

PATOLOGIA DE LAS ENFERMEDADES METABOLICAS

Dr. Santiago Martínez R.

DIABETES MELLITUS

La diabetes mellitus corresponde a un conjunto de desórdenes metabólicos que tienen como característica la presencia de hiperglicemia. Se estima que afecta aproximadamente al 13% de la población adulta chilena, muchos de los cuales no han sido diagnosticados aún. El estilo de vida sedentario y los hábitos dietéticos erróneos han conducido a una especie de epidemia de la diabetes.

DIAGNÓSTICO.

En condiciones normales, las concentraciones plasmáticas de glucosa se mantienen entre 70 mg/dL y 100 mg/dL, dependiendo del momento en que se mida y su relación con las comidas. El diagnóstico de diabetes se establece en las siguientes condiciones:

- Glicemia plasmática en ayuno (8 horas) mayor o igual a 126 mg/dL.
- Glicemia plasmática mayor o igual a 200 mg/dL luego de dos horas en Test de tolerancia a la glucosa (con administración de 75 g de glucosa).
- Glicemia plasmática mayor a 200 mg/dL en cualquier momento de la medición, asociado a síntomas clásicos de hiperglicemia y/o crisis.
- Hemoglobina glicosilada (HbA1c) mayor o igual a 6,5%, en países donde se cuenta con HbA1c estandarizada, no siendo el caso de Chile.

Además, consideraremos estadíos de pre-diabetes (hiperglicemia de ayunas e intolerancia a la glucosa), cuando:

- Glicemia plasmática en ayuno entre 100 y 125 mg/dL.
- Glicemia plasmática entre 140 y 199 mg/dL, luego de test de tolerancia a la glucosa.
- Hemoglobina glicosilada entre 5,7% y 6,4%, en países con HbA1c estandarizada.

Vale la pena mencionar, en este punto, que la Hemoglobina glicosilada (HbA1c), que corresponde al porcentaje de la hemoglobina que se encuentra unida a grupos glicol. Esta HbA1c, es utilizada en la práctica para estimar la concentración promedio de las glicemias de los últimos tres meses, y con esto estimar si se ha realizado un buen control glicémico en los pacientes diabéticos.

CLASIFICACIÓN.

Diabetes tipo 1 (5% de los casos): deficiencia absoluta en la secreción de insulina provocada por una destrucción de las células beta de los islotes pancreáticos, debida principalmente a fenómenos autoinmunes. Se presenta antes de los 20 años. Inicialmente, durante los dos primeros años, puede no ser necesaria la administración de insulina exógena dado que aún continúa la secreción endógena. Luego de este período, se agotan las reservas y las necesidades de insulina aumentan rápidamente. La transición puede ser brusca, muchas veces asociado a cuadros intercurrentes, como infecciones. El cuadro clínico inicial consta de polidipsia, polifagia y poliuria, aunque a veces el debut puede ser con cetoacidosis. Disminuye la asimilación de la glucosa en el músculo, cesa su almacenamiento en el hígado, y aumenta el catabolismo del glicógeno hepático. Se produce glucosuria (por un exceso del umbral renal de absorción de glucosa), que induce una diuresis osmótica con la consiguiente poliuria. La asociación de hiperglicemia (y su efecto osmolar) con la poliuria lleva a sacar agua desde las células, lo que estimula los osmorreceptores de los centros de la sed para provocar polidipsia. El catabolismo de las proteínas y las grasas lleva a un balance

energético negativo, lo que produce aumento del apetito (polifagia). A pesar de esto, predominan los procesos catabólicos y el paciente “come sin engordar”. En la cetoacidosis diabética las concentraciones plasmáticas pueden llegar alrededor de los 300 a 400 mg/dL, debido al déficit de insulina. Se caracteriza por presentar deshidratación, cetonemia y cetonuria (ambas causadas por los cuerpos cetónicos producidos por la oxidación de ácidos grasos libres derivados del uso de las reservas de lípidos), además de dolor abdominal, náuseas y vómitos.

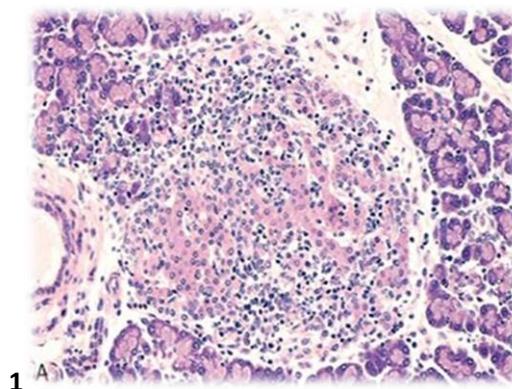
Diabetes tipo 2 (80% a 90% de los casos): combinación de resistencia periférica a la acción de la insulina y respuesta de secreción inadecuada de insulina. Tiende a presentarse luego de los 40 años, y en pacientes obesos. Actualmente, la mayor parte de las veces el diagnóstico se realiza en pacientes asintomáticos mediante exámenes de sangre. Durante la descompensación, puede producirse el coma hiperosmolar no cetósico, con glicemias superiores a 600 mg/dL, y caracterizado por deshidratación causada por diuresis osmótica. Habitualmente son pacientes ancianos con ingesta insuficiente de agua.

Existe un porcentaje mínimo correspondiente a tipos monogénicos y secundarios. Sin embargo, a pesar de sus distintos mecanismos, las complicaciones a largo plazo de todos los tipos son idénticas.

PATOGENIA DE LA DIABETES TIPO 1.

Corresponde a una enfermedad autoinmune donde existe una destrucción de los islotes provocada por linfocitos T que lleva a una reducción de su número (imagen 1). Como en otras enfermedades autoinmunes, se ha postulado que existe susceptibilidad genética, la que se asocia a influencias ambientales. Este tipo de diabetes se presenta más frecuentemente durante la infancia y pubertad, y es progresiva. Los pacientes necesitan de insulina exógena como tratamiento, sin el cual pueden presentar diversas alteraciones metabólicas, pudiendo llegar hasta el coma y la muerte. Las manifestaciones clínicas se producen cuando existe una disminución de más del 90% de las células beta.

Se han postulado tres mecanismos que combinados pueden llevar a la diabetes tipo 1 (daño mediado por linfocitos T CD4 y CD8, daño producido por citoquinas como IFN-gamma y presencia de autoanticuerpos). Además, se han identificado numerosas regiones cromosómicas posiblemente responsables de la susceptibilidad genética. Sin embargo, también existe evidencia de la influencia de factores ambientales, como algunas infecciones virales.



PATOGENIA DE LA DIABETES TIPO 2.

La patogenia de este tipo aún no se ha esclarecido del todo. Las influencias ambientales (como la dieta y el sedentarismo) son relevantes, pero los factores genéticos son muy importantes,

encontrándose tasas de concordancia de hasta 90% en gemelos idénticos. A diferencia de la diabetes tipo 1, en la diabetes tipo 2 no hay evidencia que sugiera un origen autoinmune. Los dos defectos metabólicos principales son:

-Resistencia a la insulina: es la resistencia a los efectos de la insulina sobre la captación de glucosa, su metabolismo y su almacenamiento. Es un hallazgo casi universal en diabéticos obesos. Su rol en el desarrollo de la diabetes se ha demostrado, en parte, porque su detección precede en diez a veinte años al comienzo de la diabetes.

- Defectos genéticos del receptor de insulina: las mutaciones puntuales del receptor de insulina son infrecuentes (1%-5% de los casos de resistencia a la insulina). La gran mayoría no tiene mutaciones inactivantes.

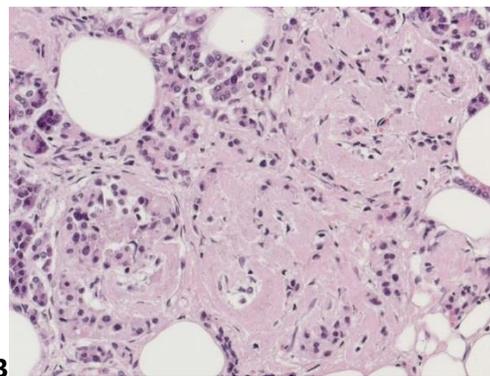
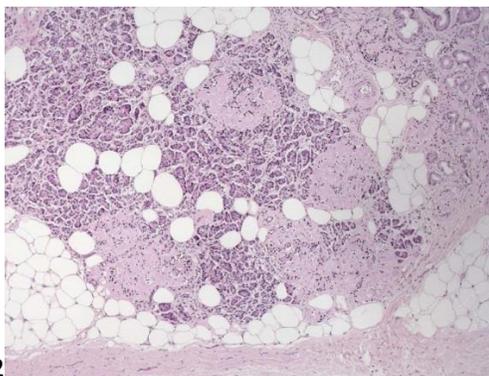
- Obesidad y resistencia a la insulina: el riesgo de diabetes se incrementa al aumentar el índice de masa corporal. En este ámbito, se ha descubierto recientemente:

- Los ácidos grasos libres y su relación inversa con la sensibilidad periférica a la insulina.
- La función de las distintas adipocitoquinas (Leptina, Adiponectina y Resistina), que modulan la sensibilidad periférica a la insulina.
- El rol del receptor PPAR y su efecto en la disminución de los ácidos grasos plasmáticos (contribuye a la resistencia).
- Sirtuínas (proteínas relacionadas con el envejecimiento) mejoran la tolerancia a la glucosa y potencian la secreción de insulina.

-Disfunción de las células beta: en situaciones de resistencia a la insulina, la secreción es inicialmente mayor, para mantener el nivel de glucosa. Inicialmente, se produce una hiperplasia de las células beta, que luego se continúa con una disminución de la masa de células beta. Esta disfunción comprende:

- Disfunción cualitativa de las células beta: inicialmente se manifiesta como anomalías sutiles, que van progresando hasta hacerse insuficientes para compensar el aumento de resistencia.

- Disfunción cuantitativa de las células beta: corresponde a una disminución por apoptosis de la masa de células beta, con degeneración de los islotes y depósito de amiloide. Morfológicamente, podría presentarse amiloidosis de los islotes (imagen 2 y 3).



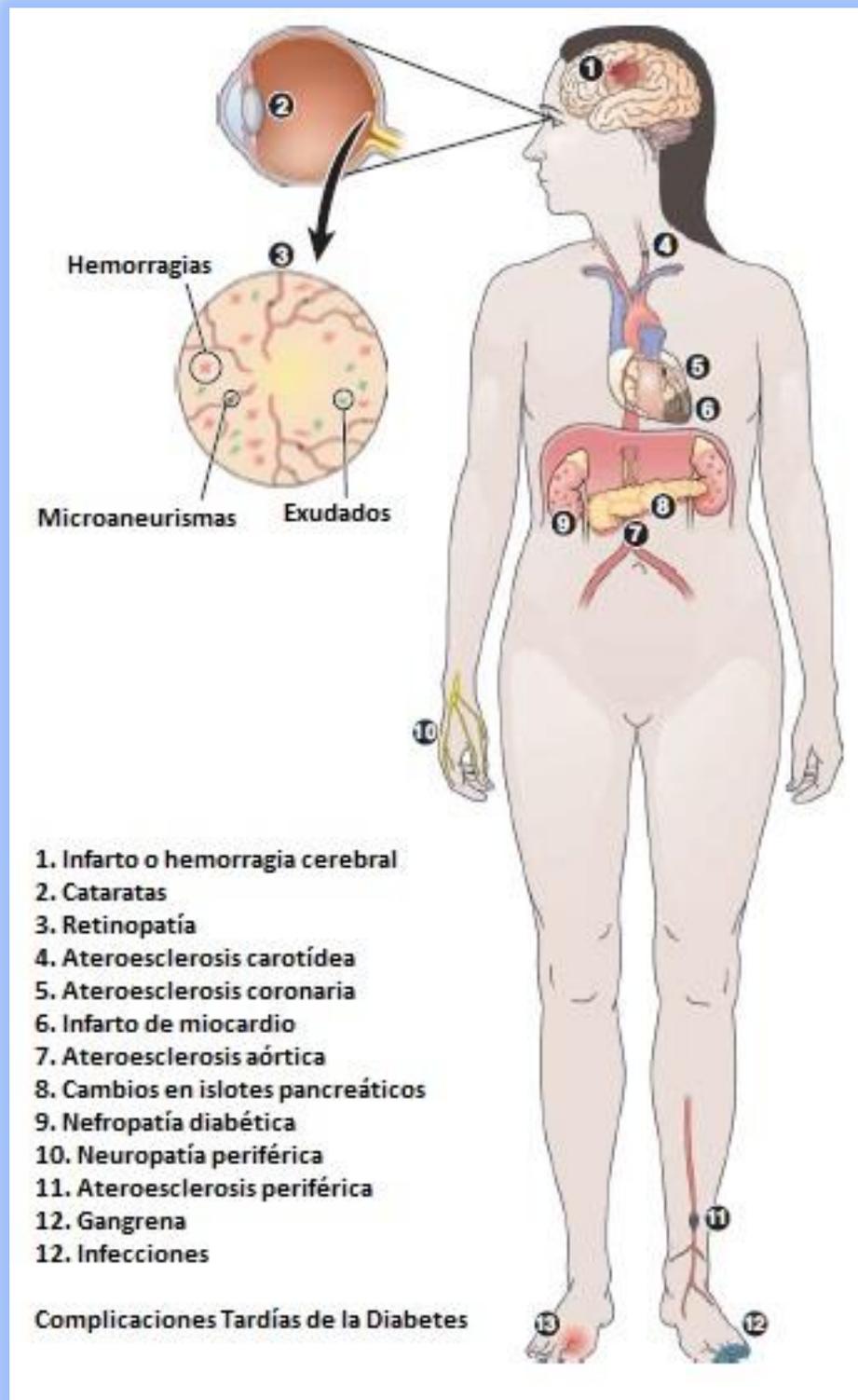
DIABETES MONOGENICA.

Producidas por un único gen alterado. Son mucho menos frecuentes.

DIABETES SECUNDARIA

Son producidas por patologías que afectan el funcionamiento de la célula beta.

COMPLICACIONES DE LA DIABETES (imagen 4)



PATOGENIA DE LAS COMPLICACIONES DE LA DIABETES.

Son consecuencia de la hiperglicemia. Se reconocen tres vías:

-Glicosilación no enzimática: la glucosa se une a los grupos amino libres en las proteínas, sin mediación de una enzima. Es lo que ocurre con la hemoglobina glicosilada, que refleja la concentración plasmática promedio de glucosa dentro de los 120 días previos (tiempo de vida de los eritrocitos). Por otra parte, el colágeno y otras proteínas de vida larga, presentes en el intersticio y en los vasos sanguíneos, se glicosilan para producir productos finales de la glicosilación avanzada (AGE), que se acumulan y resultan en:

- Atrapamiento en las paredes vasculares de lipoproteínas de baja densidad (acelerando la aterogénesis), de albúmina (engrosando la membrana basal), entre otras.
- Unión de AGEs a otras proteínas circulantes, que provocarán liberación de citoquinas y factores de crecimiento de los macrófagos, aumento de permeabilidad endotelial, aumento de la actividad procoagulante y potenciación de la proliferación y síntesis de matriz extracelular en exceso.

-Activación de la proteína kinasa C (PKC) intracelular: la hiperglicemia intracelular estimula la síntesis de Diacilglicerol (DAG), que activa la PKC. Esto resulta en producción de moléculas proangiogénicas (por ejemplo, VEGF) y profibrogénicas (por ejemplo, TGF-beta), favoreciendo la neovascularización y el depósito de matriz extracelular y material en membrana basal, respectivamente.

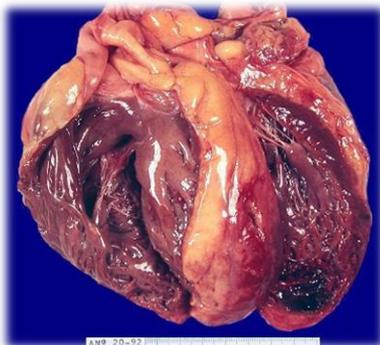
-Hiperglicemia intracelular: en los tejidos que no requieren de insulina para transportar glucosa, se produce una hiperglicemia intracelular, donde la glucosa será metabolizada por la aldosa reductasa, produciéndose sorbitol y luego fructosa. Esto aumenta la osmolaridad plasmática y aumenta la susceptibilidad de la célula al estrés oxidativo.

MORFOLOGÍA DE LA DIABETES Y SUS COMPLICACIONES TARDIAS

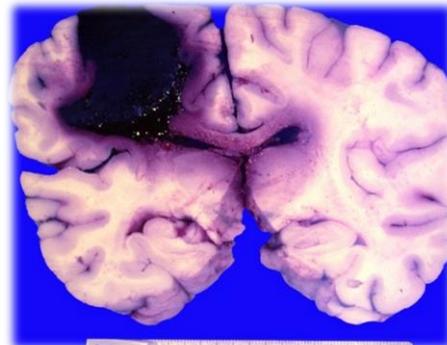
-Alteraciones pancreáticas: las lesiones tienen escasa utilidad diagnóstica, siendo más específicas las lesiones relacionadas a diabetes tipo 1, donde puede observarse reducción en el número y tamaño de los islotes e infiltración linfocítica de los islotes. En la diabetes tipo 2, podríamos encontrar reducción en la masa celular de los islotes y depósito de amiloide. En los hijos de madres diabéticas, podemos encontrar hiperplasia de los islotes.

-Enfermedad macrovascular diabética: Causa importante de mortalidad. Podemos observar aterosclerosis acelerada, de aparición más temprana que en no diabéticos, que afecta a la aorta y las arterias de gran y mediano calibre. Tiene consecuencias a nivel miocárdico con infarto miocárdico (imagen 5), encefálico con accidente vascular cerebral (imagen 6), extremidades inferiores (gangrena de las extremidades inferiores) y renal, entre otras.

La **arterioesclerosis hialina**, asociada a la hipertensión, es más grave en diabéticos. Corresponde a un engrosamiento de la pared vascular con disminución del lumen.



5



6

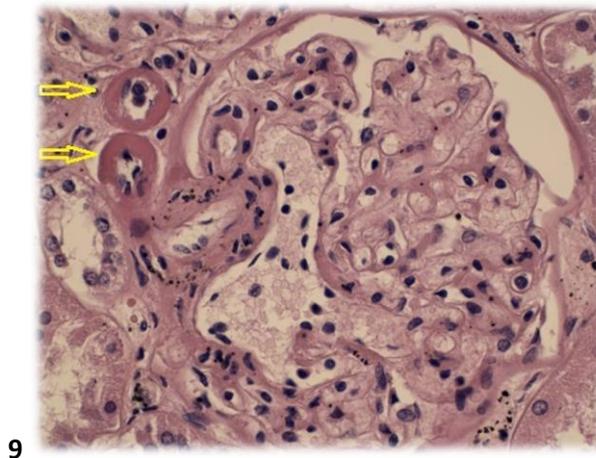
-Microangiopatía diabética: se observa engrosamiento de las membranas basales vasculares (que se hace evidente en la piel, riñón y retina, entre otros), y no vasculares (membrana de Bowman, nervios, placenta, entre otros). Se debe a aumento del colágeno de tipo IV. Sin embargo, y a pesar del engrosamiento de la membrana basal, el capilar en la diabetes presenta permeabilidad aumentada a las proteínas plasmáticas. Este fenómeno contribuye al desarrollo de la nefropatía, la retinopatía y algunas formas de neuropatía.

-Nefropatía diabética: es la causa más importante de enfermedad renal terminal. Se manifiesta por presencia de albúmina en la orina, inicialmente en pequeñas cantidades (microalbuminuria), para evolucionar a grandes cantidades (macroalbuminuria). Se pueden observar:

- Alteraciones glomerulares: se puede observar engrosamiento de la membrana basal, glomerulosclerosis mesangial difusa, y glomerulosclerosis nodular también llamada glomerulopatía de Kimmelstiel-Wilson, presente en el 15-30% de los casos. Presenta uno o más nódulos hialinos acelulares PAS positivos en los glomérulos, rodeados por capilares con engrosamiento de su membrana basal (imagen 7 y 8).



- Lesiones vasculares: se combinan las lesiones macrovasculares como aterosclerosis y arterioesclerosis, y microvasculares como arterioesclerosis hialina (imagen 9).



- Pielonefritis (imagen 10) y necrosis papilar (imagen 11), son más frecuentes en diabéticos que en no diabéticos, y las formas clínicas son idénticas entre ambos grupos.



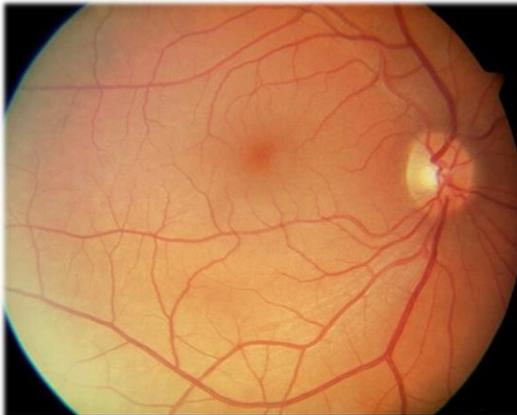
10



11

-Complicaciones oculares: corresponde a la cuarta causa de ceguera adquirida en EE.UU. Puede afectar la retina, el cristalino (cataratas) o producir glaucoma. Se estima que hasta el 80% de los pacientes desarrollará retinopatía diabética, alrededor de 15 a 20 años luego del diagnóstico, se detecta por examen de fondo de ojo (imagen 12).

- Retinopatía no proliferativa: se observan hemorragias intraretinianas, exudados retinianos, microaneurismas, edema y engrosamiento de capilares.
- Retinopatía proliferativa: proceso de neovascularización y fibrosis. Puede producir ceguera y hemorragia vítrea, entre otras.



12

NORMAL



RETINOPATIA DIABETICA

-Neuropatía diabética: se observa una neuropatía periférica simétrica de las extremidades, que afecta la función motora y, sobre todo, la sensitiva. Los cambios pueden estar causados por la microangiopatía, aumento de la permeabilidad capilar o por daño axonal directo (debido a la alteración del metabolismo de sorbitol). Se manifiesta por disminución de la sensibilidad en las extremidades, con pocas manifestaciones motoras. Al estar alterada la percepción del dolor, estos pacientes pueden presentar úlceras cutáneas que curan mal.

-Mayor susceptibilidad a **infecciones** (cutáneas, pulmonares y pielonefritis): pueden provocar la muerte hasta en el 5% de los pacientes.

OBESIDAD

Es importante definirla, ya que está relacionada con aumento de incidencia de varias otras enfermedades, como diabetes e hipertensión. Corresponde a un estado de aumento del peso corporal, por acumulación de tejido adiposo, que es de magnitud suficiente para tener efectos adversos en la salud. Para medir la acumulación de grasa, se pueden utilizar:

-El índice de masa corporal: es la expresión del peso en relación a la estatura. Es el peso (en Kg), dividido por el cuadrado de la estatura (en m). Está claramente relacionado con la grasa corporal, considerándose normal un IMC de 18,5 a 25 kg/m², sobrepeso entre 26 y 29, obesidad mayor o igual a 30.

- Medición de pliegues cutáneos.

- Perímetros corporales (como el índice de perímetro de cintura/cadera).

Los efectos indeseables de la obesidad están relacionados no sólo con el peso, sino con la distribución de la grasa, siendo la obesidad central (acumulación en tronco y cavidad abdominal) la que se asocia a un mayor riesgo de varias enfermedades.

Dentro de las causas se consideran factores genéticos, ambientales y psicológicos. Pero, finalmente, corresponde a un trastorno del equilibrio energético. Este equilibrio, función de la ingesta y del consumo, estaría regulado por un punto de base interno, capaz de regular la ingesta de alimentos y el consumo energético. Existen genes implicados en esta regulación, siendo uno de los más importantes el gen LEP, que codifica para Leptina, cuyo efecto es reducir la ingesta de alimento y potenciar el consumo de energía.

Los mecanismos neurohumorales que regulan el peso pueden explicarse de la siguiente forma:

- El sistema aferente genera señales desde distintos órganos, como el tejido adiposo (leptina), páncreas (insulina), estómago (greлина, estimula el apetito), íleon y colon (péptido YY, es una señal de saciedad), entre otros.
- Sistema de melanocortina central.
- El sistema eferente transporta las señales del hipotálamo controlando la ingesta y el consumo de energía.

El consumo de leptina está regulado por los depósitos de ácidos grasos. En pacientes con tejido adiposo adecuado, aumenta su secreción. Esta sustancia actúa a nivel del hipotálamo, donde la unión de la leptina a sus receptores estimula la producción de péptidos anorexígenos e inhibe la producción de péptidos orexígenos, disminuyendo así la ingesta. Cuando existen depósitos inadecuados de grasa corporal se produce el efecto inverso. Además, la leptina regula el gasto energético mediante distintas vías. En muchos obesos la concentración de leptina es alta, por lo que se sospecha que ocurre un mecanismo de resistencia.

Las mutaciones que afectan al sistema central de la melanocortina dan origen a obesidad masiva. No se consigue detectar la adecuación de los depósitos grasos, por lo que se interpreta la señal como si se estuviera desnutrido.

CONSECUENCIAS DE LA OBESIDAD (imagen 13):

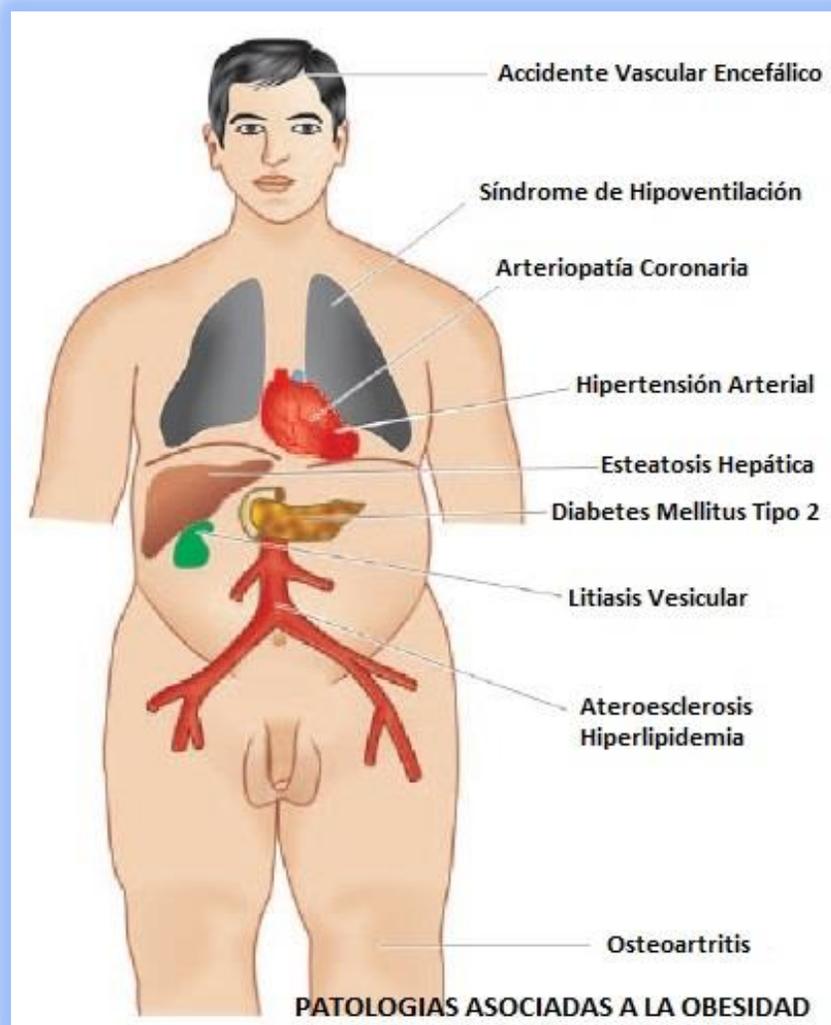
La obesidad aumenta el riesgo de padecer **diabetes, hipertensión y dislipidemia** (hipertrigliceridemia, asociada a HDL bajo; todos los anteriores son factores de riesgo para

arteriopatía coronaria. Además, se asocia a **resistencia a la insulina e hiperinsulinismo**, y la pérdida de peso se asocia a una mejoría.

La obesidad, la dislipidemia, la hipertensión y la resistencia a la insulina se conocen, en conjunto, como **Síndrome metabólico**, que predispone a la enfermedad cardiovascular y a la diabetes mellitus tipo 2.

La **esteatosis hepática no alcohólica** se asocia a obesidad y a diabetes mellitus tipo 2, y puede progresar a cirrosis. Está descrito que la litiasis vesicular es seis veces más común en obesos. El **síndrome de hipoventilación** también aparece en personas muy obesas, y se caracterizan clínicamente por hipersomnolencia, apneas del sueño, policitemias e insuficiencia cardíaca derecha. Además, predispone al desarrollo de artropatía degenerativa (artrosis), la que se atribuye al efecto de desgaste acumulativo de las articulaciones.

Se ha postulado que la obesidad se puede relacionar a algunos tipos de cáncer, como el *endometrial* y el *mamario*, debido a que la obesidad aumenta las concentraciones de estrógenos.



GOTA

La gota es causada por la acumulación tisular de cantidades excesivas de ácido úrico y productos finales del metabolismo de las purinas. Clínicamente se caracteriza por episodios de artritis aguda asociados a formación de agregados cristalinos (Tofos) y deformidades articulares. La hiperuricemia es el componente esencial de este trastorno, aunque no todos los pacientes con hiperuricemia desarrollan gota. Se puede reconocer una gota primaria (cuando se desconoce la etiología básica o cuando el defecto metabólico es innato, lo que ocurre en el 90% de los casos), y una secundaria (se conoce la causa de la hiperuricemia, como asociado a leucemias, nefropatías, entre otras, lo que ocurre en el 10% de los casos).

PATOGENIA:

La hiperuricemia puede deberse a hiperproducción de ácido úrico, a disminución de su excreción renal, o a ambas.

-Síntesis de ácido úrico: el urato es el producto final de la vía de las purinas, por lo que su acumulación refleja alguna anomalía en la producción de nucleótidos de purina. Esta síntesis se puede hacer *de novo* (a partir de sustratos no purínicos) o por la *vía de recuperación* (a partir de bases de purinas provenientes de la dieta y del catabolismo de los ácidos nucleicos).

-Excreción de ácido úrico: el ácido úrico filtra libremente por el glomérulo y es reabsorbido en el túbulo proximal.

En la mayoría de los casos de **gota primaria** se desconoce la causa de la síntesis exagerada, aunque algunos pacientes tienen defectos enzimáticos identificables (como, por ejemplo, en el Síndrome de Lesch-Nyhan, ligado a X, donde está bloqueada la vía de recuperación e hiperactiva la vía de novo). En la **gota secundaria**, la hiperuricemia puede deberse a hiperproducción de urato (casos de lisis celular rápida secundaria a tratamientos como la quimioterapia) o a disminución de la excreción (en insuficiencia renal crónica o en tratamientos con tiazidas).

Ambos trastornos llevan a la precipitación de cristales de urato, lo que lleva a una serie de acontecimientos que resultan en la lesión articular (activación de la respuesta inflamatoria inespecífica). La artritis aguda resultante puede remitir incluso sin tratamiento, pero episodios repetidos pueden ocasionar lesiones permanentes.

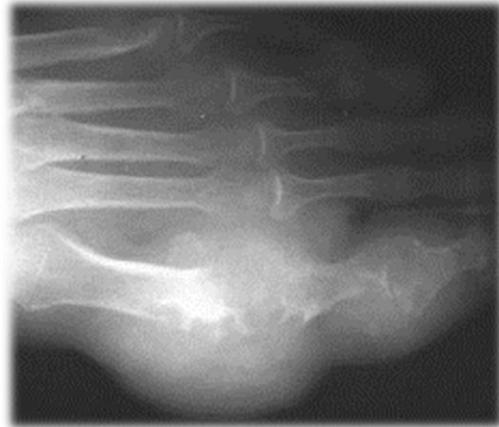
CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:

Es más frecuente en varones y no suele presentarse antes de los 30 años. Su etapa inicial corresponde a una **hiperuricemia asintomática**, que luego de años da paso a la **artritis gotosa aguda**. Esta artritis consiste en una crisis súbita de dolor articular intolerable asociado a eritema y calor local; la gran mayoría se presenta en articulaciones del empeine, tobillo, muñeca o talón, y de estas, la más frecuente es la primera articulación metatarso-falángica, cuadro conocido como podagra (imagen 14). Luego de cedido el cuadro agudo (con o sin tratamiento), se presenta un **período intercrítico**, donde se van presentando cuadros cada vez con mayor frecuencia. Finalmente, los síntomas no cesan por completo luego de cada crisis, progresando hacia la **gota tofácea crónica**,

donde se pueden ver erosiones yuxtaarticulares en relación a los cristales, asociado a pérdida del espacio articular visibles en una radiografía (imagen 15).



14



15

A nivel renal, puede manifestarse como litiasis, que luego da paso a la nefropatía gotosa. Hasta en un 20% de los pacientes estas alteraciones renales pueden llevar a la muerte (imagen 16).



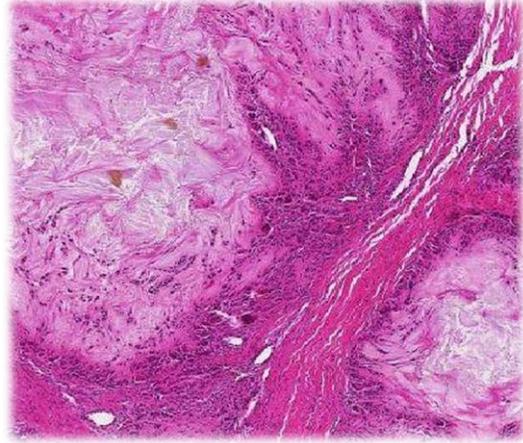
16

MORFOLOGÍA.

- Artritis gotosa aguda: infiltrado neutrofílico denso en la sinovial y el líquido articular, con edema de la sinovial. Aquí se pueden encontrar cristales de urato.
- Artritis tofácea crónica: los cristales de urato pueden incrustarse en las superficies articulares. La sinovial se observa hiperplásica y fibrótica, con tejido de granulación y destrucción del cartílago articular con erosiones óseas. Estas alteraciones pueden llevar a la anquilosis, con pérdida de función.
- Tofos: son agregados de cristales de urato de gran tamaño, rodeados de una reacción inflamatoria con linfocitos, macrófagos y células gigantes de tipo cuerpo extraño. Pueden aparecer en el cartílago articular, ligamentos periarticulares, tendones, cartílagos auriculares y nasales, y en el tejido subcutáneo (imagen 17 y 17a).
- Nefropatía gotosa: corresponde a diversas complicaciones derivadas del depósito de uratos (tofós medulares, precipitaciones intratubulares, cálculos renales, entre otras (imagen 16).



17



17a

ALTERACIONES CONGENITAS DEL METABOLISMO

Dr. Alvaro Herrera Lepe

Aquí se incluye un grupo muy numeroso de enfermedades de base genética caracterizados por la carencia o alteración de una proteína de acción enzimática o reguladora importante dentro de los procesos metabólicos. A consecuencia de esto dependerán de la fase del proceso bioquímico en que debiera actuar la proteína en cuestión, resultando en la carencia de ciertos productos o la no degradación y acumulación de determinados sustratos. La repercusión final, con daño orgánico, puede verse en tejidos u órganos diferentes a aquél donde tiene lugar el proceso alterado, o bien en las células de éste al acumularse moléculas sin degradar.

El Albinismo obedece a carencia de Fenoloxidasa lo que impide transformación de Dopa a Melanina, que pigmenta piel, cabellos e iris. Los pacientes son de piel y cabellos blancos, estando más expuestos a daños por radiación ultravioleta (imagen 18).



18

En principio, los defectos genéticos que determinan estos trastornos son detectables en el genoma de todas las células somáticas, mediante técnicas de biología molecular, y anteriormente, con métodos bioquímicos en cultivos de células sanguíneas, fibroblastos o células del líquido amniótico. Esto último, en casos con antecedentes familiares, permite el diagnóstico prenatal.

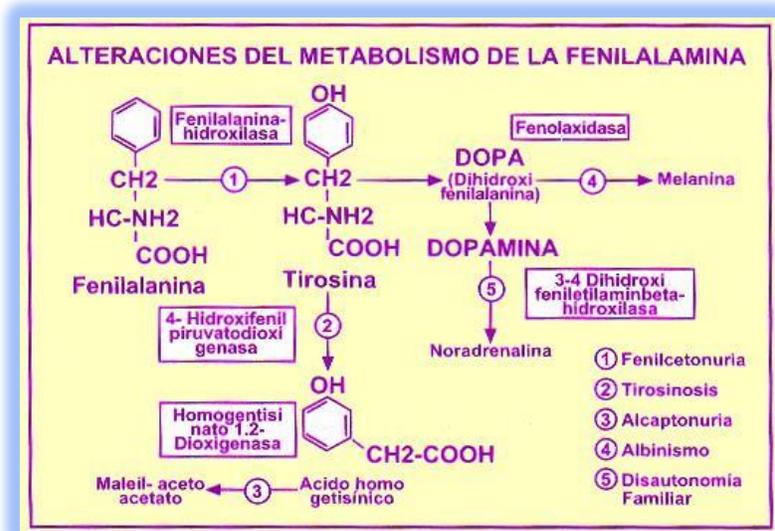
La gran mayoría de estas afecciones son de herencia autosómica recesiva, con portadores sanos. A veces, las repercusiones clínicas se ven mucho después del nacimiento, siendo aplicables algunos tests en la fase neonatal.

Alteraciones metabólicas de sustancias oligomoleculares

Se presentan algunas escogidas:

Fenilcetonuria: En el metabolismo del aminoácido Fenilalanina (imagen 2) la carencia de la enzima Fenilalanina-hidroxilasa en homocigotos impide la oxidación a Tirosina, con producción de Fenilacetona y Feniletilamina. La primera se elimina por la orina, lo cual da nombre a la afección, y la segunda causa daño cerebral al interferir con la mielinización en el sistema nervioso, causando déficit intelectual, el cual es evidente ya a los 6 meses de edad. Si bien al nacimiento no hay alteración del fenotipo, ya es posible detectar un alto nivel plasmático de Fenilalanina. El manejo requiere dieta libre de Fenilalanina, la que está presente en carnes, lácteos y cereales.

Es posible daño congénito en hijos de pacientes de Fenilcetonuria que no controlan su nivel plasmático, ya que los sustratos nocivos cruzan la barrera placentaria. El cuadro clásico con sus secuelas se da sólo si el déficit enzimático es grave, habiendo formas más benignas.

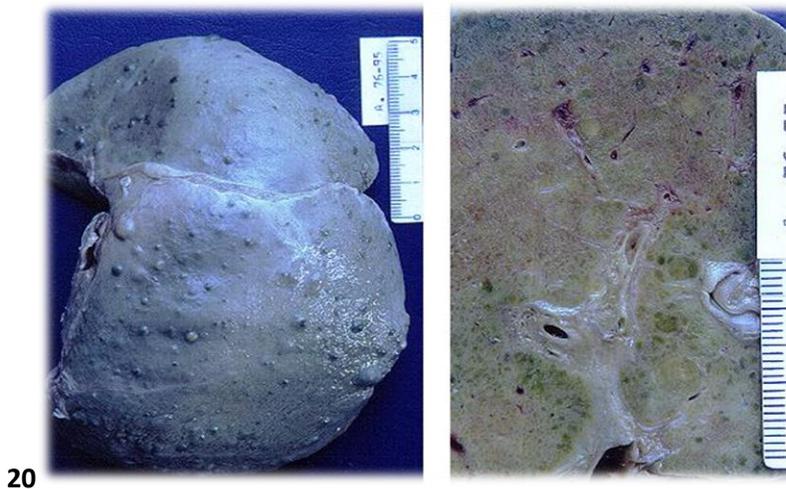


19

Alcaptonuria: Es un desorden autosómico y recesivo, donde la acumulación de sustratos produce daño orgánico característico. El ácido Homogentísico, derivado del catabolismo de la Fenilalanina y Tirosina, no se degrada por carencia de una oxidasa, y se oxida y polimeriza dando color negruzco a la orina. También da color negruzco a cartílagos, tendones y ligamentos debido a su afinidad por el colágeno, lo que se denomina Ocronosis. El cartílago afectado sufre pérdida de resistencia,

tornándose fibrillar y quebradizo. En las articulaciones esto lleva a artrosis primariamente de columna vertebral, y luego de rodillas, hombros y caderas, hacia la cuarta década de la vida. Sin embargo no hay deterioro intelectual ni reducción de la esperanza de vida.

Galactosemia: En su gran mayoría se debe a carencia de galactosa-1-fosfato-uridiltransferasa, lo que impide transformación a glucosa a la galactosa resultante de la degradación de la lactosa, el principal carbohidrato en la leche de los mamíferos. Así, se acumula Galactosa-1-fosfato en cerebro, bazo, miocardio cristalino, riñones, miocardio y eritrocitos, reduciéndose parcialmente a Galactitol, que causa cataratas en el cristalino, daño hepático y del Sistema nervioso Central, por mecanismos poco claros. Se ve esteatosis acentuada con hepatomegalia y colestasis citotóxica, con necrosis de hepatocitos lo que puede llevar a cirrosis (ver imagen 20). En el encéfalo hay pérdida de neuronas y gliosis especialmente en núcleo dentado del cerebelo y núcleos olivares de médula, además de lesiones en corteza y sustancia blanca cerebral. Habría también interferencia en la formación de lípidos cerebrales. Clínicamente se ven trastornos digestivos, hepatomegalia e ictericia, con ulterior retardo de crecimiento y déficit intelectual, aunque más leve que en la Fenilcetonuria. Puede haber formas más benignas. Las secuelas se evitan con dieta sin galactosa al menos en los 2 primeros años de vida.



20

Alteraciones metabólicas de sustancias macromoleculares.

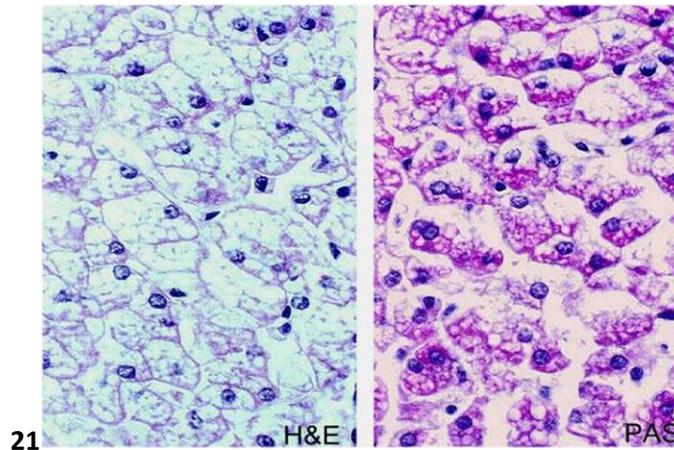
Se trata de trastornos de la degradación enzimática de moléculas complejas, con acumulación de sustratos donde radica la fase alterada del proceso, destacando los lisosomas y sustancia fundamental del citoplasma.

Acumulaciones de Polisacáridos

Dentro del grupo de los polisacáridos, son relevantes las Glicogenosis, que son un grupo heterogéneo. Normalmente, el glicógeno se sintetiza a partir de la glucosa mediante la acción de varias enzimas, resultando un gran polímero de cerca de 10.000 moléculas, almacenándose en hígado y músculo estriado como agregados granulares o rosetas en el hialoplasma. Al requerirse glucosa, diversas enzimas, las fosforilasas lo degradan. Además, el glicógeno contenido en los

lisosomas es catabolizado por una glucosidasa o maltasa ácida, en forma independiente. Resumidamente las principales formas son:

- Glicogenosis tipo I o de Von Gierke se debe a falta de glucosa-6-fosfatasa, acumulándose glicógeno en citoplasma especialmente de hepatocitos. Estos se agrandan, semejando células vegetales en cortes teñidos con H-E a microscopio de luz. Esto se debe a que con los procesos rutinarios se pierde al glicógeno, lo que se evita fijando muestra en alcohol y usando tinción de PAS (imagen 21).



Hay hepatomegalia y además renomegalia por depósitos en células tubulares. Clínicamente hay hipoglicemia y movilización secundaria de lípidos, con Esteatosis hepática e hiperlipidemia. Se observa retardo de crecimiento, xantomas cutáneos y ocurrencia de convulsiones. Además hay hiperuricemia y disfunción plaquetaria con tendencia a hemorragias, la mortalidad es de cerca de un 50%.

- Glicogenosis tipo IV o de Andersen, se sintetiza una molécula anormal de Glicógeno, con cadenas excesivamente largas de polisacáridos, viéndose estructuras filamentosas a la microscopía electrónica en vez de las rosetas normales, por falta de una transglucosidasa. Se acumula en los hepatocitos, que se destruyen conduciendo a la cirrosis hepática. Otras células donde se sintetiza este glicógeno alterado sufren igual suerte, siendo liberado y fagocitado por macrófagos, donde se acumula.

- Glicogenosis tipo II o de Pompe, hay acumulación de glicógeno en los lisosomas, estando normal su degradación en el citoplasma, por lo que no hay hipoglicemia. Al faltar una alfa-glucosidasa o maltasa ácida se acumula en estos organelos, en vacuolas revestidas por membrana. Por factores mecánicos se produce su ruptura con daño en células musculares cardíaca y esquelética, con cardiomegalia, insuficiencia cardíaca e hipotonía, además de hepatomegalia. El compromiso cardíaco determina letalidad cerca de los 2 años de edad, si bien hay una forma del adulto sólo con miopatía crónica del músculo esquelético, que es benigna.

- Glicogenosis tipo V o Síndrome de Mc Ardle, en que hay carencia de fosforilasa a nivel muscular, comprometiendo sólo el músculo esquelético. El glicógeno se deposita principalmente a nivel subsarcolemmal, con síntomas como calambres en relación al ejercicio. Afecta a adultos jóvenes, con mioglobulinuria en 50% de casos y falta de alza del lactato sanguíneo en relación a actividad muscular, dado el bloqueo de la glicólisis. Es de curso benigno con buen pronóstico.

Acumulaciones de Mucopolisacáridos.

Hay un grupo de síndromes estrechamente relacionados entre sí, por deficiencia de enzimas lisosomales encargadas de degradar mucopolisacáridos o glicosaminoglicanos, como Dermatan sulfato, Heparán sulfato, Keratán sulfato y Condroitín sulfato. Normalmente, las enzimas clivan el azúcar terminal desde las cadenas de polisacáridos dispuestas a lo largo de un polipéptido o la proteína del "core". De no realizarse esto, el resto de la cadena no se degrada y se acumula en los lisosomas.

Clínicamente se ha descrito 7 variedades relacionadas a una alteración enzimática específica que presenta herencia recesiva y, salvo en el Síndrome de Hunter, de tipo autosómico. Hay compromiso progresivo de múltiples órganos, presentan en su mayoría una fascies tosca, opacidad corneal, rigidez articular y retardo mental. A menudo hay excreción urinaria aumentada de estos sustratos, y destaca por la acumulación de éstos células fagocíticas, en bazo, hígado, médula ósea, ganglios linfáticos, y en los vasos sanguíneos y el corazón. Hay lisosomas distendidos por los mucopolisacáridos, con reacción positiva para la técnica de PAS.

Clínicamente, hay hepatoesplenomegalia, deformidad del esqueleto, valvulopatías cardíacas, y depósitos en pared arterial, incluyendo las coronarias lo que predispone a isquemia e infarto. Destacan dos formas clínicas características: el síndrome de Hurler, y el de Hunter. El primero, llamado también mucopolisacaridosis I o Gargolismo, se debe a falta de alfa-1-Iduronidasa, acumulando dermatan sulfato y keratan sulfato. Cursa con Hepatoesplenomegalia, enanismo, fascies de gárgola, hipertricosis y manos en garra. Fallecen entre los 6 y 10 años de edad por complicaciones cardiovasculares.

El Síndrome de Hunter o Mucopolisacaridosis II difiere del anterior en que es de curso más benigno y sin presentar opacidad corneal. Además mencionaremos a la Mucopolisacaridosis III o Síndrome de Sanfilippo, y la tipo IV o Síndrome de Morquio.

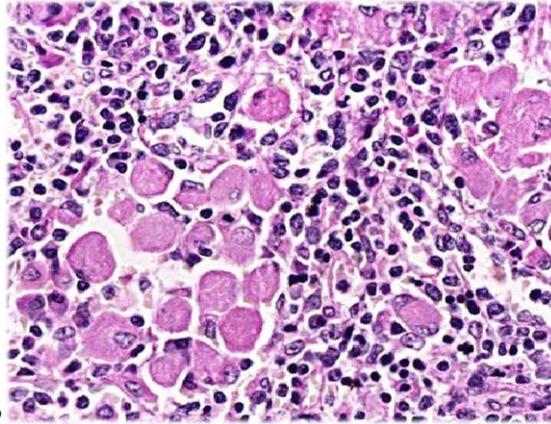
Acumulaciones de Lípidos

La acumulación lisosomal de Gangliosidos determina 3 desórdenes:

La enfermedad de Tay-Sachs, donde hay falta de hexosaminidasa A, con acumulación de sustratos en corazón, hígado y bazo, y grave compromiso de sistema nervioso central y autónomo y de retina. Afecta especialmente a judíos de Europa oriental, existiendo muchos portadores sanos. Las neuronas están balonadas, con vacuolas correspondientes a lisosomas distendidos, que a la microscopía electrónica pueden presentar depósitos de membranas en capas como telas de cebollas. Los depósitos se tiñen positivamente para colorantes de lípidos como negro Sudán y Oil Red O. Hay destrucción neuronal ulterior y fagocitosis de lípidos con gliosis en cerebro, cerebelo, tronco cerebral, médula espinal y ganglios de raíces dorsales. Las células ganglionares de Sistema nervioso autónomo y de retina también se comprometen, llevando en conjunto a incoordinación motora, flaccidez, demencia y ceguera en las formas más graves. El cuadro se manifiesta a los 6 meses de edad y el deceso ocurre a los 2 o 3 años.

La acumulación de esfingomiélin y colesterol determina la enfermedad de Niemann-Pick, un grupo de entidades de diferentes características genéticas, clínicas y bioquímicas. Se divide en 2 grandes grupos según trastorno de base, predominando el tipo A o B, por carencia de esfingomielinasa, propio de edad infantil, con grave compromiso neurológico y muerte a los 3 años de vida. La esfingomiélin es un componente esencial de las membranas celulares, aquí se acumula en lisosomas de células fagocíticas que se distienden dando aspecto espumoso al citoplasma. Los acúmulos se pueden demostrar con colorantes para lípidos, y al microscopio electrónico se ven grandes lisosomas con cuerpos membranosos, a veces con franjas alternadas que se denominan cuerpos de Cebra. Estas células fagocíticas se observan extensamente en bazo, con esplenomegalia, hígado con hepatomegalia, ganglios linfáticos, que están agrandados, médula ósea, tonsilas, tracto gastrointestinal y pulmones. En el cerebro hay balonamiento, vacuolización y ulterior muerte de neuronas, con atrofia cortical. Las manifestaciones clínicas se evidencian a los 6 meses de edad, con retardo de crecimiento, xantomas cutáneos, fiebre y vómitos, además de los signos ya reseñados. El deceso ocurre a los 1 o 2 años de vida. Las formas tipo C y D, son de curso benigno y el defecto radica en la esterificación y transporte intracelular del colesterol. Hay organomegalia pero no compromiso neurológico, pudiendo alcanzar la edad adulta. Con estudios del ADN se puede detectar portadores asintomáticos y precisar subtipo de la enfermedad.

En la enfermedad de Gaucher, hay mutaciones que afectan la enzima glucocerebrosidasa implicada en la degradación de las ceramidas, que son glucocerebrósidos. Ellos se forman continuamente debido al catabolismo de los glicolípidos, derivados principalmente de las membranas celulares de leucocitos y eritrocitos senescentes. En este desorden se acumulan en células fagocíticas del organismo, y, en ciertas formas, en el Sistema Nervioso Central. Hay tres subtipos de la enfermedad, siendo muy común el tipo I, visto en el 99% de los casos, que es una forma crónica sin daño neurológico. Destaca el compromiso del bazo, con gran esplenomegalia, y de la médula ósea con alteraciones del esqueleto, pero la expectativa de vida está poco afectada. En el tipo II o forma neuronopática aguda, el progresivo compromiso del Sistema Nervioso Central domina el cuadro, ocurriendo la muerte tempranamente. El patrón tipo III es ocasional e intermedio entre las formas I y II, afectando a jóvenes con daño neurológico en la segunda o tercera década de la vida. En todos los tipos hay presencia de fagocitos característicos, llamados células de Gaucher, especialmente en bazo, hígado, médula ósea, ganglios linfáticos, timo, tonsilas y placas de Peyer (ver imagen 22). El citoplasma es más fibrillar que vacuolado, y hay 1 o más núcleos excéntricos. Suelen teñirse positivamente con técnica de PAS, al microscopio electrónico hay lisosomas elongados y distendidos con acumulación de lípidos en pilas de 2 capas.



22

En la forma tipo I es posible pancitopenia o trombocitopenia secundarias a Hiperesplenismo, y si bien es bajo, hay cierto nivel de actividad enzimática de Glucocerebrosidasa. Se ha intentado terapia con enzima recombinante exógena (muy costosa), trasplante de macrófagos medulares e ingeniería genética.

Finalmente, se menciona la leucodistrofia metacromática, con déficit de Acilsulfatasa A, lo que impide degradar derivados de la destrucción de membranas celulares, lo que, al igual que en casos anteriores, causa acúmulos lisosomales. Hay daño de las células de Schwann y de la Oligodendroglía, y alteración de la síntesis de mielina lo que repercute en la sustancia blanca cerebral y en los nervios periféricos, llevando a cuadro de retardo mental, paresias flácidas y demencia progresiva.

Amiloidosis

Composición y morfología:

Corresponde a la presencia de depósitos proteicos anormales, generalmente extracelulares, de diversos orígenes, que tienen en común la afinidad a colorantes específicos y la birrefringencia dicroica a la luz polarizada. Comparten las características físicas y estructurales, si bien la secuencia de aminoácidos es variable. El término de amiloide se acuñó en el siglo XIX donde se observó la afinidad de estos depósitos por el reactivo lugol, al igual que el almidón, por lo que se planteó erróneamente su naturaleza glucídica.

La composición de la molécula de amiloide incluye al menos tres constituyentes fijos: a) proteína fibrilar, cuya naturaleza varía según la enfermedad de base, y es la determinante por su estructura e interacción con otras moléculas de las características del compuesto, basándose la clasificación en ella, b) el componente P, formado por pilas de una proteína pentagonal semejante a rosquillas. Está presente en todas las formas de amiloide y es idéntico a una proteína sérica presente en condiciones normales, llamada componente sérico del plasma, y c) una molécula de Glicosaminoglicano, generalmente heparansulfato, que sería responsable de la afinidad para el yodo del lugol.

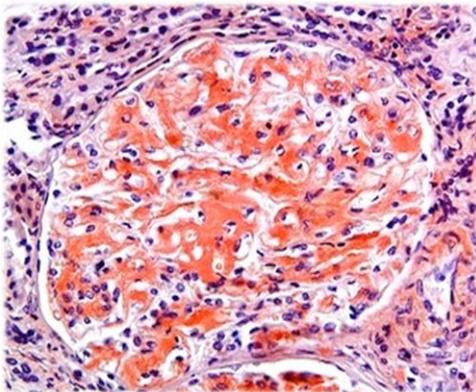
Ultraestructuralmente, el aspecto es similar en los diversos tipos de proteína fibrillar. Al microscopio electrónico hay grupos de fibras dispuestas paralelamente, cada uno de diferente orientación, lo que determina la birrefringencia y afinidad para el colorante Rojo Congo. Las fibrillas individuales varían en longitud, pero tienen un diámetro constante de 7 a 10 nanómetros. Cada una posee 2

cintas entrecruzadas en forma de hélice, con cadenas moleculares perpendiculares y zigzagueantes, de aspecto plisado. El componente P se dispone en pilas de forma radiada y perpendicular. En todos los amiloides hay glicosaminoglicanos altamente cargados, con pattern característico a la difracción de rayos X.

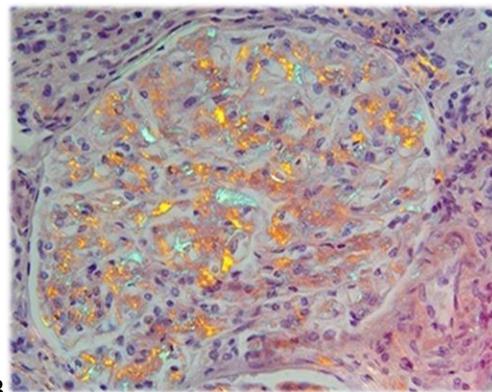
Macroscópicamente, hay aumento de volumen de los órganos afectados a pesar de la atrofia parenquimatosa asociada, como en el hígado, bazo y riñón, además hay induración y aspecto lardáceo o céreo.

Con la técnica histológica de rutina con H-E, los depósitos se ven como material amorfo hialino, indistinguible de otras proteínas. Todos los amiloides se tiñen de color rojo anaranjado con el Rojo Congo, y simultáneamente, dan birrefringencia dicróica con luz polarizada, tomando color complementario, o sea, verde claro. Este método es el más usado, existiendo también anticuerpos específicos para los diferentes componentes proteicos.

En los órganos afectados, los depósitos extracelulares se amoldan a la estructura del tejido donde se depositan, sin causar reacción inflamatoria o de cuerpo extraño. En el riñón, en zona medular, se orientan a lo largo de túbulos y vasos rectos, mientras que en los glomérulos son lobulares, adaptándose a espacios entre asas capilares, además son visibles en paredes de arteriolas (ver Tinción Rojo Congo imagen 22 y tinción Rojo Congo con luz polarizada en imagen 23).

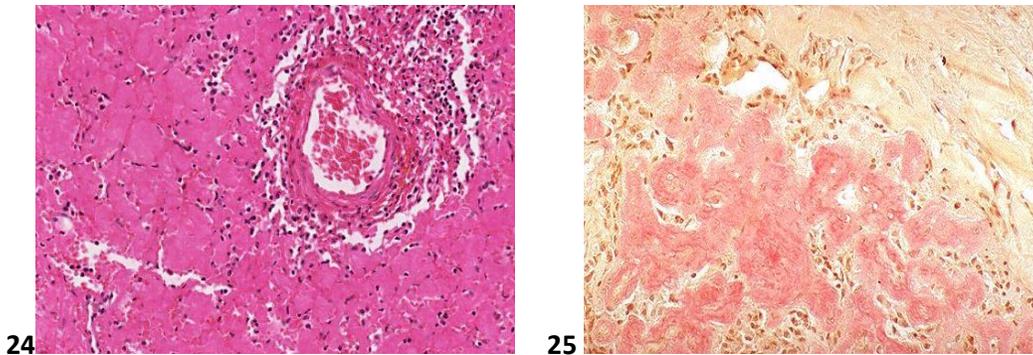


22



23

En el Bazo, los acúmulos pueden comprometer el estroma de la pulpa roja, en forma difusa, determinando el llamado bazo lardáceo, o bien localizadamente en los folículos linfáticos de la pulpa blanca, dando el llamado bazo de Sagú (ver H&E en imagen 24, y Rojo Congo en imagen 25). En el hígado, los depósitos siguen las arterias de los espacios portales y las venas centrales, irradiando hacia el lobulillo.



Todos los amiloides ensanchan al intersticio, y el compromiso de paredes o la compresión de estructuras vasculares interfieren con la irrigación y procesos metabólicos del órgano, alterando sus funciones y causando pérdida de sus células. Si bien la gran mayoría de los depósitos son extracelulares, también se ha observado manojos de fibrillas en plasmocélulas, macrófagos, hepatocitos y neuronas, ya sea en el citoplasma o en los lisosomas.

Clasificación de las amiloidosis: se basa en criterios clínicos y/o bioquímicos.

Clasificación Clínica: se establecen 4 formas.

- Amiloidosis primaria o idiopática: se definía como la que aparece sin una enfermedad de base conocida. Un tercio de ellas precede a la manifestación de una neoplasia de células plasmáticas, como el mieloma múltiple, o bien un linfoma de células B. Aquí, los depósitos son de tipo AL, donde la proteína fibrilar corresponde al producto de cadenas livianas de inmunoglobulinas producidas por las células neoplásicas.

- Amiloidosis secundaria: suele ser una complicación tardía de alguna enfermedad inflamatoria crónica grave, con o sin base inmunológica. Se ve en pacientes con artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, y, a veces, de lupus eritematoso sistémico. Por otro lado, era la secuela clásica de enfermedades infecciosas bacterianas y consuntivas, como tuberculosis, abscesos pulmonares y osteomielitis crónica, las cuales han dejado de ser la principal causa de amiloidosis gracias a los actuales medios farmacológicos.

También se ha descrito amiloidosis secundaria en portadores de linfoma de Hodgkin y carcinomas de células renales del riñón. Los depósitos son siempre de tipo AA, derivados de una proteína de origen hepático, característica de fase inflamatoria aguda y sin relación con las globulinas.

- Amiloidosis familiares: se describen en determinadas poblaciones de ciertas áreas geográficas, presentándose en forma hereditaria. El principal ejemplo es la Fiebre Mediterránea Familiar, vista en judíos sefarditas, turcos, armenios y árabes. Los depósitos son del mismo tipo que los hallados en las amiloidosis secundarias. Es el único tipo de amiloidosis que es tratable, ya que responde al empleo de Colchicina, demostrado empíricamente. Otras formas familiares más raras se dan en pequeños grupos de portugueses, islandeses y suecos, todos con ancestros comunes nórdicos. Se caracterizan por manifestarse clínicamente con una polineuropatía en la adultez temprana.

- Amiloidosis aislada: se limita a órganos o sistemas específicos como pulmón, corazón y articulaciones, en asociación a tumores endocrinos que secretan polipéptidos hormonales, siendo el amiloide parte de una hormona o prohormona. Los ejemplos más comunes de este tipo son la enfermedad de Alzheimer, con depósito en tejidos y vasos cerebrales, además de otras vísceras y piel. También se describen alteraciones similares en el síndrome de Down, teniendo en común la proteína AB. Además, la diabetes mellitus tipo II presenta depósitos en los islotes de Langerhans, y los carcinomas medulares tiroideos se caracterizan por acúmulos de amiloide. La amiloidosis senil afecta al miocardio en hombres ancianos.

Clasificación bioquímica: establece 13 subtipos de amiloide, no existiendo siempre correlación entre el tipo químico del depósito y su clínica. Si bien la composición varía, hay propiedades comunes estructurales y tintoriales. Se revisan sólo los más importantes:

- Amiloide AL (Amyloid light Chain) fue el primero en ser analizado, y se relaciona a neoplasias como mielomas o linfomas B. Consiste en sección variable de cadenas livianas de inmunoglobulinas, con secuencia de aminoácidos variable para cada paciente. Serían fragmentos de moléculas mayores, parcialmente degradadas y producidas por células que secretan inmunoglobulinas en cantidad anormal. Ellas circulan en la sangre y se excretan en la orina. Son detectables mediante electroforesis, y la llamada proteína de Bence-Jones se pesquiza en la orina de estos enfermos. Células macrofágicas y endoteliales realizarían una degradación parcial de estos compuestos en los lisosomas, liberando sustratos que interactuarían con el componente sérico P y glicosaminoglicanos, formando sustancia amiloide que se deposita en diferentes órganos, especialmente en el riñón.

- Amiloide AA (Amyloid A) se ha descrito tanto en las formas secundarias, como en la Fiebre Mediterránea Familiar y ciertas neoplasias (Carcinoma de células renales y Linfomas de Hodgkin) Los 76 aminoácidos de la molécula corresponden a parte de una proteína normal del suero, llamada SAA, cuya función específica no está aclarada. Este usualmente se produce en la fase aguda de cualquier proceso inflamatorio, a nivel hepático como una apoproteína. Su estructura es constante en diferentes pacientes, y también se relaciona con células endoteliales y macrófagos fijos. En ellas habría degradación lisosomal parcial de la proteína, pareciendo que la ubicación de esta fase sería determinante en la ubicación de los depósitos de amiloide de tipo AL y AA.

- Amiloide AE o Endocrino se observa en el estroma de ciertos tumores tiroideos como carcinomas de tipo medular, donde su precursor es la Calcitonina, y en los Islotes de Langerhans del páncreas de diabéticos tipo II. Hay depósitos de un tipo especial de amiloide derivado de un polipéptido sintetizado normalmente por las células beta, y que tendría acción antagónica a la de la insulina en tejidos periféricos. Con el tiempo, estos acúmulos alteran los islotes y llevarían a un componente secundario de la diabetes.

La repercusión patológica de la Amilodosis es variable según la magnitud de los depósitos y los órganos afectados. La principal causa de muerte es la insuficiencia cardíaca por compromiso miocárdica, seguida por la insuficiencia renal. A pesar de que en el hígado los depósitos suelen ser extensos, con atrofia del parénquima, es rara la insuficiencia hepática. En el tracto gastrointestinal, se comprometen los ganglios nerviosos y los vasos de la submucosa y muscular propia, afectando el tránsito y la absorción intestinales.

La amiloidosis sistémica, sea primaria o secundaria, es irreversible, y suele ser finalmente fatal, a lo que contribuyen las enfermedades de base. Los portadores de amiloide tipo AL y AA suelen sobrevivir 1 a 5 años, sin embargo, hay formas familiares y localizadas, de mejor pronóstico.