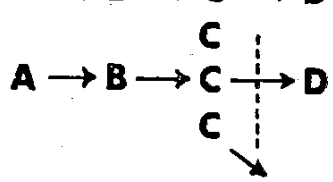
Algunos trastornos metabólicos congénitos

Dr. RAUL ONDARZA V.*

En todos los casos donde se presenta un desarreglo metabólico congénito, la causa más probable es la falta de una enzima en ausencia de la cual se detiene el paso metabólico posterior.

Metabolismo Normal . . . . . A → B → C → D

Bloqueo Metabólico . . . . . 

Se conocen actualmente un gran número de reacciones controladas por diversas enzimas que a su vez están reguladas por diferentes genes. Lo anterior ha sido demostrado tanto en microorganismos como en mamíferos.

En este trabajo nos ocuparemos de aquellos casos, por cierto extremadamente raros, que pueden presentarse en la especie humana, tales como los sumarizados por A. Garrod en 1923 de naturaleza *recesiva*. Como ejemplo de tales alteraciones tenemos la cistinuria, la alcaptonuria, la pentosuria, la esteatorrea, la porfiria y el albinismo.

Estas alteraciones se presentan más comunmente en hombres que en mujeres aunque de cuando en cuando la alcaptonuria puede presentarse en la mujer y la porfirinuria tóxica puede ser casi exclusiva de ella.

Cistinuria

(Litiasis cistínica. Síndromes de Lignac y de Toni-Debre-Fanconi, Enfermedad de Wilson y Cistinuria Hepática)

La presencia de cistina en la orina (cistinuria) ha sido motivo de múltiples estudios relacionados con la formación de cálculos vesiculares.

* Del Departamento de Bioquímica de la Escuela Nacional de Medicina.

Sin embargo, en estos últimos tiempos se ha encontrado que la gente joven puede ocasionalmente excretar cistina en pequeñas cantidades e inclusive encontrársele presente en la orina sin aparecer, aparentemente, ningún otro síntoma en esa gente sana. En la figura Número 1 tenemos un pedigree de cistinuria en una familia escocesa con doce casos en solo dos generaciones. (Thin 1929).

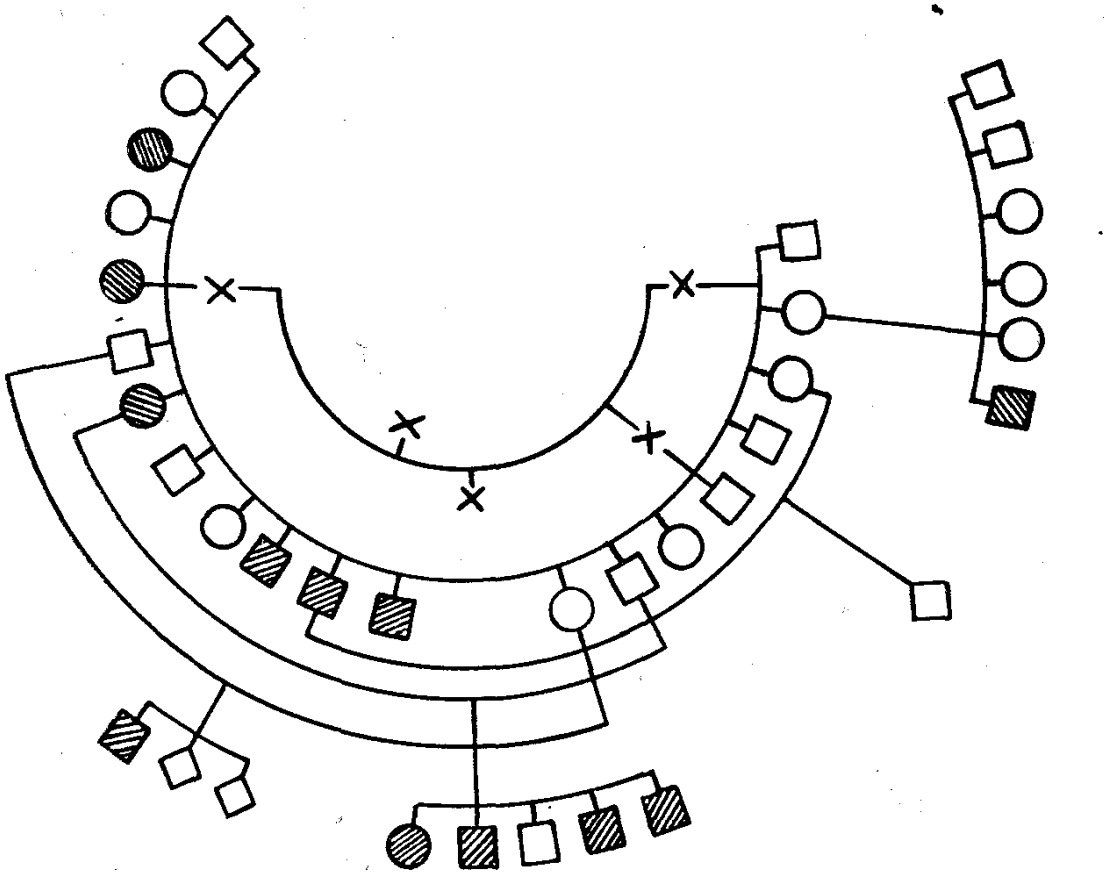


Fig. 1

La cistina es un constituyente normal de la orina humana tal como quedó indicado más arriba; la mayoría de la gente excreta cantidades variables (40 á 80 mg.,/24 horas) algunos excretan durante toda su vida cantidades hasta de 1000 mg por día lo cual queda considerado como cistinuria.

Es necesario recordar que la complicación principal es la formación de cálculos de cistina lo cual se conoce desde mucho antes que la bioquímica de este desorden.

Existe una cistinuria más seria que se presenta en niños, los que no crecen mucho y además son raquíticos y mueren por inanición o de insuficiencia renal. Por autopsia se les ha encontrado cristales de cistina depo-

sitados en el sistema reticuloendotelial. Lo anterior se ha denominado "cistinosis".

Un caso curioso es que los jóvenes cistinúricos, con cistinosis, no forman mas que muy rara vez cálculos de cistina en las vías renales, mientras que los cistinúricos de mayor edad no han tenido jamás cistinosis pero sí forman cálculos renales de cistina.

Ya Garrod había notado las dificultades que acarreaba la inclusión de la cistinuria en su esquema, la primera residía en la existencia de ciertos casos de cistinuria en los cuales se encontraban otras substancias presentes en la orina en cantidades excesivas como por ejemplo: diaminas tales como la putrescina y la cadaverina, y algunos aminoácidos como la leucina y la tirosina. La presencia de estas substancias significa un defecto metabólico muy poco entendido para explicarse solamente por la incapacidad de metabolizar la cistina.

Por otra parte existe otra dificultad aún más seria y reside en el hecho de que cuando se administra la cistina por vía oral a individuos cistinúricos la metabolizan fácilmente aún cuando la reciban en grandes dosis .

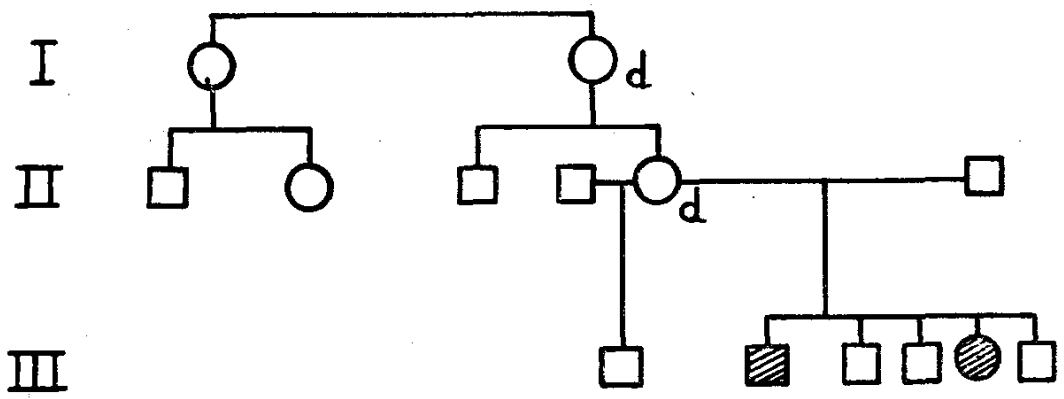
El azufre aparece en gran parte bajo la forma de sulfatos urinarios y se excreta a la misma velocidad que cuando se le administra cistina en dosis paralelas a sujetos normales. A pesar de estos hechos inexplicables, la idea seductora de Garrod continúa prevaleciendo y todos los estudios metabólicos sobre cistinuria están fundados sobre la suposición de que existe realmente el "error metabólico de la cistina".

Un gran avance del conocimiento de la cistinuria resultó a partir de los trabajos de Lewis (1932) efectuados sobre la verdadera incidencia de la cistinuria. Investigó la orina de 10,534 personas normales y no encontró más de 18 casos de verdadera cistinuria y 22 casos en grado inferior. Como estas personas estaban sanas y sin antecedentes de enfermedad renal se manifiesta que el pronóstico de la afección no es tan serio como se había supuesto.

Por otro lado, Brand estudió la cistinuria desde el punto de vista de aminoácido sulfurado, la metionina, determinando la eliminación diaria de cistina en sujetos cistinúricos sometidos a regímenes diferentes. Sus resultados confirmaron lo anterior, o sea que la cistina puede ser metabolizada fácilmente cuando se da por vía oral pero que sin embargo, la cistina y la metionina no se metabolizan adecuadamente ya que por administración de éstas se contribuye al aumento en la cistinuria.

ALCAPTONURIA

La alcaptonuria se caracteriza por la presencia de alcaptonuria —probablemente un derivado de la tirosina— en la orina. Debido a la ausencia de una enzima los aminoácidos tipo fenilalanina y tirosina no son completamente catabolizados en el organismo, por lo tanto la orina se obscurece con el tiempo o por adición de álcali. La presencia de esta substancia causa artritis así como depósitos del pigmento en los cartílagos y excreción urinaria del ácido homogentísico. Garrod ha registrado doce familias con alcaptonuria, seis de las cuales tenían en común que los padres eran primos hermanos. Dos niños resultaron afectados en 6 familias, tres en 4 y cuatro en 2. En una familia estuvieron afectados dos hermanos del paciente, 3 hijas y 1 nieto. Por lo anterior Bateson ha sugerido que esta condición es de carácter *recesivo Mendeliano* lo cual está confirmado por todas esas familias anteriores, con la única excepción donde parece ser *dominante*. A continuación aparece un pedigree de alcaptonuria en una familia de negros (Fig. 2).



PENTOSURIA

La pentosuria es una anomalía química en la cual la pentosa se excreta por la orina y que se encuentra casi exclusivamente entre los judíos. La pentosuria de tipo crónico fué reportada por Salkowski (1892), más tarde Margolis (1929) encuentra 78 casos de los cuales 27 son familias judías, 2 griegas y 2 inglesas. Garrod hizo un pedigree de una familia en tres generaciones y encuentra que esta condición no siempre es *recesiva* y aunque generalmente se mira esta anomalía metabólica como inofensiva, el 90 por ciento de los casos presentan síntomas nerviosos y está frecuentemente

asociada con migraña y constitución vagotónica. El cociente de personas afectadas con respecto al sexo es de 48 casos en hombres por 25 en mujeres; lo cual probablemente es exagerado ya que varios casos han sido descubiertos en hombres cuando se les examina en las compañías de seguros.

Las formas de pentosuria se clasifican a menudo en: 1) alimenticias, 2) crónicas y 3) asociadas con diabetes mellitus. —Cuando se comen manzanas u otras frutas puede producirse esta condición temporalmente. En el tipo crónico la pentosa puede presentarse por meses y aún por años y no se encuentra afectada por la dieta—. Tenemos los tres casos descubiertos por Marbel (1932) en un grupo de 9,000 pacientes glucosúricos renales, eran hombres judíos, 2 de los cuales tenían parientes con diabetes mellitus. El gene es muy raro en la población, se han encontrado 8 casos en una sola familia.

ESTEATORREA

Es un defecto extremadamente raro en el metabolismo de las grasas, aparentemente debido a una deficiencia en la secreción pancreática, lo cual fue observado desde el siglo XVII por Tulpius. El primer caso moderno fué descrito en 1911 en dos hermanos afectados de una familia formada por cinco niños procedentes de un matrimonio entre primos. Otro caso se presentó en una familia de tres niños cuyos padres no eran parientes, en este caso se indicó la presencia nuevamente de un *gene recesivo*. Thaysen (1934) describió diez casos de esteatorrea idiopática en Dinamarca que incluyen a un hermano y a una hermana en una familia, y dos hermanas en la otra; este autor encuentra que este desarreglo metabólico se caracteriza, primero: por la elevada cantidad de grasa en las heces, segundo: por una curva plana en el azúcar sanguíneo y tercero: por una elevación en el metabolismo basal con absorción disminuída de las grasas de los alimentos. Este autor concluye que la enfermedad celíaca y el sprue no tropical son la misma enfermedad bajo otros nombres.

En 1937 Mogensen describió tres casos de esteatorrea idiopática y concluye que este desarreglo puede ser inducido viviendo en los trópicos o por el embarazo.

PORFIRIA

Esta condición se conoce frecuentemente como hematoporfiria y está caracterizada por una alteración del metabolismo pigmentario en el hom-

bre y en algunos animales. En las porfirias la orina es café rojiza o de color borgoña y la piel se presenta anormalmente sensible a la luz, los dientes y los huesos pueden estar también de color rojo o café. Como sabemos las porfirinas son los bloques integrantes de la hemoglobina así como es la clorofila en las plantas.

Muchos conocimientos de la bioquímica de la porfirina se deben a ciertas perturbaciones de curiosa naturaleza en el metabolismo de esta substancia, lo mismo en el hombre que en los animales; en esas condiciones el cuerpo produce cantidades excesivas de pigmentos. Son enfermedades hereditarias, como la porfiria congénita heredada como carácter recesivo mendeliano, en la que desde el nacimiento se eliminan grandes cantidades de uroporfirinas y coproporfirinas en la orina y heces; los tejidos del cuerpo también llegan a quedar saturados de porfirinas. Como las porfirinas son fuertemente fotoactivas, semejante estado ocasiona intensa fotosensibilidad en los pacientes.

La porfiria congénita es rara y generalmente de carácter recesivo. El primero en reconocer este error congénito del metabolismo fué Günther en 1911 y a partir de esta fecha se han ido reportando varios casos en distintos países como en Alemania, Francia, Italia y Dinamarca. Ashby en 1926 describe un caso de una niña con dientes notoriamente rojos y la orina de un color vino oporto, así como los huesos estaban pigmentados como los dientes, pero no había crecimiento del hígado o del bazo. Gran (1926) describe una muchacha de 18 añs como caso único en una familia de 7 donde los padres eran primos hermanos, presentaba orina roja y ampollas en la piel desde la edad de 5 años que llegaron a formar úlceras. En algunos casos los huesos coloreados presentaban sombra cuando la mano se ponía ante una luz fuerte.

Según Mason (1933) pueden reconocerse cuatro tipos de porfiria: *a*) Crónica, *b*) Congénita, *c*) Aguda tóxica y *d*) Aguda idiopática. La tercera y cuarta pueden ser heredadas y se presentan cuatro veces más frecuentemente en hombres que en mujeres. En estos casos la piel se enrojece cuando se expone a la luz y aparecen vesículas, algunos mueren a temprana edad si se les expone a la luz fuerte. La naturaleza de este efecto es aún desconocida, aunque sin embargo según un punto de vista esta substancia es un producto anormal del catabolismo de la hemoglobina que probablemente represente una regresión a un nivel más primitivo para la formación del pigmento debido a la ausencia de ciertas enzimas específicas.

Según Turner (1938) encuentra la porfiria en los tejidos como la per-

sistencia de un metabolismo pirrólico fetal. Este investigador estudió una familia en la cual dos de las cinco hijas se encontraban afectadas (evidentemente carácter recesivo) encontrando un pigmento café rojizo denominado urofuscina el cual se encontraba excretado en grandes cantidades. Más tarde Radaeli (1911) registra un único caso en un padre y su hijo, y Nesbitt (1944) encuentra una porfiria aguda en tres mujeres de una familia así como en el abuelo, en este caso se indica un carácter dominante irregular.

El carácter dominante es a menudo irregular y parece ser en algunos aspectos una excepción a la regla en que la forma dominante sea más benigna que la forma recesiva. Además de los records sobre europeos se han descrito porfirinurias en familias japonesas en las cuales se encuentran ciertas diferencias que consisten, en el recién nacido esplenomegalia y anemia, los que pueden morir entre los 6 y 8 meses d eedad.

ALBINISMO

En una regla general en la herencia humana —aunque no sin excepciones— que la forma más extrema de cualquier mutación sea recesiva y que el gene menos extremo sea dominante.

A través de un trabajo reciente sobre albinismo total y parcial llegamos a la conclusión que mientras el albinismo total es de condición recesiva, por otra parte el albinismo parcial u otras formas de "albinismus conscriptus" parece ser dominante.

En el caso referente al albinismo total encontramos que esta condición varía especialmente en lo que respecta a la pigmentación de los ojos pero puede incluir en todos los casos el color de la piel que es más o menos uniformemente blanca así como el color del pelo. Estos son los albinos conocidos, que presentan típicamente la piel y los ojos depigmentados, incluyendo el pelo, las cejas y las pestañas. Muy a menudo estos albinos presentan además estrabismo, nistagmus y fotofobia. En los albinos correspondientes a razas de color, el iris es menos transparente y frecuentemente tienen ojos azules o café claro.

En las cruzas existentes entre chinos y varios tipos malayos en las Celebes y Filipinas, de cuando en cuando aparecen niños albinos indicando que el gene recesivo para el albinismo en estas dos razas es el mismo. La frecuencia de este gene varía grandemente desde 7 por mil en los indios de San Blas y 5 por mil en los indios Hopi, hasta 1 por diez mil en Noruega, uno en veintinueve mil en Italia y en cien mil en Francia y Rusia.

Se ha encontrado además que el 20 por ciento de los padres de albinos son primos. Como decíamos anteriormente, el albinismo se presenta en casi todas las razas, por ejemplo en Alemania encontramos alrededor de 400 niños con "pelo blanco" en una población de niños de cerca de 4 millones, lo que nos da una frecuencia de 1 en diez mil. De los 400 niños únicamente 32 tenían ojos rojos.

Un trabajo reciente efectuado por Pipkin (1942) describe cinco familias de negros albinos en Texas con un total de 19. En tres pedigrees la condición fué recesiva, en otra dominante (con 8 casos) y otra más (con 6 casos) dominante irregular. No había diferencia en la pigmentación entre las formas dominantes y recesivas, por lo tanto parece ser que el albinismo total puede ocasionalmente ser dominante en la raza negra y el albinismo total, al menos puede ser dominante en la raza blanca.

Sanders en 1938 hizo un estudio intenso sobre el albinismo en Holanda llegando a colectar datos sobre 140 familias con 216 albinos.

Existe además un caso estudiado por Windle (1935) en relación con una familia mexicana de la Isla Santa Catalina donde aparece un albino completo con pelo blanco y ojos color de rosa, en esta misma familia dicen que hubo dos niños albinos en mosaico donde una niña tenía la mitad de su pelo blanco y la mitad negro y un ojo azul y el otro negro. El pelo del niño estaba dividido de la misma manera que su hermana, pero tenía los ojos negros.

Con todo lo anterior hemos querido señalar solamente algunos tipos de desórdenes metabólicos con relación a la herencia ya que una mejor revisión al respecto nos tomaría un tiempo mucho más largo.

REFERENCIAS

Greenber, S. S.: *"Cytology and Cytochemistry of Melanoma Cells"* Ann. New York Academy of Sc. Vol. 67 Art. 4 (1956).

Rimington, C.: *"Las Porfirinas"* Endeavour 16-55, 1955.

Gates, R. R.: *"Human Genetics"*. Vol. 1. Cap. IX y XIII.

Wagner, R. P. y Mitchell H. K.: *"Genetics and Metabolism"* 1955.

Dent. C. E.: *"Quelques Desordres Du Metabolisme Des Acides Amines"*. Exposes Annuels de Biochimie Medicale, 1951.