi ciudad, Valencia, me hace sentirme particularmente complacido. Deseo que esta obra del doctor Vitoria tenga la repercusión y acogida que merece.

SANTIAGO GRISOLÍA GARCÍA

Exdirector del Instituto
de Investigaciones Citológicas de Valencia
Secretario vitalicio de la Fundación
Valenciana de Estudios Avanzados
y de la Fundación Premios Rey Jaime I
Profesor distinguido «Sam E. Roberts»
de la Universidad de Kansas

1. La fenilcetonuria

El caso de Belén, contado por su madre

Belén tenía seis días cuando se le diagnosticó la fenilcetonuria. Le acababan de repetir la «prueba del talón». Había nacido en el hospital y a las 48 horas de vida, antes de irnos a casa, le habían tomado unas gotas de sangre del talón que impregnaron en un papel secante. Recuerdo que apenas lloraba y creo que fue porque la enfermera me permitió darle el pecho mientras la pinchaba.

Hasta ese día, tanto Javi como yo éramos las personas más felices del mundo. Desde hacía seis años éramos una pareja estable y habíamos viajado mucho, nos encantaba y nos sigue gustando. Yo tenía treinta y cuatro años, habíamos decidido ser padres y, la verdad, el embarazo no se hizo esperar como les había pasado a mis amigas. Pero lo que vivimos esos días no lo imaginábamos. Nos habíamos preparado para el parto yendo a múltiples clases de yoga para parejas e incluso habíamos ido a talleres de lactancia materna para saber cómo darle el pecho. Y la verdad es que Belén se estaba cogiendo muy bien. Pero no estábamos preparados para que nuestra hija tuviese ningún problema. De hecho, en todas las revisiones a lo largo del embarazo el ginecólogo nos decía que todo iba bien. En la

fotografía en 4D que nos regaló mi suegro tenía una carita muy parecida a la de las primeras fotos tras el parto.

A los cinco días nos llamaron desde el laboratorio de metabolopatías porque querían repetirle la prueba del talón. Creíamos que sería una prueba rutinaria que les hacían a muchos bebés. Le acabaron de repetir la prueba y a las 24 horas ya nos estaban llamando, pero esta vez desde el hospital para que acudiéramos.

Al otro lado del teléfono una voz pausada me dijo que querían ver a la niña para hacerle análisis de sangre y orina. Me dijo que la enfermedad que sospechaban se llamaba fenilcetonuria, que tenía solución porque se había diagnosticado muy pronto y que necesitaría unos cambios en la alimentación.

Sin embargo, desde que me dijeron lo que tenía mi niña no paré de llorar. Recuerdo que era un jueves y yo estaba enganchada a la serie inglesa *The Crown* de Netflix como mi madre lo estaba al *Cuéntame* de TVE. Sin embargo, no quise ver la serie ni en la tableta ni en la televisión. Me dijeron que no buscara nada en Google, que se lo preguntase al día siguiente a los médicos, pero no podía evitarlo. Y ahí creo que fue donde me equivoqué. Soy ingeniera de sistemas y entonces diseñaba programas informáticos precisamente para una cadena de hospitales privados. Fue algo muy fuerte, no paraba de darle vueltas. Lo que nos estaba pasando no sabíamos si era de verdad. Javi me intentaba tranquilizar, pero no sabía si lo conseguía. «¿Se habrán equivocado?», pensábamos. Pero no lo entendíamos, si es tan rara la fenilcetonuria, ¿por qué a nosotros? ¿Qué habíamos hecho mal? ¿Qué habría comido durante el embarazo que hubiese producido esta enfermedad? Tras consultar en Google nos asustamos aún más: nuestra hija podría sufrir retraso mental y tenía que llevar una alimentación especial que no entendíamos.

Hoy Belén tiene dieciséis años y va muy bien en el colegio. Quiere estudiar Medicina. Tiene muy buenos amigos, le gustan las matemáticas y habla inglés como jamás lo habríamos imaginado. Ha crecido como las más altas de la clase y tiene buen apetito. Qué mal lo pasamos los primeros días de vida de la niña. Afortunadamente,

tras la negación de la enfermedad, nos resignamos y nos confirmaron que no había habido errores diagnósticos. Belén tenía una fenilcetonuria. Por fin, cuando tenía casi dos meses, lo aceptamos con entereza y determinación. Javi fue clave en este proceso, pues desde el primer momento fue él quien decía que no pasaba nada, que fuéramos a hablar con otros miembros de la Asociación de Pacientes de Fenilcetonuria, pues los médicos nos habían dado su teléfono de contacto. Pero yo no quería hablar con otros familiares porque tenía la esperanza de que al crecer mi niña estaría bien, eliminaría la enfermedad. Javi y yo crecimos como pareja, nos unió tanto como el nacimiento de su hermano Vicent cuatro años después.

Recuerdo las primeras entrevistas con los pediatras del hospital. Me tranquilizaban porque las cifras de fenilalanina en sangre siempre fueron normales tras los elevados valores del diagnóstico. Pero lo que más nos costó de aceptar y de comprender fue el hecho de que se tratase de una enfermedad hereditaria en la que nosotros, los padres, debíamos ser portadores. Ahora lo entendemos y ya sabemos por qué su hermano está sano. Pero el sentimiento de culpa por haber transmitido la enfermedad a nuestra hija nos costó varios años asimilarlo.

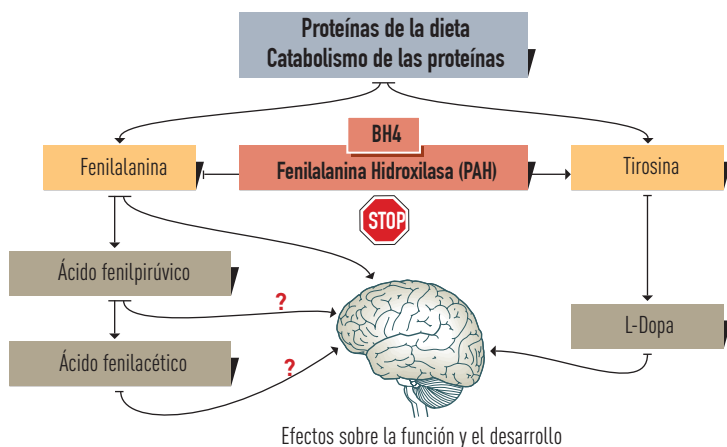
Afortunadamente, pude compaginar la lactancia materna con una fórmula especial sin fenilalanina que le daba antes de ponérmela al pecho, al revés de lo que hacía mi amiga Pilar, que daba lactancia mixta a su hijo. Después vinieron las papillas y fueron de verduras y de frutas. Nunca le pusimos carne, pescados o huevos como a Vicent. Nos dijeron que acabaría siendo vegetariana y que tomaría unas leches especiales. Por eso teníamos mucho miedo de que quisiera comer los bocadillos de sus amigos en el colegio, pero no fue así, jamás la niña nos puso problemas en aceptar su comida. Además, en el comedor del colegio todo fueron facilidades para seguir la dieta recomendada. Para ello fue clave la relación con los dietistas de la Unidad de Metabolopatías, que nos iban explicando progresivamente las distintas posibles alternativas a los alimentos permitidos según la edad. También fue muy importante ir conociendo otros casos de niños con la misma enfermedad.

¿Qué es la fenilcetonuria?

La fenilcetonuria es un error innato del metabolismo por un defecto de la enzima fenilalanina hidroxilasa (PAH), encargada del paso del aminoácido fenilalanina a tirosina. En esta reacción hay también una coenzima* llamada BH4 o tetra-hidrobiopterina (figura 2.1.). La fenilcetonuria es la primera metabolopatía que se asoció a retraso mental.

Muchos de los alimentos que tomamos contienen proteínas y, por tanto, albergan un aminoácido llamado fenilalanina. Tras la ingestión de proteínas, sus distintos aminoácidos se separan (por hidrólisis) en el tubo digestivo y se absorben. El organismo debe utilizar estos aminoácidos para fabricar sus propias proteínas y para obtener energía.

Figura 2.1. Metabolismo de la fenilalanina y consecuencias de la falta de función de la enzima fenilalanina hidroxilasa.



*. Cofactor necesario para que la enzima realice adecuadamente su función.

La primera niña con PKU de la literatura fue hija de una premio Nobel³

En los años 20 del siglo pasado, una niña viajaba con su madre adoptiva en un barco que las trasladaba desde China a su nuevo país, Estados Unidos. Su madre lo relataba así: «Recuerdo cuando Carol tenía solo tres meses y estaba en una canastilla en la cubierta del barco. La gente que paseaba por la cubierta a menudo se paraba para verla y yo me sentía muy orgullosa de oír cómo decían que tenía una belleza inusual, así como una mirada inteligente y profunda en sus azules ojos. No sé en qué momento del desarrollo su inteligencia se frenó y tampoco sé el día en que esto pasó».



Esta madre que tan bien describe el crecimiento físico normal y la detención de su desarrollo psicomotor es Pearl S. Buck en su libro *The Child who Never Grew*, escrito en 1950, cuando Carol tenía treinta años y su madre, cincuenta y ocho. Pearl S. Buck, escritora estadounidense ganadora del Premio Nobel de Literatura en 1938, pasó la mitad de su vida en China, donde la llevaron sus padres

misioneros con tres meses de edad y donde vivió unos cuarenta años. A raíz de la experiencia con su hija Carol, fue una persona infatigable que se esforzó por dar a conocer los problemas de los niños afectos de minusvalías psíquicas. Consultó con muchos médicos y hospitales hasta que su hija fue diagnosticada de fenilcetonuria en la New Jersey Vineland Training School for the Mentally Retarded. Ella supo más tarde que había un tratamiento nutricional del que su hija solo podía beneficiarse parcialmente.

Para saber más... ¿Cuáles son las causas de los problemas mentales en la fenilketonuria?

El exceso de fenilalanina en sangre interfiere con la entrada en el cerebro de aminoácidos neutros de gran tamaño (LNAA), que comparten con la fenilalanina el mismo transportador, LAT1, para atravesar la barrera hematoencefálica.* En el cerebro, el exceso de fenilalanina es responsable de una menor transmisión sináptica glutamatérgica,** produce lesiones en la sustancia blanca*** e inhibe dos enzimas clave en la síntesis de neurotransmisores: la tirosina y la triptófano hidroxilasa. Además, ese menor paso de LNAA acaba siendo responsable de una menor síntesis de proteínas y de los neurotransmisores serotonina y dopamina (por escaso paso de tirosina y de triptófano, respectivamente).⁶

¿Cuál es la base del tratamiento de la fenilketonuria?

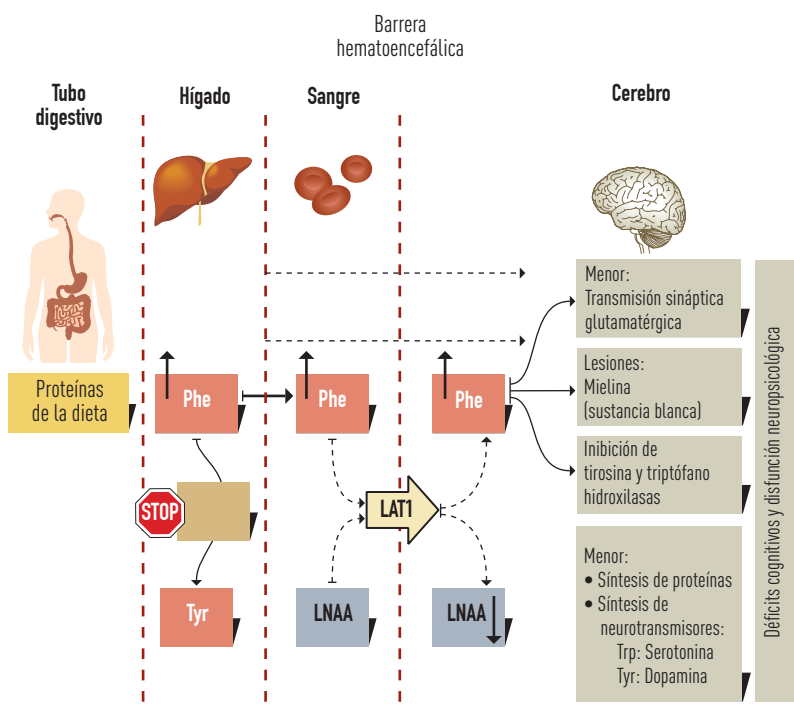
El objetivo final del tratamiento es bajar las cifras de fenilalanina en sangre y, por tanto, en el sistema nervioso central. La concentración ideal de fenilalanina en sangre es de 120-360 $\mu\text{mol/L}$ hasta los doce años y de 120-600 $\mu\text{mol/L}$ a partir de esa edad.^{7,8}

*. La barrera hematoencefálica es una barrera formada por células con una permeabilidad altamente selectiva que separa la sangre y el sistema nervioso central.

**. Transmisión del impulso nervioso de una neurona a otra neurona contigua o vecina por medio de una conexión entre neuronas, mecanismo llamado sinapsis. En el caso de la transmisión sináptica glutamatérgica, el neurotransmisor liberado en la sinapsis es ácido glutámico.

***. La sustancia blanca es una parte del sistema nervioso central compuesta de fibras nerviosas mielinizadas (cubiertas de mielina). Las fibras nerviosas contienen sobre todo muchos axones (un axón es la parte de la neurona que transmite la información a otra célula nerviosa). La llamada sustancia gris, en cambio, no posee mielina.

Figura 2.4. Mecanismos por los que el aumento de fenilalanina produce alteraciones neurológicas en los pacientes con fenilcetonuria. (Abreviaturas: LAT1: transportador de aminoácidos; LNAA: aminoácidos grandes neutros; Phe: fenilalanina; Tyr: tirosina; Trp: triptófano).



Como la fenilalanina es un aminoácido que forma parte de las proteínas de la dieta, la reducción de la ingesta de proteínas es la base del tratamiento y debe mantenerse de por vida para evitar daños neurológicos.⁹ En resumen, el tratamiento básico de la fenilcetonuria es nutricional y dura toda la vida.

Errores innatos del metabolismo intermediario

Frutas	mg fenilalanina/100 g	Verduras	mg fenilalanina/100 g
Manzana	6	Palmito	98
Melocotón	19	Patata cocida	76
Melón	15	Pepino	19
Naranja	31	Pimiento rojo	30
Pera	11	Puerro	55
Piña	21	Rábanos	35
Plátano	49	Remolacha	46
Sandía	15	Tomate	22
Uva	19	Zanahoria	35

Tabla 2.4. Contenido en fenilalanina de las carnes, grupo de huevos, pescados y lácteos.

Carnes	mg fenilalanina/100 g	Pescados	mg fenilalanina/100 g
Chorizo	1.162	Atún	911
Mortadela	608	Caballa	726
Jamón serrano	807	Lenguado	736
Pollo	916	Salmón	777
Ternera	769	Grupo de lácteos	mg fenilalanina/100 g
Grupo de huevos	mg Fenilalanina/100 g	Leche de vaca	147
Huevo gallina	681	Yogur natural	178
Huevo codorniz	737	Queso gruyer	1.743

En resumen, por grupos de alimentos, el contenido aproximado en fenilalanina es:

Tabla 2.5. Contenido medio de fenilalanina por grupos de alimentos.

Grupo de alimentos	mg fenilalanina/100 g (valores aproximados)
Carnes	600-1.100
Pescados	700-900
Legumbres	1.000-1.300
Huevos	700
Frutos secos	400-1.300
Lácteos	150-1.700
Cereales	200-700
Frutas	6-50
Verduras	20-100

Si las cantidades totales diarias de fenilalanina que un paciente puede tomar oscilan entre 300 y 600 mg (véase [tabla 2.1.](#)), es fácil comprobar que los únicos alimentos que los fenilcetonúricos podrán tomar en cantidades suficientes son frutas, verduras y en menor medida cereales y algunos lácteos.

Alimentos permitidos, restringidos y prohibidos en la fenilcetonuria

En la dieta del paciente con fenilcetonuria se distinguen los alimentos permitidos, restringidos o prohibidos de la dieta en función del contenido proteico y el grado de tolerancia individual de cada paciente. Algunos niños pueden seguir una dieta normal y solo tienen que restringir algunos alimentos en situaciones de estrés (fiebre, cirugía, traumatismo...), mientras que otros no pueden ingerir prácticamen-

Recientemente se ha ampliado el uso de un tipo de productos alimentarios llamados glicomacropéptidos,* formados a partir del suero de proteínas lácteas y que contienen muy poca cantidad de fenilalanina. Al tratarse de proteínas naturales, se digieren bien y tienen buena palatabilidad.²⁰

El aspartamo de la Coca-Cola y la fenilcetonuria

El aspartamo es un edulcorante presente en esta famosa bebida refrescante y en numerosas bebidas *light*. Se trata del compuesto químico N-(L- α -Aspartil)-L-fenilalanina, 1-metil éster. El aspartamo libera por hidrólisis en el intestino un 56 % de fenilalanina. Así, una lata de bebida de refresco que contenga unos 184 mg de aspartamo supondrá un aporte de 104 mg de fenilalanina. Por todo ello, los pacientes con fenilcetonuria deben evitar este tipo de bebidas de refresco.

Además, algunos medicamentos también contienen aspartamo. En este caso, si existe una presentación del mismo medicamento que no contenga aspartamo, se elegirá esa opción.

Problemas de una dieta especial de por vida

Con los alimentos indicados se puede hacer una dieta variada con diversas preparaciones culinarias. Como la pauta dietética debe ser de por vida, debe fomentarse la búsqueda de nuevas recetas y evitar la monotonía de la dieta. Estos nuevos hábitos deben incorporarse en el seno familiar para que el paciente se sienta integrado. Para ello, será necesario educar a la familia.

*. El glicomacropéptido es un glicopéptido (molécula que contiene residuos de glucosa junto con péptidos, que son partes más pequeñas de las proteínas) que se escinde de la molécula de caseína por la acción de la quimosina durante la precipitación de las caseínas en el proceso de elaboración del queso.

Resumen y mensajes clave

- La fenilcetonuria es una de las metabopatías de diagnóstico más frecuente por estar incluida en el cribado neonatal de metabopatías desde hace más de cincuenta años.
 - El tratamiento básico de la fenilcetonuria clásica es dietético, basado en una alimentación con cantidades limitadas de fenilalanina. La dieta debe mantenerse toda la vida.
 - En la fenilcetonuria no hay descompensaciones agudas.
 - Deben evitarse las fuentes de aspartamo de los refrescos y los medicamentos, pues acaban dando lugar a fenilalanina.
 - Las embarazadas con fenilcetonuria deben controlar más sus niveles de fenilalanina en sangre para evitar la embriopatía fenilcetonúrica.
-

Recursos *on-line* para padres y pacientes

- Guía metabólica del Hospital Sant Joan de Déu (Barcelona):
<https://metabolicas.sjdhospitalbarcelona.org/ecm/fenilcetonuria-pku>
(acceso el 7 de junio de 2020).
- Guía metabólica de FEDER (Federación Española de Enfermedades Raras):
https://enfermedades-raras.org/index.php?option=com_content&view=article&id=838&Itemid=200
(acceso el 7 de junio de 2020).
- Portal ORPHANET de enfermedades raras:
https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=ES&Expert=716
(acceso el 7 de junio de 2020)

La fenilcetonuria

- OMIM, catálogo de genes humanos y enfermedades genéticas:
<https://www.omim.org/entry/261600>
(acceso el 7 de junio de 2020).
- Folleto para padres de la Asociación Inglesa de EIM:
http://www.bimdg.org.uk/store/temple//B17003_TEMPLE%20PKU_300717.pdf
(acceso el 7 de junio de 2020).
- Genetics Home Reference de la U.S. National Library of Medicine:
<https://ghr.nlm.nih.gov/condition/phenylketonuria>
(acceso el 7 de junio de 2020).

ASOCIACIONES DE PACIENTES

- Asociación de Familias con Enfermedades Metabólicas de Madrid:
<http://asfema.org/blog/>
(acceso el 7 de junio de 2020).
- Associació Catalana de Trastorns Metabòlics Hereditaris:
<https://pkuatm.org>
(acceso el 7 de junio de 2020).
- Asociación Valenciana PKU:
<http://www.avapku.com>
(acceso el 7 de junio de 2020).

OTROS RECURSOS PARA PADRES

- Página con recursos de cocina de alimentos hipoproteicos:
<https://cookforlove.org>
(acceso el 7 de junio de 2020).
-

de prótesis articulares), cálculos renales, afectación valvular cardíaca y calcificaciones de las arterias coronarias. Estas complicaciones son más frecuentes en el sexo masculino, aunque no se sabe muy bien el motivo.³⁴

¿Cuál fue el primer caso de alcaptonuria de la historia?

Probablemente el primer caso de alcaptonuria es el descrito en 1977 en la momia egipcia Harwa, de una cuidadora de un granero que falleció hacia los treinta años aproximadamente en el Egipto de 1500 a. C. Como en otras momias egipcias, los órganos internos eran extraídos previamente a la momificación. En las radiografías había calcificaciones en todos los discos intervertebrales sin hallazgos de artritis secundaria. Tanto las rodillas como las caderas mostraban estrechamientos, lesiones propias de la alcaptonuria. Con una aguja de biopsia se extrajo material que tenía un color negro. Este pigmento era idéntico al pigmento derivado de la oxidación del ácido homogentísico, sustancia propia de la alcaptonuria. Esta momia probablemente fue el primer caso de alcaptonuria de la historia. Posteriormente a este hallazgo, se encontraron otras momias con pigmentos negros en las articulaciones y se piensa que pueden tener la misma afección dado el elevado grado de consanguinidad en la época.³⁵



¿Cómo se diagnostica la alcaptonuria?

La sospecha diagnóstica se basa en unos niveles elevados de ácido homogentísico en la orina. Se confirma mediante estudio del gen *GHD*.

3. La enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce

Los primeros casos, descritos en 1954

J. H. Menkes y sus colaboradores⁴⁰ describieron la enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce en 1954. Se fijaron en que en un período de nueve años cuatro hermanos tuvieron problemas cerebrales graves en la primera semana de vida y murieron poco después. Aparte de las manifestaciones neurológicas, llamaba la atención un olor en la orina semejante al jarabe de arce (olor que recuerda al del caramelo quemado). No encontraron infección, traumatismo u otra causa física.

Los cuatro niños nacidos a partir de 1944, de peso al nacer normal, tenían los primeros síntomas neurológicos entre los tres y seis días de vida, con convulsiones, rigidez y pérdida del reflejo de succión. Los autores concluyeron que la causa debía ser una alteración del metabolismo cerebral.

En 1959 J. Dancis y sus colaboradores⁴¹ determinaron la presencia de elevadas concentraciones de aminoácidos ramificados* en sangre

*. Valina, leucina e isoleucina, se llaman así por su estructura bioquímica, con una cadena alifática ramificada.

y de cetoácidos en la orina de otro paciente con las mismas características clínicas y dieron el nombre a la enfermedad por el característico olor de su orina.

¿Qué es el jarabe de arce?

El jarabe de arce o sirope de arce es un dulce elaborado por concentración mediante ebullición de la savia del arce azucarero (*Acer saccharum*) y el arce negro (*Acer nigrum*). Se emplea en tortitas, gofres o creps, como ingrediente para horneados y en la preparación de postres. Tiene un sabor dulce como la miel y un aroma característico a azúcar caramelizado con reminiscencias de maderas. El arce tiene una gran importancia económica en Estados Unidos y Canadá. De hecho, su hoja forma parte de la bandera canadiense. Sin duda, el nombre de la enfermedad se debe a que los primeros casos se describieron en Boston y Nueva York. Probablemente si se hubiesen descrito en nuestro país el nombre de la enfermedad sería otro, algo así como «enfermedad de la orina con olor a caramelo quemado».



¿Qué es la enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce?

Es un error innato del metabolismo de los aminoácidos ramificados (leucina, valina e isoleucina) por el que se produce un aumento de estos y de sus metabolitos (cetoácidos) en plasma, orina y tejidos corporales. Estos metabolitos son tóxicos para el sistema nervioso.

4. La acidemia glutárica I

La parálisis cerebral de los amish

Como se verá luego, esta enfermedad se describió en 1975. Sin embargo, en 1989, el doctor Holmes Morton, médico de los amish de la Vieja Orden del condado de Lancaster, en Pensilvania, observó que había un tipo de «parálisis cerebral infantil» característica en esta colectividad que identificó como esta acidemia. Se trataba de niños en los que el parto había sido normal y cuyo desarrollo psicomotor había sido normal hasta un momento en el que había una pérdida de las adquisiciones psicomotoras adquiridas, lo que se acompañaba de movimientos incontrolados (coreoatetosis) y en algunos casos convulsiones. Ese momento ocurría entre los dos y los treinta y seis meses y se desencadenaba por un episodio febril, muchas veces con diarrea. La mayoría de los niños tenían una cabeza grande (macrocefalia). Esta situación fue publicada por el doctor Morton en 1991,⁴² quien estableció la alta incidencia de esta enfermedad entre los miembros de la comunidad amish.

¿Quién es el doctor Holmes Morton?

A finales de los años 80, el doctor Holmes Morton estaba haciendo un rotatorio sobre enfermedades metabólicas en el Children's Hospital of Philadelphia y en el verano de 1988 demostró la presencia de ácido glutárico en la orina de un niño amish de cuatro años de edad en el que previamente se había aceptado el diagnóstico de parálisis cerebral infantil. En unos meses describió dieciséis casos semejantes en la población amish.

Consciente de la necesidad de la atención médica local de estos niños junto con la presencia de pacientes con enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce que vivían en una comunidad cercana, decidió abrir una clínica con la ayuda de su mujer, Caroline. El objetivo era y es atender a los niños con enfermedades genéticas en las comunidades amish y menonitas del sureste de Pensilvania. Desde su fundación en 1989, la Clinic for Special Children,⁴³ en Strasburg (Pensilvania), entidad independiente sin ánimo de lucro para niños especiales, se ha convertido en una combinación de una clínica de atención primaria pediátrica y un lugar para la investigación de enfermedades genéticas raras. Esta clínica tiene una estrecha relación con el Hospital de Niños UPMC de Pittsburgh, donde se derivan los casos que necesitan trasplante hepático.

¿Quiénes son los amish y los menonitas?

Los menonitas son una rama pacifista del movimiento cristiano anabaptista fundado por Menno Simons y originado en el siglo XVI como expresión radical de la Reforma protestante en Zúrich.

En la actualidad existen dos tipos de menonitas:

- a) Menonitas de la antigua orden: suponen en torno al 15 % del total. Su idioma principal es el deutsch o alemán de Pensilvania y conservan tradiciones centenarias. La historia de este grupo de



menonitas se caracteriza por sus reiteradas migraciones en busca de lugares donde establecerse y donde sus prácticas se acepten sin interferencia del Estado o la sociedad (a más de cincuenta kilómetros de la civilización moderna). También rechazan las nuevas tecnologías, la electricidad...

- b) Menonitas de la nueva orden: actúan como una iglesia protestante tradicional. Aceptan la vida moderna, aunque con limitaciones. En algunas comunidades pueden aceptar la radio, la televisión, la informática o tener coche propio.

Los amish y los menonitas son subgrupos anabaptistas cuyas principales características son un estilo de vida sencillo y su resistencia a adoptar comodidades y tecnologías modernas, tales como la electricidad o los medios de transporte mecanizados. Los amish son una comunidad cultural muy unida, descendientes de inmigrantes alemanes y suizos de habla alemana. Actualmente, las comunidades amish comprenden aproximadamente veintidós asentamientos ubicados principalmente en Estados Unidos y en Ontario, Canadá.

Algunas de las características sociológicas de los amish son la creencia en el Nuevo Testamento, el aislamiento del mundo exterior, la defensa de valores como el pacifismo, la humildad, la vida sencilla y el trabajo, así como la vestimenta al estilo del siglo XVII o XVIII.

En resumen, los amish son un subgrupo de anabaptistas en el que las costumbres de vida son más tradicionales y alejadas de la tecnología moderna. Ambas comunidades tienen en común el hecho de vivir en pequeñas comunidades, lo que favorece la consanguinidad y, con ello, un mayor riesgo de enfermedades genéticas. Además, comparten unos mismos orígenes, lo que explica que la frecuencia de patologías como la acidemia glutárica o la enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce, como vimos en el capítulo anterior, sean mucho más frecuentes que en el resto de la población.

¿Qué es la acidemia glutárica tipo I?

Es una enfermedad en la que hay una deficiencia de la enzima glutaril-CoA deshidrogenasa (GCDH), que participa en el catabolismo de los aminoácidos lisina y triptófano. Esto da lugar a un acúmulo de ácido glutárico y de ácido 3-OH-glutárico, que son tóxicos para el sistema nervioso central.

¿A qué tipo de errores innatos del metabolismo pertenece la acidemia glutárica tipo I?

La acidemia glutárica I pertenece al grupo de errores innatos del metabolismo intermediario de las proteínas. Las proteínas de la dieta se degradan en el intestino para dar sus aminoácidos. De ellos, la lisina y, en menor medida, el triptófano no son metabolizados de forma adecuada en esta acidemia.

Figura 5.1. Catabolismo de la lisina y el triptófano. El déficit de glutaril-CoA deshidrogenasa produce aumento de ácido glutárico y de ácido 3-OH-glutárico, tóxicos para el cerebro.

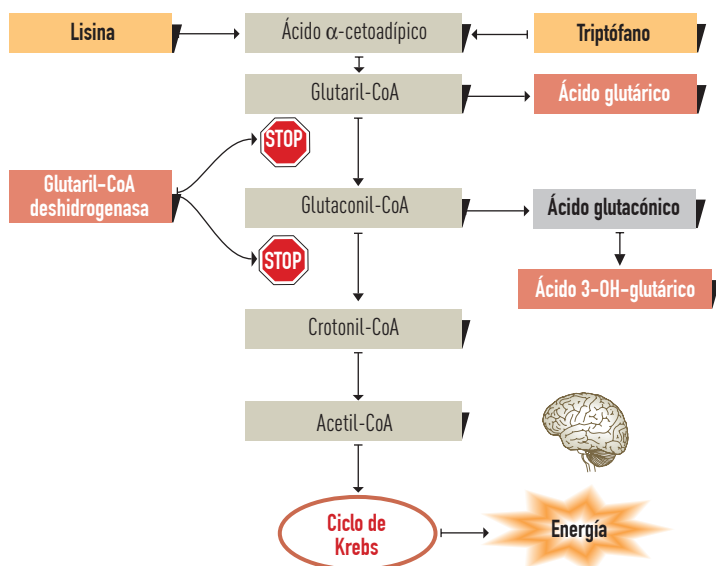
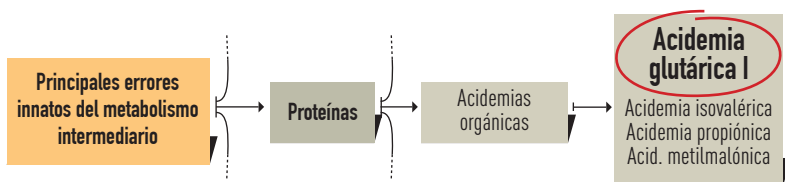


Figura 5.2. Clasificación de los errores innatos del metabolismo intermedio con referencia a la acidemia glutárica I.



6. La galactosemia

La historia de María, que no puede tomar leche ni quesos, contada por su madre

María es nuestra primera hija. Tanto Paco como yo habíamos planificado su nacimiento con una gran ilusión. La fecha probable de parto que nos habían dicho se cumplió, nació a las cuarenta semanas. Nos habíamos estudiado todas las recomendaciones de cómo debíamos llevar el embarazo y lo importante que era darle pecho. Al fin y al cabo, el hecho de que ambos seamos diseñadores de interiorismo nos había inclinado a programar la vida de nuestro mejor proyecto común: la vida de nuestra María.

De hecho, cuando nació empezó a llorar y, siguiendo nuestros deseos, que coincidían con los de la matrona y la ginecóloga, mientras yo estaba en el paritorio me pusieron a María sobre el pecho. Dejó de llorar, abrazó la mama y empezó a reptar para abrazar la aréola con su boquita. Tanto que había estudiado yo sobre la postura mejor para dar el pecho y la niña, sin cursillos de aprendizaje, ya se lo sabía.

Todo iba bien. Nos fuimos a casa. Seguía mamando cada dos o tres horas de noche y de día, pero parecía que tomaba poco, pues a los ocho días de vida pesaba menos que al nacer. Por ello, el pediatra

tra propuso darle una ayuda de lactancia artificial tras las tomas de pecho y controlarla al cabo de dos días. A María le costaba acabarse los 30 y 60 cc de leche artificial tras la mayoría de las tomas, como me había indicado, y, además, empezó a vomitar y estaba irritable. Cuando volvimos al pediatra a los diez días de nacer su peso seguía estancado, estaba amarilla, decaída y su aspecto era de desnutrida, según nos dijo. Nos remitió al hospital, donde le hicieron unos análisis de sangre en los que se comprobó una hipoglucemia, afectación del hígado (transaminasas elevadas), ictericia (aumento de la bilirrubina) y alteración de la coagulación. Recuerdo que era sábado por la mañana. Le pusieron un gotero con glucosa durante cuarenta y ocho horas y el lunes por la mañana la niña era otra. Ya no había tenido hipoglucemias, la coagulación se había normalizado y la bilirrubina había descendido. Recuerdo que llegamos a pensar que quizás los médicos se habían equivocado, quizás los análisis eran erróneos o de otro niño. Entonces, el lunes empezamos de nuevo con la lactancia mixta y la niña se cogía bien y se acababa los biberones. Sin embargo, a las veinticuatro horas empezó de nuevo con vómitos, a querer tomar menos y le veíamos peor aspecto. Le recogieron una muestra de orina y de nuevo la dejaron en ayunas con el gotero de glucosa.

Al día siguiente ya nos confirmaron que en la orina veían unas sustancias (cuerpos reductores positivos, nos dijeron) y le hicieron unos análisis de sangre (luego nos explicaron que eran los niveles de galactosa-1-fosfato y mutaciones de galactosemia) y me dijeron que no podía seguir dándole el pecho. Me ofrecieron que me sacara la leche y que la fuera congelando por si acaso al final no era necesario retirarla definitivamente. La verdad es que me resultó muy traumático dejar la lactancia, pues había depositado mucha ilusión en ello, se había cogido fenomenalmente los primeros días y tenía planificado darle lactancia materna hasta los seis meses de forma exclusiva y luego continuar hasta que la niña hubiese querido. Así que durante cinco días estuve sacándome la leche con un sacaleches eléctrico y congelando la leche en frascos que guardaban en un congelador en el hospital. Sinceramente, el dolor que me provocaba el sacaleches

no me importaba. Y, mientras tanto, a María le daban fórmula de soja. Se la tomaba muy bien y a los cuatro o cinco días la niña realmente cambió, empezó a crecer en peso y en longitud, apenas estaba amarilla y, lo más importante, tenía un aspecto saludable y contactaba muy bien con nosotros, pues parecía que atendía a nuestras conversaciones, como si las entendiese. A los seis días de ingreso nos confirmaron que tenía una galactosemia y que no podría tomar leche materna ni fórmula normal que contuviese lactosa. Ahora tiene tres años, es una niña muy feliz que come de todo menos leche, lácteos y algún alimento que nos han explicado. Afortunadamente, le sigue gustando la fórmula de soja, que sigue tomando dos veces al día.

¿Qué es la galactosemia?

La galactosemia es una enfermedad congénita que afecta al metabolismo de la galactosa, que es un componente contenido en la lactosa, azúcar de la leche de los mamíferos y de los derivados lácteos.

Para saber más... ¿Por qué se producen los síntomas de la galactosemia?

En la galactosemia hay un defecto en el funcionamiento de la enzima galactosa-uridiltransferasa (GALT), encargada de convertir el derivado de la galactosa formado en las células, galactosa-1-fosfato, en el derivado equivalente de glucosa, haciendo así posible la utilización de la galactosa como si fuera glucosa. Al no producirse la glucosa derivada de la galactosa, hay poco aporte de glucosa a la sangre y se produce hipoglucemia. Por otro lado, por el exceso de galactosa hay oxidación de este azúcar a derivados anormales (galactonatos) que son dañinos para el hígado y los riñones. También es reducida a un alcohol (galactitol) en el cristalino que se acumula en sus fibras

y produce un efecto hiperosmótico* que rompe fibras por entrada de agua, forma vacuolas y causa precipitación de proteínas, lo que da la turbidez de la catarata.

Figura 7.1. Enzima deficitaria en la galactosemia representada en el centro de la figura (GALT). El acúmulo de galactitol es responsable de las cataratas y del daño cerebral. Los galactonatos producen daño hepático.



¿A qué tipo de errores innatos del metabolismo pertenece la galactosemia?

La galactosemia pertenece al grupo de errores innatos del metabolismo intermediario de los hidratos de carbono. La lactosa de la leche de los mamíferos está formada por galactosa y glucosa. Tras su absorción intestinal, el metabolismo de la galactosa tiene lugar fundamentalmente en el hígado.

*. Que posee una elevada presión osmótica (relacionada con la concentración de sustancias en un fluido).

producción de cortisol y de otros corticoides. Su deficiencia funcional dará lugar a la escasa formación de cortisol y de otras hormonas, como la aldosterona. Los síntomas más importantes serán fatiga, debilidad muscular, disminución del apetito y pérdida de peso. Además, suelen presentar coloración oscura de la piel de la cara, el cuello y el dorso de las manos.

¿Cómo se diagnostica?

Se sospecha por los síntomas y se diagnostica mediante el análisis en sangre de los ácidos grasos de cadena muy larga alterados. La resonancia magnética nuclear cerebral indicará los datos característicos de alteración de la mielinización. El diagnóstico definitivo se realiza mediante el estudio genético (gen *ABCD1*).

El aceite de Lorenzo, una historia de cine

Lorenzo Odone era hijo único de padres inmigrantes italianos. Fue diagnosticado a los cinco años de adrenoleucodistrofia. Había nacido el 29 de mayo de 1978 en Washington. Hasta los cinco años su desarrollo neurológico había sido normal. De repente empezaron a notar que se caía cuando corría, se mostraba agresivo y había momentos en que no seguía con la mirada. El diagnóstico de adrenoleucodistrofia implicaba un pronóstico horroroso, pues moriría irremediablemente en unos dos o tres años. En muy poco tiempo, el niño quedó postrado en la cama sin poder ver ni hablar. Sus padres Augusto, economista, y Michaela, lingüista, no aceptaron la ausencia de tratamientos que la medicina oficial (tanto de su médico de cabecera como de los especialistas que consultaron) les ofrecía y trataron de encontrar algún remedio.

El futuro de Lorenzo era una pérdida progresiva de sus capacidades motoras y sensoriales por acúmulo de un tipo de grasas (ácidos

grasos de cadena muy larga) en el cerebro y otras estructuras del sistema nervioso central.

Los padres, como en otras enfermedades raras, se implicaron tanto en la curación de la enfermedad que lo hicieron de forma obsesiva y estudiaron todo lo publicado en bibliotecas médicas, en bases de datos sobre estudios con animales de experimentación y en bases de datos de investigación básica celular. Acabaron comprobando que había una línea de investigación que empleaba un aceite rico en ácido oleico que permitiría frenar la evolución de la enfermedad. Consiguieron convencer a un médico inglés, el doctor Hugo Moser, que había publicado sobre este tipo de aceite. Se trataba de un aceite con una proporción 4:1 de glicerol trioleato y glicerol trierucato, formas triglicéridas de los ácidos oleico y erúcido, respectivamente. Lo contagiaron de su entusiasmo y empezó a sintetizarlo en 1986.⁷¹ El niño lo tomó y eso ralentizó la evolución. El aceite lograba disminuir el nivel de ácidos grasos de cadena muy larga en la sangre y la madre pudo comunicarse con el niño con signos de complicidad como guiños o leves movimientos de los dedos. No falleció a los dos años del diagnóstico, sino el 30 de mayo 2008, al día siguiente de cumplir los treinta años de vida.⁷²



Los padres llegaron a crear el Proyecto Mielina, organización sin ánimo de lucro dirigida a investigar nuevos aspectos terapéuticos en patologías relacionadas con la pérdida de mielina, tales como la adrenoleucodistrofia y otras.*

Este argumento se llevó al cine en 1992 por George Miller (*Lorenzo's Oil* en su versión original, *El aceite de la vida* en la versión española). La actriz protagonista, Susan Sarandon, fue nominada para el Óscar y el Globo de Oro.

*. Ver: <<https://www.mylin.org>>.

14. La trimetilaminuria

El caso de Lucía y el olor corporal a pescado

Lucía tiene veintinueve años y consulta con nuestra unidad de metabolopatías después de haber realizado un periplo de visitas a especialistas de distintas disciplinas por mal olor corporal, como a pescado.

Desde pequeña lo notaba sobre todo cuando comía pescado frito, pero en los últimos tres años el mal olor corporal se ha acentuado. Tiene obsesión con la limpieza: se ducha tres veces al día y se cepilla los dientes cuatro veces al día, se cambia de ropa con frecuencia, usa compresas pequeñas y continuamente se lava las manos y se pone desodorante.

Había estudiado Derecho y llegó a trabajar en Londres en un despacho de abogados. Trabajaba en un área común con varias personas y era tal su obsesión con el mal olor que consultó con psiquiatras por ansiedad. Creía que los demás la miraban mal, que hablaban de ella a escondidas. Un especialista en digestivo le realizó una colonoscopia y una ginecóloga le realizó un examen vaginal para descartar una infección genital. Recibió tratamiento de descontaminación bacteriana intestinal y vaginal. Al final decidió cambiar de trabajo. Se vino

a España, donde se ha llegado a plantear trabajar en otra profesión para hacer turno de noche y así coincidir con menos personas.

En la vida diaria hacía cosas que a los demás ni se nos ocurre. No utilizaba el transporte público, evitaba las colas en los cines y procuraba no quedar con muchas personas a la vez.

Tras los consejos que le dimos, parece que su situación ha mejorado, pero su obsesión y preocupación no han desaparecido del todo.

¿Qué es la trimetilaminuria?

La trimetilaminuria o síndrome de olor a pescado es un error innato del metabolismo que se caracteriza por el olor a pescado que desprende el paciente por la excesiva secreción de trimetilamina (TMA) en la orina, el sudor, el aliento y las secreciones vaginales.⁸⁹

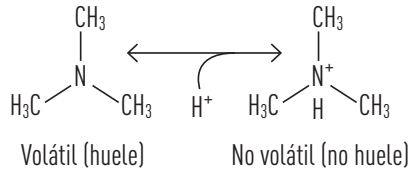
¿Cuál fue el primer caso de trimetilaminuria (TMAU) de la historia?

Se ha dicho que quizás El *Mahabhárata* o *Mahābhārata*, extenso texto épico-mitológico de la India escrito en el siglo III a. C., ya refleja la trimetilaminuria, pues afirma que había «una joven pescadora que creció para convertirse en una muchacha bella y justa, pero un olor a pescado siempre la envolvía».

También en *La tempestad* (en la segunda escena del segundo acto) de William Shakespeare el monstruoso Calibán «huele como a pescado; un tremendamente antiguo y oloroso pescado...».

El primer caso clínico de TMAU fue descrito en 1970 en la revista médica *Lancet*, en la que se hace referencia a una niña de seis años con el característico olor e infecciones pulmonares.

Figura 15.1. Fórmula química de la trimetilamina.



¿Por qué ese olor característico a pescado?

Algunos pescados contienen en su sangre óxido de TMA para compensar la salinidad (presión osmótica) del agua marina. La descomposición bacteriana del pescado convierte el óxido de TMA en la volátil TMA, causante del característico olor a pescado.

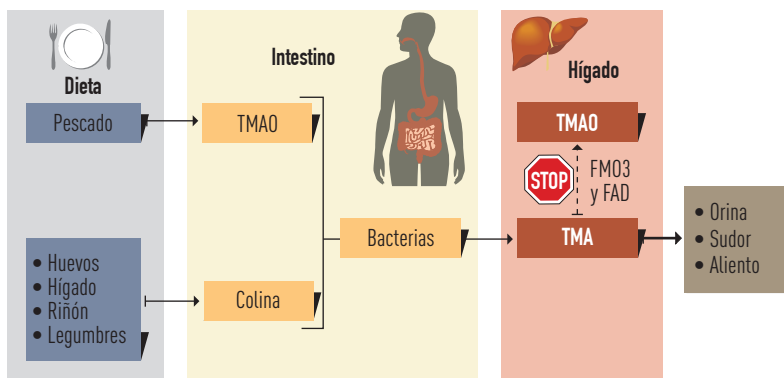
¿Qué ocurre en el ser humano? ¿Cuál es el origen de la TMA?

Los compuestos que pueden formar TMA en el ser humano son:

- Colina: presente en huevos, hígado, riñón, legumbres y coles.
- Óxido de TMA: presente en pescados, sobre todo en el pescado azul.

La acción bacteriana intestinal sobre la colina y el óxido de TMA liberan TMA, que en condiciones normales se oxida de nuevo en el hígado por medio de la enzima flavin monooxigenasa 3 (FMO3) y se elimina en forma de TMAO, que es inodoro (figura 15.2.). Esta enzima usa como cofactor necesario FAD, un derivado de la vitamina B2 (riboflavina).

Figura 15.2. Esquema de producción de la trimetilaminuria. (Abreviaturas: TMA: trimetilamina; TMAO: trimetilamina-N-óxido).



¿Por qué se produce la trimetilaminuria?

Por un defecto en la enzima FMO3, de modo que la TMA no se convierte en TMAO y se elimina como tal.

Esta enfermedad o afección es un error congénito del metabolismo (MIM #602079) que se debe a mutaciones en el gen *FMO3*, localizado en el brazo largo del cromosoma 1. Se han descrito al menos cuarenta mutaciones.⁹⁰ Su herencia es autosómica recesiva y la frecuencia es de 1:40.000 recién nacidos. Algunas mutaciones disminuyen la afinidad de la enzima por su cofactor FAD.

¿Es una condición benigna?

En realidad, hasta que el niño no consume pescado el mal olor no suele ser advertido por los padres. Normalmente no asocian ningún otro síntoma o anomalía física. Pero considerar la situación como benigna quizás no es siempre lo