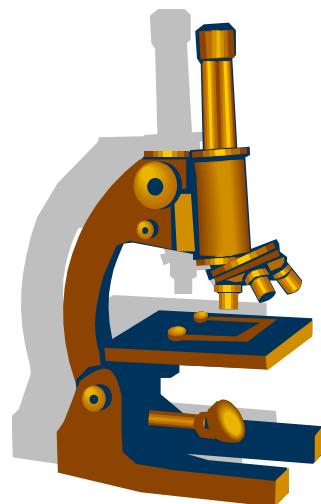


# AMINOACIDURIAS



Carmen M. Cabrera  
R1 Análisis Clínicos

# **GRUPO DE ENFERMEDADES CONGÉNITAS, CARACTERIZADAS POR LA ELIMINACIÓN POR ORINA DE GRANDES CANTIDADES DE AMINOÁCIDOS.**

## **ALTERACIONES MÁS FRECUENTES**

- **EN LOS SISTEMAS ENZIMÁTICOS**
- **EN LOS SISTEMAS DE TRANSPORTE,  
ESPECIALMENTE A NIVEL RENAL E  
INTESTINAL**

# CLASIFICACIÓN

## **A- DEFECTOS ENZIMATICOS**

- FENILCETONURIA Y VARIANTES**
- HOMOCISTINURIA**

## **B- SISTEMAS DE TRANSPORTE ALTERADOS**

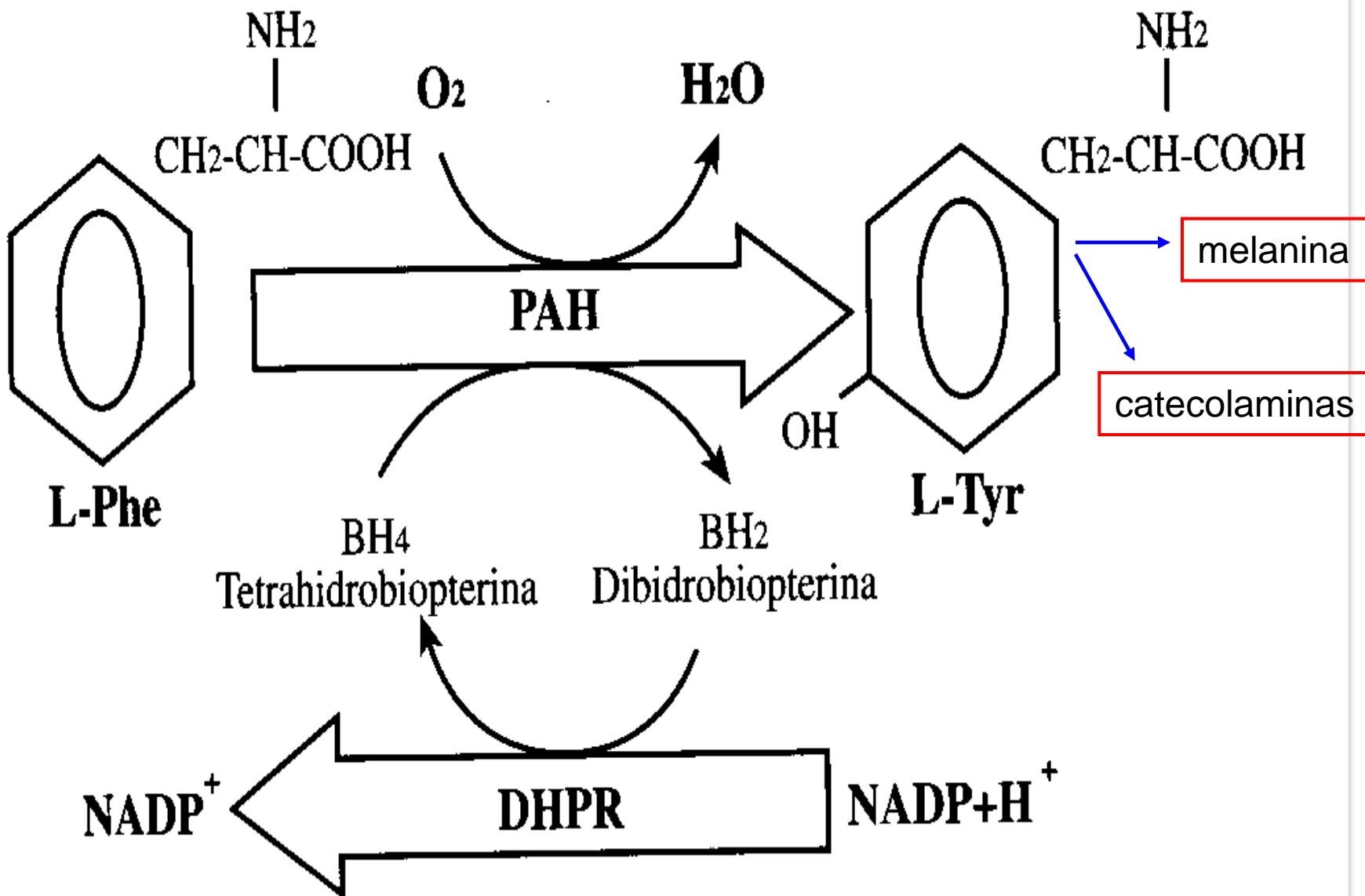
- CISTINURIA**
- HARTNUP**

## **C- ACIDEMIAS ORGANICAS**

- ALCAPTONURIA**
- DE CADENA RAMIFICADA**

# FENILCETONURIA

- Déficit de fenilalanina hidroxilasa.
- Incidencia: 1: 10.000-1:20.000.
- Herencia autosómica recesiva.
- Gen en el cromosoma 12q.
- Eliminación urinaria de:  
**ácido fenilpirúvico**



Proteína

## FENILCETONURIA

FENILALANINA

Transaminación

Ácido  
fenilpirúvico

Ácido  
fenolacético

TIROSINA

Fenilalanina  
hidroxilasa

Enfermedad por error  
congénito relacionado  
con el metabolismo de  
la fenilalanina.

## **CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DEL RECIEN NACIDO**

- IRRITABILIDAD, ATAQUES EPILÉPTICOS Y VÓMITOS.**
- MANIFESTACIONES EN LA PIEL: ECZEMA GENERALIZADO, DISMUNICIÓN DE LA PIGMENTACIÓN DE LA PIEL.**
- LOS BEBÉS GENERALMENTE TIENEN UN OLOR CARACTERÍSTICO A RATÓN DEBIDO A LA PRESENCIA DE ÁCIDO FENILACÉTICO EN ORINA Y SUDOR.**
- PRESENTAN MICROCEFALIA Y RETRASO EN EL DESARROLLO, CON DESCALCIFICACIÓN DE LOS HUESOS LARGOS.**
- DESMIELINIZACIÓN EN EL SNC.**

# CAUSAS DE LA DISFUNCIÓN CEREBRAL



## **A) DISMINUCIÓN DE NEUROTRANSMISORES: SEROTONINA, GABA, Y CATECOLAMINAS**

**-DISMINUCIÓN DE SEROTONINA EN CEREBRO PORQUE EL ÁC. FENILPIRÚVICO INHIBE A LA 5'-HIDROXITRIPTOFANO DESCARBOXILASA.**

**-LOS METABOLITOS SECUNDARIOS INHIBEN A LA GLUTÁMICO DESCARBOXILASA → DISMINUYENDO LA CONCENTRACIÓN DE **GABA**. Y A LA DOPA DESCARBOXILASA CAYENDO LOS NIVELES DE **DOPAMINA, NORADRENALINA, Y ADRENALINA**.**

**B) EL PROCESO DE MIELINIZACIÓN SE ALTERA POR MODIFICACIONES EN LA RELACIÓN DE ESFINGOLIPIDOS Y CEREBRÓSIDOS DE LA MIELINA.**

**Diagnóstico Precoz: “screening neonatal”.  
Se inició en España en 1968. Cobertura  
nacional 99 % de los r.n.**

- **Test del Cloruro Férrico** (1º que se utilizó).
- **Test de Guthrie**: inhibición competitiva del crecimiento bacteriano (Bacilo subtilis +  $\beta$ -tienilalanina).
- Determinación por fluorimetría en papel de filtro con sangre de talón (5º día de vida).
- Comprobación de los resultados anómalos por cuantificación de la Phe plasmática: cromatografía de intercambio iónico, HPLC, o espectrometría de masas en tandem.

## FORMAS DE EXPRESIÓN FENOTIPICA DE LA PKU CLÁSICA

- Déficit de fenilalalina-4 hidroxilasa :  
**Gen PAH, Locus 12q24.1**
- Existen diferentes formas de expresión:
  - Forma grave de PKU o clásica:  
**niveles de Phe en plasma > 30 mg/dl**
  - Forma moderada de PKU:  
**niveles de Phe plasmáticos 10-20 mg/dl**
  - Forma leve o Hiperfenilalalinemia **2.5-6 mg/dl**

Niveles de Phe en plasma dentro de la normalidad  
 $< 2.5 \text{ mg/dl}$

## VARIANTES RARAS DE PKU

### ■ Por defecto de la síntesis del cofactor BH4:

- Se han implicado tres genes diferentes, son enzimas que intervienen en la ruta de síntesis del cofactor BH4 a partir de GTP:
  - GTPCH, crom. 14q
  - PTPS, crom. 11q
  - SR, crom. 2p
- Incidencia muy baja 1/1.000.000. Autosómica recesiva. Se han descrito tanto formas leves como severas. Fenotipo idéntico que la PKU.

### ■ Por defecto en la regeneración de la Tetra-hidrobioptерина (BH4):

- Dos genes implicados: DHPR (Dihidropterina reductasa), crom. 4p; PCD, crom. 10q; 1/1.000.000 casos. Idéntico fenotipo.

## TRATAMIENTO

◆ **Dietético: Reducción del aporte de alimentos que contienen fenilalanina.**

\***Fórmula proteica exenta de fenilalanina.**

\***Se puede mantener Lactancia materna.**

\***Dieta a base de proteínas vegetales  
(ni frutos secos ni soja).**

\***Suplementos de tirosina.**

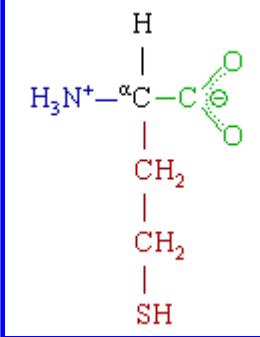
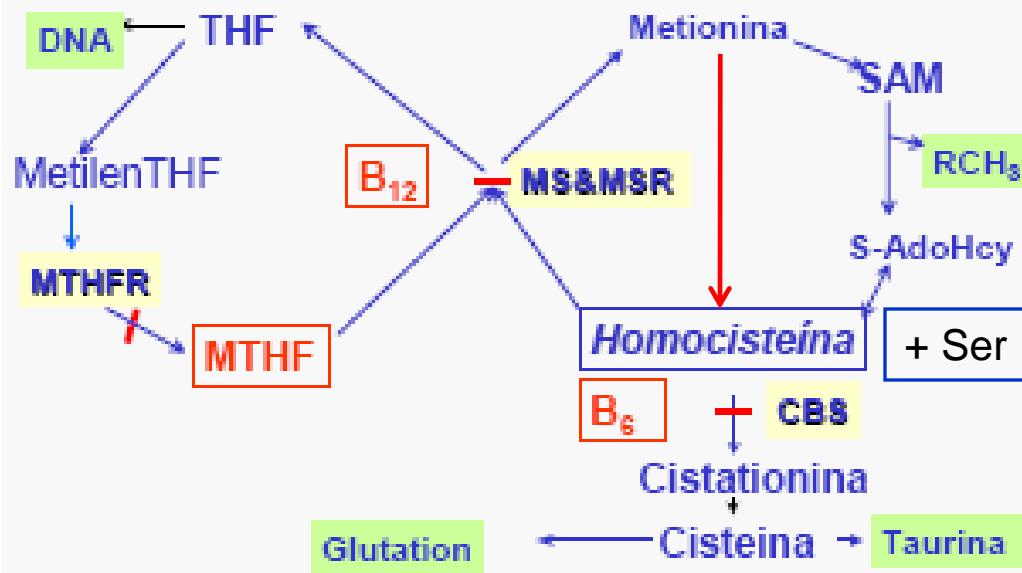
\***Mantener concentración de fenilalanina plasmática < 10mg/dl.**

◆ **SE PUEDE SUSPENDER LA DIETA A PARTIR DE LOS 10 AÑOS,  
tomando suplementos de Tyr.**

◆ **En los casos con deficiencia del cofactor BH4, además de la dieta se les suministra BH4 exógena (KUVAN, 1º medicamento para la PKU aprobado por la FDA en diciembre de 2007).**

# HOMOCISTINURIA/HOMOCISTEINEMIA

## Metabolismo de la homocisteína



Homocisteína

HCys + HCys

oxidación

HCys-S-S-HCys

Homocistina

## •Homocistinura clásica o 1ª:

- Enfermedad Autosómica recesiva; 1/200.000.
- Gen CBS (Cistationina-Sintasa); Locus 21q22.3
- **Aumento de Homocisteina provoca una conversión en Homocistina y Metionina en plasma.** La Homocistina es poco soluble y se excreta en orina en grandes cantidades → Homocistinuria

Aumento de **Homocistina en suero de hasta 250mg/día** (Normal, indicios o indetectable). Aumento de **Metionina en suero de hasta 2.000 mg/día** (Normal < 30 mg/día).

• **Manifestaciones clínicas:** se presentan a partir de los 2 años de edad. Los niños presentan características del Síndrome de Marfan, osteoporosis, retraso mental, retraso en el desarrollo, y tromboembolismo.

**Diagnóstico precoz de la enfermedad:** perfil de AAs en sangre impregnada en papel (aminograma), **detección de aumento de Met.**

**Tratamiento:** instaurar antes de que se produzcan daños cerebrales irreversibles. Digerido de proteínas sin Met, suplemento de vit. B6, vit B9, vit. B12 y de betaina.

## Homocistinuria/homocistinemia 2<sup>a</sup>:

La hiperhomocisteinemia es un factor de riesgo independiente para la aterogénesis y la trombofilia y se asocia a una mayor propensión a padecer accidentes cerebrovasculares y TVP.

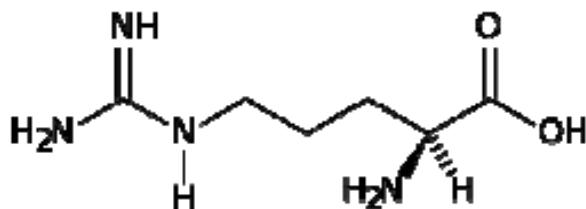
**> 10  $\mu$ mol/L de homocisteina relación lineal con riesgo aterogénico.**

### Factores y causas de hiperhomocisteinemia

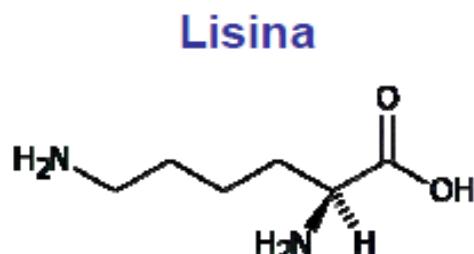
- Incremento de la edad
- Sexo masculino
- Tabaquismo y consumo excesivo de alcohol y café
- Menopausia
- Medicamentos (metformina; metotrexato; ciclosporina, etc)
- Trastornos nutricionales (déficit de vitaminas B9, B12, y B6)
- Enfermedades adquiridas: Hipotiroidismo; Insuficiencia renal; Tumores (mama, ovario; LLA, etc)

# CISTINURIA

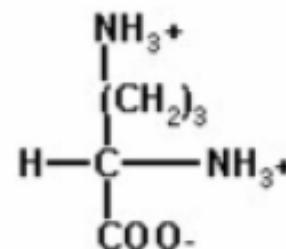
- Descrita a principios del s. XIX e incluida entre los primeros errores congénitos del metabolismo conocidos.
- Enfermedad AR con incidencia en neonatos 1/7000.
- Defecto en el transporte de cistina y de los aa dibásicos ( $aa^+$ ) que afecta a su reabsorción en túbulo renal y tracto gastrointestinal.



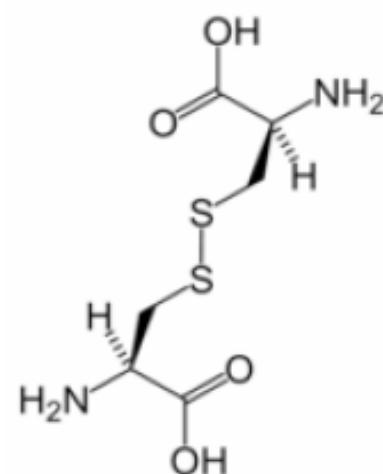
Arginina



Lisina



Ornitina

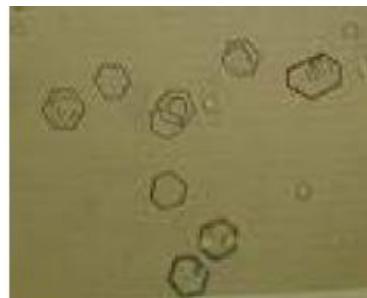


Cistina

## PRESENTACIÓN CLINICA

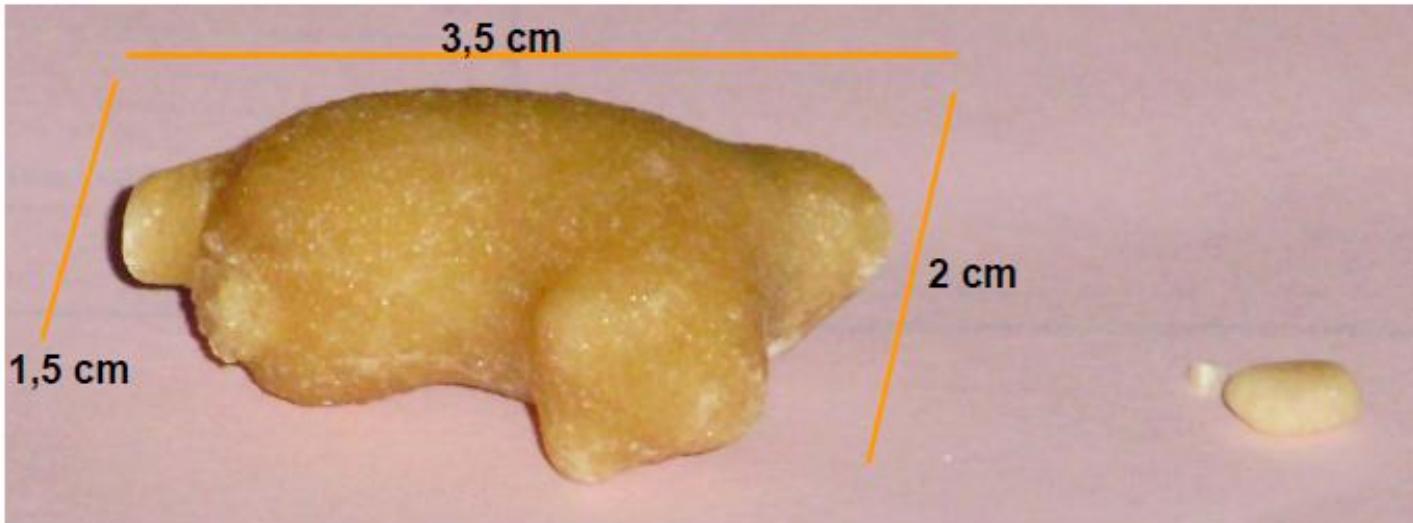
- **Única manifestación clínica conocida es la litiasis renal de cistina.** Debuta en los primeros años de vida, adolescencia o adultos.
- **Autosómica recesiva, afecta a ambos sexos por igual.** Pero los varones presentan una mayor morbilidad, con una mayor tasa de obstrucción por cálculos. **Litiasis más precoz en los Homozigotos-I.**
- Niveles de Cistina en orina **de 20-30 veces superiores** a los normales; dada la alta insolubilidad de la misma **a pH ácido** precipita formando cálculos.
- Cálculos radio-opacos con tamaño y morfología variables.

→ **Cristales característicos hexagonales y planos en sedimento urinario.**



- **Debut de la enfermedad**: hematuria mico o macroscópica; cólico nefrítico; dolor lumbar; infección urinaria (piuria); y obstrucción de las vías urinarias.
- La enfermedad progresó hacia un fallo renal con necesidad de hemodiálisis.
- Niveles de Lys, Arg, y Ornitina aumentados en orina después de los 6 meses de vida; **aunque sin sintomatología relacionada**.
- **No se ha descrito patología digestiva**, se cree que a nivel del enterocito existen otros sistemas de transporte de AAs que suplen la función del transportador alterado a nivel renal.

## CALCULO DE CISTINA DE UN PACIENTE CON 5 AÑOS DE EDAD

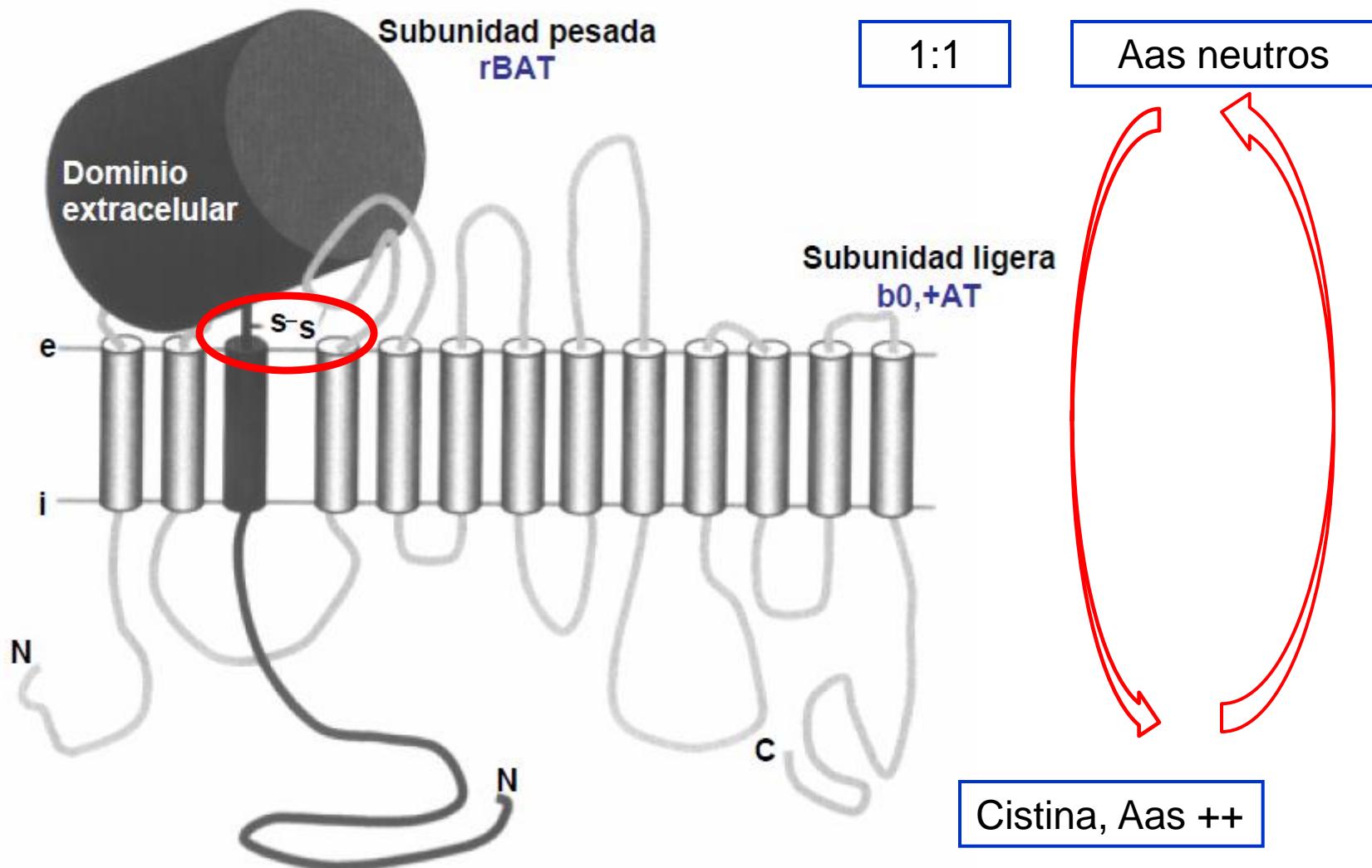


CALCULO CORALIFORME DE COLOR AMARILLO CÉREO DE  
CONSISTENCIA COMPACTA

# Transportador $b^{0,+}$

- Se expresa en el borde en cepillo de las células epiteliales del túbulo contorneado proximal y también de las células intestinales.
- Pertenece a la familia **HAT**: Heteromeric Aminoacid Transporters.
- Formado por dos subunidades:
  - $b^{0,+}AT$  (Ligera): Responsable del transporte. Proteína integral de membrana, no glicosilada, 12 dominios transmembrana.
  - rBAT (Pesada): Facilita el tráfico del HAT a la membrana plasmática. Glicoproteína tipo II, un dominio transmembrana.

## TRANSPORTADOR b0,+



# Clasificación

- **Tipo I:** Forma recesiva completa, con los padres y familiares (“heterozigotos recesivos completos”) con aminoaciduria dentro normalidad (<420mmol/24h)
- **Tipo no I:** forma recesiva “incompleta” (co-dominantes), con padres y familiares con alguno de los aa implicados con excreción por encima del límite superior del rango (>420 mmol/ 24 h).

# GENES IMPLICADOS

- **SLC 3A1**: codifica cadena pesada rBAT. Responsable exclusivamente de la Tipo I.
- **SLC 7A9**: codifica cadena ligera b<sup>0,+AT</sup>. Responsable de la Tipo no I pero también de la Tipo I, en menor medida.

## PROFILAXIS:

- ▶ **Abundante hidratación (4 Litros /día):** mantener concentración urinaria de Cis < 1mM.
- ▶ **Alcalinización de la orina:** con citrato de potásico (60-80 mEq/día) y/o dieta rica en zumos cítricos. Para mantener un pH <8 para evitar que precipiten fosfatos.
- ▶ **Fármacos derivados del tiol:**  
**D-penicilamina,  $\alpha$ -mercaptopropionilglicina (MPG),**  
**captopril (IECA):** rompen puentes disulfuro por reducción dando compuestos más solubles.  
**N-acetil-cisteína:** compite con la Cistina a nivel tubular.
- ▶ Alto riesgo de litogénesis recidivantes si no se cumple.
- ▶ Dieta baja en Met (preursora de Cys y Cistina) no ha demostrado eficacia.

# ENFERMEDAD DE HARTNUP

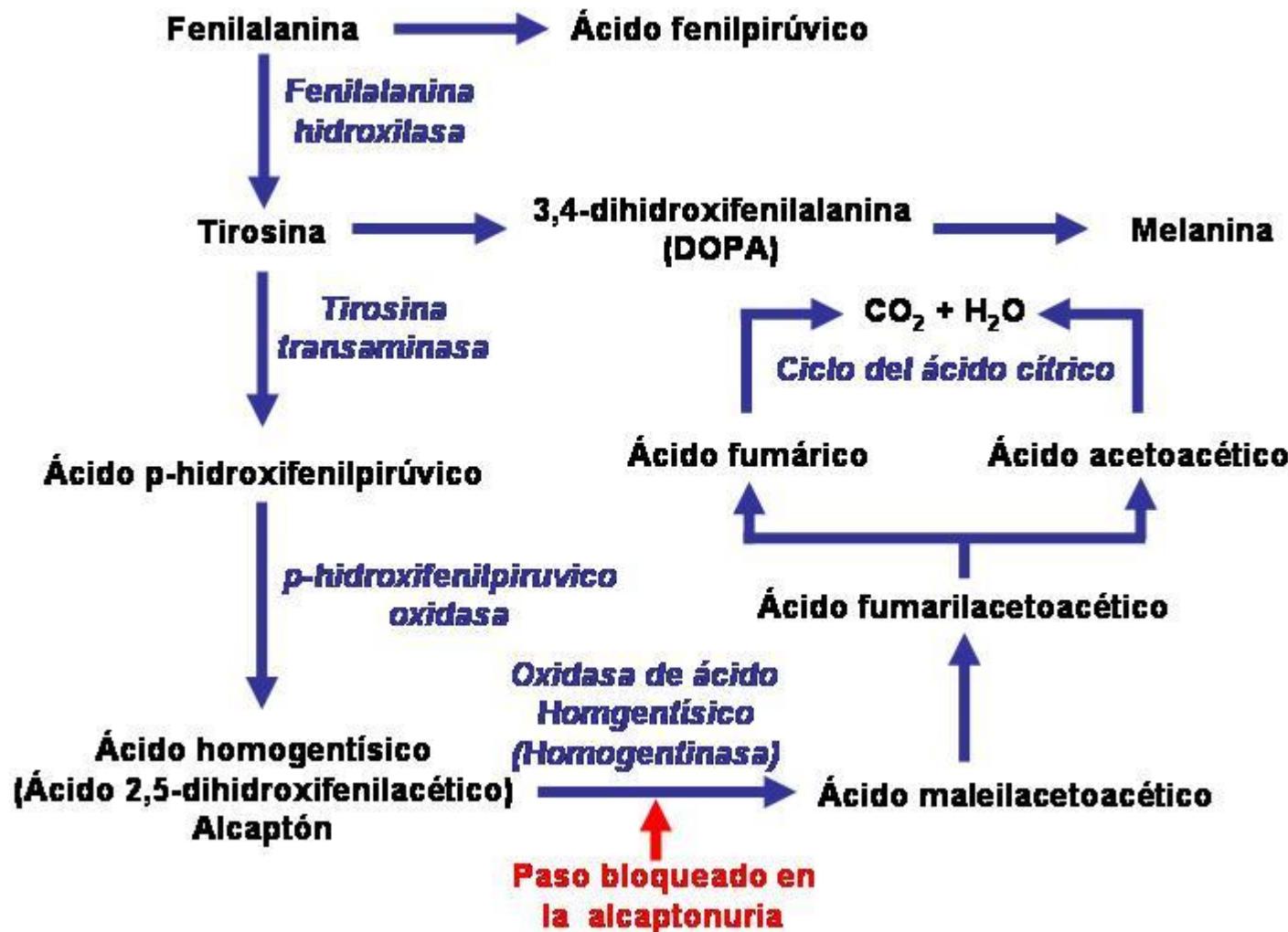
## ■ Autosómica Recessiva, 1/24.000.

Locus 5p15; **transportador de AAs neutros B<sup>0</sup>AT1** codificado por el gen **SCL 6A19**, expresado en el túbulo contorneado proximal.

Transportador Na<sup>+</sup> dependiente.

- Como resultado del defecto del transportador hay un **aumento de 5-10 veces los límites normales de Aas en orina: Ala, Tre, Val, Leu, Phe, Tyr, Trp, e Hys**. Solamente el aumento de Trp presenta síntomas asociados.
- **Cuadro clínico:** el síntoma principal es la fotosensibilidad, dermatitis con erupción escamosa roja (similar a la pelagra), y en muy pocos casos se ha descrito retraso mental, y ataxia cerebelosa. Coloración de la orina.
- **Tratamiento:** suplemento vitamínicos de Vit B3 (nicotinamida) por vía oral, en dosis de 40 a 200 mg/día (para evitar los síntomas de la pelagra), y una dieta rica en proteínas que compense la escasa absorción de AAs. Evitar la foto-exposición. La mayoría de pacientes lleve una vida normal.

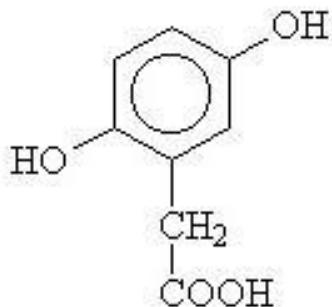
# ALCAPTONURIA



- ◆ **Autosómica recesiva, 1/250.000.** Aumento de los niveles plasmático de Ac. Homogentísico, que se excreta en grandes cantidades en orina.
- ◆ **Signos clínicos:** coloración oscura de la orina, por la oxidación del Ac. Homogentísico y formación de un pigmento oscuro. A partir de los 40-50 años de edad debido a la **acumulación del pigmento oscuro derivado del Ac. H. en los tejidos conjuntivos (ocronosis) y en el cartílago aparecen los síntomas de una artritis reumatoide u osteoartritis.** No tiene tratamiento. Suplementos de vit C mejoran la artritis.



Manchas oscuras en la esclerótica (Ocronosis)

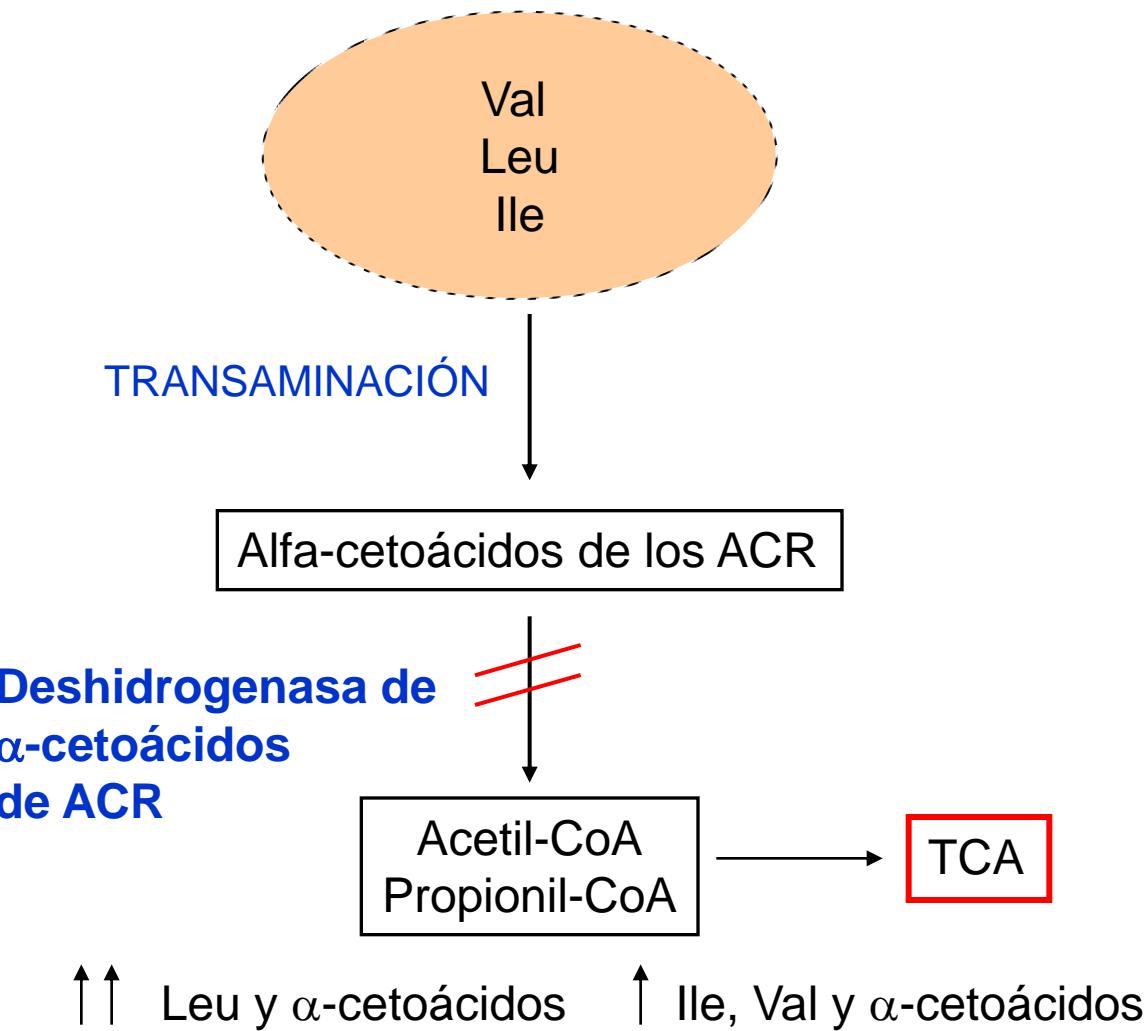


Ácido homogentísico



Manchas de color azulado en las orejas (Ocronosis)

## ENFERMEDAD DE LA ORINA CON OLOR A JARABE DE ARCE (EOOJA) O LEUCINOSIS



- ➔ **Enfermedad A. recesiva, incidencia 1:216.000.** Deficiencia de la descarboxilasa de cetoácidos de cadena ramificada. **Produce acidosis metabólica y cetoacidosis**, la hipoglucemias es habitual.
- ➔ **Locus 19q13.1-13.2:** codifica un complejo multienzimático de 4 enzimas en la membrana mitocondrial interna.
- ➔ **Diagnóstico:** aminograma en papel, prueba del talón.
- ➔ **Forma clásica (la más severa):** signos de encefalopatía a los 4-5 días de vida progresando a coma y muerte temprana sin tratamiento.
- ➔ **Forma intermedia:** episodios de descompensación metabólica.
- ➔ **Tratamiento:** **dieta baja en Leu, Ile y Val.** En un pequeño grupo de pacientes la Vit. B1 mejora los síntomas.