

# DEFECTES DE LA TETRAHIDROBIOPTERINA (BH4)

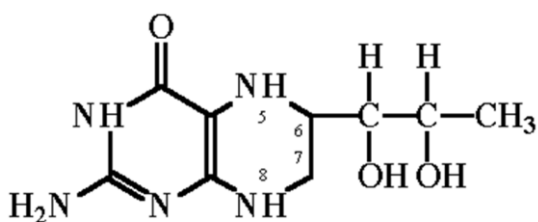
## QUÈ SÓN ELS DEFECTES DE BH4?

Són un conjunt de malalties causades per **mutacions en els gens implicats en les vies de síntesi o reciclatge de la BH4**. L'alteració de les proteïnes enzimàtiques mutades causa un defecte de BH4, que dóna lloc a les deficiències d'activitat dels enzims en què la BH4 actua com a cofactor essencial: fenilalanina hidroxilasa, tirosina hidroxilasa i triptòfan hidroxilasa i tres isoformes d'òxid nítric sintasa. Causen un defecte en la **síntesi de neurotransmissors** (L-Dopa i serotonina) i poden o no anar acompanyats d'hiperfenilalaninèmia.

## QUÈ ÉS LA BH4?

És una pterina que actua com a **cofactor essencial** en diverses reaccions enzimàtiques de gran importància metabòlica, com la **hidroxilació d'aminoàcids aromàtics** (fenilalanina, tirosina i triptòfan), i l'activitat de les tres isoformes d'òxid nítric sintasa.

Tetrahidrobiopterina (BH4)



La fenilalanina hidroxilasa (PAH) és l'enzim que transforma la fenilalanina en tirosina i el seu **defecte genètic causa la fenilcetonúria** (PKU).

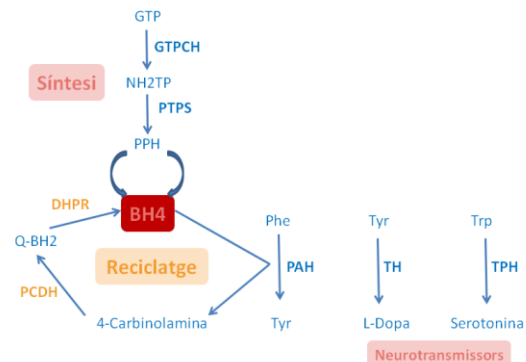
La **tirosina hidroxilasa** (TH) està implicada en la síntesi de L-Dopa a partir de la tirosina i el seu defecte genètic causa una **deficiència d'aquest neurotransmissor**.

La **triptòfan hidroxilasa** (TPH) està implicada en la síntesi de serotonina a partir del triptòfan i si no genètic causa una deficiència d'aquest neurotransmissor.

Les **òxid nítric sintases** (NOS) són enzims implicats en la síntesi de l'òxid nítric a partir de l'arginina i intervien

dotelial (isoforma endotelial) i la defensa immune i sistema cardiovascular isoforma induïble), entre altres funcions.

## Síntesi i reciclatge de BH4



## COM ES METABOLITZA LA BH4?

La BH4 es sintetitza a partir de guanosina trifosfat (GTP) per l'acció de tres enzims, **GTP ciclohidrolasa (GTPCH), 6-piruvil-tetrahidrobiopterina sintasa (PTPS) i sepiapterina reductasa (SR)**.

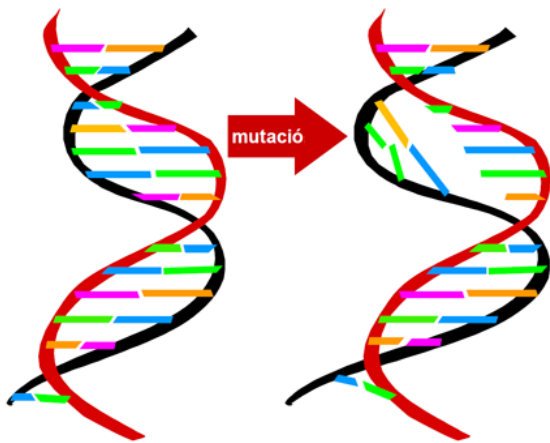
Com que la síntesi de BH4 no és suficient per cobrir les seves importants funcions, cal que el cofactor es regeneri mitjançant dos enzims: **pterina-4-carbinolamina deshidratasa (PCD) i dihidropterina reductasa (DHPR)**.

## QUINS SÓN ELS DEFECTES DEL METABOLISME DE BH4?

Els defectes de BH4 estan causats per l'activitat deficient dels enzims implicats en la **síntesi (GTPCH, PTPS i SR) i el reciclatge (PCD i DHPR)** de BH4.

## PER QUÈ ES PRODUEIXEN DEFECTES EN EL METABOLISME DE BH4?

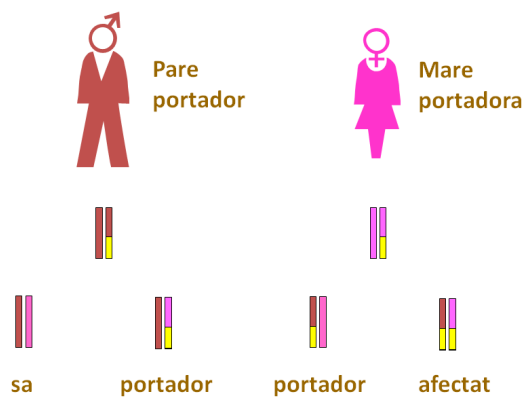
Cadascuna de les reaccions del metabolisme que donaran lloc als compostos que formen el nostre cos està determinada genèticament (codificada). Tots heretem dels nostres pares la informació correcta o alterada que determina que es realitzi cada un d'aquests processos del metabolisme.



Els defectes de BH4 es produeixen degut a **mutacions** (canvis estables i hereditaris) en els **gens** (*GTPCH*, *PTPS*, *SR*, *PCD* i *DHPR*) que codifiquen aquestes proteïnes enzimàtiques.

Aquests defectes són trastorns genètics **d'herència autosòmica recessiva**, és a dir, els pares solen ser portadors de mutacions en aquests gens encara que no pateixen els efectes de la deficiència enzimàtica.

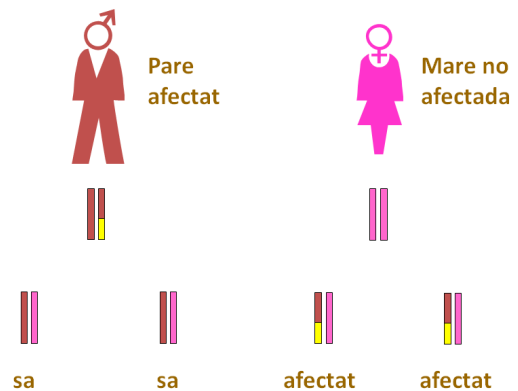
#### Herència autosòmica recessiva



Si ambdós pares transmeten al fill un gen mutat, el nen/a patirà un defecte de BH4.

No obstant això, la GTPCH pot presentar també una **herència dominant** ([malaltia de Segawa](#)), que és la més freqüent.

#### Herència autosòmica dominant



### MANIFESTACIONS CLÍNiques DELS DEFECTES DE BH4

Els defectes en la síntesi i reciclatge de BH4 van ser descoberts inicialment en pacients amb hiperfenilalaninèmia que, malgrat el tractament i del control metabòlic òptims amb dieta restringida en fenilalanina, patien deteriorament neurològic. Per això van ser denominats inicialment **hiperfenilalaninèmies malignes** (no resposta al tractament clàssic).

L'aparició dels símptomes té lloc en els primers mesos de vida, encara que ja s'observen alguns, com mala succió i escàs moviment, des de les primeres setmanes de vida. Es deuen, fonamentalment, al **defecte de neurotransmissors**, la **deficient hidroxilació de fenilalanina**, i la **deficiència de síntesi de tetrahidrofolat** (en la deficiència de DHPR).

Existeixen, en general, formes lleus i greus.

#### Manifestacions clíniques dels defectes de BH4



distonia



sudoració



hipertonia



estrabisme



hipersalivació



mala deglució

No obstant això, els símptomes comuns a aquests defectes són la hipotonia neonatal, estrabisme alternant, distonies, els trastorns de control de temperatura, les crisis convulsives, les alteracions de postura i to, la hipersalivació i les dificultats de deglució.

A la taula es resumeixen els símptomes que poden aparèixer en els **defectes de BH4 que cursen amb hiperfenilalaninèmia**.

#### Manifestacions clíniques dels defectes de BH4

	Def. GTPCH	Def. PTPS	Def. PCD	Def. DHPR
Hipotonia/ hipertonia	Sí	Sí	Sí	Sí
Mal control de la temperatura	Sí	Sí	No	Sí
Convulsions	Sí	Sí	No	Sí
Microcefàlia	Sí	No	No	Sí
Hipersalivació	Sí	Sí	No	Sí
Retard mental	Sí	No	No	Sí
Coreoatetosi	No	Sí	No	Sí

La **deficiència de GTPCH autosòmica dominant**, també anomenada **distonia sensible a L-Dopa o malaltia de Segawa**, cursa amb distonia i Parkinsonisme [associació de tremolor, rigidesa i bradicinèsia (lentitud en el moviment)].

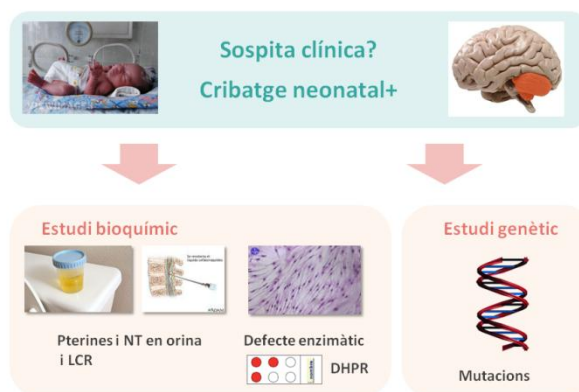
La **deficiència de sepiapterina reductasa** pot cursar amb microcefàlia, retard mental i motor, hipersalivació, distonia, hipotonia del tronc i hipertonia de les extremitats, convulsions, tremolor, signes extrapiramidals, crisi oculogires i hipersomnolència en l'adolescència.

## DIAGNÒSTIC DELS DEFECTES DE BH4

Els **defectes de BH4 que cursen amb hiperfenilalaninèmia** (GTPCH forma autosòmica recessiva, PTPS, PCD i DHPR) acostumen a detectar-se en el cribratge neonatal per a fenilcetonúria, encara que en alguns casos la hiperfenilalaninèmia pot ser lleu i la detecció pot fallar.

En cas de trobar una hiperfenilalaninèmia en el cribratge neonatal, s'ha de procedir al **diagnòstic diferencial** de la seva etiologia, és a dir, estudiar si l'elevació de fenilalanina s'origina per defecte de fenilalanina hidroxilasa (PAH) o bé per defecte de BH4.

### Diagnòstic dels defectes de BH4



Per a això es procedeix a una **sobrecàrrega de 20mg/kg de pes de BH4**, sota unes condicions estandarditzades, realitzant una anàlisi **d'aminoàcids** en plasma i orina, **pterines** en orina, **activitat DHPR** en eritròcits (mostra de sang seca en paper de filtre, en general), recollint mostres de sang i orina pre- i post-sobrecàrrega en intervals de temps preestablerts (4 i 8 hores post-sobrecàrrega). Aquest estudi permet diferenciar els defectes de BH4 entre ells, a més de descartar una fenilcetonúria.

Els altres **defectes sense hiperfenilalaninèmia** (GTPCH dominant i SR) s'han de sospitar sobre la base de la clínica. En el cas de la **deficiència de GTPCH dominant** o malaltia de Segawa és útil fer una **sobrecàrrega de fenilalanina** (100 mg / kg de pes) als possibles afectats, comparant l'elevació de fenilalanina en sang amb la d'un grup control sa.

L'**anàlisi de pterines i neurotransmissors** en líquid cefaloraquídi, així com l'estudi enzimàtic i, particularment, l'**estudi genètic** del gen implicat en el defecte confirmaran el diagnòstic, i permetran el consell genètic i diagnòstic prenatal, si cal.

## TRACTAMENT DELS DEFECTES DE BH4

El tractament dels defectes de BH4 es basa en evitar que es produeixin la hiperfenilalaninèmia, els defectes de neurotransmissors (L-Dopa i serotonina) i el defecte de tetrahidrofolat (només en la deficiència de DHPR).

1. La **hiperfenilalaninèmia** s'evitarà amb la **dieta restringida en fenilalanina**, és a dir, en les proteïnes d'alt i mitjà valor biològic que la contenen (**deficiències de PCD i DHPR**) i mitjançant l'administració de **BH4 oral** (**deficiències de GTPCH i PTPS**, les formes lleus responen a aquest tractament).

- El defecte de neurotransmissors s'evitarà mitjançant l'administració de **L-Dopa i 5-hidroxitriptófano** (precursors de dopamina i serotonina, respectivament). La L-Dopa s'administra amb **carbidopa**, un inhibidor de L-Dopa descarboxilasa que impedeix la seva degradació. Per mantenir la concentració de L-Dopa en el sistema nerviós central, es poden utilitzar inhibidors de la monoaminooxidasa (MAO), com la **selegilina**. Més recentment s'utilitza també amb la mateixa finalitat la **entacapona**.
- El defecte de tetrahidrofolat que es produeix en la deficiència de DHPR s'evita mitjançant l'administració d'**àcid folínic**.

Tractament dels defectes de BH4

Tractament	Def. GTPCH AR	Def. PTPS	Def. PCD	Def. DHPR	Def. GTPCH AD	Def. SR
Neurotransmissors L-Dopa i 5-OH-Trp	Sí	Només formes greus	No	Sí	Sí	Sí
BH4	Sí	Sí	No	No	No	Sí
Dieta restringida en fenilalanina	No	No	Sí	Sí	No	No
Àcid folínic	No	No	No	Sí	No	No

Els defectes de **síntesi i reciclatge de BH4** són malalties neurològiques greus si no es tracten adequadament. No obstant això, el diagnòstic i el tractament precoç milloren el pronòstic i la qualitat de vida dels pacients.



Passeig Sant Joan de Déu, 2  
08950 Esplugues de Llobregat  
Barcelona

Tel: +34 93 203 39 59

[www.hsdbcn.org](http://www.hsdbcn.org) / [www.guiametabolica.org](http://www.guiametabolica.org)

© Hospital Sant Joan de Déu. Tots els drets reservats.