

TRASTORNOS CONGENITOS DEL METABOLISMO

DR. GUILLERMO SOBERÓN

EN 1908 GARROD¹ agrupó con el nombre de "errores metabólicos producidos desde el nacimiento" (inborn errors of metabolism), el albinismo, la alcaptonuria, la cistinuria y la pentosuria. A partir de entonces se han descrito otros padecimientos en los cuales se ha demostrado de manera indudable que existe un factor genético en su etiología.

Esta serie de enfermedades se conoce con el nombre genérico de Trastornos Congénitos del Metabolismo y son de gran interés pues aunque aparecen en forma esporádica, el mecanismo que los origina ha hecho posible en algunos casos entender el proceso metabólico normal. Por otra parte su carácter familiar ha permitido establecer sus relaciones con las leyes de la herencia y por tanto el estudio de enfermos y de sujetos aparentemente sanos es decir, sin manifestaciones patológicas pero portadores de la alteración que da origen al cuadro clínico.

Las entidades estructurales por las que se transmiten características biológicas de una generación a la siguiente son partículas llamadas genes que se encuentran alineadas a lo largo del cromosoma y que están constituidas por desoxiribonucleoproteínas. Debido a esta composición química el gene tiene la propiedad de autoduplicación, es decir, es capaz de producir una unidad completamente idéntica. Una segunda propiedad del gene es la mutación o sea un cambio estructural que puede ser causado

de muy diversa manera pero que se reproduce cuando el gene se multiplica².

La manera en que el gene trasporta propiedades biológicas a través de la herencia se ha establecido por medio de la experimentación en pigmentos de flores,³ en *Neurospora*⁴ y en varios micro-organismos.⁵⁻⁷ Los resultados se pueden condensar expresando que la función de un gene dado es controlar una reacción bioquímica específica, lo cual implica que así como los individuos difieren en sus características físicas hereditarias también varían de la misma manera en su constitución bioquímica. La sospecha de que el gene controla el proceso bioquímico a través de su acción sobre la enzima que regula el mismo y más bien sobre la síntesis de la enzima dió origen a la hipótesis conocida con el nombre de un gene-una enzima⁴. Para comprender la base de esta teoría es necesario recordar que la desoxiribonucleoproteína tiene una disposición espacial en forma de helicoides y la estructura así formada sirve de molde para que los aminoácidos se acomoden en el mismo de acuerdo con su arreglo espacial y con la afinidad de sus grupos funcionales con los grupos del molde helicoidal. La estructura de la proteína sintetizada por la unión de los aminoácidos acomodados en el gene es así determinada por las moléculas de aminoácidos involucradas y por la secuencia de las mismas. La teoría un gene-una enzima establece pues que la enzima sintetizada corresponde en forma precisa y específica a la presencia de un gene que le da origen y que ha sido transmitido de generación en generación.⁸

Este concepto de un gene-una enzima debe extenderse a todas las moléculas proteicas ya que son sintetizadas por el mismo mecanismo; no obstante que no se les haya encontrado propiedades catalíticas pueden llenar funciones importantes en el organismo y su anormalidad da origen a procesos patológicos, tal es el caso del fibrinógeno y de la hemoglobina.

Knox⁸ propone llamar epigenes a las proteínas sintetizadas por el gene sean o no enzimas. Se comprende que los epigenes tienen una configuración especial determinada por el gene, la que es además adecuada para combinarse de manera específica con las estructuras sobre las que van a ejercer su función (substratos en el caso de enzimas) y que pueden considerarse en general como su sitio de acción.

Ahora bien, si un gene se encuentra alterado el epigene a que da origen tiene una estructura anormal pues el molde sobre el cual se sintetiza está modificado. En estas circunstancias la configuración del epigene no es propicia para combinarse en el sitio de acción y la función normal no tendrá lugar lo que puede ocasionar un trastorno del metabolismo intermediario. Esto último no sucede necesariamente ya que los genes contro-

lan los procesos en forma de pares alelicos y en un sujeto heterocigote los epigenes generados por un gene normal pueden ser suficientes para desarrollar la función correspondiente a pesar de la presencia de un gene patológico que produce moléculas anormales. En cambio en un individuo homocigote los dos genes son patológicos y todas las moléculas originadas en el par alelico son forzosamente anormales lo que se traduce por alteraciones metabólicas que se manifiestan en forma de enfermedad. El hecho de que estas enfermedades se deban a la presencia de moléculas anormalmente constituidas hizo a Pauling⁹ llamarles enfermedades moleculares.

La presencia de hemoglobinas anormales produce la anemia de células falciformes. La hemoglobina es anormal en su porción proteica, el grupo heme no tiene ninguna alteración, este tipo de hemoglobina tiene diferentes cargas eléctricas que la normal y por ende punto-iso-eléctrico distinto, lo mismo que sus propiedades migratorias en el campo eléctrico; además en su forma reducida su solubilidad está disminuída. Un enfermo con el cuadro clínico completo es homocigote, es decir los dos genes responsables de la síntesis de la hemoglobina son de tipo anormal, en cambio un individuo con el estigma de la enfermedad es de tipo heterocigote, un gene es normal y otro es patológico. Estos sujetos por tener una mezcla de hemoglobinas normal y anormal no tienen manifestaciones clínicas pues la función del transporte de oxígeno se efectúa satisfactoriamente, sin embargo, es posible poner en evidencia la hemoglobina anormal sometiendo los eritrocitos a una baja tensión de oxígeno.⁹ La esferocitosis hereditaria,¹⁰ las porfirias² y la metemoglobinemia¹² son otros ejemplos de padecimientos hematológicos de origen congénito.

Las enzimas son epigenes frecuentemente alterados en trastornos congénitos del metabolismo.

La fenilalanina y la tirosina siguen una vía metabólica en la que se han descrito 3 bloqueos diferentes. El primero es precisamente en la conversión de fenilalanina a tirosina¹¹ lo que da origen a la enfermedad conocida como fenilcetonuria o "imbecilias fenilpirúvica" que es un tipo especial de oligofrenia; estos enfermos excretan cantidades elevadas de fenilalanina y de sus derivados los ácidos fenilpirúvico, feniláctico y fenilacético. La segunda reacción bloqueada es la transformación del ácido p hidroxifenilpirúvico en 2.5 di hidroxifenilpirúvico, este trastorno se conoce con el nombre de tirosinosis; se ha reportado solamente un caso cuya autenticidad se ha objetado.¹² El tercer bloqueo produce la alcaptonuria,² padecimiento en el cual la orina del enfermo expuesta al aire adquiere un color negro por la oxidación del ácido homogentísico; este compuesto no

es transformado en ácido fumarilacetoacético como normalmente sucede y se elimina por vía renal.

El síndrome adrenogenital ha sido identificado recientemente como un trastorno congénito del metabolismo^{13, 14, 15}. Se han señalado dos bloques para la síntesis normal del compuesto F, en consecuencia algunos metabolitos intermediarios se acumulan y se transforman en esteroides que producen el cuadro característico de virilización y anabolismo nitrogenado. Es por demás interesante hacer notar que en este caso el fenotipo es el resultado de un producto colateral del defecto genético y no del defecto mismo.

En el metabolismo de los hidratos de carbono encontramos dos principales tipos de trastornos congénitos. Uno está caracterizado por el depósito aumentado de glucógeno principalmente en hígado y riñón, es la enfermedad de Von Gierke, que se debe a la ausencia o poca actividad de la enzima glucosa 6 fosfatasa, que convierte la glucosa 6 fosfato en glucosa y ácido fosfórico.¹⁶ Se han descrito algunas variantes a este padecimiento en los que se ha mencionado la alteración de otras enzimas que participan en la síntesis y degradación del glucógeno.¹⁷ El segundo tipo de anomalía congénita lo constituye la galactosemia, cuya característica fundamental o sea la acumulación de la galactosa se debe no a defecto de la enzima que cataliza la conversión de galactosa 1 fosfato a glucosa 1 fosfato o sea la piranosido 4 epimerasa si no a la ausencia de la coenzima de este proceso el uridil difosfato glucosa. Este compuesto no es sintetizado por defecto de la enzima responsable que es la uridil transferasa.¹⁸

La ictericia familiar no hemolítica con Kernicteros es un padecimiento caracterizado por incapacidad de eliminación de bilirrubina debido a que la forma indirecta no puede ser convertida en directa.¹⁹ Se ha aclarado recientemente que este trastorno es por alteración de la enzima glucuronil transferasa²⁰ que forma el glucuronidato de bilirrubina (bilirrubina directa) a partir de la bilirrubina indirecta.

La deficiencia de reabsorción tubular en el riñón es causa de otro grupo de enfermedades congénitas; varias de ellas se manifiestan por amino-áciduria, entre ellas la cistinuria²¹ y la cistinosis,²² otras sugieren un diferente defecto de reabsorción como la xantinuria²³ un tipo especial de diabetes insípida que no cede a la administración de pitressin²⁴ y el raquitismo resistente a la vitamina D.²⁵

Hay otras enfermedades hereditarias caracterizadas por ausencia de proteínas o factores normalmente presentes en el plasma: la degeneración hepatolenticular de Wilson en la que no existe la ceruloplasmina, globu-

lina que funciona en el transporte del cobre²⁶ la hemofilia y otras discrasias sanguíneas en las que se carece de factores necesarios para la coagulación de la sangre²⁷ la afibrinogemia y la agamaglobulinemia²⁹ cuyos nombres indican el trastorno primordial.

El depósito anormal de algunas sustancias de la familia de los lípidos que se presenta con carácter familiar también debe considerarse como debido a la existencia de epigenes provenientes de genes anormales,³⁰ es el caso de la enfermedad de Gaucher, la de Nieman Pick y de la de Hurler (gargolismo).

Se han descrito también otros trastornos en individuos de la misma familia en los cuales no se ha precisado la naturaleza de la alteración metabólica: el cretinismo congénito con bocio,³¹ la hipoglicemia en la que se excluyeron las causas conocidas de la misma y aparentemente se debe a ausencia de las células α de los islotes de Langerhans.³²

Los genes anormales se producen como consecuencia de la propiedad de mutación de los mismos y aunque hay numerosos agentes que pueden dar origen a este fenómeno debe considerarse a la mutación como una consecuencia de la evolución. No obstante, ya se ha demostrado que existe un riesgo grande en la exposición a sustancias radioactivas que se usan cada vez más con fines militares y pacíficos. El uso creciente de sustancias químicas en medicina y en la industria también es un peligro potencial. Se puede inferir que el progreso y el mejoramiento en las condiciones de vida son factores que aumentan las posibilidades de mutación ya que una existencia prolongada hace que sean mayores las posibilidades de exposición a agentes mutogénicos y además los sujetos portadores de genes enfermos al alimentar su sobrevivencia tendrán mayor oportunidad de transmitirlos a través de la herencia.

La importancia de los padecimientos motivo de la presente revisión no estriba tan solo en el conocimiento de sus manifestaciones clínicas que permiten hacer un diagnóstico correcto si no que al conocer su mecanismo de producción se puede aspirar a llegar a tener a nuestro alcance métodos que nos permitan la identificación de epigenes anormales y por ende el conocimiento de los heterocigotes portadores de genes patológicos así como también el poder instituir el tratamiento indicado.

Un régimen dietético adecuado se ha usado para tratar la fenilcetonuria y la galactosemia. Durante episodios agudos y por períodos cortos se ha administrado familias de compuestos de los epigenes anormales cuando hay manifestaciones graves debidas a hemofilia, afibrinogemia, agamaglobulinemia y otras.

Cuando el epigene apropiado a cada caso se pueda aislar y purificar

para ser administrado a enfermos en donde es anormal se habrá logrado una medicación substitutiva al parecer tan eficaz como lo ha sido la administración de insulina en pacientes que carecen de esta hormona.

REFERENCIAS

1. *Garrod, A. E.* Lancet. 2:1, 73, 142, 214, 1908.
2. Combined Staff Clinics. The American Journal of Medicine. 8:90, 1950.
3. *Lawrences, J. C. y Price, J. R.* Biol. Rev. 15:35, 1940.
4. *Beadle, G. W. y Tatum, E. L.* Proc. Nat. Sci. 27:499, 1941.
4. *Bonner, D. M.* Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology. 16:143, 1951.
6. *Horowitz, N. H. y Leupold, V.* Harbor Symposia on Quantitative Biology. 16:65, 1951.
7. *Ledarberg, J., Lederberg, E., Zinder, N. D. y Lively, E. R.* Symposia on Quantitative Biology. 16:413, 1951.
8. *Knox, E.* Bull. of Tufts New England Medical Center. 2:1, 1956.
9. *Pauling, L.* Harvey Lectures. 49:216, 1954.
10. *Pranker, Altman, Lawrence, J.* Clin. Invest. 34:1268, 1955.
11. *Jervis, G. A.* Proc. Soc. Exp. Biol. and Med. 82:514, 1953.
12. *Aaron Bunsen, Lerner.* Advances in Enzymology. 14:73, 1953.
13. *Bongiovanni, A. M. y Eberlein, W. R.* Pediatrics. 16:628, 1956.
14. *Jailer, W. S., Wiele, R. V. y Lieberman, S. J.* Clin. Invest. 34:1639, 1955.
15. *Grumbach, M. M. y Wilkins, L.* Pediatrics. 17:418, 1956.
16. *Gori, C. T.* En Carbohydrate Metabolism Johns Hopkins Univ. Press. 1952.
17. *Illingworth, B. y Gori, C. T.* J. Biol. Chem. 199:653, 1952.
18. *Isselbacher, J. K., Anderson, E. P., Kurahashi, K. y Kalkar, H. M.*
19. *Crigler, J. F. y Najjar, U. A.* Pediatrics. 10:169, 1952.
20. *Carbone-Grodsky.* Proc. Soc. Exp. Biol. and Med. 94:461, 1957.
21. *Dent, C. E. y Rose, G. A.* Quant. J. Med. N. S. 20:201, 1951.
22. *King, F. P. y Lochridge, E. P.* Am. J. Child. 82:446, 1951.
23. *Dent, C. E. y Phipot, G. R.* Lancet. I, 182, 1954.
24. *Kao, M. Y. y Steiner, M. M.* Pediatrics. 12:400, 1953.
25. *Frenck Silvestre.* Comunicación personal.
26. *Cartwright, G. F., Hodges, R. E., Gobler, C. J. y Mahomey, J. P. Daumk. Wintrobe, M. M. y Bean, W. B. J.* Clin. Invest. 33:1487, 1954.
27. *Brinkhous, K. M., Langdell, R. O., Penick, G. D., Graham, J. B. y Wagner, R. H. J.* Am. Med. Assn. 154:481, 1954.
28. *Frick, P. G. y McQuarrie, I.* Pediatrics. 13:44, 1954.
29. *Broton, O. C.* Pediatrics. 9:722, 1952.
30. *Gall, E. A. y Landing, B. A.* Am. J. Clin. Path. 26:1398, 1952.
31. *McGirr, E. M. y Hutchinson, J. H.* Lancet. 1:1117, 1953.
32. *McQuarrie, I.* Carbohydrate Metabolism, J. Hopkins Univ. Press. 1952, p. 76.