

Diagnóstico de los errores innatos del metabolismo

ALBA PALACIOS^a, ÓSCAR GARCÍA^b y MARÍA TERESA GARCÍA-SILVA^b

^aUnidad de Urgencias Pediátricas. Departamento de Pediatría. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid. España.

^bUnidad de Enfermedades Mitocondriales y Hereditarias del Metabolismo. Departamento de Pediatría. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid. España.

apalaciosc.hdoc@salud.madrid.org; ogarciac.hdoc@salud.madrid.org; mgarcías.hdoc@salud.madrid.org

Los errores innatos del metabolismo (EIM) son enfermedades debidas a un defecto genético, del que resulta una ausencia/anormalidad de una enzima o su cofactor que conduce al déficit o acumulación de uno o varios metabolitos. Fisiopatológicamente se han distinguido 3 tipos:

Tipo intoxicación: la enzima deficiente origina una disminución de la metabolización de un sustrato que, por sí mismo o debido a que se metaboliza por otras vías, causa síntomas de intoxicación aguda o crónica. Suele haber situaciones desencadenantes

como estrés físico, infecciones intercurrentes, ayuno o ingesta excesiva de nutrientes que no pueden ser metabolizados.

Tipo déficit energético: la enzima deficiente está implicada en la producción de energía, con el consiguiente déficit funcional.

Acumulación de sustancias complejas que no pueden ser metabolizadas: en este grupo, los síntomas son progresivos y no se relacionan con desencadenantes como las comidas o el ayuno.

Es fundamental para el diagnóstico y el tratamiento precoz un alto grado de sospecha clínica.

Puntos clave

- Aunque de forma individual son enfermedades raras, en conjunto, los errores innatos del metabolismo (EIM) son frecuentes (aproximadamente 1/500 de los recién nacidos vivos).
- La clínica de los EIM es variada en cuanto a la edad de presentación, los síntomas y la evolución, y pueden simular otras muchas enfermedades, por lo que para su diagnóstico es fundamental un grado de sospecha alto¹⁴.
- La evaluación clínica del niño con sospecha de metabolopatía incluye una historia clínica y una exploración física, que debe centrarse en episodios previos de descompensación, identificación de desencadenantes, historia familiar de enfermedad metabólica o miembros con síntomas semejantes.
- Dado el gran número de enfermedades metabólicas existentes con síntomas similares, inicialmente deben realizarse, sobre todo en situación de urgencia, las pruebas que permiten diagnosticar las enfermedades susceptibles de tratamiento¹⁵.
- La importancia de profundizar en el diagnóstico de los EIM radica no sólo en el tratamiento, a veces poco eficaz de algunos de ellos, sino en la posibilidad de realizar diagnóstico prenatal y consejo genético.

Etiología

Los EIM son producidos por una mutación genética que origina cambios estructurales o funcionales en proteínas codificadas por el gen implicado. Dicha mutación puede causar un déficit enzimático que conlleve acumulación del sustrato, producción de metabolitos anormales y reducción del producto. Otras veces, la proteína implicada se encarga del transporte transmembrana y se da un déficit de la sustancia que debería ser transportada. Por último, el cambio estructural de la proteína puede conllevar un aumento de la actividad enzimática y un exceso de producto^{1,2}.

Las mutaciones pueden surgir de novo o ser heredadas de los padres, en cuyo caso la herencia puede ser de cualquier tipo: autosómica dominante, autosómica recesiva, ligada al sexo y mitocondrial³.

Clínica

La presentación clínica de los EIM puede afectar a todos los órganos y sistemas. Las manifestaciones clínicas más frecuentes son las neurológicas y las digestivas⁴ (tabla 1).

El ayuno, el estrés, la fiebre, las infecciones intercurrentes, las cirugías, el ejercicio físico y ciertos alimentos o medicamentos pueden desencadenar el inicio de los síntomas o empeorar

Tabla 1. Síntomas clínicos más frecuentes que pueden presentar los errores innatos del metabolismo según el órgano afectado

<p>Neurológicos</p> <p>Coma Apnea/hiperventilación Síntomas psiquiátricos Convulsiones Retraso mental Macrocefalia/microcefalia Hipotonía Miopatías Leucodistrofias Polineuropatías Síndrome cerebeloso Sordera neurosensorial Regresión neurológica Enfermedades hereditarias degenerativas Autoagresividad Afección extrapiramidal</p> <p>Hematológicos</p> <p>Citopenias Hemorragias Trombosis</p> <p>Respiratorios</p> <p>Neumopatía Estridor</p>	<p>Digestivos</p> <p>Dolor abdominal Vómitos Esteatohepatitis Problemas de alimentación Diarrea Síndrome de Reye Hepatomegalia Insuficiencia hepática Insuficiencia pancreática exocrina Colestasis Cirrosis</p> <p>Oculares</p> <p>Retinitis pigmentaria Atrofia óptica Mancha rojo cereza Estrabismo Ptosis Ectopia lentis Cataratas</p>	<p>Cardíacos</p> <p>Arritmias Defectos de conducción Insuficiencia cardíaca Cardiomiopatías</p> <p>Óseos</p> <p>Alteraciones de columna Hiperlaxitud Fracturas Crisis óseas Artritis Signos de depósito Epífisis punteadas Retracciones articulares Osteoporosis</p> <p>Cutáneos</p> <p>Hiperqueratosis Ictiosis Fotosensibilidad Hipertrichosis Alopecia Anomalías del cabello Angioqueratosis Nódulos subcutáneos Lipomas</p>	<p>Endocrinos</p> <p>Diabetes Hipotiroidismo Hipogonadismo</p> <p>Renales</p> <p>Tubulopatía Litiasis Poliquistosis Síndrome nefrótico Síndrome hemolítico urémico</p> <p>Otros</p> <p>Muerte súbita, episodios aparentemente letales Deshidratación Abortos Infecciones de repetición Inmunodeficiencias Desnutrición Fallo del crecimiento Dismorfias malformaciones Esplenomegalia</p>
--	--	---	--

el cuadro clínico de un EIM⁵. Por ejemplo, la presentación típica de los trastornos del ciclo de la urea o las acidemias orgánicas es neonatal, aguda y grave, caracterizada por letargia, anorexia, vómitos y shock. Sin embargo, formas más leves pueden presentarse en niños mayores o adultos con episodios de vómitos y alteración del nivel de conciencia, fallo de medro, intolerancia a las proteínas, convulsiones o alteraciones psicomotrices. Algunas enfermedades están relacionadas con la alimentación como la galactosemia (galactosa, lactosa) o la intolerancia hereditaria a la fructosa (fructosa, sacarosa y sorbitol). Arbitrariamente, vamos a dividirlos según la edad de presentación en 3 grupos.

Período prenatal y neonatal

Inicio prenatal

— Aborto

— Hidrops fetal: en enfermedades lisosomales (gangliosidosis GM1, galactosialidosis, mucopolisacaridosis II, Gaucher, Pompe, Niemann Pick, mucopolisacaridosis I, VII y IV y otras), anemias y miocardiopatías de origen metabólico.

— Defectos del crecimiento y/o morfogénesis: pueden presentar un cuadro sindrómico (Smith-Lemli-Opitz o Zellweger); una macrocefalia puede ser secundaria a un EIM (aciduria glutárica tipo I); madres con hiperfenilalaninemia no diagnosticada pueden tener hijos con una embriopatía³.

— Convulsiones intrauterinas.

— Enfermedades maternas, como el síndrome HELLP (hemólisis, aumento de enzimas hepáticas y trombocitopenia), pueden

deberse a EIM del metabolismo del feto (déficit de 3OH-acil-CoA deshidrogenasa de cadena larga, déficit de CPT I en el feto) y defectos de la cadena respiratoria mitocondrial³.

Inicio neonatal

— Síntomas encefalopáticos. Según Saudubray et al, hay 2 tipos de cuadros encefalopáticos: “tipo intoxicación” y “tipo déficit energético” (fig. 1). En los EIM del “tipo intoxicación”, por defectos en el catabolismo de los aminoácidos y otras acidosis orgánicas, es típico que haya un “intervalo libre de enfermedad” que oscila entre 1 y 10 días; inicialmente suelen presentarse síntomas digestivos y/o respiratorios o deshidratación, con letargia que progresa hasta un coma. En el “tipo déficit energético” son frecuentes las crisis convulsivas, encefalopatía e hipotonía. Entre las encefalopatías que cursan con convulsiones, es típica la asociación de hiper-glicinemia no cetósica y “brote-supresión” en el electroencefalograma (EEG)⁶. Siempre se deben tener presentes las causas cuyo tratamiento precoz condiciona la evolución de la enfermedad: las convulsiones sensibles al ácido fólico, las sensibles a piridoxina, el déficit en biotinidasa, defectos en la síntesis de serina, defectos del transporte de glucosa al sistema nervioso central (transportador GLUT1) y déficit de creatina cerebral y todos los ECM que cursan con crisis de hipoglucemia.

— Recién nacido hipotónico: de origen central, neuromuscular (miopatías o polineuropatías) o en cuadros sindrómicos como el síndrome de Prader Willi o cromosomopatías.

— Diferentes cuadros en función del órgano afectado. En el período neonatal es frecuente la afección hepática. El fallo multiorgánico es relativamente frecuente en los EIM.

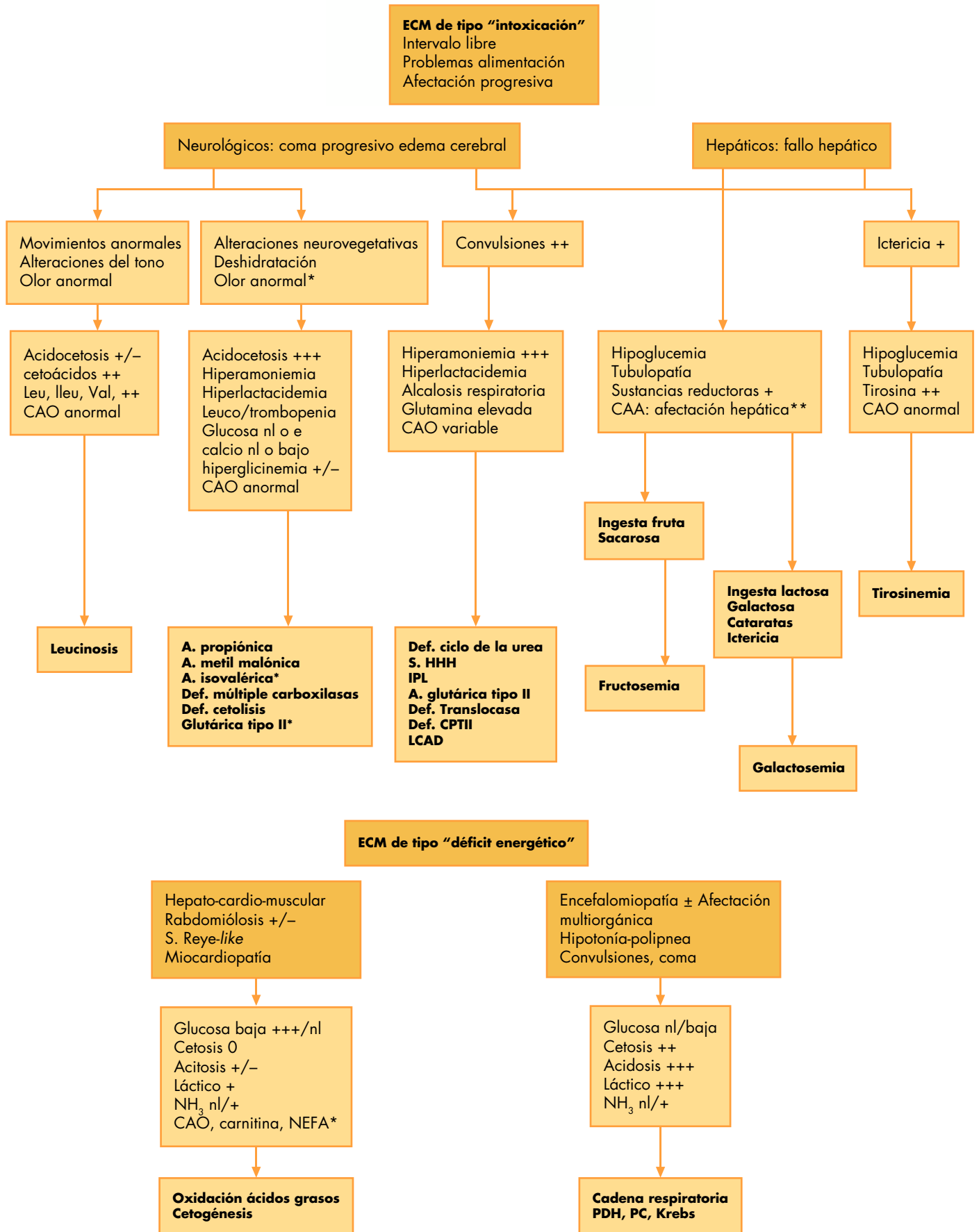


Figura 1. Diagnóstico diferencial entre los diferentes errores congénitos del metabolismo que cursan con síntomas de tipo intoxicación y de tipo déficit energético. AGII: aciduria glutárica tipo II; CAO: ácidos orgánicos; CPTII: carnitinpalmitoil transferasa; IPL: intolerancia a proteínas con hiperlisinuria; LCAD: déficit de acil-CoA deshidrogenasa; LCHAD: déficit de 3-hidroxiacil-CoA deshidrogenasa; NEFA: ácidos grasos libres no esterificados; PC: piruvato carboxilasa; PDH: piruvato deshidrogenasa; S. HHH: síndrome hiperamoniemia, hiperornitinemia, homocitrulinuria.

Tabla 2. Exámenes de laboratorio en pacientes con sospecha de error congénito del metabolismo

Estudios basales

Análisis de sangre

Hemograma, coagulación, ionograma, calcio, gasometría (brecha aniónica), glucosa, perfil hepático, ácido úrico, colesterol Amonio, ácidos láctico y pirúvico, cuerpos cetónicos, ácidos grasos no esterificados (NEFA)
Otros (según clínica y sospecha diagnóstica): enzimas musculares, etc.

Análisis de orina

Orina elemental: glucosa, pH, cuerpos cetónicos
Sustancias reductoras
Test de sulfitos (Sulfitest)
Electrolitos, ácido úrico, creatinina

Estudios metabólicos

Análisis de sangre: se efectúan en plasma, suero, sangre en papel de Guthrie, sangre con ácido etilendiaminetetracético (EDTA) (según enfermedad). Los más utilizados son los siguientes:

Estudio del estado de oxidación-reducción celular*: lactato/piruvato, 3OH-butirato/acetoacetato, NEFA/cuerpos cetónicos*, glucosa por cuerpos cetónicos*
Aminoácidos*
Carnitina y acilcarnitinas*
Transferrina deficiente en hidratos de carbono
Otros: homocisteína, ácidos grasos de cadena muy larga (VLCFA) y esteroides

Análisis de orina

Aminoácidos*
Ácidos orgánicos*
Ácido orótico
Otros: creatina y guanidinoacético, purinas y pirimidinas, mucopolisacáridos, oligosacáridos, sales biliares, polioles, sulfátidos etc.

Otros estudios dependiendo de los síntomas clínicos: líquido cefalorraquídeo para bioquímica* y estudios metabólicos específicos*

Estudio de extensión de la enfermedad

Exámenes de apoyo

Exámenes radiológicos: radiografía de tórax y esqueleto; estudios neurorradialógicos: resonancia magnética con espectroscopia, ecografías
Estudio cardiológico
Estudio oftalmológico
Estudios histoquímicos en tejidos: biopsias de piel, hepática, muscular, etc.

Estudios enzimáticos y genéticos

Estudios enzimáticos: se utilizará el tejido más accesible que exprese la enzima
Estudios genéticos: se precisan muestras que contengan ADN, como sangre en papel de Guthrie, sangre con heparina o EDTA, muestras de tejidos que se congelan

*Se recogen simultáneamente con los exámenes basales y se congelan.

— Signos de enfermedad de depósito como anomalías óseas junto con hepatomegalia o esplenomegalia y síntomas hematológicos con anemia o trombocitopenia.

— Síntomas transitorios (Niemann Pick tipo C puede cursar con un cuadro colestásico en el período neonatal). Las enfermedades mitocondriales también pueden cursar con síntomas que remitan transitoriamente (convulsiones, pausas de apnea, alteraciones cardíacas).

Síntomas durante los primeros 2 años de vida

— Alteraciones neurológicas: retraso psicomotor, hipotonía, regresión neurológica, convulsiones, síntomas neurológicos deficitarios transitorios, afección cerebelosa, piramidal o extrapiramidal, leucodistrofias o dismielinizaciones, neuropatías y miopatías.

— Síndrome de Reye o similar a éste.

— Síndrome de muerte súbita del lactante o episodios con riesgo vital⁷.

— Síntomas digestivos: vómitos, disfunción hepática, fallo de medro, ictericia, etc.⁸. Algunos síntomas aparecen en relación con el tipo de alimentación, como la intolerancia hereditaria a la fructosa y la galactosemia.

— Otros síntomas (tabla 1).

Síntomas durante la infancia tardía/adolescencia

El diagnóstico diferencial entre las diferentes enfermedades se realiza como en el apartado anterior. Los cuadros neurológicos que se instauran en este período suelen ser regresivos.

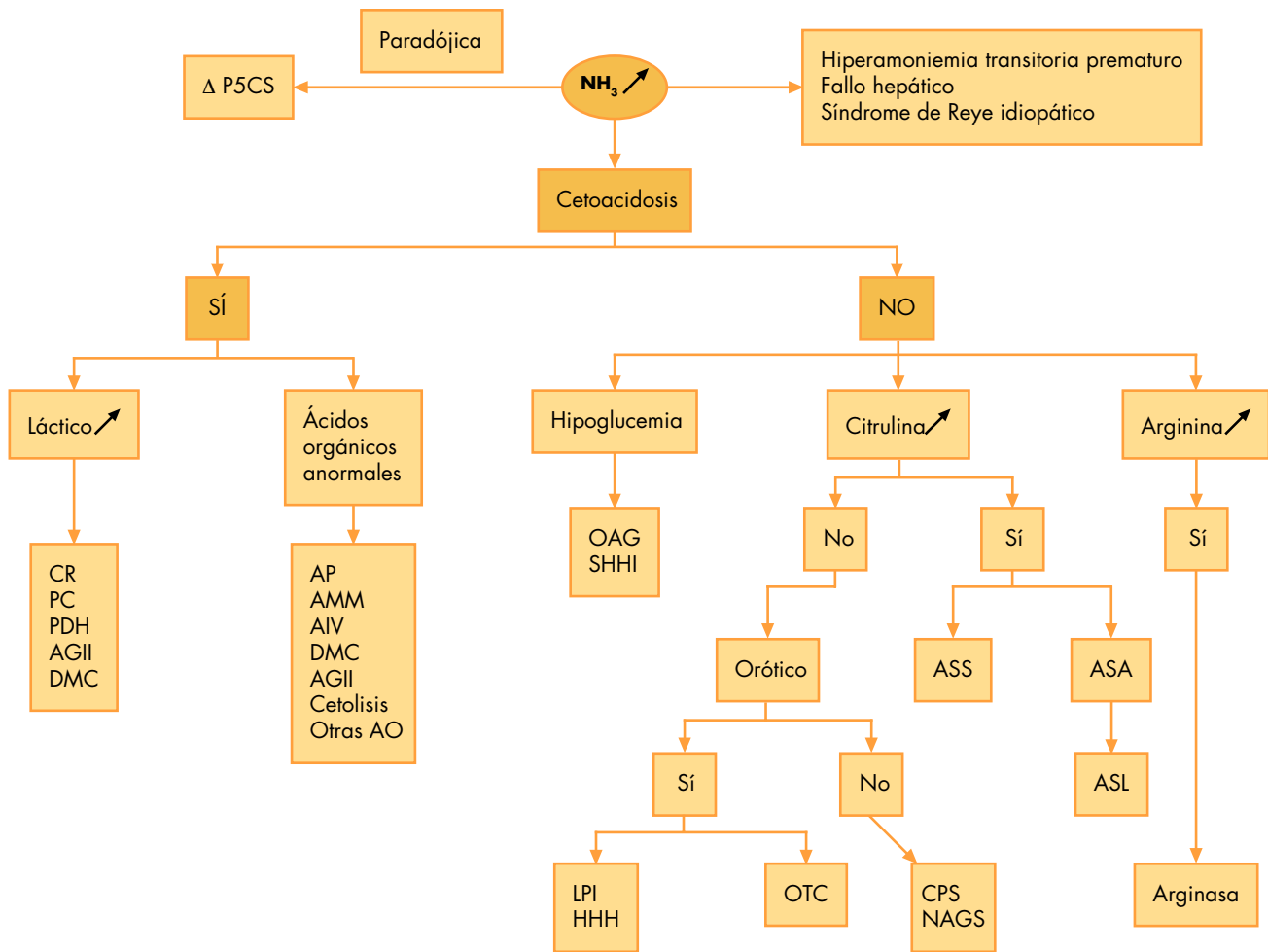


Figura 2. Diagnóstico diferencial de las hiperamoniemias. AGII: aciduria glutárica tipo II; AS: argininosuccinato sintetasa; ASA: ácido argininosuccínico; ASL: argininosuccinato liasa o argininosuccinasa; ASS: argininosuccinato sintetasa; CPS: carbamilo fosfato sintetasa; CR: cadena respiratoria mitocondrial; DMC: déficit múltiple de carboxilasas; Δ P5CS: delta pirrolina 5 carboxilato sintetasa; HHH: hiperamoniemia, hiperornitinemia, homocitrulinuria; LPI: intolerancia a las proteínas con hiperlisinuria; NAGS: N-acetilglutamato sintetasa; OAG: oxidación de los ácidos grasos mitocondrial; OTC: ornitintrancarboxilasa; PC: piruvato carboxilasa; PDH: piruvato deshidrogenasa; SHHI: hiperinsulinismo, hipoglucemia, hiperamoniemia de la infancia.

Exámenes complementarios y diagnóstico

La historia clínica es la herramienta fundamental para el diagnóstico: síntomas y signos de la enfermedad, relación con el ayuno, ingesta de ciertos alimentos o medicamentos, antecedentes familiares (un árbol genealógico familiar detallado debe constar siempre en la historia clínica), etc.

Entre los exámenes complementarios necesarios, están los incluidos en la tabla 2^{4,9-11}. Es importante destacar algunos aspectos:

- Distinguir el tipo de presentación del EIM orienta el proceso diagnóstico.
- Las muestras deben ser recogidas en el momento agudo, ya que así aportan una información más fidedigna. No obstante, no se debe anteponer la recogida de muestras a la estabilización del paciente.
- Si no supone riesgo de descompensación, generalmente las pruebas deben realizarse en ayunas. Sin embargo, para

los EIM tipo déficit energético es recomendable el estudio del estado de oxidación-reducción en ayunas y posprandial.

— Si no van a ser enviadas a un laboratorio especializado inmediatamente, se debe guardar en congelador las muestras de suero, plasma, orina u otros fluidos. Las muestras de tejidos deben ser congeladas a temperaturas más bajas (−80 °C). Si se quiere realizar estudio enzimático en fibroblastos, dicha muestra nunca debe congelarse.

— La hiperamoniemia (fig. 2) orienta hacia un EIM en muchas ocasiones y la determinación de amonio debe ser incluida en el proceso diagnóstico de todo neonato grave o con sospecha de sepsis. Sin embargo, también pueden verse cifras elevadas de amonio en la insuficiencia hepática o en enfermedades graves.

— La hipoglucemia, por sus graves consecuencias neurológicas, debe ser estudiada en todos los pacientes salvo en los casos de hipoglucemia precoz y transitoria en el período neonatal.

— En caso de dismorfias, se deben valorar estudios de mucopolisacáridos y oligosacáridos en orina, esteroides, transferrina deficiente en hidratos de carbono y/o ácidos grasos de cadena muy larga.

— En el diagnóstico diferencial de hepatopatías, es conveniente incluir el estudio de ácidos biliares, además de los

estudios basales. Ante la sospecha de galactosemia, se debe retirar la galactosa, y ante la sospecha de fructosemia, se debe evitar la ingestión de fructosa, sacarosa y sorbitol. Debe valorarse la posibilidad de enfermedad de Niemann-Pick tipo C. — Si el paciente tiene convulsiones, es importante recoger una muestra de líquido cefalorraquídeo para estudio de neurotransmisores y aminoácidos, así como practicar una determinación de sulfitos en orina. Se debe intentar un ensayo terapéutico con piridoxina, ácido fólico y piridoxal-fosfato. — Estudios post mórtem: son fundamentales en los casos de muerte súbita o cuando la rapidez en la evolución de la enfermedad no ha permitido descubrir su etiología. Para ello se requiere protocolizar la recolección, el procesamiento y almacenamiento de muestras post mórtem. Luego se dirigirán los estudios dependiendo del cuadro clínico y los datos necrópsicos^{4,12,13}. Las muestras que deben recogerse son: suero, plasma, líquido cefalorraquídeo y orina, que deben congelarse de inmediato; muestras de sangre total con heparina o EDTA (que hay que congelar) y sangre en papel de Guthrie; muestras de tejidos: músculo e hígado, que se congelan de inmediato en nitrógeno líquido para estudios enzimáticos; biopsia de piel, que se debe realizar en condiciones de esterilidad: el fragmento de 3-4 mm de diámetro se pone en un frasco con suero fisiológico a temperatura ambiente para realizar cultivo de fibroblastos; y necropsia completa.

Conclusiones

Individualmente, los EIM son enfermedades infrecuentes, pero en conjunto se estima que 1/500 recién nacidos vivos presenta un EIM.

Los síntomas pueden ser muy variados, dado el gran número de defectos enzimáticos posibles. Pueden afectar a prácticamente todos los órganos y sistemas. Las manifestaciones neurológicas y gastrointestinales son las más frecuentes. Las técnicas de cribado neonatal son muy limitadas y permiten realizar diagnósticos precoces de sólo unas pocas enfermedades, por lo que en los demás casos el diagnóstico se basa en la sospecha clínica y la adecuada orientación de los exámenes complementarios.

El pronóstico depende del diagnóstico, la eficacia del tratamiento existente, la instauración precoz del tratamiento, el estado clínico del paciente cuando se inicie el tratamiento (si hay o no lesiones irreversibles) y el control metabólico en el curso de la enfermedad, entre otros.

Bibliografía



● Importante ●● Muy importante

1. Bearn AG, Miller ED. Archibald Garrod and the development of the concept of inborn errors of metabolism. *Bull Hist Med.* 1979;53:315-28.
2. Ellaway CJ, Wilcken B, Christodoulou J. Clinical approach to inborn errors of metabolism presenting in the newborn period. *J Paediatr Child Health.* 2002;38:511

3. ● Martín E, García MT, Bustos G. Enfermedades congénitas del metabolismo en el período neonatal (I). Generalidades. *Acta Pediatr Esp.* 2006;64:391-5.
4. Weiner DL. Metabolic emergencies. En: Fleisher GR, Ludwig S, Henretig FM, editores. *Textbook of pediatric emergency medicine.* 5.ª ed. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins; 2006. p. 1193.
5. Calvo M, Artuch R, Macía E, et al. Diagnostic approach to inborn errors of metabolism in an emergency unit. *Pediatr Emerg Care.* 2000;16:405-8.
6. ● Martín E, García MT, Bustos G. Enfermedades congénitas del metabolismo en el período neonatal (II). Manifestaciones clínicas. *Acta Pediatr Esp.* 2006;64:436-42.
7. ● Bonham JR, Downing M. Metabolic deficiencies and SIDS. *J Clin Pathol.* 1992;45 Suppl:33-8.
8. Leonard JV, Morris AA. Diagnosis and early management of inborn errors of metabolism presenting around the time of birth. *Acta Paediatr.* 2006;95:6-14.
9. Saudubray JM, Charpentier C. Clinical phenotypes: diagnosis/algorithms. En: Scriver CR, Beaudet AL, Valle D, Sly WS, editores. *The metabolic and molecular bases of inherited diseases.* New York: McGraw-Hill; 2001. p. 1327-403.
10. Burton BK. Inborn errors of metabolism in infancy: a guide to diagnosis. *Pediatrics.* 1998;102:e69.
11. Blau N, Duran M, Blaskovics ME, Gibson KM, editores. *Physician's guide to the laboratory diagnosis of metabolic diseases.* London: Chapman and Hall; 2002.
12. Wappner RS. Biochemical diagnosis of genetic diseases. *Pediatr Ann.* 1993;22:282-92.
13. Chakrapani A, Cleary MA, Wraith JE. Detection of inborn errors of metabolism in the newborn. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2001;84:F205-10.
14. ● Sanjurjo P. Urgencias metabólicas en el período neonatal y del lactante. Madrid: Ergón; 2004.
15. ●● Fernandes J, Saudubray JM, Van der Berghe G, Walter JH, editores. *Inborn metabolic diseases.* 4.ª ed. New York: Springer; 2006.

Bibliografía recomendada

Fernandes J, Saudubray JM, Van der Berghe G, Walter JH, editores. *Inborn metabolic diseases.* 4.ª ed. New York: Springer; 2006.

Libro de texto clásico para quienes trabajan con errores congénitos del metabolismo. De especial utilidad es el primer capítulo, que presenta la aproximación clínica a los errores innatos del metabolismo usando algoritmos y tablas según la afección de órganos y sistemas y señala las enfermedades tratables.

Martín E, García MT, Bustos G. *Enfermedades congénitas del metabolismo en el período neonatal (I). Generalidades.* *Acta Pediatr Esp.* 2006;64:391-5.

Artículo que comenta de forma clara y concisa aspectos generales de los ECM en el período neonatal, cuándo pensar en ellos y qué estudios efectuar para tratar de establecer el diagnóstico.

Martín E, García MT, Bustos G. *Enfermedades congénitas del metabolismo en el período neonatal (II). Manifestaciones clínicas.* *Acta Pediatr Esp.* 2006;64:436-42.

Artículo continuación del anterior que analiza con más detalle los síntomas clínicos y el diagnóstico diferencial, con interesantes figuras y tablas.

Nogales A, García-Fuentes M, Sanjurjo P, Baldellou A, Gómez de Terreros I, Gómez de Terreros M, et al. *Enfermedades raras (II).* *Monografías de Pediatría.* 2004;145.

Monografía que aborda la complejidad diagnóstica, terapéutica y social de las enfermedades raras, entre las que se incluye la mayoría de los errores innatos del metabolismo.

Sanjurjo P, Baldellou A, editores. *Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias.* 2.ª ed. Madrid: Ergón; 2006.

Único tratado sobre diagnóstico y tratamiento de las enfermedades hereditarias escrito en castellano por autores españoles, portugueses e iberoamericanos. Segunda edición reformada y actualizada que incorpora nuevos capítulos y autores. Hace una revisión exhaustiva de las enfermedades metabólicas, su diagnóstico y su tratamiento.