

# DEFECTOS DE LA TETRAHIDROBIOPTERINA (BH4)

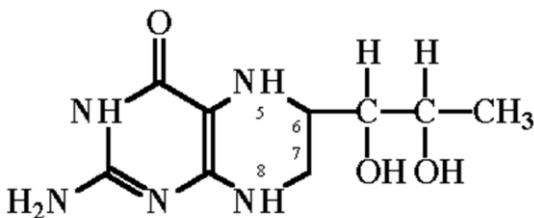
## ¿QUÉ SON LOS DEFECTOS DE BH4?

Son un conjunto de enfermedades causadas por mutaciones en los genes implicados en las **vías de síntesis o reciclaje de la BH4**. La alteración de las proteínas enzimáticas mutadas causa un defecto de BH4 que, a su vez, da lugar a las deficiencias de actividad de las enzimas en las que la BH4 actúa como cofactor esencial: fenilalanina hidroxilasa, tirosina hidroxilasa y triptófano hidroxilasa y tres isoformas de óxido nítrico sintasa. Causan un defecto en la **síntesis de neurotransmisores** (L-Dopa y serotonina) y pueden o no ir acompañados de hiperfenilalaninemia.

## ¿QUÉ ES LA BH4?

Es una **pterina** que actúa como **cofactor esencial** en diversas reacciones enzimáticas de gran importancia metabólica, como la hidroxilación de aminoácidos aromáticos (fenilalanina, tirosina y triptófano), así como en las tres isoformas de óxido nítrico sintasa.

Tetrahidrobiopterina (BH4)



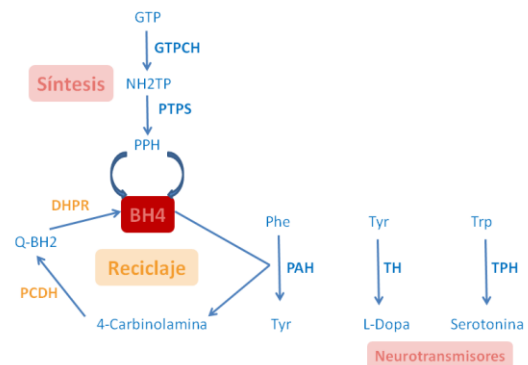
La **fenilalanina hidroxilasa** (PAH) es la enzima que transforma la fenilalanina en tirosina y su [defecto genético causa la fenilcetonuria](#) (PKU).

La **tirosina hidroxilasa** (TH) está implicada en la síntesis de L-Dopa a partir de la tirosina y su defecto genético causa una [deficiencia de este neurotransmisor](#)

La **triptófano hidroxilasa** (TPH) está implicada en la síntesis de serotonina a partir del triptófano y su defecto genético causa una deficiencia de este neurotransmisor.

Las **óxido nítrico sintasas** (NOS) son enzimas implicadas en la síntesis del óxido nítrico a partir de la arginina e intervienen en la comunicación celular (isoforma neuronal), la función endotelial (isoforma endotelial) y la defensa inmune y sistema cardiovascular isoforma inducible), entre otras funciones.

## Síntesis y reciclaje de BH4



## ¿CÓMO SE METABOLIZA LA BH4?

La BH4 se sintetiza a partir de guanosina trifosfato (GTP) por la acción de tres enzimas, **GTP ciclohidrolasa (GTPCH)**, **6-piruvil-tetrahidrobiopterina sintasa (PTPS)** y **sepiapterina reductasa (SR)**.

Como la síntesis de BH4 no es suficiente para cubrir sus importantes funciones, el cofactor debe regenerarse, lo que hace mediante dos enzimas: **pterina-4-carbinolamina deshidratasa (PCD)** y **dihidropterina reductasa (DHPR)**.

## ¿CUÁLES SON LOS DEFECTOS DEL METABOLISMO DE BH4?

Los defectos de BH4 están causados por la actividad deficiente de las enzimas implicadas en la **síntesis (GTPCH, PTPS y SR)** y el **reciclaje (PCD y DHPR)** de BH4.

## ¿POR QUÉ SE PRODUCEN DEFECTOS EN EL METABOLISMO DE BH4?

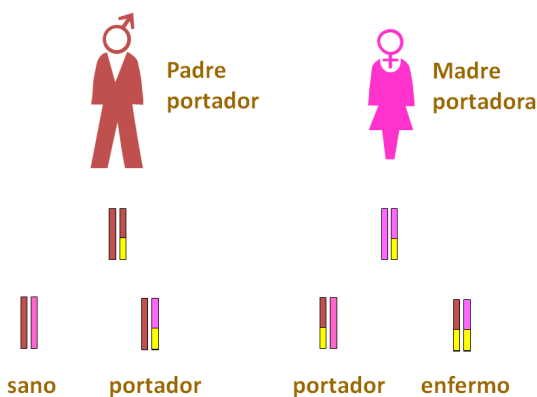
Cada una de las reacciones del metabolismo que van a dar lugar a los compuestos que forman nuestro cuerpo está determinada genéticamente (codificada). Todos heredamos de nuestros padres la información correcta o alterada que determina que se realice cada uno de estos procesos del metabolismo.



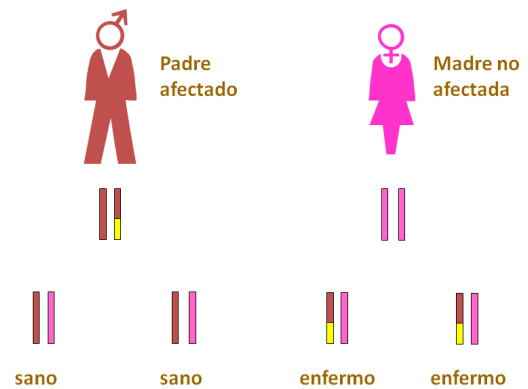
Los defectos de BH4 se producen debido a **mutaciones** (cambios estables y hereditarios) en los **genes (GTPCH, PTPS, SR, PCD y DHPR)** que codifican estas proteínas enzimáticas.

Estos defectos son trastornos genéticos de **herencia autosómica recesiva**, es decir, los padres suelen ser portadores de mutaciones en estos genes aunque no sufren los efectos de la deficiencia enzimática. Si ambos padres transmiten al hijo un gen mutado, el niño/a sufrirá un defecto de BH4. No obstante, la GTPCH puede presentar también una **herencia dominante (enfermedad de Segawa)**, que es la más frecuente.

### Herencia autosómica recesiva



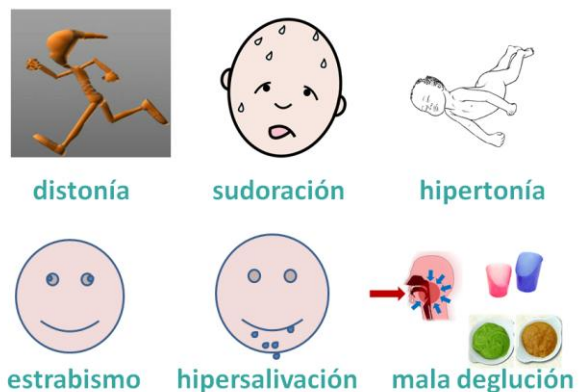
### Herencia autosómica dominante



## MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LOS DEFECTOS DE BH4

Los defectos en la síntesis y reciclaje de BH4 fueron descubiertos inicialmente en pacientes con hiperfenilalaninemia y que, a pesar del tratamiento y del control metabólico óptimos con dieta restringida en fenilalanina, sufrían deterioro neurológico. Por esto fueron denominadas inicialmente **hiperfenilalaninemias malignas** (no respuesta al tratamiento clásico).

### Manifestaciones clínicas de los defectos de BH4



La aparición de los síntomas ocurre en los primeros meses de vida, aunque ya se observan algunos, como mala succión y escaso movimiento, desde las primeras semanas de vida. Se deben fundamentalmente al **defecto de neurotransmisores, la deficiente hidroxilación de fenilalanina, y la deficiencia de síntesis de tetrahidrofolato** (en la deficiencia de DHPR).

Existen, en general, formas leves y graves.

No obstante, los síntomas comunes a estos defectos son la hipotonía neonatal, estrabismo alternante, distonías, los trastornos de control de temperatura, las crisis



convulsivas, las alteraciones de postura y tono, la hipersalivación y las dificultades de deglución.

#### Manifestaciones clínicas de los defectos de BH4

	Def. GTPCH	Def. PTPS	Def. PCD	Def. DHPR
Hipotonía/ hipertonia	Sí	Sí	Sí	Sí
Mal control de temperatura	Sí	Sí	No	Sí
Convulsiones	Sí	Sí	No	Sí
Microcefalia	Sí	No	No	Sí
Hipersalivación	Sí	Sí	No	Sí
Retraso mental	Sí	No	No	Sí
Coreoatetosis	No	Sí	No	Sí

En la tabla se resumen los síntomas que pueden aparecer en los **defectos de BH4 que cursan con hiperfenilalaninemia**.

En cuanto a la **deficiencia de GTPCH autosómica dominante**, también llamada **distonía sensible a L-Dopa o enfermedad de Segawa**, cursa con distonía y Parkinsonismo [asociación de temblor, rigidez y bradiquinesia (lentitud en el movimiento)].

La **deficiencia de sepiapterina reductasa** puede cursar con microcefalia, retraso mental y motor, hipersalivación, distonía, hipotonía del tronco e hipertonia de las extremidades, convulsiones, temblor, signos extrapiramidales, crisis oculogiras e hipersomnolencia en la adolescencia.

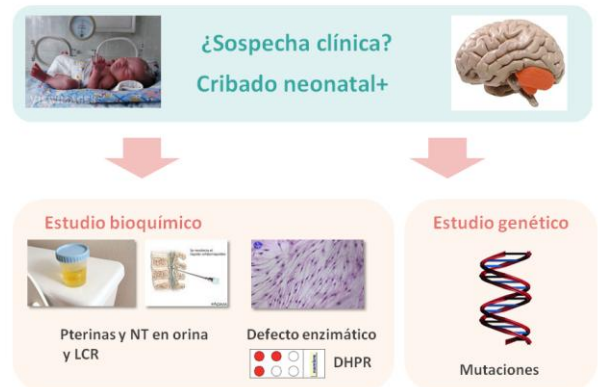
### DIAGNÓSTICO DE LOS DEFECTOS DE BH4

Los defectos de BH4 que cursan con **hiperfenilalaninemia** (GTPCH forma autosómica recesiva, PTPS, PCD y DHPR) suelen detectarse en el **cribado neonatal** para fenilketonuria, aunque en algunos casos la hiperfenilalaninemia puede ser leve y la detección puede fallar.

En caso de hallar una hiperfenilalaninemia en el cribado neonatal, se debe proceder al **diagnóstico diferencial** de su etiología, es decir, estudiar si la elevación de fenilalanina se origina por defecto de fenilalanina hidroxilasa (PAH) o bien por defecto de BH4. Para ello se procede a una **sobrecarga de 20mg/kg de peso de BH4**, bajo unas condiciones estandarizadas, realizándose un análisis de **aminoácidos** en plasma y orina, **pterinas** en orina, actividad **DHPR en eritrocitos** (muestra de sangre

seca en papel de filtro, en general), recogiendo muestras de sangre y orina pre- y post-sobrecarga en intervalos de tiempo pre-establecidos (4 y 8 horas post-sobrecarga). Este estudio permite diferenciar los defectos de BH4 entre ellos, además de descartar una fenilketonuria.

#### Diagnóstico de los defectos de BH4



Los otros **defectos sin hiperfenilalaninemia** (GTPCH dominante y SR) se deben sospechar en base a la clínica. En el caso de la **deficiencia de GTPCH dominante** o enfermedad de Segawa es útil realizar una **sobrecarga de fenilalanina** (100 mg/kg de peso) a los posibles afectados, comparando la elevación de fenilalanina en sangre con la de un grupo control sano.

El **análisis de pterinas y neurotransmisores** en líquido cefalorraquídeo, así como el estudio enzimático y, particularmente, el **estudio genético** del gen implicado en el defecto confirmarán el diagnóstico, permitiendo el consejo genético y diagnóstico prenatal, si se requiere.

### TRATAMIENTO DE LOS DEFECTOS DE BH4

El tratamiento de los defectos de BH4 se basa en evitar que se produzcan la hiperfenilalaninemia, los defectos de neurotransmisores (L-Dopa y serotonina) y el defecto de tetrahidrofolato (solo en la deficiencia de DHPR).

1. La **hiperfenilalaninemia** se evitará con **dieta restringida en fenilalanina**, es decir, en las proteínas de alto y medio valor biológico que la contienen (**deficiencias de PCD y DHPR**) y mediante la **administración de BH4 oral** (**deficiencias de GTPCH y PTPS**, las formas leves responden a este tratamiento).
2. El **defecto de neurotransmisores** se evitará mediante la administración de **L-Dopa y 5-hidroxitriptófano** (precursores de dopamina y serotonina, respectivamente). La L-Dopa se

administra con **carbidopa**, un inhibidor de L-Dopa descarboxilasa que impide su degradación. Para mantener la concentración de L-Dopa en el sistema nervioso central, pueden utilizarse inhibidores de la monoaminoxidasa (MAO), como la selegilina. Más recientemente se utiliza también con el mismo fin la **entacapona**.

3. El **defecto de tetrahidrofolato** que se produce en la **deficiencia de DHPR** se evita mediante la administración de **ácido fólico**.



Passeig Sant Joan de Déu, 2  
08950 Esplugues de Llobregat  
Barcelona, España  
Tel: +34 93 203 39 59

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

© Hospital Sant Joan de Déu. Todos los derechos reservados.

#### Tratamiento de los defectos de BH4

Tratamiento	Def. GTPCH AR	Def. PTPS	Def. PCD	Def. DHPR	Def. GTPCH AD	Def. SR
Neurotransmisores L-Dopa y 5-OH-Trp	Sí	Solo formas graves	No	Sí	Sí	Sí
BH4	Sí	Sí	No	No	No	Sí
Dieta restringida en fenilalanina	No	No	Sí	Sí	No	No
Ácido fólico	No	No	No	Sí	No	No

Los **defectos de síntesis y reciclaje de BH4** son enfermedades neurológicas graves si no se tratan adecuadamente. No obstante, el diagnóstico y tratamiento precoces mejoran el pronóstico y la calidad de vida de los pacientes.