

Deficiencias de tetrahydrobiopterina (BH₄): diagnóstico y tratamiento

Dra. Mercedes Martínez-Pardo

RESUMEN

La tetrahydrobiopterina (BH₄) es un cofactor de enzimas como fenilalanina hidroxilasa, tirosina hidroxilasa y triptófano hidroxilasa. Tres enzimas diferentes afectan la síntesis de BH₄: Guanosina trifosfato ciclohidrolasa I (GTP CH 1), 6-piruvil tetrahydropterina sintasa (PTPS), sepiapterina reductasa (SR); dihidropteridina reductasa (DHPR) afecta su regeneración. La deficiencia de BH₄ es causa de que existan defectos en la síntesis de neurotransmisores monoaminérgicos que pueden o no acompañarse de hiperfenilalaninemia (HPA). Algunos síntomas aparecen frecuentemente en los primeros meses de vida: el retraso mental, los movimientos y las posturas distónicas, los trastornos de control de temperatura, las crisis convulsivas, las alteraciones de postura y tono, la hipersalivación y las dificultades para deglutir. El diagnóstico se basa en la cuantificación de pterinas en orina, neurotransmisores y pterinas en el líquido cefalorraquídeo, reducción de la actividad enzimática (en sangre o fibroblastos) y en análisis de mutaciones. El tratamiento debe dirigirse a normalizar los niveles séricos de fenilalanina (Phe) y neurotransmisores cerebrales administrando BH₄ 10 mg/kg/d, L-DOPA, 10 mg/kg/día y 5-OH-triptófano, 5 a 6 mg/kg/día. La L-Dopa debe administrarse junto con carbidopa para inhibir la destrucción de la L-dopa por la carboxilasa. A continuación se describen tres pacientes con deficiencia de BH₄ tratados en el Hospital Ramón y Cajal. Los tres tuvieron buena evolución neurológica con desarrollo mental prácticamente normal.

Palabras clave: Tetrahydrobiopterina, hiperfenilalaninemia, sapropterina, tratamiento, diagnóstico.

ABSTRACT

Tetrahydrobiopterin (BH₄) is an enzyme cofactor of phenylalanine hydroxylase, tyrosine hydroxylase and tryptophan hydroxylase. Three different enzymes affect BH₄ synthesis: guanosine triphosphate cyclohydrolase I (GTP CH 1), 6-pyruvyl tetrahydropterin synthase (PTPS), sepiapterin reductase (SR) and dihydropteridine reductase (DHPR) affects regeneration. BH₄ deficiency causes defects in monoaminergic neurotransmitters synthesis and can be or not associated with hyperphenylalaninemia (HPA). Symptoms often begin in the first months of life with mental retardation, dystonic movements and posture, temperature control disorders, seizures, abnormal posture and tone, salivation and swallowing difficulties. Diagnosis is based on the following tests: pterins in urine, neurotransmitters and pterins in cerebrospinal fluid, reduced enzyme activity (in blood or fibroblasts) and mutational analysis. Treatment should be directed to normalize blood Phe levels and brain neurotransmitters with the administration of BH₄ 10 mg / kg / d, L-DOPA 10 mg/kg/day and 5-OH-tryptophan, 5 to 6 mg/kg/day. L-DOPA should be given with carbidopa in order to inhibit the destruction of the L-dopa by the carboxylase. We describe 3 patients with BH₄ deficiency treated at the Ramon y Cajal Hospital. All of them had a good neurological outcome with almost normal mental development.

Key words: Tetrahydrobiopterin, hyperphenylalaninemia, sapropterin, treatment, diagnosis.

Las deficiencias de tetrahydrobiopterina (BH₄) son un grupo de enfermedades neurológicas hereditarias raras que condicionan un defecto en la síntesis de neurotransmisores monoaminérgicos

(L-Dopa y Serotonina) que pueden o no acompañarse de hiperfenilalaninemia (HPA). Los síntomas comunes a estos padecimientos son el retraso mental, los movimientos y posturas distónicas, trastornos de control de temperatura, las crisis convulsivas, alteraciones de postura y tono, la hipersalivación y dificultades para deglutir. El inicio de los síntomas ocurre en los primeros meses de vida. Los defectos en la síntesis y regeneración de la BH₄ fueron descubiertos inicialmente en pacientes con HPA y que a pesar del tratamiento y del apego metabólicos óptimos, sufrían deterioro neurológico. Existen cuatro padecimientos diferentes que afectan a la síntesis y a la regeneración de BH₄:

- Las deficiencias de: guanosina trifosfato ciclohidrolasa I (GTP CH 1), de 6-piruvil tetrahydropterina

Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España.

Correspondencia: Dra. Mercedes Martínez-Pardo. Unidad de Enfermedades Metabólicas, Servicio de Pediatría, Hospital Ramón y Cajal, Carretera de Colmenar, km 9100, 28034 Madrid, España. Recibido: julio, 2012. Aceptado: octubre, 2012.

Este artículo debe citarse como: Martínez-Pardo M. Deficiencias de tetrahydrobiopterina (BH₄): diagnóstico y tratamiento. Acta Pediatr Mex 2012;33(6):319-323.

sintasa (PTPS) y de sepiapterina reductasa (SR), afectan a la síntesis de BH_4 .

- La deficiencia de dihidropteridina reductasa (DHPR) afecta a la regeneración de BH_4 .

Con excepción de la deficiencia de sepiapterina reductasa y la forma dominante de deficiencia cerebral de GTP ciclohidrolasa I, todos estos padecimientos cursan con HPA por lo que pueden ser identificados por tamiz neonatal. El diagnóstico se basa en la cuantificación de: pterinas (neopterina y biopterina) en orina, la actividad de la dihidropteridina reductasa en sangre en papel filtro, neurotransmisores y pterinas en líquido cefalorraquídeo, en la demostración de la reducción de la actividad enzimática (en sangre o fibroblastos) y en el hallazgo de las mutaciones responsables en el gen determinado.

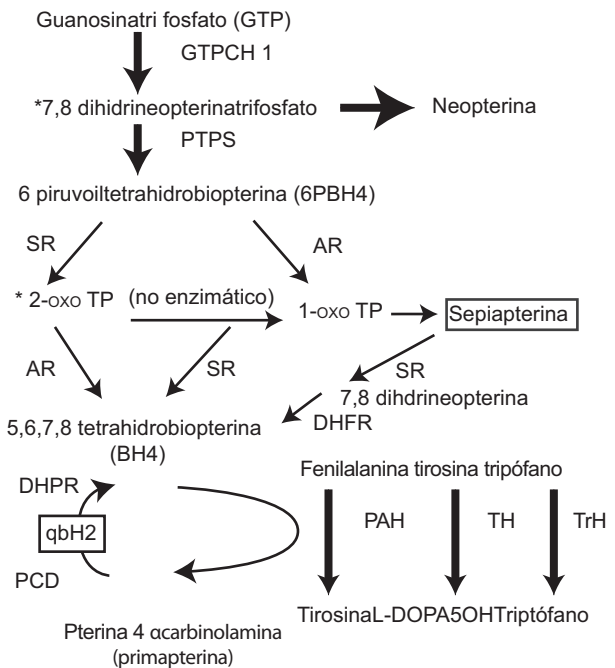
BIOSÍNTESIS Y REGENERACIÓN DE LA BH_4

La síntesis de la BH_4 (Figura 1), es catalizada por la GTP ciclohidrolasa I. Esta enzima puede ser inhibida por la misma BH_4 cuando ésta se encuentra presente en exceso, o bien, estimulada por la fenilalanina (Phe) cuando sus concentraciones séricas se elevan. La PTPS genera la 6-piruvil tetrahydropterina que posteriormente es convertida en BH_4 a través de la SR. La SR cataliza una reacción de dos vías que en condiciones fisiológicas es la única enzima requerida para completar la síntesis de BH_4 .

La BH_4 provee de electrones en la hidroxilación de los aminoácidos aromáticos (fenilalanina, tirosina y triptófano) y como resultado, es oxidada en su compuesto hidroxilo la pterina-4-carbinolamina. La PCD convierte la pterina-4-carbinolamina en q-dihydrobiopterina, la cual es regenerada en BH_4 a través de la DHPR. En ausencia de BH_4 , las enzimas como la fenilalanina hidroxilasa, tirosina hidroxilasa y triptófano hidroxilasa neuronal son incapaces de llevar a cabo sus reacciones de hidroxilación con disminución consecuente de los productos intermedios y finales de dichas reacciones: tirosina, L-dopa, dopamina, ácido homovanílico, 5OH-triptófano, serotonina y ácido 5OH indolacético, (Figura 2). Los principales datos clínicos característicos de estos trastornos se muestran en el Cuadro 1.

CASOS CLÍNICOS

CASO 1 (1984): Paciente femenino, gesta 1, embarazo de 38 semanas de gestación, obtenida por cesárea, pesó



Enzimas implicados en la síntesis y reciclaje de la BH_4 , cofactor de la hidroxilación de aminoácidos aromáticos

Síntesis

GTPCH: GTP ciclo hidrolasa

PTPS: 6 piruviltetrahydrobiopterinasintasa

SR: sepiapterinareductasa **DHFR:** dihidrofolatoreductasa

AR: aldosareductasa

Reciclaje

DHPR: dihidropterinareductasa **PCD:** carbinolaminadeshidrastasa

TrH: triptófano hidroxilasa **TH:** tirosina hidroxilasa

PAH: fenilalanina hidroxilasa

Figura 1. Metabolismo de la fenilalanina y de la tetrahydrobiopterina.

2.1 Kg, presentó hipoglicemia a las 24 horas de vida extrauterina. Diagnóstico de deficiencia de PTPS a los diez días de vida con hiperfenilalaninemia de 3600 $\mu\text{mol/L}$ y %Biopterinas 0.0%. Se realizó prueba con sobrecarga de BH_4 (7.5 mg/kg/día) al segundo mes. Tratamiento: dieta limitada en Phe, con aporte de neurotransmisores, L-Dopa y 5 OH triptófano cada cuatro horas, distonias, hipertermias, hipotonía central y opsoclonus. A los 14 meses (1985) se inició aporte de BH_4 a dosis de 10 mg/kg/día; se pudo administrar una alimentación normal al normalizarse completamente los niveles de Phe en sangre, manteniendo L-Dopa a 10 mg/Kg/día y 5-OH triptófano 5 mg/kg/día, repartiendo toda la medicación en seis dosis/día (una dosis cada cuatro horas).

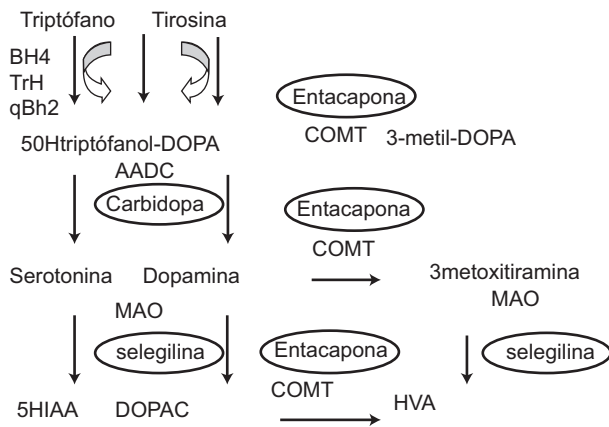


Figura 2. Síntesis de neurotransmisores dopaminérgicos y serotoninérgicos a nivel del sistema nervioso central, a partir de la oxidación del triptófano y de la tirosina con tetrahidrobiopterina (BH₄). AADC: decarboxilasa de aminoácidos aromáticos; COMT: catecolamina metil transferasa; MAO: monoamino oxidasa; 5HIAA: 5 hidroxil indol acético; HVA: homovanílico. La carbidopa inhibe a la AADC, la selegilina inhibe a la MAO y la entacapona inhibe a la COMT.

Cuadro 1. Datos clínicos característicos de las deficiencias de BH₄

Deficiencia en la síntesis de neurotransmisores dopaminérgicos

- Hipoglucemia neonatal
- Estrabismo alternante
- Distonías
- Mioclonías
- Crisis convulsivas
- Hipotonía central con hipertonia periférica
- Sudoración profusa
- Opistótonos
- 6PTS: Peso bajo para la edad gestacional, cesárea
- SR: no hay hiperfenilalaninemia
- GTP-CH: distonía fluctuante tipo Segawa

Deficiencia en la síntesis de neurotransmisores serotoninérgicos

- Trastornos de control de temperatura
- Hipertermia

CASO 2 (1993): Paciente masculino, gesta 3, embarazo de 39 semanas de gestación, parto obtenido por cesárea; pesó 1.9 kg, presentó hipoglucemia a las 24 horas de vida extrauterina. Diagnóstico de fenilcetonuria a los 20 días de vida con hiperfenilalaninemia de 1400 $\mu\text{mol/L}$; no se investigaron las pterinas en orina; se inició dieta limitada en Phe que controló los niveles de Phe en sangre. A los siete meses de edad, a pesar de tener controlada la Phe en sangre, presentaba grave hipotonía central con opsoclonus periférico, distonías, sudoración profusa e imposibilidad

de mantener la cabeza, motivo por el cual se nos remitió al paciente para estudio. El estudio basal de pterinas en orina mostraba ausencia de biopterina (% de biopterinas = 0.0%) así como en el estudio de pterinas en el líquido cefalorraquídeo. Con alimentación normal durante 48 horas los niveles de fenilalaninemia aumentaron hasta 990 $\mu\text{mol/L}$ que tras una dosis de 10 mg/kg de BH₄ disminuyeron drásticamente a las cuatro horas (220 $\mu\text{mol/L}$), se normalizaron (< 120 $\mu\text{mol/L}$) desde las ocho h a las 20 h post BH₄; volvieron a aumentar hasta 150 $\mu\text{mol/L}$ en la muestra de sangre de 24 h post BH₄. Desde el séptimo mes de vida siguió alimentación normal y tratamiento con BH₄ 10 mg/kg/día, L-Dopa 10 mg/kg/día y 5OH Triptófano 5 a 6 mg/kg/día, repartida toda la medicación en seis dosis: una cada cuatro horas.

CASO 3 (1999): Paciente masculino, gesta 1, embarazo con diabetes gestacional tratada; nació por cesárea a las 39 semanas de gestación; pesó 2.9 kg, talla en Pc10; presentó hipoglucemias durante los primeros 26 días de vida sin otra sintomatología. A los 20 días fue diagnosticado con fenilcetonuria por tamiz neonatal con Phe de 1000 $\mu\text{mol/L}$; fue remitido a nuestro hospital. A los 26 días recibía alimentación normal, se le efectuó el estudio basal de pterinas (en orina y en LCR) y la sobrecarga de BH₄ a 10 mg/kg/día. El estudio basal en sangre (tres h después de un biberón) presentaba: glucosa 39 mg/dL, insulina <3 $\mu\text{UI/mL}$, Phe 660 $\mu\text{mol/L}$; el % de biopterina en orina de 12 h antes de BH₄ era del 4% (normal >20); el LCR basal, presentaba un % de biopterina de 57 (N>20); los niveles de neurotransmisores dopa y serotoninérgicos se hallaban en Pc3. Cuatro horas después de BH₄ a dosis de 10 mg/kg la fenilalaninemia era de 150 $\mu\text{mol/L}$, el % de biopterina en orina de cuatro h fue del 38%, el % de biopterina en LCR (segunda punción, cuatro h post BH₄) era de 65% y los niveles de neurotransmisores dopa y serotoninérgicos estaban en Pc 75. Se diagnosticó deficiencia de PTPS periférica. Se inició tratamiento exclusivo con BH₄ 10 mg/kg/día sin necesitar neurotransmisores monoaminérgicos, L-Dopa ni 5-OH-triptófano. Siguió con BH₄ hasta la edad de cuatro años, cuando se descartó que hubiera alteraciones en el gen de la fenilalanina hidroxilasa y en el de la 6 piruviltetrahidropterina sintasa, por lo que se cambió el diagnóstico a deficiencia de PTPS transitoria. Desde los cuatro años tiene alimentación normal y sin aporte de BH₄, ha mantenido niveles normales de Phe, % de biopterinas en orina y en LCR normales y desarrollo

sicomotor normal. Se le dio el alta definitiva a los nueve años clínicamente normal.

Los datos de los LCR al diagnóstico en los casos 1,2 y 3 se muestran en el Cuadro 2.

Cuadro 2. Niveles al diagnóstico (sin BH_4 ni neurotransmisores) en LCR, de pterinas y neurotransmisores monoaminérgicos en tres pacientes con deficiencia de PTPS. El paciente 3 presentó una deficiencia de PTPS periférica transitoria (no genética) por lo que las pterinas en LCR (central) fueron normales y los neurotransmisores presentaron valores en percentil 3.

Caso (edad)	Neop nmol/L nl: 9-40	Biop nmol/L nl: 10-40	% Biop nl: 32-87	5HIAA ng/ml nl: 28-60	HVA ng/ml nl: 80-140
1 (2.5 años)	58	2.2	3.6	18	20
2 (7 meses)	84	0	0	42	50
3 (26 días)	41	54	57	28	76

TRATAMIENTO

El tratamiento estándar para las deficiencias de síntesis de BH_4 debe ir dirigido a normalizar los niveles séricos de Phe y neurotransmisores cerebrales. La administración de BH_4 a 10 mg/kg/día en dosis única normaliza la fenilalaninemia durante 24 h llevando dieta normal, no restringida en fenilalanina, pero no nos permite observar aumento de biopterina y del % de biopterina en pacientes en tratamiento. La administración de BH_4 a dosis de 20 mg/kg/día permite observar aumento del % de biopterina en LCR tras su administración.

La corrección de los niveles de neurotransmisores cerebrales puede lograrse con la administración por vía oral de L-DOPA a dosis de 10 mg/kg/día y de 5-OH-triptófano a dosis de 5 a 6 mg/kg/día. La L-Dopa debe administrarse junto con Carbidopa para inhibir la destrucción de la L-dopa por la carboxilasa. Mientras el paciente pese menos de 10 kg es recomendable administrar la L-Dopa y el 5-OH-triptófano cada cuatro horas, pues los niveles de L-Dopa en el sistema nervioso central disminuyen rápidamente en 3 a 4 h. La administración de selegilina, como inhibidor de la MAO (Figura 2) puede permitir dar los neurotransmisores cada cuatro h con mayor seguridad. Solo la Entacapona, inhibidor de la COMPT (Figura 2) a dosis de 5 mg/kg/dosis cada seis h (20 mg/kg/día) puede permitir dar los neurotransmisores cada 6 horas, sin embargo la Entacapona se recomienda en mayores de 20 kg, no hay referencias en niños pequeños.

La valoración de los niveles de L-Dopa en el sistema nervioso central (SNC) para saber si son los adecuados, puede hacerse "indirectamente" controlando prolactina en sangre; ésta se mantendrá a niveles normales en sangre mientras la L-dopa tenga una concentración adecuada a nivel neuronal. Si la L-Dopa en el SNC disminuye, la prolactinemia aumenta inmediatamente (Figura 3).

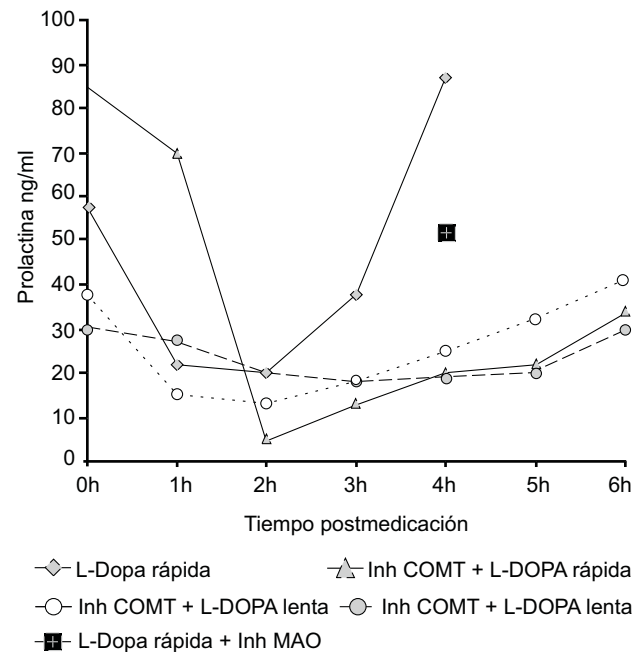


Figura 3. Prolactina en sangre (ng/ml) en paciente con deficiencia en PTPS y en tratamiento con BH_4 10 mg/kg/día repartida en 4 dosis (1c/6h) + 50H triptófano 6 mg/kg/día repartida en 4 dosis:

- + L-Dopa 10 mg/kg/día de absorción rápida (+ Inhibidor de la MAO) o (+ Inhibidor de la COMT)
- + L-Dopa de absorción lenta a 10mg/kg/día (+ Inhibidor de la COMT)

Niveles normales de prolactinemia < 24 ng/ml.

EVOLUCIÓN

Los tres casos tuvieron buena evolución neurológica con desarrollo mental prácticamente normal. El segundo caso desarrolló un pequeño prolactinoma tratado con bromocriptina y falleció en un accidente no relacionado a su patología de base. El tercer caso tuvo desarrollo psicomotor normal y control metabólico normal. Se suspendió el tratamiento a los siete años y se dio seguimiento por dos años; posteriormente se dio de alta.

LECTURAS RECOMENDADAS

1. Shintaku H. Disorders of tetrahydrobiopterin metabolism and their treatment. *Curr Drug Metab* 2002;3:123-31.
2. Longo N. Disorders of biopterin metabolism. *J Inherit Metab Dis* 2009;32:333-42.
3. Hyland K. Inherited disorders affecting dopamine and serotonin: critical neurotransmitters derived from aromatic amino acids. *J Nutr* 2007;137:S1568-72.
4. Jaggi L, Zurfluh MR, Schuler A. Outcome and long term follow-up of 36 patients with tetrahydrobiopterin deficiency. *Mol Genet Metab* 2008;93:295-305.
5. Schuler A, Kálmánchey R, Barsy P. Deprenyl in the treatment of patients with tetrahydrobiopterin deficiencies. *J Inherit Metab Dis* 2000;23:229-332.