

Más de 100 años de evolución en el estudio de los errores innatos del metabolismo

Over 100 years of evolution in the field of inborn errors of metabolism

Ivette Camayd Viera^{1*} <https://orcid.org/0000-0002-6847-3686>

¹Centro Nacional de Genética Médica. La Habana, Cuba.

*Autor para la correspondencia: ivettecamayd@infomed.sld.cu

Recibido: 13/07/2020

Aprobado: 24/08/2020

Durante la primera década del pasado siglo, *Archibal Garrold* definía el concepto de individualidad química al referirse a los Errores Innatos del Metabolismo (EIM), y en particular a la alcaptonuria.

Con la identificación del trastorno metabólico que conduce a la fenilcetonuria (PKU) en 1934, y el impacto del tratamiento nutricional en los pacientes afectados, quedaba demostrado la importancia del diagnóstico temprano de esta enfermedad para el éxito desde el punto de vista terapéutico. Después del desarrollo de los métodos de inhibición enzimática de *Guthrie* para el tamiz neonatal masivo, implementados en la década del 60 del pasado siglo, los programas para el tamizaje neonatal de la PKU se hicieron obligatorios en los EE. UU y en la mayoría de los países europeos. La PKU ha devenido modelo dentro de especialidades

médicas como la genética, la psiquiatría, la neurología o la pediatría, pues constituye la primera explicación bioquímica de la discapacidad intelectual y evidencia el beneficio de su diagnóstico y tratamiento en edades tempranas.⁽¹⁾

Según *Morava* y otros,⁽²⁾ la clasificación de una enfermedad como un EIM requiere solo que un defecto en enzimas o rutas metabólicas específicas sea intrínseco al mecanismo patofisiológico de la enfermedad. Esta definición implica un cambio de paradigma, pues enfermedades en las que no se detecta un metabolito como biomarcador, o una enzima deficiente por un ensayo de actividad enzimática, quedan incluidas dentro de los EIM. La tendencia en años anteriores consistía en destacar, principalmente, aquellas entidades que afectaban el catabolismo de las moléculas, mientras que los trastornos de la síntesis y transporte eran menos estudiados. La incorporación de las últimas tecnologías de secuenciación en el estudio de las enfermedades genéticas llama a buscar nuevos esquemas de clasificación de los EIM a partir de categorías bioquímicas, en lugar de categorías basadas en los organelos celulares.

Actualmente se conocen más de 500 EIM bien caracterizados. Se ha descrito el déficit funcional de una enzima, cofactor enzimático, proteína estructural o de transporte en una ruta metabólica.⁽³⁾ Otros autores en publicaciones más recientes hablan de una cifra superior a 1100 entidades que justifica la búsqueda de nuevos sistemas de clasificación para los EIM.^(4,5)

Los EIM se consideran enfermedades raras, pues la prevalencia individual de cada uno es inferior a 5:10000, pero suman en conjunto una frecuencia global y un efecto en mortalidad o morbilidad a largo plazo que se desconoce en muchas regiones. Un estudio reciente estima que los EIM tienen una prevalencia global al nacer de 50,9/100 000, y que al menos 3,2 muertes por 100 000 nacidos vivos son

atribuibles a estos trastornos. Además, se plantea que las tasas de mortalidad por EIM son superiores al menos en 33 % en los países más pobres.⁽⁶⁾

Algunos EIM se caracterizan por fenotipos específicos y son fáciles de reconocer en la práctica clínica. Sin embargo, cuando se describen fenotipos menos evidentes asociados incluso al mismo gen, se habla de variantes atenuadas, de diagnóstico clínico más difícil que las variantes clásicas. Este defecto genético subyacente se manifiesta con una variabilidad amplia en las entidades descritas, que va desde signos crónicos inespecíficos como un retraso en el desarrollo durante la infancia, a una descompensación aguda en el periodo neonatal con acidosis o hipoglicemia refractarias al tratamiento. La mayoría de estos trastornos son tratables una vez diagnosticados, pero sin una identificación oportuna pueden evolucionar rápidamente hacia un desenlace fatal.

El desarrollo e introducción de nuevas tecnologías para el análisis genético y bioquímico brinda un grupo cada vez más amplio y novedoso de posibilidades diagnósticas y terapéuticas para los pacientes con EIM. A modo de ejemplo, la introducción de la espectrometría de masas en tándem a partir de la década del 90 del siglo pasado ha permitido que los programas de pesquisa neonatal puedan incluir al menos 35 enfermedades heredometabólicas, mientras que los tratamientos de los EIM han evolucionado desde la manipulación de la dieta hasta el trasplante de órganos, terapias de remplazo enzimático y distintas formas de terapia génica.^(7,8)

Cuba inicia un programa para el pesquizaje neonatal de la fenilcetonuria en 1984. A diferencia de lo que ocurre en la mayoría de los países subdesarrollados, la PKU no constituye una causa de discapacidad intelectual en el país, donde los programas de tamiz neonatal alcanzan una cobertura superior al 99 %.^(9,10,11) Si bien estos indicadores son favorables, la falta de un programa de tamiz neonatal

ampliado impone retos en el diagnóstico de los EIM en Cuba, en especial en aquellos trastornos con una presentación clínica más inespecífica.

El diagnóstico de los EIM requiere de la aplicación de tecnologías modernas y elevada capacitación del capital humano. En consecuencia, una alternativa para abordar estas enfermedades en países en vías de desarrollo está en concentrar recursos tecnológicos y humanos en centros especializados. En este sentido, el Sistema Nacional de Salud cubano concentra muchas de estas herramientas en el Centro Nacional de Genética Médica (CNGM). En dicha institución, el laboratorio de Genética Bioquímica implementa métodos para el diagnóstico de varios EIM, mientras que la Red Nacional de Genética Médica garantiza la permanencia de profesionales en todas las provincias del país, funciona como herramienta indispensable para la pesquisa activa de pacientes con síntomas sugestivos.

La complejidad clínica de los EIM, la evolución tórpida de muchas de estas enfermedades y la falta de las herramientas más adecuadas para el diagnóstico obligan a los especialistas, que dentro de Cuba se han dedicado a su estudio, a explotar al máximo el uso del método clínico, en entidades donde un ensayo de laboratorio pudiera ser la única forma de llegar a un diagnóstico. Por otro lado, el diagnóstico efectivo de los pacientes depende de la interacción de los especialistas dentro de otras instituciones de la red con el personal que labora en el CNGM.

Una estrategia que se emplea a nivel internacional para el diagnóstico de los EIM es el desarrollo e implementación de métodos bioquímicos para caracterizar perfiles metabólicos, es decir, la identificación simultánea de un grupo de compuestos en una matriz o fluido biológico. En este sentido, el perfil de aminoácidos o aminograma es una de las tecnologías más utilizadas.

La Revista Cubana de Genética Comunitaria propone a sus lectores en el presente número un artículo de revisión sobre el uso práctico del aminograma como herramienta para el diagnóstico de errores innatos del metabolismo. Los artículos originales comprenden temas afines con la edad materna y su relación con la aparición de aberraciones cromosómicas, el estudio de factores de riesgo en hombres infértiles, el diagnóstico prenatal de defectos congénitos mediante la ultrasonografía, cambios en el estado redox en mujeres con historia familiar de cáncer de mama, un estudio descriptivo sobre malformaciones congénitas y la evaluación del conocimiento sobre gestión de calidad en el proceso asistencial del CNGM. Además, se incluye la caracterización de tres pacientes con marcadores supernumerarios del cromosoma 15, detectados por técnicas de citogenética molecular.

Referencias bibliográficas

1. Arnold GL. Inborn errors of metabolism in the 21(st) century: past to present. *Annals of translational medicine*. 2018 [acceso 07/11/2019];6(24):467. Disponible en: <https://10.21037/atm.2018.11.36>
2. Morava E, Rahman S, Peters V, Baumgartner MR, Patterson M, Zschocke J. Quo vadis: the re-definition of “inborn metabolic diseases”. *Journal of inherited metabolic disease*. 2015 [acceso 07/11/2019];38(6):1003-6. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26420281>.
3. Kruszka P, Regier D. Inborn errors of metabolism: from preconception to adulthood. *American family physician*. 2019 [acceso 18/02/2020];99(1):25-32. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30600976>
4. Ferreira CR, van Karnebeek CDM, Vockley J, Blau N. A proposed nosology of inborn errors of metabolism. *Genetics in medicine: official journal of the American College of Medical Genetics*. 2019 [acceso 18/02/2020];21(1):102-6. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29884839>

5. Saudubray JM, Mochel F, Lamari F, Garcia-Cazorla A. Proposal for a simplified classification of IMD based on a pathophysiological approach: A practical guide for clinicians. *Journal of inherited metabolic disease*. 2019 [acceso 10/12/2019];42(4):706-27. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30883825>
6. Waters D, Adeloye D, Woolham D, Wastnedge E, Patel S, Rudan I. Global birth prevalence and mortality from inborn errors of metabolism: a systematic analysis of the evidence. *Journal of global health*. 2018 [acceso 22/02/2020];8(2):021102. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30479748>
7. Mak CM, Lee HC, Chan AY, Lam CW. Inborn errors of metabolism and expanded newborn screening: review and update. *Critical reviews in clinical laboratory sciences*. 2013 [acceso 22/02/2020];50(6):142-62. Disponible en: <https://10.3109/10408363.2013.847896>
8. Sweetman L, Millington DS, Therrell BL, Hannon WH, Popovich B, Watson MS, *et al*. Naming and counting disorders (conditions) included in newborn screening panels. *Pediatrics*. 2006 [acceso 22/02/2020];117(5 Pt 2):S308-14. Disponible en: <https://10.1542/peds.2005-2633J>
9. Marcheco B. Cuba's National Medical Genetics Program. MEDICC review. 2009 [acceso 24/05/2019];11(1):11-3. Disponible en: https://mediccreview.org/wp-content/uploads/2018/03/mr_71.pdf
10. González Reyes EC, Castells EM, Frómeta A, Arteaga AL, Del Río L, Tejeda Y, *et al*. SUMA Technology and Newborn Screening Tests for Inherited Metabolic Diseases in Cuba: An Overview of the First 30 Years. *Journal of Inborn Errors of Metabolism and Screening*. 2016 [acceso: 12/08/2019];4:1-9. Disponible en: <https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/2326409816661356>
11. González EC, Frómeta A, del Río L, Castells E, Robaina MS, García SM, *et al*. Cuban neonatal screening of phenylketonuria using an ultramicro-fluorometric test. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry*. 2009 [acceso 22/02/2020];402(1-2):129-32. Disponible en: <https://10.1016/j.cca.2008.12.039>