

III. PERTURBACIONES DEL METABOLISMO ENDOCRINO

SINDROME ADRENOGENITAL

DR. ROBERTO LLAMAS

SE CONSIDERA al síndrome adrenogenital, por hiperplasia congénita de la corteza suprarrenal, como padecimiento de origen genético, porque su etiopatogenia se explica por la existencia de deficiencias enzimáticas, que hacen que dicha corteza sea incapaz de sintetizar hidrocortisona, el más importante esteroide del tipo de los glucocorticoides, que representa el punto final de un largo proceso de biosíntesis hormonal.

Para comprender las características bioquímicas y clínicas de esta anomalía, es necesario recordar este proceso en sus aspectos fundamentales: Zaffaroni, Hechter y Pincus,¹ han demostrado que cuando se perfunden suprarrenales de buey con hormona adrenocorticotrófica, se produce hidrocortisona y corticosterona a partir del colesterol y del acetato C¹⁴. Esta investigación demuestra, por lo tanto, que las materias primas para la biosíntesis de la hidrocortisona son el colesterol y el acetato. Los trabajos de Hechter y Col.² señalan que el acetato no requiere transformarse previamente en colesterol para llegar a hidrocortisona, es decir, que ambas sustancias intervienen en la esteroidogénesis en forma independiente. Por otra parte, el acetato es, a su vez, fuente importante de colesterol en el organismo.



Stone y Hechter,³ mediante perfusión de suprarrenales de buey con colesterol, progesterona y acetato C¹⁴, en presencia o en ausencia de corticotrofina, encuen-

tran que la hormona adrenocorticotrófica aumenta la incorporación de C^{14} en las hormonas corticales, solamente cuando el sustrato es el colesterol y carece de influencia sobre el acetato y sobre la progesterona. Esto quiere decir que la biosíntesis de esteroides es estimulada por la corticotrofina, y hace que el colesterol se transforme en progesterona, pero que el acetato experimenta igual transformación sin hormona adrenocorticotrófica, o sea que la corteza suprarrenal es capaz de sintetizar cantidades adicionales de hidrocortisona sin la intervención de la hipófisis.

Por otra parte, la hormona adrenocorticotrófica no estimula los pasos sucesivos en este proceso de biosíntesis, a partir de la progesterona.

El efecto fundamental de la hormona adrenocorticotrófica es la transformación del colesterol en $\Delta 5$ pregnenolona, al suprimir la cadena lateral hidrocarbonada que parte del C_{20} de aquél y permitir la aparición de un grupo cetónico en este mismo sitio. Es decir, un compuesto de 27 átomos de carbono, como el colesterol, se transforma en otro de 21 como la pregnenolona.

Colesterol ————— 20 beta OH Colesterol? —————
 ————— 20.22 dihidroxicolesterol ————— 5 Pregnenolona.

La transformación del radical oxhidrilo del carbono 3 de la pregnenolona en grupo cetona y el desplazamiento de la doble ligadura entre 5 y 6 a la posición 4-5 de la misma, hace que esta sustancia se transforme en progesterona. El paso posterior es la formación de 17-hidroxi-progesterona, es decir, la introducción de un grupo hidroxilo en el carbono 17. Lombardo y Col.⁴ han demostrado que las glándulas suprarrenales efectúan la alfa hidroxilación en 17. Un hallazgo importante señalado por Bongiovanni y Eberlein⁵ y por Bongiovanni y Clayton⁶ es el de que pacientes con síndrome adrenogenital eliminan frecuentemente cantidades elevadas de pregnantriol por la orina. Esta sustancia deriva de la 17-hidroxiprogestero, lo que quiere decir que en el padecimiento que nos ocupa se descubre, desde luego, un bloqueo metabólico consistente en la incapacidad del organismo para transformar la 17, hidroxiprogestero, la cual se acumula y se elimina en forma de pregnantriol. Normalmente la 17-hidroxiprogestero se transforma en el llamado compuesto S, mediante la introducción de un radical oxhidrilo en el carbono 21, el cual pasa de $-C_3$ a CH^2-OH .

Esta modificación estructural es efectuada por la 21 hidroxilasa. Jailer⁷ señala que la incapacidad del organismo para transformar la 17-alfa hidroxiprogestero a compuesto S y después a hidrocortisona, es el defecto metabólico fundamental, que explica el aumento en la excreción de pregnantriol existente en el síndrome adrenogenital y que, además, ha sido observado experimentalmente cuando se administra 17-alfa-hidroxiprogestero a pacientes con esta enfermedad o a sujetos normales. Childs⁸ señala, además, que en los padres de pacientes

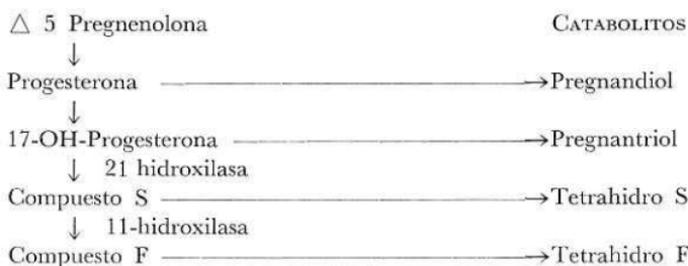
con síndrome adrenogenital, la administración de 60 a 80 U. de hormona adrenocorticotrófica, estimula la formación de cantidades mayores de pregnantriol que en personas con descendencia sana, esto puede considerarse como compatible con la determinación genética de la enfermedad. La hidroxilación en 21 por sobre el tejido cortirrenal *in vitro* ha sido descrita por Lombardo.⁴ A partir del compuesto S se forma la hidrocortisona o sea el compuesto F, mediante la introducción de un oxhidrilo en el carbono 11. En pacientes con síndrome adrenogenital se han encontrado cantidades elevadas de tetrahydro S en la orina. Este compuesto es el catabolito de la sustancia S y su aumento en la orina significa que el mencionado compuesto no puede transformarse en hidrocortisona y que se elimina por la orina en forma del tetrahydro. Además, las cantidades de compuesto S aumentan en la sangre. Eberlein y Bongiovanni^{9, 10} en efecto, señalan esta posible falla metabólica, sobre todo en el síndrome adrenogenital con hipertensión arterial, ya que la ausencia de esta hidroxilasa en 11 permite, según estos autores, la formación de cantidades elevadas de desoxicorticosterona. Touchstone y Col.¹¹ han encontrado, a su vez, aumentos del compuesto S y de su derivado catabólico, el tetrahydro S, en el síndrome adrenogenital, lo que apoya la ausencia o disminución de actividad de la 11 beta-hidroxilasa.

Los estudios de Bergstrand y Gemzell¹² demostraron que en 6 niños con hiperplasia suprarrenal congénita había aumento del pregnandioliol urinario y que éste disminuía al tratarlos con cortisona. Este hallazgo parece señalar deficiencias de 17 hidroxilasa, o sea de incapacidad para transformar la progesterona, que se elimina como pregnandioliol, a 17 hidroxiprogesteronona que se elimina como pregnantriol o que sigue su vía metabólica normal transformándose en compuesto S.

Se advierte, por lo tanto, que en el síndrome adrenogenital existen anomalías enzimáticas caracterizadas por el déficit o por la ausencia de las hidroxilasas 21 y 11 y posiblemente también de la 17, cuya consecuencia final y más importante es la incapacidad del organismo para sintetizar hidrocortisona.

Según Masuda,¹³ en la hiperplasia suprarrenal se secretan cantidades altas de 21 desoxihidrocortisona, de 17-hidroxiprogesteronona, de androstenediona y de 11 hidroxandrostenediona, es decir, se advierte falta de hidrocortisona y la presencia de 2 fracciones hormonales de naturaleza androgénica o virilizante como son la androstenediona y la 11 hidroxandrostenediona.

Eberlein y Bongiovanni¹⁴ encuentran, mediante técnicas de cromatografía en papel y en columna, que en la hiperplasia suprarrenal se elabora muy poco compuesto F o sea hidrocortisona y que esta anomalía bioquímica no es debida solamente a la falta de 11 beta hidroxilasa o solamente a la ausencia de 21 hidroxilasa, sino de ambas, y que pueden existir anomalías más complicadas de enzimas y de cofactores enzimáticos.



La falta de síntesis de hidrocortisona en este padecimiento fué señalado desde 1951 por Bartter, Albright y Col.¹⁵ lo que pudo ser comprobado por estos autores al demostrar que en la sangre de pacientes con síndrome adrenogenital, existe baja cantidad de hidroxycorticoides y además por el hecho de que no ascienden cuando se administra hormona adrenocorticotrófica.

El síndrome adrenogenital por hiperplasia congénita de las suprarrenales, aparece tanto en mujeres como en hombres. En el sexo femenino las anomalías características de esta enfermedad existen desde el nacimiento, o sea que se han establecido lentamente desde épocas tempranas del desarrollo intrauterino. Aparece, por lo tanto, un cuadro de pseudo-hermafroditismo, originado por el exceso de hormonas androgénicas de origen suprarrenal y que debe ser distinguido de los cuadros intersexuales provocados por alteraciones propiamente gonadales como el ovotestes por ejemplo. En la hiperplasia suprarrenal que se inicia durante la vida fetal, la hiperfunción cortical, presente desde antes del nacimiento, hace que la paciente tenga las características del pseudo-hermafroditismo ya mencionado y que consisten fundamentalmente en hipertrofia del clítoris a las veces muy notable, al grado de que este órgano puede aparecer como un falo hipertrófico. Existe crecimiento de los labios mayores y falta de desarrollo de los menores, persiste el seno urogenital que se comunica con la uretra y con la vagina.

El crecimiento corporal es habitualmente rápido y aparece vello pubiano y axilar en edades muy tempranas al propio tiempo que la voz adquiere timbre grave. A pesar de este crecimiento corporal acelerado durante los primeros años de la vida, el cierre prematuro de las epífisis, provocado por el exceso de hormonas androgénicas, hace que la estatura definitiva que estos pacientes alcanzan sea por lo común menor que la normal.

En el niño el padecimiento no se inicia durante la vida embrionaria. La diferenciación sexual, durante esta época, es aparentemente normal y en el momento del nacimiento no existen anomalías en la esfera genital. Pero pronto estas anomalías aparecen y se establece el cuadro conocido como *macrogenitosomia praecox*, que se caracteriza por rápido crecimiento corporal con edad ósea superior a la cronológica, aparición prematura de vello pubiano y axilar, voz grave

y crecimiento del pene. Este cuadro no representa precocidad sexual verdadera porque los testículos permanecen pequeños, no existen células de Leydig, el epitelio seminífero no se desarrolla y hay falta de producción de espermatozoides.

La hiperplasia suprarrenal puede manifestarse solamente por los signos y síntomas de virilización, o bien pueden existir, como manifestaciones agregadas, alteraciones electrolíticas o hipertensión arterial, lo que da origen a 3 modalidades importantes de esta enfermedad, explicables por la existencia de diferentes fallas enzimáticas que modifican el proceso de biosíntesis hormonal.

En la primera modalidad, el exceso de pregnantriol eliminado por la orina, permite aceptar el hecho de que existen cantidades anormalmente elevadas de 17 hidroxiprogesterona, porque su conversión a compuesto S se dificulta, es decir, existe inactividad de la 21 hidroxilasa. La falta de compuesto S hace que tampoco se pueda sintetizar compuesto F o sea hidrocortisona. A su vez, la ausencia de esta hormona produce exceso de corticotrofina, hiperplasia suprarrenal y producción elevada de andrógenos corticales, responsables del pseudo-hermafroditismo en la niña y de la *macrogenitosomía praecox* en el niño.

La segunda modalidad del padecimiento es aquella en la cual existen trastornos electrolíticos. La natremia desciende notablemente, el potasio plasmático se eleva y aparecen vómitos, pérdida de peso y manifestaciones de deshidratación. En algunos casos se ha encontrado ausencia de la zona glomerulosa de las suprarrenales, o sea de la zona en donde se elabora la aldosterona, que como es bien sabido, constituye el más importante factor hormonal de retención de sodio. En niños de muy poca edad, los signos o síntomas que son producidos por estas perturbaciones electrolíticas pueden aparecer antes de que se manifiesten las características somáticas de la *macrogenitosomía praecox*. La falta de hidrocortisona en estos casos, puede ser casi total y es capaz de conducir al paciente a estados de insuficiencia suprarrenal particularmente severos.

El exceso de pregnantriol en esta modalidad apoya la falta de 21-hidroxilasa, a la que había que agregar deficiencias en la síntesis de mineralo-corticoides; desoxicorticosterona o aldosterona, cuya explicación se desconoce.

La tercera modalidad del síndrome adrenogenital es la que cursa con hipertensión arterial; Eberlein y Bongiovanni⁹ describieron el caso de un pseudo-hermafrodita de 8 1/2 años de edad, con hiperplasia suprarrenal congénita, en el que existía hipertensión arterial severa. En la sangre se encontraron cifras muy elevadas de 17-hidroxicorticosteroides. El estudio fraccionado de estos esteroides, mediante cromatografía en papel, reveló la presencia de un solo esteroide cuyas características correspondieron a las del compuesto S. Al hidrolizar el plasma con beta glucuronidasa, el esteroide que se pudo demostrar fué el tetrahidro S. Además, no se encontró compuesto F, o sea hidrocortisona, ni ninguno de los metabolitos normales de éste. Estos hallazgos, aunados al de no haberse encontrado esteroides oxigenados en posición 11, hicieron pensar a los autores en la

deficiencia de la enzima o enzimas cortirrenales que tiene a su cargo la introducción de un grupo hidroxilo en el carbono 11 de la molécula del esteroide. La ausencia de la 11-beta hidroxilasa, por lo tanto, parece ser la falla metabólica principal o más importante encontrada en esta modalidad del síndrome. La hipertensión arterial se explica, a decir de estos autores, por el aumento de producción de desoxicorticosterona.

Las características genéticas del padecimiento se encuentran bien establecidas. Knudson (cit. por Childs⁸) las ha estudiado en 11 niños enfermos pertenecientes a 8 familias, a estos casos añade 32 de 26 familias, tomadas de la casuística publicada con anterioridad. Los estudios de este autor apoyan el punto de vista de que el padecimiento se debe a la existencia de un gene anormal con carácter recesivo. Los estudios de Childs⁸ comprenden 56 familias con 76 pacientes y se confirma que el padecimiento se produce por la presencia de un gene autosómico recesivo.

En el año de 1950 Wilkins y Col.¹⁰ demostraron que la cortisona suprime la elevada producción de andrógenos en la hiperplasia suprarrenal congénita, y atenúa o hace desaparecer las manifestaciones clínicas peculiares del padecimiento, el mecanismo de acción es doble: por una parte se suministra al organismo la hormona que no se sintetiza normalmente, y por la otra se inhibe la producción de hormona adrenocorticotrófica, por lo cual la corteza suprarrenal deja de estar anormalmente estimulada y se sintetizan cantidades mucho menores de las hormonas androgénicas responsables del cuadro patológico.

REFERENCIAS

1. Zaffaroni, A., Hechter, O., Pincus, G.: *Adrenal conversion of C14 labelled cholesterol and acetate to adrenal cortical hormones*. J. Am. Chem. Soc. Vol. 73, pág. 1390, 1951.
2. Hechter, O., Solomon, M. M., Zaffaroni, A., Pincus, G.: *Transformation of cholesterol and acetate to adrenal cortical hormones*. Rev. Arch. Biochem. and Biophys. Vol. 46, pág. 201, 1953.
3. Stone, D., Hechter, O.: *Studies on ACTH action in perfused bovine adrenals. The site of action of ACTH in corticosteroids genesis*. Arch. Biochem. and Biophys. Vol. 46, 201, 1953.
4. Lombardo, M. E., Roitman, E., and Hudson, P. B.: *Conversion of Progesterone, 17-a hydroxprogesterone and 11-deoxycortisol to cortisone by the human adrenal gland in vitro*. J. Clin. Endocrinol. and Metab. Vol. 16, pág. 1283, 1956.
5. Bongiovanni, A. M., Eberlein, W. R., and Cara, J.: *Studies on the metabolism of adrenal esterooids in the adrenogenital syndrome*. J. Clin. Endocrinol. and Metab. Vol. 14, pág. 409, 1954.
6. Bongiovanni, A. M., Clayton, G. W.: *A simplified method for the routine determination of pregnanediol and pregnanetriol in urine*. Bull. Johns Hopkins Hops. Vol. 94, pág. 180, 1954.
7. Jailer, J. W., Gald, J. J., Vande, W. R., and Lieberman, S.: *17-a hydroxyprogesterone and 21-desoxydrocortisone; their metabolism and possible role in congenital adrenal virilism*. J. Clin. Invest. Vol. 34, pág. 1639, 1955.
8. Childs, B., Grumbach, M. M., Van Wyk, J. J.: *Virilizing adrenal hyperplasia: A genetic and hormonal study*. J. Clin. Invest. Vol. 35, pág. 213, 1956.

9. Eberlein, W. R., and Bongiovanni, A. M.: *Congenital adrenal hyperplasia with hypertension: unusual steroid pattern in blood and urine*. J. Clin. Endocrinol. and Metab. Vol. 15, Pág. 1513, 1955.
10. Eberlein, W. R., and Bongiovanni, A. M.: *Il beta hydroxylase deficiency in the hypertensiva from of congenital adrenal hyperplasia*. J. Clin. Endocrinol. and Metab. Vol. 16, pag. 920, 1956.
11. Touchstone, J. C., Richardson, E. M., Bulaschenko, H., Landol, T. I., and Dohan, F. C.: *Isolation of pregnane-3-alpha-17 alpha. 21-triol-20-one (Tetrahydro compound S) from the urine of a woman with metastatic adrenal carcinoma*. J. Clin. Endocrinol. and Metab. Vol. 14, pag. 676, 1954.
12. Bergstrand, C. G., Gemzell, C. A.: *Pregnanediol excretion in normal children and in children with various endocrine disorders, including congenital adrenal hyperplasia*. J. Clin. Endocrinol. and Metab. Vol. 17, pag. 870, 1957.
13. Masuda, M.: *Urinary ketosteroid excretion patterns in congenital adrenal hyperplasia*. J. Clin. Endocrinol. and Metab. Vol. 17, pag. 1181, 1957.
14. Eberlein, W. R., Bongiovanni, A. M.: *Partial characterization of urinary adrenocortical steroids in adrenal hyperplasia*. J. Clin. Invest. Vol. 34, pag. 1337, 1955.
15. Bartter, F. L., Albright, F., Forbes, A. P., Leaf, A., and Dempsey, E. C.: *The effects of adrenocorticotrophic hormone and cortisone in the adrenogenital syndrome associated with congenital adrenal hyperplasia: An attempt to explain and correct its disordered hormonal pattern*. J. Clin. Invest. Vol. 30, pag. 237, 1951.
16. Wilkins, L., Lewis, R. A., Klein, R., Rosenberg, E.: *The suppression of androgen secretion by cortisone in a case of congenital adrenal hyperplasia*. Bull. Johns Hopkins Hosp. Vol. 86, pag. 249, 1950.

IV. TRASTORNOS CONGENITOS EN EL METABOLISMO DE LOS CARBOHIDRATOS

GALACTOSEMIA Y ALMACENAMIENTO ANORMAL DE GLUCOGENO

DR. GUILLERMO SOBERÓN

Los HIDRATOS de carbono son compuestos que al ser metabolizados por la célula, producen la energía necesaria para las reacciones endergónicas de síntesis de compuestos importantes y forman productos intermedios de gran interés que pueden convertirse en aminoácidos, y por tanto en proteínas o en ácidos grasos y lípidos derivados. Por otra parte, en algunas de las reacciones del metabolismo de los hidratos de carbono se generan coenzimas en la forma adecuada para su acción en procesos tan importantes como la síntesis de los ácidos grasos, o la fijación de amoníaco por el ácido alfa ceto glutárico.

Por lo tanto es fácil de entender que las perturbaciones en el metabolismo normal de los carbohidratos se traduzcan en profundas alteraciones que pueden manifestarse en forma de enfermedad.

Algunas de estas perturbaciones se deben a la ausencia de enzimas específicas que son necesarias para catalizar la conversión de metabolitos intermedios; esta ausencia es ocasionada por defectos de genes específicos que participan en la síntesis de las proteínas correspondientes (teoría un gene-una enzima),¹ de modo que es característico que estos defectos se transmitan de una generación a la siguiente de acuerdo con las leyes de la herencia y de aquí que se les incluya en los llamados *trastornos congénitos del metabolismo*.

Para poder entender la naturaleza de estos padecimientos es indispensable recordar, aunque de manera por demás simplificada, los hechos salientes del metabolismo de los hidratos de carbono.²

Los polisacáridos y oligosacáridos habituales de la dieta se transforman en el tracto digestivo en las unidades elementales o monosacáridos, mediante la acción

de diversas enzimas hidrolíticas que son excretadas hacia la luz intestinal. Estos monosacáridos atraviesan la barrera intestinal, por un mecanismo activo de la mucosa en el que interviene la fosforilación, y pasan nuevamente a la circulación portal en forma de azúcares libres.

En todos los tejidos, pero fundamentalmente en el hígado, son metabolizados, para seguir vías bien conocidas hasta su completa oxidación en CO_2 y agua, su almacenamiento en forma de glicógeno en el hígado y en los músculos o su transformación en otros productos importantes.

La primera reacción es de fosforilación, así la glucosa por la acción de la enzima hexoquinasa y con la participación del trifosfato de adenosina se transforma en glucosa 6 fosfato, compuesto de extraordinario interés en el metabolismo intermedio ya que representa una encrucijada metabólica, pues por una parte puede seguir el camino de síntesis de glucógeno o ser degradado hasta ácido pirúvico y láctico por el llamado esquema glicolítico o de Embden-Meyerhoff,

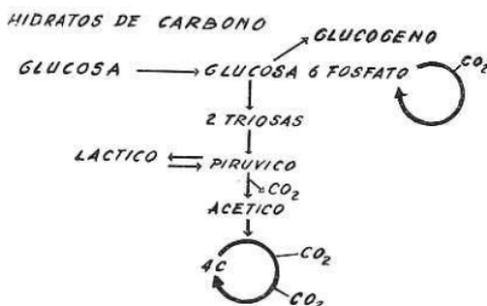


FIG. 1. Esquema metabólico simplificado de los hidratos de carbono.

que puede, como característica fundamental, llevarse a cabo en ausencia de oxígeno y por tanto se le califica de anaeróbico. El ácido pirúvico formado se incorpora en el llamado ciclo metabólico común o ciclo de Krebs hasta la producción de CO_2 y agua, proceso en el que se generan en mayor proporción compuestos de alto contenido de energía y que requiere oxígeno por lo que se le designa como aeróbico.

Recientemente se ha descrito una vía más metabólica denominada de oxidación directa, vía colateral de los fosfatos de hexosa o ciclo de las pentosas, ya que se producen azúcares de cinco átomos de carbono de extraordinaria importancia pues son constituyentes de los ácidos nucleicos (Fig. 1).

Las otras hexosas, galactosa, fructosa y manosa, son también fosforiladas y se incorporan a las vías metabólicas enunciadas, a diversos niveles, de estas reacciones nos referiremos con mayor detalle a la incorporación de la galactosa pues es la que tiene interés en el tema que nos ocupa.

Debe advertirse que no todos los trastornos congénitos del metabolismo de los hidratos de carbono producen síntomas adversos y es así que la pentosuria o xilosuria³ y la fructosuria esencial,⁴ cursan en muchas ocasiones sin que se haga aparente la perturbación. Estas anomalías son muchas veces descubiertas en exámenes sistemáticos efectuados por las compañías de seguros.

Los otros trastornos congénitos del metabolismo que han sido descritos son la galactosemia, el almacenamiento anormal del glucógeno y las alteraciones del esquema glicolítico, que se han señalado en la esferocitosis hereditaria y en la anemia hemolítica hereditaria sin esferocitosis.⁴ En el presente trabajo nos referimos exclusivamente a los dos primeros.

Galactosemia. Esta enfermedad aparece en la edad temprana, está caracterizada por la imposibilidad de metabolizar la galactosa y tiene el gran interés de que a pesar de tener muy baja incidencia (en la literatura solamente se han informado alrededor de 75 casos) es necesario tener pleno conocimiento del padecimiento, pues el futuro del paciente depende de que se establezca el diagnóstico en forma inmediata y se instituya el tratamiento adecuado.⁵

Los síntomas se inician en la mayoría de los casos en las primeras dos o tres semanas que siguen al nacimiento y son los siguientes: vómitos pertinaces, frecuentemente diarrea, pérdida de peso, ictericia con hepatomegalia de gran magnitud, en muchas ocasiones ascitis y esplenomegalia; el niño está en estado estuporoso y tiene dificultad para succionar, es característica la presencia de cataratas en la mayor parte de los enfermos.

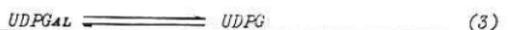
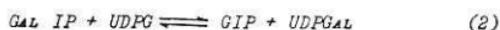
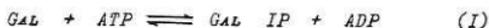
Otros pacientes ofrecen un cuadro menos severo con: pérdida de peso, vómitos frecuentes, hepatomegalia y frecuentemente cataratas y no son llevados al pediatra hasta que han transcurrido algunos meses; por último, hay quienes presentan el padecimiento en forma por demás benigna, pues solamente se pone en evidencia con motivo de exámenes sistemáticos realizados al descubrirse que algún miembro de la familia es galactosémico. Por otra parte es frecuente que estos sujetos refieran haber suprimido la leche de su hábito dietético, debido a que les causaba molestias generales de tipo no bien definido.

Aquellos enfermos con síntomas aparentes en quienes no se instituye la terapéutica adecuada mueren a corto plazo y los que sobreviven por algún tiempo desarrollan cirrosis hepática y retraso mental.

Los exámenes de laboratorio muestran desde luego en la orina la presencia de un agente reductor que no es glucosa y que por exámenes especializados resulta ser galactosa. Hay también proteinuria y aminoaciduria de consideración y se ha referido asimismo la existencia de acidosis hiperclorémica. Se ha informado también que se encuentran niveles bajos de glicemia que se provoca sobre todo con la ingestión de galactosa, las cifras observadas en estas circunstancias llegan aún a 18 mg. por 100 ml., de aquí que se indique que la prueba de tolerancia a la galactosa debe efectuarse solamente en aquellos casos en los que

no es posible establecer el diagnóstico de otra manera. Esta prueba es de mayor valor en los pacientes que cursan con caracteres de benignidad.

El único tratamiento consiste en suprimir de la dieta, en forma absoluta, la leche y los productos lácteos que son fuente de galactosa; es peculiar y por demás importante el hecho de que los síntomas y signos de la enfermedad son de naturaleza reversible, de modo que al suspender la ingestión del azúcar que no puede ser metabolizado desaparece el cuadro clínico en unos cuantos días, incluso la proteinuria, la aminoaciduria y las opacidades del cristalino si son incipientes. Si el tratamiento se instituye después de cierto tiempo, se establecen alteraciones irreversibles como cirrosis hepática, retraso mental y cataratas bien definidas, aunque también estas anormalidades se detienen en su evolución.



(1) GALACTOQUINASA

(2) FOSFOGALACTOSA URIDIL TRANSFERASA

(3) UDP HEXOSA 4 HIDROXIL EPIMERASA
(ANTES GALACTOWALDENASA)

FIG. 2. Reacciones que participan en la incorporación de Galactosa en el Esquema Glicolítico. GAL (Galactosa); ATP (Trifosfato de Adenosina); GAL IP (Galactosa 1 Fosfato); ADP (Difosfato de Adenosina); UDPG (Uridin difosfato glucosa); UDP Gal (Uridin difosfato galactosa).

El régimen dietético debe mantenerse durante varios años al cabo de los cuales se puede administrar leche en pequeñas cantidades, a fin de observar si es tolerada.

Las reacciones enzimáticas involucradas en la incorporación de galactosa en el esquema glicolítico han sido esclarecidas en los últimos años a través de numerosos trabajos entre los que destacan por su número e importancia los realizados por los grupos de Leloir, Schwarz, Isselbacher y Kalckar. Estas reacciones pueden esquematizarse en la forma presentada en la figura 2.

La galactosa es primeramente fosforilada mediante la acción de la galactocquinasa y con la participación de trifosfato de adenosina con producción de galactosa 1 fosfato (reacción 1).⁶ Este compuesto intercambia con la glucosa y fosfato terminales del nucleótido uridin difosfato glucosa, para dar glucosa 1

fosfato y uridin de fosfato galactosa, reacción que es catalizada por la enzima fosfogalactosa uridil transferasa (reacción 2).⁷ El nucleótido así formado se transforma en el correspondiente a la glucosa por la acción de la UDP hexosa 4 hidroxil epimerasa (reacción 3).⁸ Si se suman estas reacciones, el resultado neto da la reacción 4, que muestra que hay una conversión de galactosa en glucosa; de acuerdo con lo mostrado antes se puede apreciar que esta conversión se efectúa cuando la galactosa está unida al nucleótido (Fig. 3). Ya que la única diferencia entre galactosa y glucosa es la configuración del grupo oxhidrilo del carbón cuatro, la enzima que cataliza esta reacción fué llamada en un principio galactowaldenasa en virtud de producirse una inversión del tipo de la designada en química orgánica como inversión Walden. Kalckar ha dilucidado

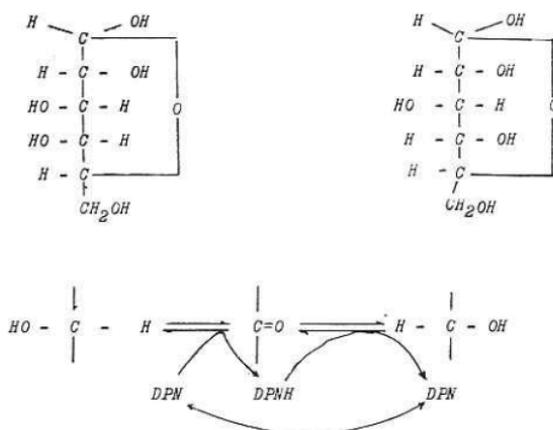


FIG. 3. Mecanismo de la inversión del Carbón y de la Galactosa para formar Glucosa. La galactosa se presenta a la izquierda y la glucosa a la derecha. En la parte inferior de la figura se muestra solamente el carbón 4 de la galactosa con su grupo oxhidrilo que sufre un cambio en el espacio debido a una reacción de óxido-reducción en la que se forma un compuesto intermedio con un grupo cetónico. La coenzima que participa en esta reacción es el difosfato piridin nucleótido (DPN).

en fecha reciente el mecanismo de esta reacción que es una doble oxidoreducción que requiere difosfopiridin nucleótido y de aquí que propuso el cambio de nombre de la enzima al más connotativo de UDP hexosa 4 hidroxil epimerasa (Figura 3).⁸

En relación al bloqueo que se presenta en la galactosemia, Schwarz⁹ observó que los eritrocitos de un paciente con este padecimiento, en presencia de galactosa, acumulaban galactosa 1 fosfato tanto *in vivo* como *in vitro*. Esto indicó necesariamente que la galactocoquinasa funciona de manera normal en estos sujetos y que el bloqueo debe encontrarse en una reacción posterior. Kalckar e Is-selbacher¹⁰ demostraron de manera definitiva que la ausencia de la enzima fos-

fogalactosa uridil transferasa es la causante de la galactosemia (Fig. 4). Las otras actividades enzimáticas se encuentran normales en los eritrocitos de los individuos afectados. Hsia ha probado que la medición de la enzima afectada en el eritrocito, es fiel reflejo de la actividad presente en el hígado ya que los enfermos galactosémicos estudiados por él tuvieron valores muy bajos en los dos tejidos.¹¹

El padecimiento se transmite con carácter hereditario, el gene enfermo es de tipo recesivo, de modo que los individuos heterocigotes no presentan síntomas y en ellos se ha descrito que hay menor tolerancia para la galactosa, sin embargo, esta prueba en tales casos no parece ser suficientemente sensible.¹² Hace algunos meses Hsia¹¹ informó de resultados obtenidos en la determinación de la enzima fosfogalactosa uridil transferasa en los familiares heterocigotes de galactosémicos, la actividad encontrada fué menor que la de los normales, pero mayor que la



ACUMULACIÓN DE:



FIG. 4. Correlación bioquímico-clínica en la Galactosemia. Las abreviaturas son las mismas que las de la figura 2.

de los enfermos, este tipo de análisis podría, por tanto, servir para encontrar los portadores sanos, sujetos que no tienen síntomas pero que llevan el gene enfermo, responsable del padecimiento.

Al parecer el bloqueo no es completo aún en los homocigotes, necesariamente enfermos; estudios realizados en un paciente al que se le inyectó galactosa marcada con C¹⁴ mostraron que se recuperó 80% de la galactosa en la orina, 3% se convirtió en ácido glucurónico vía UDPG; el 20% no se pudo precisar su camino y se supuso que se metabolizó a través del esquema glicolítico.¹³

Respecto del mecanismo de producción de los síntomas, se sabe que la galactosa "per se" no es capaz de causar los diversos trastornos; una hipótesis atractiva, invocada recientemente, es que la galactosa 1 fosfato que se acumula es capaz de servir de sustrato a la fosfoglucomatosa aunque a una velocidad mu-

cho menor, de modo que inhibe en forma competitiva la conversión de glucosa 6 fosfato en glucosa 1 fosfato.¹⁴ Esto explicaría la diversidad de los territorios afectados; cerebro, cristalino, hígado, riñón, etc. Por otra parte se ha descrito que el cristalino del galactosémico tiene concentración disminuída de glutathion y ácido ascórbico.¹⁵

Un punto de interés en relación a la galactosemia es que como la galactosa participa en la síntesis de compuestos fundamentales como cerebrósidos y algunos polisacáridos podría suponerse que los enfermos tuvieran deficiencia en su producción, sin embargo, parece ser que no es este el caso ya que el compuesto que directamente cede la galactosa en estos procesos de síntesis es el nucleótido

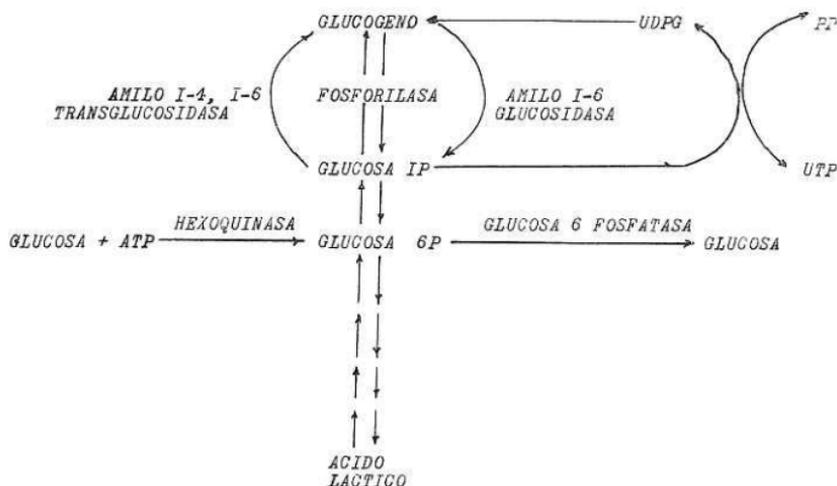


Fig. 5. Reacciones enzimáticas que participan en la síntesis de Glucógeno. Glucosa 6P (Glucosa 6 Fosfato); UTP (Trifosfato de uridina); PP (Pirofosfato). Las otras abreviaturas son las mismas usadas en las figuras 1 y 2.

uridin difosfo galactosa, que puede ser formado sin dificultad puesto que la enzima UDP hexosa 4 hidroxil epimerasa es normal. También se ha invocado la formación del nucleótido de acuerdo con la siguiente reacción.



que es catalizada por la enzima UDP Gal pirofosforilasa.

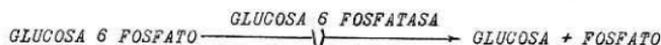
Depósito exagerado de glucógeno en los tejidos.

La síntesis de glucógeno (Fig. 5) es la forma en la que se almacenan los carbohidratos en el organismo humano. Este compuesto es un polisacárido, es decir, un polímero del monosacárido glucosa; las moléculas de la dextrosa se

unen entre sí para formar un compuesto de elevado peso molecular. Las uniones entre las unidades de glucosa son de dos tipos: uniones glucosídicas de tipo 1-4 que se repiten de modo que se forman cadenas y uniones glucosídicas de tipo 1-6, a manera de ramificación sobre la cadena lineal, la molécula de glucógeno tiene por esto numerosas arborizaciones que se establecen cada 12 ó 14 moléculas de glucosa.

Aunque el glucógeno se encuentra muy distribuido en los diversos órganos y tejidos, es en el hígado y en los músculos en donde se deposita de manera más importante, de modo que forma una reserva que puede ser utilizada cuando se necesite.

El glucógeno se sintetiza a partir de la glucosa 6 fosfato, que se transforma en glucosa 1 fosfato en una reacción que es catalizada por la enzima fosfoglucomatosa, este compuesto es el que se añade a la cadena previamente formada de glucógeno para aumentar en una unidad el polímero, la enzima fosforilasa efectúa estas uniones formando enlaces de tipo 1-4. Una vez que se han consti-



HIPOGLICEMIA:

CETOSIS

CONVULSIONES

AUMENTO GLUCONEOGENESIS

GURVA TOLERANCIA A LA
GLUCOSA ALTERADA

EFEECTO DE LA
ADRENALINA
DISMINUIDO

DEPOSITO DE GLUCOGENO
EN LOS ORGANOS

CONVERSION DE CARBOHIDRATOS
(OBESIDAD)

INSUFICIENCIA HEPATICA

SUSCEPTIBILIDAD A LAS
INFECCIONES

FIG. 6. Correlación bioquímico-clínica en la Enfermedad de Von Gierke.

tuído cadenas de 12 a 14 unidades de longitud el polímero sirve de sustrato a una segunda enzima, la amilo 1-4, 1-6 transglucosidasa, que transfiere la glucosa terminal de modo que se establece una unión de tipo 1-6, es decir, esta última enzima es la responsable de la formación de las ramificaciones.² Recientemente Leloir¹⁶ ha demostrado que el glucógeno se puede también sintetizar a partir del nucleótido uridindifosfato glucosa, el que a su vez se forma a partir de glucosa 1 fosfato.

El glucógeno es la fuente de origen de la glucosa libre en la sangre. Efectivamente, a partir de esta substancia se produce glucosa 1 fosfato por fosforolisis, la fosforilasa rompe las uniones 1-4 y otra enzima, la amilo 1-6 glucosidasa, los enlaces 1-6. La glucosa 1 fosfato se convierte, por la acción de la fosfoglucomatosa, en glucosa 6 fosfato y este metabolito se transforma en glucosa libre y fósforo inorgánico. Tal reacción es catalizada por la enzima glucosa 6 fosfatasa que está presente fundamentalmente en los mocosomas de la célula hepática. De esta manera la glicemia se mantiene a partir del glucógeno hepático.

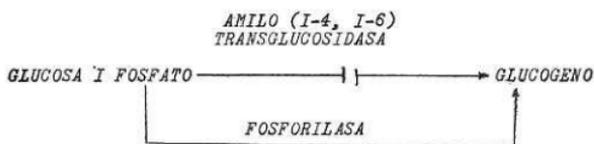
pues el glucógeno muscular no tiene posibilidad de ejercer esta función ya que el músculo carece de glucosa 6 fosfatasa.²

Existen algunos padecimientos caracterizados por un aumento de glucógeno en el hígado, músculos y otros tejidos. Esta condición se conoce con el nombre genérico de glicogenosis y reviste varias modalidades según la enzima que esté afectada en la síntesis o degradación del polisacárido.¹⁷

Se han descrito cuatro tipos principales de glicogenosis, a saber:

Tipo I. Enfermedad de almacenamiento del glucógeno del hígado y riñón, más comúnmente conocida como enfermedad de Von Gierke.¹⁸

En esta condición no hay ningún defecto en las enzimas responsables de la síntesis del compuesto, en cambio se ha demostrado de una manera precisa una



TOLERANCIAS A LA GLUCOSA Y A LA EPINEFRINA ALTERADAS
ACUMULACION DE GLUCOGENO ANORMAL EN HIGADO Y OTROS -
ORGANOS:

GANGLIOS

CIRROSIS
HEPÁTICA:

ESPLENOMEGALIA

LINFATICOS

INSUFICIENCIA

HIPERTENSION PORTAL

Fig. 7. Correlación bioquímico-clínica en la Glicogenosis Difusa con Cirrosis Hepática.

deficiencia de glucosa 6 fosfatasa, de esta manera el glucógeno depositado tiene características normales, el trastorno fundamental se debe a la falta de movilización hacia glucosa libre (Fig. 6).

Tipo II. Enfermedad de almacenamiento de glucógeno del corazón.¹⁹

No se conoce la naturaleza del bloqueo en este padecimiento. Hay una infiltración masiva de glucógeno en las fibras musculares cardíacas, las características del compuesto son normales lo mismo que la actividad de la glucosa 6 fosfatasa y de las enzimas de síntesis. Se ha sugerido que existe una deficiencia de otras enzimas del esquema glicolítico pero esta posibilidad no ha sido probada.

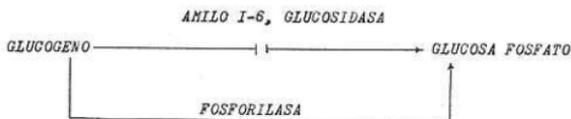
Tipo III. Glicogenosis difusa con cirrosis hepática.²⁰

Aquí el defecto primordial es que la molécula de glucógeno sintetizada tiene

caracteres anormales; efectivamente, se ha demostrado que la ramificación de la molécula está muy disminuída y por tanto la longitud de las cadenas lineales es mayor. Esto sugiere por supuesto que la alteración reside en la enzima ramificante, la amilo 1-4, 1-6, transglucosidasa (Fig. 7).

Tipo IV. Enfermedad de almacenamiento del glucógeno del hígado y del músculo.^{21, 22}

El glucógeno almacenado también está alterado pero en contraste con la situación anterior, el número de ramificaciones está muy aumentado y las cadenas terminales son muy cortas, lo que indica deficiencia de la enzima amilo 1-6 glucosidasa que actúa sobre estas ramificaciones (Fig. 8).



A.- DEPOSITO DE GLUCOGENO EN EL HIGADO

- HEPATOMEGALIA
- INSUFICIENCIA HEPATICA

B.- DEPOSITO DE GLUCOGENO EN EL MUSCULO

- CARDIOMEGALIA
- DEBILIDAD MUSCULAR

DISFAGIA

REGURGITACIONES *

Fig. 8. Correlación bioquímico-clínica en la Enfermedad de Almacenamiento del Glucógeno del Hígado y del Músculo.

Existen dos variantes de esta modalidad según que el depósito exagerado se efectúe en el hígado o en los músculos. No se conoce la naturaleza de los factores que determinan la localización.

La sintomatología de las glicogenosis varía de acuerdo con la modalidad de que se trate y por ende de los territorios afectados, sus manifestaciones aparecen en la infancia en forma temprana o después de algunos años.¹⁷

En la enfermedad de Von Gierke se presentan de manera constante los siguientes hechos: hepatomegalia, hipoglicemia y cetosis que se instalan rápidamente durante los períodos de inanición, ausencia de hiperglicemia después de la administración de adrenalina, aumento del glucógeno hepático y estabilidad de este compuesto en el hígado *in vivo* e *in vitro*. Los niños afectados tienen baja resistencia a las infecciones y falta de crecimiento y desarrollo. Aunque ge-

neralmente fallecen en los primeros años, hay algunos que han llegado a la edad adulta.

El tipo II en el cual el depósito normal se efectúa en el corazón, presenta síntomas característicos de esta circunstancia: cardiomegalia, disnea, episodios de cianosis, además de pérdida de peso, y otros síntomas generales. Hay alteraciones electrocardiográficas, el niño muere de insuficiencia cardíaca o de bronconeumonía en los dos primeros años de vida.

En el tipo III, glicogenosis difusa con cirrosis hepática, predominan las manifestaciones inherentes a esta última condición, es decir, la insuficiencia hepática y la hipertensión portal, además, hay alteraciones en las tolerancias a la glucosa y a la adrenalina. La condición se inicia generalmente en la edad preescolar o escolar y hay niños que han llegado a los 10 años.

En el tipo IV el depósito aparece en el hígado o en los músculos; de la primera variante hay descrito un caso con hepatomegalia, pruebas de funcionamiento hepático anormales y discreta cetonuria, pero el paciente al parecer cursa con caracteres de benignidad; de la segunda variante se han reportado varios casos con gran astenia y debilidad, disfagia y regurgitaciones.

También se ha referido macroglosia, cardiomegalia y hepatomegalia.

No hay tratamiento que ofrecer en los casos de glicogenosis; en la enfermedad de Von Gierke se han usado dietas altas en proteínas y hormona adrenocorticotrófica o cortisona durante los episodios de hipoglicemia.

Estos padecimientos parecen heredarse con carácter recesivo, sin embargo, las características genéticas no se han establecido en aquellas modalidades en las que se han descrito un corto número de casos.

REFERENCIAS

1. Knox, E. W.: *Buel, of Tufts New England Medical Center*. 2: 1, 1956.
2. Fruton, J. S., and Simmonds: *General Biochemistry*. Edited by John Wiley and Sons, Inc. págs. 456-547-19, 1958.
3. Enklewitz, M., y Lasker, M.: *The Origin of xilketosuria*. J. Biol. Chem. 110: 443, 1935.
4. Lasker, M.: *Essential Fructosuria Human Biol.* 13: 51, 1941.
5. Holzel, A., Komrower, G. M., Schwarz, V.: *Galactosemia*. American Journal of Medicine. 22: 703, 1957.
6. Truoco, P. E.: *Archives of Biochemistry*. 18: 137, 1948.
7. Kalckar, M. M., in McElroy, W. P., and Glass, B.: *The Mechanism of Enzyme Action*. Johns Hopkins Press, Baltimore, 1954.
8. Kalckar, H. M., Maxwell, E. S.: *Some considerations concerning the nature of the enzyme galactose-glucose conversion*. Biochimica et Biophysica Acta. 22: 588, 1956.
9. Schwarz, V., Golberg, L., Komrower, G. M., y Holzel, A.: *Some disturbances of erythrocyte metabolism galactosemia*. The Biochemical Journal. 59: 22, 1955.
10. Isselbacher, K. J.: Anderson, E. P., Kurahashi, K., Kalckar, H. M.: *Congenital galactosemia a single enzymatic block in Science*. 123: 635, 1956.
11. Y. Yung Hsia, D., Huang, I., Driscoll, S. G.: *The Heterozygous Carrier in Galactosemia Nature*. 182: 1389, 1958.
12. Holzel, A., Komrower, G. M.: *A Study of the genetics of galactosemia*. Arch. D. S. Child. 30: 155, 1955.

13. Eisenberg, F., Isselbacher, K. J., y Kalckar, M. M.: *Studies on the metabolism of C14 labeled galactose in a galactosemic individual*. Science. 125: 116, 1937.
14. Sidbury, J. B.: *The enzymatic lesions in Galactosemia*. Journal of Clinical Investigation. 36: 929, 1957.
15. Seedorff, H. H.: *Two cases of galactose cataract and a biochemical ophthalmological survey*. Acta Ophthalmologica Kbh. 36: 658, 1958.
16. Leloir, L. F.: *Advances in Enzymology*. 14: 193, 1953.
17. David, Y., Yung Hsia.: *Inborn Errors of Metabolism*. pág. 137, edited by The Year Book Publishers Inc. Chicago, 1959.
18. Cori, G. T., Cori, C. F.: *Glucose 6 phosphatase of the liver in glycogen storage disease*. J. Biol. Chem. 199: 661, 1952.
19. Sant, O., Agnese, P. A., Andersen, D. H., Mason, H. H., Bauman, W. A.: *Glycogen storage disease of the heart. I. Report of 2 cases in siblings with chemical and pathologic studies*. Pediatrics. 6: 402, 1950.
20. Illingworth, B., Cori, G. T.: *Structure of glycogens and amylopectins III. Normal and abnormal human glycogens*. J. Biol. Chem. 199: 653, 1952.
21. Forbes, G. B.: *Glycogen Storage Disease*. J. Pediatrics. 42: 645, 1953.
22. Krivit, W., Polglase, W. J., Gunn, F. D., Tyler, F. H.: *Studies in disorders of muscle resembling amyotonia congenita*. Pediatrics. 12: 165, 1953.