

Enfoque práctico para el diagnóstico de los errores congénitos del metabolismo

M. Ruiz Pons, C. Santana Vega

Unidad de Nutrición Infantil. Hospital «Nuestra Señora de Candelaria». Santa Cruz de Tenerife

Resumen

Los errores congénitos del metabolismo son unos trastornos considerados raros en la práctica médica diaria y sólo son evaluados en el diagnóstico en último lugar, siendo a veces demasiado tarde para el paciente. La realidad es que el 5% de los ingresos pediátricos por urgencias en un hospital son debidos a desórdenes del metabolismo.

En este trabajo hacemos una revisión bibliográfica de la fisiopatología, clínica y diagnóstico de las enfermedades metabólicas más representativas y planteamos un esquema de aproximación diagnóstica dirigido a los pediatras de atención primaria.

Palabras clave: Errores congénitos del metabolismo, diagnóstico precoz, acidosis metabólica

Summary

Inborn errors of metabolism are considered uncommon in routine medical practice and are only included in the differential diagnosis when most other possibilities have been ruled out and sometimes it is too late for the patient. Actually, 5% of all emergency pediatric hospital admissions are due to metabolic disorders.

We review the physiopathology, clinical signs and diagnosis of the major metabolic disorders and propose an approach for early diagnosis on the part of primary care physicians.

Key words: Inborn errors of metabolism, early diagnosis, metabolic acidosis

(*Acta Pediatr Esp* 1998; 56: 39-52)

Introducción

Los errores innatos del metabolismo (EIM) están causados por mutaciones del ADN que originan una modificación de la estructura de las proteínas y, por tanto, una alteración de su función. Estos trastornos bioquímicos, cuando afectan a proteínas enzimáticas vitales, pueden dar lugar a desequilibrios químicos importantes en el organismo, incluyendo el sistema nervioso, que pueden dar lugar a un deterioro gradual del sujeto o provocar crisis repentinas que concluyan en la muerte del paciente.

Las enfermedades metabólicas hereditarias consideradas individualmente son raras, pero la gran variedad de ellas descritas (unas 700), cuyo número está constantemente en aumento, hace que, consideradas en conjunto, constituyan la mayor patología neonatal. Es probable, además, que la incidencia de estos errores congénitos esté subestimada porque muchos de ellos permanecen sin diagnosticar o no se han detectado. Esto se debe a que, al ser entidades poco frecuentes, muchos de nosotros no las consideramos en situaciones agudas hasta que se han descartado otros procesos más comunes. En el periodo neonatal los signos y síntomas que presentan son inespecíficos, y si el niño muere, la causa de su muerte suele atribuirse a una sepsis u otra causa más frecuente y común. La autopsia practicada en estos casos es, la mayoría de las veces, inespecífica y poco orientadora.

Otro fallo que cometemos con frecuencia es que sólo pensamos en un EIM en circunstancias clínicas muy inespecíficas, como un retraso psicomotor o unas convulsiones, y se nos queda en el tintero la mayoría de los síntomas más reveladores que son excelentes claves para el diagnóstico.

Por último decir que el cribado neonatal sólo detecta algunos de estos trastornos y el diagnóstico de la mayoría de ellos va a depender de la sospecha clínica del médico. Por ello es imprescindible poner a disposición de los médicos de atención primaria un método sencillo de detección clínica y un protocolo de recogida de muestras para estudios iniciales, antes de iniciar investigaciones metabólicas más sofisticadas. Tengamos en cuenta que son alteraciones monogénicas que van a dar lugar a un sujeto que es genéticamente anormal en sólo uno de los 50.000 genes, de manera que si pudiéramos tratar ese defecto aislado podríamos conseguir, en un principio, que el paciente fuera fenotípicamente normal en todos los aspectos. Cuanto más precoz y más preciso sea el diagnóstico, antes podremos iniciar un tratamiento (cuando exista), evitando o retrasando las secuelas y en muchos casos, salvando la vida del paciente. Muchos EIM dan la cara por primera vez en una situación catabólica, como es un proceso infeccioso, y la sospecha por parte del clínico que lo ve en primera instancia va a ser crucial para orientar el diagnóstico y la terapéutica a seguir.



Original

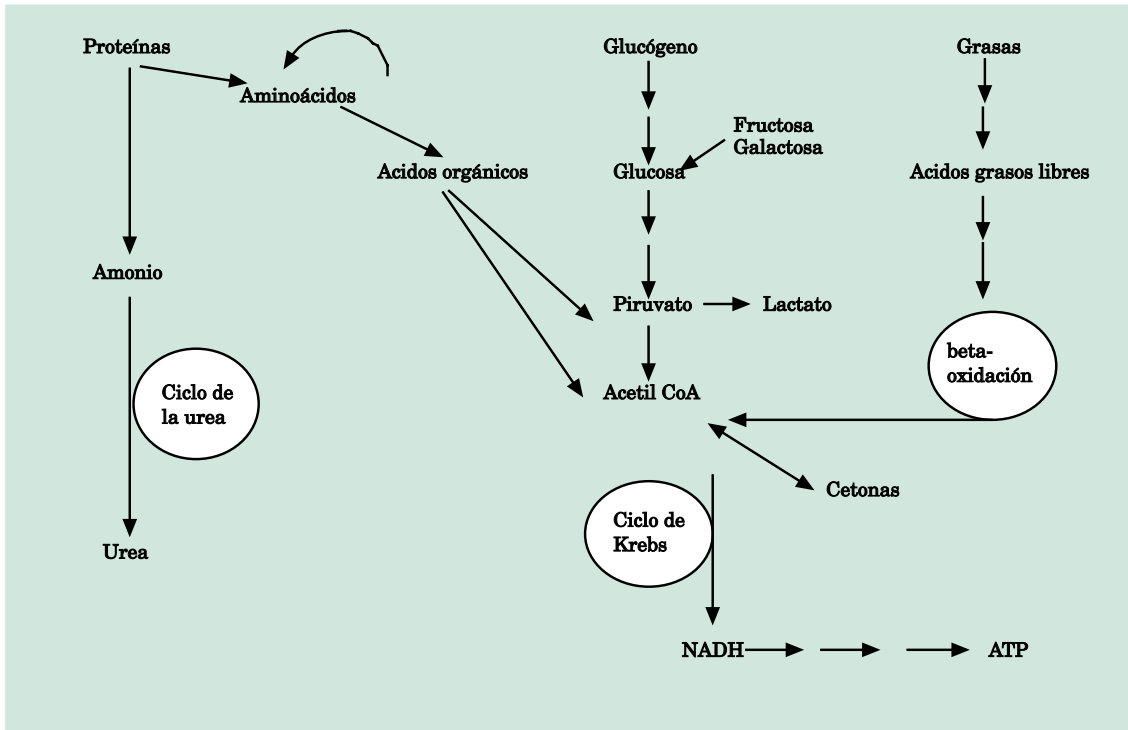


Figura 1. Visión conjunta de las vías metabólicas

Debido a la gran variedad de errores congénitos que existen y a lo intrincado de las vías metabólicas implicadas en los procesos de síntesis y degradación de los principios inmediatos, la aproximación al estudio de estas enfermedades genera poco interés por parte de muchos de nosotros. Por ello es importante disponer de un esquema simple de las vías bioquímicas más importantes, para hacer más comprensible el que un fallo en una vía metabólica concreta dé lugar a una clínica determinada.

El ser humano tiene que utilizar la energía química almacenada en las moléculas de glucosa, grasas y proteínas de los alimentos para poder realizar cualquier tipo de trabajo. La cadena de reacciones químicas que se produce a nivel celular cuando los principios inmediatos contenidos en los alimentos son ofrecidos a la célula se denomina metabolismo intermediario. Las células no extraen directamente la energía contenida en los alimentos; ésta es primero recogida y almacenada por un compuesto rico en energía: el ATP (figura 1). La energía potencial acumulada en este compuesto es luego utilizada en todas las formas de trabajo del hombre: contracción muscular, construcción y reparación de tejidos, digestión, circulación, transmisión nerviosa, secreción de glándulas etc.

Fisiopatología

Según la función afectada, los EIM pueden clasificarse, de una manera práctica, en 3 grupos principales:

– Grupo 1: incluye enfermedades en las que se altera la síntesis o catabolismo de moléculas complejas. Los síntomas son permanentes,

progresivos, independientes de procesos interrecurrentes y no relacionados con la ingesta de alimentos. A este grupo pertenecen todas las enfermedades lisosomales, las enfermedades peroxisomales, las enfermedades de transporte y procesamiento intracelular, como la deficiencia de alfa-1-antitripsina, y el síndrome de glicoproteína deficiente en carbohidrato.

– Grupo 2: este grupo integra los trastornos que provocan una intoxicación aguda y progresiva por acúmulo de compuestos tóxicos próximos al lugar de bloqueo metabólico. Comprende las aminoacidopatías (fenilcetonuria, enfermedad de la orina de jarabe de arce, homocistinuria, tirosinemia etc), la mayoría de las acidurias orgánicas (metilmalónica, propiónica, isovalérica, etc), los defectos congénitos del ciclo de la urea, y las intolerancias hereditarias a azúcares (galactosemia, intolerancia hereditaria a la fructosa). En todos estos casos existen rasgos clínicos comunes: un intervalo libre de síntomas tras el que aparecen signos clínicos de «intoxicación», ya sean agudos (coma, letargia, vómitos, fallo hepático, complicaciones tromboembólicas etc), o crónicos (retraso progresivo del desarrollo, ectopia lentis, cardiomiopatía etc). Con frecuencia se acompañan de alteraciones humorales como acidosis, cetosis, hiperamonemia, hipoglucemia, etc. El diagnóstico biológico es fácil mediante la determinación por cromatografía de aminoácidos o ácidos orgánicos en sangre y orina. El tratamiento de estas enfermedades requiere la retirada del tóxico mediante dietas especiales, exanguinotransfusión y diálisis peritoneal o hemodiálisis.

– Grupo 3: este grupo comprende EIM con síntomas debidos, en parte, a una deficiencia en la producción o en la utilización de la energía. En estos casos el organismo no dis-

pone de la energía necesaria para su funcionamiento normal, apareciendo un fallo multiorgánico general. Dentro de este grupo se encuentran las glucogenosis, los defectos en la gluconeogénesis, las acidemias lácticas congénitas (deficiencia de piruvato carboxilasa y piruvato deshidrogenasa), los trastornos de la oxidación de los ácidos grasos y las enfermedades de la cadena respiratoria mitocondrial. Los síntomas comunes en estos trastornos son hipoglucemia, hiperlactacidemia, hipotonía generalizada grave, miopatía, cardiomiopatía, fallo de medro, fallo cardiaco, colapso circulatorio, síndrome de muerte súbita del lactante y malformaciones. El tratamiento de estas alteraciones requerirá idealmente una adecuada reposición energética.

Clínica de presentación

El desarrollo de los síntomas y signos clínicos de estas enfermedades va a depender, en gran medida, de la naturaleza del defecto bioquímico. En general, cuando el déficit enzimático está al inicio de la vía metabólica (ej: PKU), la acumulación del componente nutricional no provoca hallazgos clínicos tempranos, mientras que si el defecto está más allá, se acumulan los metabolitos intermediarios de esa vía en cantidades anormales, provocando precozmente signos y síntomas llamativos. Muchas veces los metabolitos intermediarios son los que median estos efectos, ya sea por neurotoxicidad directa como en la hiperamoniemia, o como consecuencia de neurotoxicidad directa y alteraciones secundarias del equilibrio ácido-base, como en las acidemias orgánicas. Existe una gran diversidad de signos y síntomas que nos orientan al diagnóstico de EIM y los vamos a separar en dos grupos básicos según la edad de presentación: síntomas agudos en el periodo neonatal y síntomas tras el periodo neonatal.

Síntomas agudos en el periodo neonatal

Los síntomas que aparecen en el periodo neonatal son inespecíficos y fácilmente atribuibles a un proceso infeccioso u otras causas comunes en esta etapa: distrés respiratorio, hipotonía, reflejo de succión pobre, vómitos, diarrea, deshidratación, letargia y convulsiones. Por ello, es importante recoger datos familiares de consanguinidad, muertes durante el periodo neonatal o historia obstétrica de abortos repetidos, aunque en la práctica diaria es raro que encontremos antecedentes positivos puesto que, aunque la mayoría de los errores bioquímicos primarios son autosómicos recesivos, un gran número de casos son esporádicos debido a la escasa descendencia que existe en los países desarrollados.

La señal más importante de la presencia de una enfermedad metabólica congénita (tipo intoxicación) durante el periodo neonatal es el deterioro inesperado e inexplicable de un niño previamente normal. Suele tratarse de un recién nacido a término, generalmente fruto de un embarazo sin complicaciones, que tras un periodo de normalidad clínica comien-

za a deteriorarse sin existir una causa aparente y no responde a tratamiento sintomático. El tiempo que transcurre entre el nacimiento y la aparición de síntomas clínicos puede oscilar desde horas a semanas, dependiendo del tipo de bloqueo metabólico y del entorno. En los déficit energéticos (grupo 3), la presentación clínica no es tan evocadora, tiene una gravedad variable, y muchas veces no existe un intervalo libre de síntomas.

Los síntomas sugestivos de un EIM durante la etapa neonatal son descritos a continuación.

Deterioro neurológico

Es típico que el primer signo referido por los padres, después de un periodo asintomático, es una ingesta y una succión pobres, después de la cual el niño entra en un estado de coma inexplicable y que no responde a las medidas de apoyo. Aparecen cambios característicos en el tono muscular y movimientos involuntarios. Son frecuentes los episodios de hipertonía generalizada con opistótonos, movimientos de boxeo y pedaleo, así como elevaciones lentas de las extremidades, ya sean espontáneas o a la estimulación. La hipotonía es un síntoma muy frecuente del neonato enfermo, pero, mientras que la mayoría de las enfermedades hereditarias no metabólicas puede dar lugar a una hipotonía neonatal grave (enfermedades neuromusculares sobre todo), solamente unas pocas enfermedades congénitas del metabolismo se presentan con hipotonía en el periodo de recién nacido (hiperlactacidemias congénitas, enfermedades de la cadena respiratoria, defectos del ciclo de la urea, hiperglicinemia no cetósica, la deficiencia de sulfito oxidasa, enfermedades peroxisomales y la deficiencia enzimática trifuncional).

Los recién nacidos con enfermedades metabólicas raramente presentan convulsiones, salvo que estén estuporosos, en coma o hipoglicémicos. Convulsiones verdaderas aparecen tarde y son inconsistentes, con la excepción de las convulsiones dependientes de piridoxina, algunos casos de hiperglicinemia no cetósica, la deficiencia de sulfito oxidasa y las enfermedades peroxisomales.

Según avanza el cuadro, pueden aparecer problemas neurovegetativos con anomalías respiratorias, hipo, apneas, bradicardia e hipotermia.

En los déficits energéticos los síntomas más frecuentes son hipotonía generalizada grave, cardiomiopatía hipertrófica, deterioro neurológico rápidamente progresivo y posible dismorfia o malformación. En estos casos, el coma y la letargia raramente son signos iniciales, al contrario que en las anteriores. La hiperlactacidemia con o sin acidosis metabólica es un hallazgo muy frecuente.

Presentación hepática

La afectación hepática de causa «metabólica» puede presentarse de 4 formas principales:

1. Hepatomegalia con hipoglucemia y convulsiones: glucogenosis tipo I y III y defectos de la gluconeogénesis.

2. Síndrome de fallo hepático (ictericia, síndrome hemorrágico, necrosis hepatocelular con elevación de transaminasas e hipoglucemia con ascitis y edema) que sugiere fructosemia, galactosemia, tirosinemia tipo I,

hemocromatosis neonatal y enfermedades de la cadena respiratoria.

3. Ictericia colestática predominante con fallo de medro: deficiencia de alfa-1-antitripsina, enfermedad de Byler, errores congénitos del metabolismo de los ácidos biliares, enfermedades peroxisomales y la enfermedad de Nieman-Pick tipo C.

4. Síndrome «Reye-like»: los trastornos de la oxidación de los ácidos grasos y los defectos del ciclo de la urea se presentan como esteatosis aguda o síndrome de Reye (cifras normales de bilirrubina, tiempo de protrombina ligeramente alargado y elevación moderada de las transaminasas), más que un fallo hepático real.

Presentación cardiaca

La aparición de fallo cardiaco en una cardiopatía (hipertrofica o dilatada) o más frecuentemente una cardiopatía asociada a hipotonía, debilidad muscular y fallo de medro sugiere una enfermedad de la cadena respiratoria, enfermedad de Pompe o trastorno de la oxidación de los ácidos grasos. Muchos defectos de la oxidación de los ácidos grasos de cadena larga pueden descubrirse por una cardiomiopatía y/o alteraciones del ritmo cardiaco (bloqueo auriculoventricular, bloqueo de rama, taquicardia ventricular). El reciente síndrome multisistémico de la glicoproteína deficiente en carbohidrato puede presentarse en el lactante como fallo cardiaco debido a derrame pericárdico o taponamiento cardiaco.

Hallazgos de laboratorio

Ante la sospecha clínica de un error innato del metabolismo hay que iniciar un estudio de laboratorio (tabla 1), al mismo tiempo que unas medidas generales de apoyo. Los análisis básicos iniciales que deberían realizarse siempre ante la sospecha de un EIM son:

Orina

– Olor, color: los olores anormales pueden detectarse en un papel de filtro secante o al abrir un frasco de orina que se ha cerrado a temperatura ambiente unos minutos antes (tabla 2).

– Cuerpos cetónicos (Combur test): La cetonuria en el periodo neonatal siempre es anormal y un signo importante de enfermedad metabólica, aunque los cuerpos cetónicos en sangre alcancen una concentración de 0,5-1 mmol/L a una edad neonatal temprana.

– Cuerpos reductores (Clinitest): si sospechamos una galactosemia tenemos que confirmar que el paciente está tomando en su dieta lactosa y/o que no ha recibido recientemente una transfusión de sangre, pues con ésta introducimos en la sangre del paciente actividad de la enzima galactosa-1-fosfato-uridil transferasa. La intolerancia hereditaria a la fructosa también puede determinarse por azúcares reductores en orina.

– El test de dinitrofenilhidracina (DNPH) detecta la presencia de alfa-cetoácidos como los que se ven en la enfermedad de la orina en jarabe de arce (MSUD). Es significativo sólo en ausencia de glucosuria y cetonuria, pues también reaccionan a él.

– Sulfitos (Sulfitest Merck): cuando sospechamos un déficit de sulfito oxidasa.

Tabla 1

Protocolo bioquímico inicial

Orina
Olor
Color
Cuerpos cetónicos (Combur test)
pH (Combur test)
Sustancias reductoras (Clinitest)
Cetoácidos (DNPH)
Sulfitos (Sulfitest Merck)
Reacción de Brandt

Sangre
Hemograma
Electrolitos, *anion gap*
Gasometría
Glucosa, calcio
Acido úrico
Pruebas hepáticas (transaminasas, fosfatasas alcalinas, bilirrubina, albúmina)
Pruebas de coagulación
Amonio
Acido láctico, pirúvico
3-hidroxiacetato, acetoacetato

– Reacción de Brandt: para metabolitos sulfurados.

En sangre

– Glucosa, calcio: la hipocalcemia y la elevación o disminución de la glucemia están presentes con frecuencia en las enfermedades metabólicas.

– Ionograma (*anion-gap*): el *anion gap* constituye un parámetro de laboratorio útil para conocer la causa de la acidosis metabólica. Se define como la diferencia entre los aniones y cationes séricos «no medibles» y se calcula mediante la fórmula: $\text{Na sérico} - (\text{Cl} + \text{HCO}_3)$, con unos valores de normalidad que oscilan entre 8 y 16 mEq/L. Los valores son normales cuando se produce una pérdida de bicarbonato renal o gastrointestinal, y se acompaña de hipercloremia. Valores elevados se producen cuando existe una fuerte retención de ácidos endógenos producidos en exceso o por la adición de ácidos exógenos. En estos casos las cifras de cloro son normales.

– Equilibrio ácido-base: la acidosis metabólica de las acidurias orgánicas se acompaña generalmente de una elevación del *anion-gap*. También suele existir una cetoacidosis y el pH urinario debe estar por debajo de 5; en caso contrario, hay que pensar en una acidosis tubular renal. La acidosis metabólica en los defectos del catabolismo lipídico, en cambio, no se acompaña de cetoacidosis porque no se producen cuerpos cetónicos. Estos casos se acompañan de hipoglucemia por hiperconsumo de la glucosa, ya que no pueden utilizarse los ácidos grasos como fuente energética (figura 2).

– Acido láctico y pirúvico: las elevaciones de ácido láctico en ausencia de infección o hipoxia tisular son un hallazgo significativo. Elevaciones moderadas (3-6 mmol/L) se observan con frecuencia en las acidemias orgánicas y en las hiperamoniemias; unos niveles superiores a 10 mmol/L aparecen en situaciones de hipoxia. Un pH normal no excluye una hiperlactacidemia, puesto que éste no se modificará mientras las concentraciones de ácido láctico no lleguen a 5

Tabla 2

Enfermedades con olor de orina anormal

Enfermedad	Olor
Fenilcetonuria	Rancio
Tirosinemia hereditaria	Col hervida
Enfermedad del jarabe de arce	Jarabe de arce o azúcar quemada
Acidemia isovalérica	Queso o pies sudados
Acidemia glutárica tipo II	Pies sudados
Deficiencia de 3-Metilcrotonil CoA carboxilasa	Orina de gato
Deficiencia múltiple de carboxilasa	Orina de gato
Trimetilaminuria	Pescado

mmol/L. El ácido láctico no se eleva en enfermedades con intolerancia a las proteínas.

- El ácido láctico (L), pirúvico (P), 3-hidroxi butirato (3OHB) y acetoacetato (AA) son importantes para conocer los cocientes L/P y 3OHB/AA que representan los estados de oxidoreducción citoplásmicos y mitocondriales, respectivamente.

- Amonio: una hiperamoniemia con cetoacidosis sugiere una acidemia orgánica. Una elevación importante del amonio sin otra alteración de parámetros bioquímicos constituye un alto índice de sospecha de alteración del ciclo de la urea.

- Hemograma: algunas acidurias orgánicas inducen granulocitopenia y trombopenia.

Es muy importante que la recogida de todas las pruebas bioquímicas se realice al mismo tiempo, pues algunos de los síntomas más significativos (acidosis metabólica, y sobre todo la cetosis) pueden ser moderados y transitorios. Por otro lado, muchas anomalías no específicas como la acidosis respiratoria, la hiperlactacidemia grave o la hiperamoniemia secundaria pueden encubrir el patrón metabólico inicial en enfermedades con una evolución rápida y fatal, como por ejemplo los desórdenes del ciclo de la urea.

Ante la mínima sospecha de un EIM no diagnosticado y antes de iniciar cualquier tratamiento (en las primeras 48 horas), debemos recoger muestras del paciente para proceder

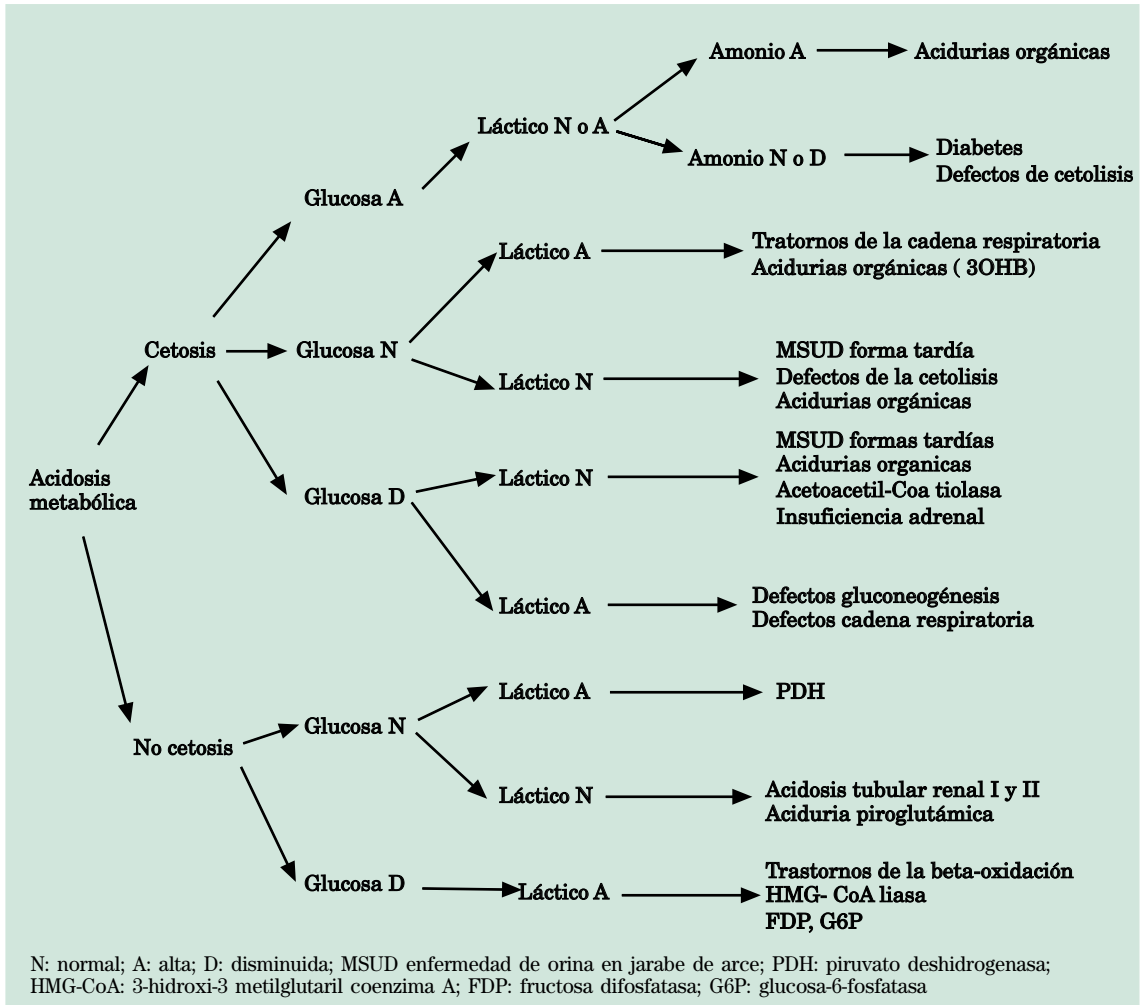


Figura 2. Algoritmo diagnóstico de la acidosis metabólica

Diagnóstico bioquímico específico*Orina*

Aminoácidos
 Carnitina, acilcarnitinas
 Acido orótico (sospecha alteración ciclo de la urea)
 Mono-disacáridos (sospecha de galactosemia o intolerancia hereditaria a la fructosa)
 Oligosacáridos (sospecha glucogenosis/enfermedad lisosomal)
 Ácidos orgánicos
 Succinilacetona (sospecha de tirosinemia tipo I)

Plasma

Aminoácidos
 Carnitina total y libre, acilcarnitinas
 Disialotransferrina (sospecha de síndrome de glicoproteínas deficientes en carbohidratos)

LCR

Aminoácidos
 Láctico, pirúvico (L/P)

Otros

Pruebas de sobrecarga
 Pruebas de esfuerzo
 Test de ayuno
 Biopsia de piel (fibroblastos)
 Biopsia muscular, hepática

a los análisis específicos *a posteriori*: muestra de orina, 5 ml de plasma heparinizado y 3 ml de LCR, si se ha practicado punción lumbar. Estos especímenes se congelan a -20°C para análisis posteriores (tabla 3).

Puesto que muchos de estos pacientes mueren sin haber sido diagnosticados y los estudios anatomopatológicos no revelan datos de interés, es imprescindible disponer de un protocolo de recogida de muestras en caso de *exitus* de causa desconocida (tabla 4).

Pese al gran número de errores innatos del metabolismo intermediario que pueden aparecer en el periodo neonatal, los datos clínicos más relevantes junto a los resultados de laboratorio iniciales nos van a permitir clasificar a

los pacientes en uno de los siguientes cinco grupos principales (tabla 5):

Tipo I: distrés neurológico tipo «intoxicación» con cetosis: representado por MSUD, una de las aminoacidopatías más frecuentes. El diagnóstico definitivo lo obtendremos por cromatografía de aminoácidos en sangre y orina.

Tipo II: distrés neurológico, tipo «intoxicación», con cetoacidosis (hiperamoniemia): aquí están incluidas muchas de las acidurias orgánicas (metilmalónica, propiónica, isovalérica), así como un gran porcentaje de acidurias raras, descritas recientemente, como la aciduria glutárica tipo II y la deficiencia de 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA liasa. A diferencia con el MSUD estos pacientes están gravemente enfer-

Protocolo de recogida de muestras en caso de *exitus*

Inmediatamente después del «exitus» (no más de una hora) recoger:

A. Para estudios bioquímicos:

- 5 ml de sangre heparinizada (punción cardiaca) y congelar plasma a -20°C .
- 10 ml de orina (sondaje/punción suprapúbica) y congelar a -20°C . Si no podemos obtener orina, puncionar globo ocular para obtener humor acuoso (1-3 ml) y congelar a -20°C .
- LCR: el máximo volumen posible.

Existen muchos parámetros bioquímicos que son imposibles de interpretar *post mortem* debido a la rápida lisis tisular como son: carnitina (total y libre), amonio, láctico y aminoácidos. En cambio, las acilcarnitinas (sangre seca) son altamente diagnósticas para muchas alteraciones de la oxidación de las grasas y las acidemias.

B. Para estudio de cromosomas y ADN:

- 10-20 ml de sangre total en EDTA (5%) a temperatura ambiente.
- Sangre seca en papel de filtro.

Previa autorización de la familia

Para estudios enzimáticos:

- Biopsia de hígado (300 mg). Envueltos de papel de aluminio y congelados a -70°C .
- Biopsia de músculo (300 mg). Envueltos de papel de aluminio y congelados a -70°C .
- Biopsia de piel estéril (3 mm² de superficie x 1 mm de profundidad) de cara interna del brazo (debe incluir las capas basales de la dermis sin llegar al tejido adiposo). La zona debe desinfectarse previamente con alcohol de 96°, sin emplear anestésicos locales. Debe conservarse en medio de cultivo (líquido de HANKS) o suero salino estéril a temperatura ambiente.

Tabla 5**Grupos clínicos de presentación neonatal de EIM**

<i>Tipos</i>	<i>Tipo clínico</i>	<i>Acidosis/cetosis</i>	<i>Otros signos</i>	<i>Diagnósticos más usuales</i>
I	Intoxicación Movimientos anormales Hipertonía	Acidosis 0 Cetosis 0/± DNPH +++	NH ₃ N o ↑ ± Lactato N Hemograma N Glucosa N Calcio N	MSUD (olor especial)
II	Intoxicación Deshidratación	Acidosis +++ Cetosis ++ DNPH 0/±	NH ₃ ↑ +/++ Lactato N o ↑ ± Hemograma: leucopenia trombopenia Glucosa N o ↑ + Calcio N o ↓ +	Acidurias orgánicas (AMM, AP, AIV, DMC) Defectos en la cetólisis
	Deficiencia energética con síntomas hepáticos o cardiacos	Acidosis ++/± Cetosis 0 DNPH 0	NH ₃ ↑ ±/++ Lactato ↑ ±/++ Hemograma N Glucosa ↓ +/++ Calcio N o ↓ +	Defectos de la oxidación de ácidos grasos y de la cetogénesis
III	Deficiencia energética Polipnea Hipotonía	Acidosis +++/+ Cetosis ++/0	NH ₃ N o ↑ ± Lactato +++/+ Hemograma: N o anemia Glucosa N o ↓ ± Calcio N	Acidosis láctica congénita (PC, PDH, ciclo de Krebs, cadena respiratoria) DMC
IVa	Intoxicación Alteraciones hepatocelulares moderadas Hipotonía Convulsiones, coma	Acidosis 0 (alcalosis) Cetosis 0 DNPH 0	NH ₃ ↑ +/+++ Lactato No ↑ + Hemograma N Glucosa N Calcio N	Ciclo de la urea Triple H Defectos oxidación ácidos grasos (AGII, CPTII, LCAD, 3LCHAD)
IVb	Deterioro neurológico Convulsiones Sacudidas mioclónicas Hipotonía grave	Acidosis 0 Cetosis 0 DNPH 0	NH ₃ N Lactato N Hemograma N Glucosa N	NKH SO ± XO Dependencia piridoxina Enfermedades peroxisomales Enzima trifuncional
IVc	Enfermedades de almacenamiento Facies tosca Hepatoesplenomegalia Ascitis, hidrops fetal Macroglosia Cambios óseos Mancha rojo cereza Linfocitos vacuolados	Acidosis 0 Cetosis 0 DNPH 0	NH ₃ N Lactato N Hemograma N Glucosa N Signos hepáticos	GM1, ganglisidosis ISSD (sialidosis tipo II) Enfermedad de las células y Niemán-Pick tipo A MPS VII Galactosialidosis
V	Hepatomegalia Hipoglucemia	Acidosis ++/+ Cetosis +	NH ₃ N Lactato ↑ +/++ Hemograma N Glucosa ↓ ++	Glucogenosis tipo I (cetosis -) Glucogenosis III (cetosis ++) Fructosa difosfatasa
	Hepatomegalia Ictericia Fallo hepático Necrosis hepatocelular	Acidosis +/0 Cetosis +/0	NH ₃ N o ↓ + Lactato ↑ +/++ Hemograma N Glucosa N o ↓ ++	Fructosemia, galactosemia Tirosinemia tipo I Hemocromatosis neonatal Enfermedades de la cadena respiratoria
	Hepatomegalia Ictericia colestática ± Fallo de medro ± Diarrea crónica	Acidosis 0 Cetosis 0	NH ₃ N Lactato N Glucosa N	Alfa-1-antitripsina Errores innatos del metabolismo de ácidos biliares Enfermedades peroxisomales
	Hepatoesplenomegalia signos de «almacenamiento» ± Fallo de medro ± Diarrea crónica	Acidosis 0 Cetosis 0	NH ₃ N Lactato N o ↑ Glucosa N	Enfermedades de almacenamiento

N: normal (valores normales: NH₃: < 80µM; lactato < 1,5 mM; glucosa: 60-100 mg/dL); ±: ligero; +: moderado; ++: marcado; +++: severo; ↑: elevado; ↓: disminuido; 0 :ausente; DNPH: dinitrofenilhidracina; CPT II: carnitina palmitoiltransferasa II; GA II: aciduria glutárica tipo II; HMG-CoA: 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A; ISSD: enfermedad de almacenamiento infantil de ácido siálico; IVA: acidemia isovalérica; LCAD: acilCoA deshidrogenasa de cadena larga; LCHAD: 3-hidroxi acilCoA deshidrogenasa de cadena larga; MCD: deficiencia múltiple de carboxilasa; MMA: acidemia metilmalónica; MPS VII: mucopolisacaridosis tipo VII; MSUD: enfermedad de la orina de jarabe de arce; NKH: hiperglicemia no cetósica; PA: acidemia propiónica; PC: piruvato carboxilasa; PDH: piruvato deshidrogenasa; SO: sulfito oxidasa; TL: translocasa; XO: xantina oxidasa

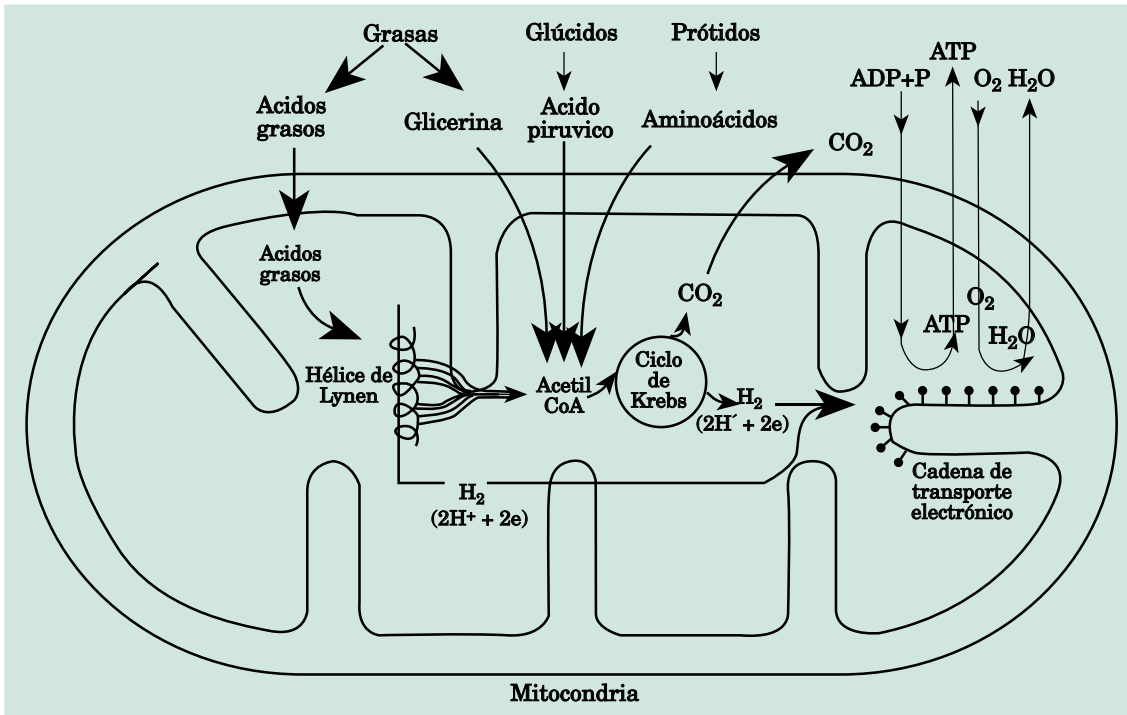


Figura 3. Visión de conjunto del catabolismo de los glúcidos, lípidos y prótidos

mos, deshidratados, acidóticos, con un aumento del *anion gap* y generalmente hipotérmicos. El diagnóstico final de todas estas acidurias es mediante la identificación de metabolitos anormales específicos por espectrometría de masas-cromatografías de gas en sangre y orina.

Tipo III: distrés neurológico, tipo «déficit energético», con acidosis láctica: la presentación clínica de estos pacientes varía. La preocupación médica más importante en este grupo de niños es la acidosis misma, que clínicamente llama la atención por ser bien tolerada.

La deficiencia múltiple de carboxilasa (MDC) que responde a biotina, puede presentarse como una acidosis láctica. El tratamiento con biotina está indicado en todos los pacientes con una acidosis láctica de causa desconocida previa recogida de muestras de sangre y orina.

Tipo IV: dividida en tres grupos:

– Tipo IVa: distrés neurológico del tipo «intoxicación» con hiperamonemia y sin cetosis: defectos del ciclo de la urea. Constituyen uno de los grupos más importantes de EIM en la etapa neonatal. Un dato importante para diferenciarlos de las acidurias orgánicas con hiperamonemia es la ausencia universal de cetonuria.

– Tipo IVb: distrés neurológico del tipo «deficiencia de energía», sin cetoacidosis ni hiperamonemia. La deficiencia de piridoxina es una entidad rara que aparece en el periodo neonatal cuyo único síntoma son las convulsiones. Esta enfermedad debe tenerse en cuenta siempre que existan convulsiones refractarias en niños por debajo de un año. La respuesta clínica a la administración de vitamina B6 es la mejor manera de hacer el diagnóstico.

– Tipo IVc: este grupo abarca todas las enfermedades de depósito. Sólo unos pocos trastornos lisosomales se expresan clínicamente en el periodo neonatal. Pueden asociarse a hidrops fetal, ascitis neonatal y edema.

Tipo V: existen cuatro grupos principales de síntomas hepáticos que comprenden más de 20 EIM (tabla 5).

Síntomas tras el periodo neonatal

Muchos trastornos metabólicos que se presentan en el periodo neonatal pueden no dar clínica en esta etapa y aparecer después de forma aguda en la lactancia. Además, existen otras enfermedades que sólo vamos a poder observar más allá del periodo de recién nacido. En estos casos, la clínica de presentación suele ser menos fulminante y con frecuencia viene precedida por un periodo de crecimiento escaso o de desarrollo lento. Una enfermedad infecciosa intercurrente puede precipitar el debut clínico de la enfermedad. El órgano diana en la mayoría de los trastornos que aparecen en el niño precoz es el sistema nervioso central (regresión neurológica, cambios de personalidad, etc). Puesto que el número de enfermedades que podemos encontrar es muy amplio y diverso, vamos a clasificar los trastornos en esta etapa en grandes grupos genéricos para desarrollar su sintomatología y diagnóstico.

Trastornos del metabolismo intermedio

En este grupo es donde encontraremos un mayor número de enfermedades que se presentan desde el periodo posnatal hasta el final de la lactancia. Si bien es cierto que la mayoría de los errores congénitos del metabolismo intermedio suelen presentarse con síntomas agudos neonatales, también es cierto que en muchos de ellos existen formas subagudas y de presentación más tardía, que es necesario conocer.

Complejos enzimáticos que forman la cadena respiratoria mitocondrial

Complejos enzimáticos	Enzimas
Complejo I	NADH-coenzima Q reductasa
Complejo II	Succinato-conenzima Q reductasa
Complejo III	Coenzima Q-citocromo c reductasa
Complejo IV	Citocromo c oxidasa
Complejo V	ATP sintetasa

Trastornos metabólicos mitocondriales

La mitocondria no constituye sólo una organela más dentro de la célula sino que es la fábrica donde se genera la mayor parte de la energía que la célula como elemento base y después el organismo como conjunto de células, va a necesitar para su funcionamiento. En la mitocondria tiene lugar el ciclo de Krebs y la cadena respiratoria, reacciones metabólicas por medio de las cuales se va a extraer el máximo rendimiento de la degradación de los hidratos de carbono, grasas y proteínas. Esta compleja fábrica está integrada por una larga serie de enzimas y sistemas de producción de energía y cuando alguno de ellos falla se produce el trastorno metabólico correspondiente (figura 3).

Otra característica sobresaliente de estas organelas es la de ser organismos semiautónomos por contener ADN, ARNm, ribosomas y ARN de transferencia. Esto les permite multiplicarse independientemente del núcleo central y sintetizar alguna de sus proteínas bajo el control de sus propios genes.

A. Deficiencias de la beta-oxidación mitocondrial de los ácidos grasos.

La oxidación de los ácidos grasos en la mitocondria juega un papel importante en la producción de energía. Durante los periodos largos de ayuno, los ácidos grasos son usados para la síntesis de cuerpos cetónicos y para su oxidación en el músculo, aportando el 80% de la energía total que necesita el cuerpo. Los ácidos grasos son el combustible preferido por el corazón y también sirven como fuente esencial de energía al músculo esquelético durante el ejercicio mantenido.

Los trastornos de la beta-oxidación constituyen un grupo de enfermedades de carácter autosómico recesivo, cuya edad de presentación oscila entre los 2 meses y el primer año de vida. Se han descrito 15 trastornos distintos en esta vía metabólica, entre los que la deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena media (MCAD) es el más frecuente. Globalmente se estima una frecuencia de 1:5.000 en la población general.

La principal característica clínica de estos trastornos es la descompensación metabólica asociada con el ayuno, hipoglucemia hipocetósica, reflejando una aceleración en la utilización de la glucosa cuando, como ocurre en estos pacientes, no pueden ser utilizadas las grasas como fuente energética. Se asocia hepatomegalia, elevación de las transaminasas, hiperamoniemia e hiperuricemia, sobre todo en los episodios agudos, y se ven afectados los tejidos dependientes de la oxidación de los ácidos grasos, el músculo cardiaco y el esquelético. Sin embargo, el espectro sintomático es muy amplio y abarca desde pacientes clínicamente normales o con una leve hipotonía hasta pacientes

con debilidad muscular y miocardiopatía. Estudios retrospectivos han demostrado que, con frecuencia, algunas de estas enfermedades habían sido clasificadas como síndrome de muerte súbita infantil o como síndrome de Reye. Por lo tanto, aunque existe un alto riesgo de mortalidad o de discapacidades a largo plazo durante los episodios de coma inducido por el ayuno, el diagnóstico precoz y el posterior tratamiento ha conseguido que estas enfermedades tengan un buen pronóstico.

Para el diagnóstico es esencial el observar un episodio de hipoglucemia con ausencia de acetona en orina. Si se puede recoger orina y sangre en el periodo agudo, antes de administrar glucosa, se harán las determinaciones bioquímicas básicas y los ácidos grasos libres (éstos últimos estarán elevados en plasma) y también analizaremos ácidos orgánicos en orina que estarán aumentados a expensas de los ácidos dicarboxílicos. En la misma extracción de sangre puede obtenerse una poca cantidad más para impregnar un papel de filtro, como los que se usan en el diagnóstico precoz neonatal, con el fin de determinar las acilcarnitinas. Durante los periodos intercricos estas anomalías bioquímicas no las vamos a encontrar y para provocarlas tendríamos que someter al paciente a un periodo de ayuno controlado. La carnitina plasmática estará alterada en todos los trastornos de la beta-oxidación, en unos por exceso y en otros por defecto. La carnitina es una coenzima imprescindible para la entrada de los ácidos grasos en las mitocondrias. Se ha comprobado que en la mayoría de los trastornos de la beta-oxidación los niveles de carnitina están entre un 10-50% por debajo de su concentración normal, pero existen algunos casos donde los niveles de carnitina son normales o incluso están elevados.

El diagnóstico de confirmación se hace con la biopsia de piel y el posterior cultivo de fibroblastos, o bien con cultivo de linfocitos donde se determinará el defecto enzimático *in vivo*.

El principal objetivo del tratamiento es prevenir las crisis de hipoglucemia, ajustando la dieta de tal forma que se reduzca al mínimo el estrés del ayuno.

B. Trastornos de la cadena respiratoria mitocondrial.

Como decíamos al comienzo de este apartado, las mitocondrias son la fábrica donde se genera la energía que va a utilizar el organismo, y para ello está provista de una serie de sistemas enzimáticos que van a ser los encargados de la producción de dicha energía. La cadena respiratoria es el principal sistema energético de la mitocondria y está formada por cinco complejos multienzimáticos localizados en la membrana mitocondrial interna y codificados por el ADN mitocondrial y el ADN nuclear

(tabla 6). De los 70 polipéptidos integrantes del transporte electrónico, 13 son codificados por el ADN mitocondrial. Por lo tanto, su mecanismo de herencia es materno, no mendeliano, ya que durante la fertilización sólo el núcleo del espermatozoide penetra en el óvulo y por consiguiente todas las mitocondrias del cigoto provendrán del óvulo materno. Por otro lado, la segregación aleatoria de las mitocondrias (segregación mitótica) contribuye a explicar que algunos tejidos sean completamente normales mientras que en otros coexistan moléculas de ADN mutadas y moléculas normales (heteroplasmia). El grado de afectación será mayor cuanto mayor número de moléculas mutadas posea el órgano. Todos los órganos son susceptibles de estar afectados, pero los que consumen más energía son los que se verán más alterados (músculo y cerebro).

La sintomatología de estas enfermedades puede aparecer a cualquier edad y la evolución es muy variable. La presentación puede ser neonatal e incluso prenatal con afectación neurológica y visceral grave. Esto refleja que el déficit de energía afecta a la organogénesis.

Desde el primer mes de vida hasta los dos años los síntomas que nos podemos encontrar son:

- Fallo de medro con o sin diarrea crónica que no responde a dieta exenta de proteínas de leche y de gluten.

- Episodios recurrentes de mioglobinuria, hipertonia y rigidez muscular con aumento de enzimas musculares en plasma.

- Tubulopatía proximal (síndrome de Toni-Debré-Fanconi).

- Enanismo de tronco y extremidades resistente al tratamiento con hormona del crecimiento.

- Debut precoz de diabetes mellitus con diabetes insípida, atrofia óptica y sordera (síndrome de Wolfram)

- Encefalopatía rápidamente progresiva
- Encefalomiopatía necrotizante subaguda (enfermedad de Leigh). Se trata de una encefalopatía caracterizada por ataques recurrentes de regresión psicomotriz con síntomas piramidales y extrapiramidales.

Por encima de los dos años y en la edad adulta la presentación neuromuscular es la más frecuente y se manifiesta por:

- Debilidad muscular con mialgias e intolerancia progresiva al ejercicio.

- Polidistrofia esclerosante progresiva (enfermedad de Alpers) asociada a fallo hepático.

- Encefalopatía con mioclonos, ataxia, pérdida de audición y debilidad muscular (epilepsia mioclónica con fibras rojo rasgadas: *Myoclonus Epilepsy Ragged Red Fibers* [MERRF]).

- Oftalmoplejía externa progresiva variando en gravedad desde una forma pura de miopatía ocular hasta el síndrome de Kearns-Sayre. Este síndrome es un trastorno multisistémico caracterizado por la siguiente triada: aparición antes de los 20 años, oftalmoplejía externa progresiva y degeneración pigmentaria de la retina, sumado a por lo menos uno de los siguientes signos: bloqueo cardíaco completo, aumento de proteínas por encima de 100 mg/dL en líquido cefalorraquídeo o ataxia cerebelosa.

- Encefalomiopatía mitocondrial con acidosis láctica y episodios similares a accidentes

Tabla 7

Trastornos de la cetólisis

Enzimas de la cetólisis

Succinil-CoA acetoacetato transferasa

Metil-acetoacetyl-CoA tiolasa

Acetoacetyl-CoA tiolasa mitocondrial

Acetoacetyl-CoA tiolasa citosólica

Cetoacil-CoA tiolasa

cerebrovasculares (MELAS). En la biopsia muscular también aparecen fibras rojo rasgadas.

- Atrofia óptica hereditaria de Leber.

- Debilidad muscular neurogénica, ataxia, retinitis pigmentaria, neuropatía sensorial variable, etc.

Para el estudio de los pacientes con sospecha de enfermedad mitocondrial son fundamentales los siguientes pasos:

1. Estudios bioquímicos: determinación de lactato, piruvato y cuerpos cetónicos. La observación de una hiperlactacidemia con aumento del cociente lactato/piruvato y del 3OH-hidroxitirato/acetoacetato asociada a una cetosis significativa posprandial es altamente sugestiva de trastorno de la cadena respiratoria. Sin embargo, los estudios bioquímicos, en ocasiones, no son fructíferos, ya que la mayoría de los pacientes pueden presentar estos metabolitos en niveles normales. Recientemente se ha descrito un cociente lactato/creatinina en orina que puede ser útil para el diagnóstico de estas enfermedades junto con la medición del láctico en sangre. Parece ser que esta técnica da menos falsos positivos que la medición de lactato en sangre debido a que necesita menos procesamiento de laboratorio.

2. Biopsia muscular: el hallazgo más significativo en las miopatías mitocondriales son las fibras rojo rasgadas (tinción con tricrómico de Gomori).

3. Estudios enzimáticos en hígado, músculo, fibroblastos y linfocitos.

4. Estudios genéticos: gracias a las técnicas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) se pueden determinar deleciones, mutaciones del ADN mitocondrial y mutaciones del ADN nuclear. Es posible el diagnóstico prenatal en aquellas enfermedades mitocondriales con mutaciones del ADN mitocondrial, aunque predecir el fenotipo del futuro niño es casi imposible.

Deficiencias de la cetólisis

Los cuerpos cetónicos, acetoacetato (AA), 3-hidroxitirato (3OHB) y acetona, se forman en el hígado a partir de los ácidos grasos y los aminoácidos cetogénicos. El AA y el 3OHB se mantienen en equilibrio por medio de la 3OHB deshidrogenasa, mientras que la acetona es eliminada por la respiración. Estos cetooácidos sirven de combustible a una gran variedad de tejidos no hepáticos, como el músculo cardíaco, el músculo esquelético y el cerebro, especialmente cuando la glucosa no llega regularmente a la célula, bien sea por ayuno o por déficit de insulina. En niños normales de 1 a 7 años los niveles de cuerpos cetónicos en sangre alcanzan los 3-6 mmol/L después de 24 horas de ayuno. La cetoacidosis, que se define como cetonemia por encima de 7 mmol/L, puede observarse en gran número de errores

congénitos del metabolismo de los hidratos de carbono, debido a una hiperproducción de cuerpos cetónicos como respuesta a la hipoglucemia. En cambio, en los defectos de la cetólisis, la cetoacidosis estaría relacionada con una disminución de la utilización periférica de los cuerpos cetónicos con niveles normales o incluso altos de glucosa en sangre.

La presentación clínica de estos trastornos es bastante heterogénea, aunque la característica fundamental son los episodios recurrentes de acidosis metabólica con cetosis, generalmente sin hipoglucemia y en algunos casos acompañada de hiperglucemia e hiperamonemia. Existen algunas observaciones en el periodo neonatal, pero en general el primer episodio suele presentarse entre los 10-18 meses de edad.

Existen varios defectos enzimáticos (tabla 7) pero el que se describe con más frecuencia es el déficit de acetil-CoA mitocondrial.

La primera aproximación diagnóstica se realiza por el análisis de ácidos orgánicos en orina, aunque el diagnóstico de certeza debe establecerse mediante el análisis enzimático.

Acidurias orgánicas

Los ácidos orgánicos se van a generar en rutas muy diversas del metabolismo intermedio de aminoácidos, carbohidratos y ácidos grasos, y se denominan acidemias o acidurias orgánicas a las entidades clínico-bioquímicas que conllevan aumento de los mismos en sangre y orina. Este término se utiliza más específicamente referido al metabolismo intermedio de los aminoácidos de cadena ramificada.

La enfermedad de orina en jarabe de arce (MSUD), la aciduria isovalérica (IVA), la aciduria propiónica (PA) y la aciduria metilmalónica (MMA) constituyen las acidurias orgánicas más frecuentemente observadas.

El debut clínico de estas enfermedades tienen puntos en común y los podemos dividir en tres tipos de presentación: presentación neonatal grave; debut tardío, crónico e intermitente; forma crónica y progresiva con hipotonía, fallo de medro y retraso del desarrollo.

La forma de debut neonatal ya ha sido explicada en el capítulo anterior y aquí vamos a ocuparnos del inicio de estas enfermedades más allá del periodo de recién nacido.

– Debut tardío, crónico e intermitente: aproximadamente un tercio de los pacientes tiene un periodo asintomático de alrededor de un año, y a veces se prolonga hasta la adolescen-

cia y edad adulta. La presentación aguda puede ocurrir durante el estrés catabólico que supone una infección o después de una ingesta masiva de alimentos ricos en proteínas, pero en algunos casos no se encuentra un factor desencadenante. La forma clínica de presentación más frecuente son ataques recurrentes de coma y ataxia, y dentro de los tipos de coma el más típico es el cetoacidótico. En pacientes con MSUD existe hipoglucemia, mientras que en otros trastornos la glucosa puede estar baja, normal o elevada. Aunque los episodios de coma no suelen ir acompañados de síntomas de focalidad neurológica, en ocasiones, se puede presentar hemiplejía, hemianopsia o síntomas y signos de edema cerebral, remediando un accidente cerebrovascular o un tumor cerebral.

Este cuadro clínico muchas veces va precedido por otros síntomas clave que a veces pasan desapercibidos o no son diagnosticados. Entre ellos tenemos la ataxia, episodios inexplicados de deshidratación, anorexia selectiva y persistente, vómitos crónicos, fallo de medro, hipotonía y retraso ponderoestatural.

Las manifestaciones hematológicas son frecuentes en el periodo agudo de coma cetoacidótico y consisten en neutropenia, plaquetopenia y anemia.

– Forma crónica y progresiva: los signos más relevantes de esta forma de presentación son la anorexia persistente, los vómitos crónicos, el fallo de medro y la osteoporosis. Estos síntomas llevan en muchas ocasiones al diagnóstico erróneo de reflujo gastroesofágico, intolerancia a las proteínas de la leche de vaca, formas tardías de estenosis hipertrófica de píloro o intolerancia a la fructosa.

Algunos pacientes presentan hipotonía grave, debilidad muscular y masa muscular escasa, pudiendo confundirse con un problema neurológico o muscular congénito.

Los hallazgos más frecuentes en las determinaciones básicas en sangre y orina son una acidosis con un pH < 7,25, cetonemia y cetonuria, hiperamonemia, neutropenia, anemia, trombopenia, glucosa normal o elevada, lactato normal o elevado, calcio normal o ligeramente disminuido y perfil hepático normal. La orina puede tener un olor especial en el caso de la IVA (olores a «pies sudados» o «queso»).

El diagnóstico de confirmación se realiza con el análisis de ácidos orgánicos en fluidos biológicos por cromatografía de gases o espectrometría de masas, existiendo en cada

Tabla 8

Trastornos del ciclo de la urea

Trastorno	Denominación	Herencia
Deficiencia de carbamil fosfato sintetasa (CPSD)	Deficiencia de CPS	AR (cro 2 p)
Deficiencia de ornitina transcarbamilasa (OTCD)	Deficiencia de OTC	Ligada al cro X (Xp 21.1)
Deficiencia de sintetasa del ácido argininosuccinico (ASSD)	Citrulinemia	AR (cro 9 q)
Deficiencia de arginino-succinato liasa (ASLD)	Aciduria argininsuccínica	AR (cro 7 q)
Deficiencia de arginasa	Hiperargininemia	AR (cro 6 q)

Tabla 9

Etiología de las hiperamoniemias

Hiperamoniemias congénitas

Defectos del ciclo de la urea
 Defecto de transporte de los metabolitos intermediarios del ciclo de la urea
 – Lisinuria con intolerancia a las proteínas
 – Síndrome hiperamoniemia-hiperornitinemia-homocitrulinemia
 Acidurias orgánicas
 Trastornos de la beta-oxidación de los ácidos grasos
 Otros errores innatos del metabolismo

Hiperamoniemias adquiridas

Hiperamoniemia transitoria del RN
 Síndrome de Reye
 Fallo hepático
 Tratamiento con valproato
 Infecciones por bacterias ureasa positivas
 Tratamiento de la leucemia
 Enfermedades sistémicas graves (RN)

Tabla 10

Clasificación de las enfermedades lisosomales

Grupo genérico enfermedades

Esfingolipidosis

Enfermedad de Nieman-Pick
 Enfermedad de Gaucher
 Enfermedad de Fabry
 Enfermedad de Farber
 Gangliosidosis
 Leucodistrofia metacromática
 Leucodistrofia de células globoides (Enfermedad de Krabbe)

Mucopolisacaridosis

Enfermedad de Hurler
 Enfermedad de Scheie
 Enfermedad de Hunter
 Enfermedad de Sanfilippo (variante A, B, C y D)
 Enfermedad de Morquio (variantes A y B)
 Enfermedad de Maroteaux-Lamy
 Enfermedad de Sly

Glucoproteinososis

Manosidosis
 Fucosidosis
 Sialidosis
 Galactosialidosis
 Aspartilglucosaminuria
 Enfermedad de Schindler
 Mucopolipidosis

caso metabolitos específicos (en la IVA se acumula la isovalerilglicina en orina, en la AP el metilcitrato y el 3-OH-propiónato, etc). Una vez realizado el diagnóstico bioquímico inicial y los análisis específicos debe confirmarse el trastorno por la determinación enzimática.

Trastornos del ciclo de la urea

El ciclo de la urea está constituido por seis reacciones metabólicas, cuyo objetivo es la eliminación del excedente de amonio que se forma en la degradación de los aminoácidos y otros compuestos nitrogenados. Además, mediante el ciclo de la urea se sintetiza y degrada la arginina.

Se han descrito cinco alteraciones del ciclo de la urea (tabla 8) que se caracterizan por la triada encefalopatía, alcalosis respiratoria e hiperamoniemia. La principal causa de hiperamoniemia son los trastornos del ciclo de la urea, pero pueden haber otras causas que son importantes de conocer y tener en cuenta (tabla 9).

La presentación clínica puede ser casi a cualquier edad, aunque podemos distinguir

tres periodos: etapa neonatal, periodo tardío de la lactancia, pubertad.

– Debut en la lactancia: los síntomas son menos agudos que en la etapa neonatal y consisten en anorexia, letargia, vómitos y fallo de medro. También son frecuentes la irritabilidad, los trastornos de la conducta y la hepatomegalia, pero como los síntomas son tan poco específicos, la enfermedad se atribuye siempre a otras causas (intolerancia a las proteínas de la leche de vaca, alergias alimentarias, hepatitis, etc).

– Debut en la infancia y en la edad adulta: la forma de presentación en pacientes de estas edades suele ser una encefalopatía metabólica. Normalmente los síntomas aparecen en el curso de una situación de estrés metabólico, como una infección o una intervención quirúrgica. Las primeras manifestaciones pueden ser anorexia, malestar general y tendencia al sueño. A veces aparecen irritabilidad, trastornos del comportamiento o confusión, vómitos y cefalea simulando una migraña o incluso ataxia, que nos haría pensar en una intoxicación. Si no se

Clasificación de los trastornos peroxisomales

Grupo genérico	Enfermedades
Defectos de la biogénesis del peroxisoma	Síndrome de Zellweger clásico Adrenoleucodistrofia neonatal Enfermedad de Refsum infantil Seudorefsum infantil Síndrome Zellweger like Condrosplasia puntata rizomiélica
Defectos en pasos aislados de las vías peroxisomales	Condrosplasia rizomiélica puntata Adrenoleucodistrofia ligada al cromosoma X Seudoadrenoleucodistrofia neonatal Déficit de proteína bifuncional Seudosíndrome de Zellweger Aciduria mevalónica Enfermedad de Refsum clásica Aciduria glutárica tipo III Hiperoxaluria tipo I Acatasemia Deficiencia de DHAPAT Deficiencia de alquil DHAP sintetasa

trata, la clínica evoluciona hacia el coma y la muerte, o si sobreviven, pueden quedar graves secuelas neurológicas. La causa de la muerte es el edema cerebral.

En los periodos intercríticos el paciente está asintomático o bien puede presentar episodios de vómitos y retraso ponderostatural.

Las determinaciones que debemos hacer ante la sospecha de una enfermedad por trastorno del ciclo de la urea son las bioquímicas básicas en sangre y orina y, además, aminoácidos y carnitina en suero. En todos estos trastornos vamos a hallar un amonio elevado (se considera hiperamoniemia cuando los niveles de amonio son > 150 mmol/L en el periodo neonatal y > 80 mmoles/L, posteriormente) y en ocasiones una alcalosis respiratoria, ya que el amonio actúa como un estimulador del centro respiratorio.

La citrulina, el ácido orótico y otros metabolitos nos servirán para hacer el diagnóstico orientativo del déficit enzimático del que se trata. Posteriormente, lo confirmaremos con el estudio de las enzimas mitocondriales y citosólicas en hígado, mucosa intestinal, fibroblastos y eritrocitos.

Enfermedades lisosomales

Los lisosomas son unas organelas citoplasmáticas encargadas del catabolismo de algunas sustancias como los esfingolípidos y los mucopolisacáridos. Para este cometido disponen de una serie de sistemas multienzimáticos encargados de estos procesos metabólicos. Si alguna de estas enzimas es defectuosa o no existe, se acumula el metabolito que iba a ser catabolizado produciéndose una enfermedad lisosomal.

Aunque el proceso de acúmulo lisosómico empieza en el periodo fetal, la mayor parte de las enfermedades lisosomales no presentan síntomas hasta el primer año de vida o incluso más tarde, existiendo formas juveniles y formas adultas. El espectro de síntomas es muy amplio y por lo general son permanentes, progresivos, independientes de los hechos intercurrentes y no relacionados con la ingesta. La mayor parte de los pacientes presenta un curso fatal con un cuadro neurodegenerativo gra-

ve, dismorfias, alteraciones óseas, afectación ocular, anomalías cutáneas y organomegalia.

La clasificación de las enfermedades lisosomales la podemos observar en la tabla 10. Cada una de ellas tiene su método diagnóstico específico, que en general consiste en demostrar el déficit enzimático o en observar los metabolitos acumulados en los distintos tejidos.

Enfermedades peroxisomales

Los trastornos peroxisomales constituyen un grupo clínico y bioquímicamente heterogéneo de enfermedades que comparten el deterioro de una o más funciones peroxisomales. La clasificación de las enfermedades peroxisomales se expone en la tabla 11.

Entre los trastornos peroxisomales podemos distinguir dos grandes grupos: de presentación neonatal y de presentación tardía entre los 3-8 años de vida.

En la mayoría de estas enfermedades, la presentación clínica va asociada sobre todo a encefalopatía crónica en la lactancia e infancia temprana o a síntomas neurológicos progresivos en el periodo escolar. De cualquier modo, los síntomas siempre dependen de la edad del paciente, pero de una forma general suelen manifestarse como: fallo de medro, hepatomegalia, problemas digestivos, síntomas neurológicos, osteoporosis, cambios en el comportamiento y deterioro de las funciones intelectuales adquiridas.

La adrenoleucodistrofia ligada al cromosoma X es la enfermedad peroxisomal que se diagnostica con más frecuencia.

El punto de partida para el diagnóstico de estos pacientes es el análisis cuantitativo de los ácidos grasos de cadena muy larga en suero. Posteriormente se podrán valorar otras funciones peroxisomales con el fin de establecer el diagnóstico de forma más precisa.

Bibliografía

1. Blom W, Huijmans JG, Van den Berg GB. A clinical biochemist's view of the investigation of suspected inherited metabolic disease. *J Inher Metab Dis* 1989; *Suppl 12*: 64-88.

2. Brewer DE. Disorder of acid-base balance. *Fluid and electrolyte therapy. Pediatr Clin North Am* 1990; 37: 429-48.
3. Brusilow S, Maestri N. Urea cycle disorders: Diagnosis, pathophysiology and therapy. *Adv Pediatr* 1996; 43: 127-70.
4. Burton B. Inborn errors of metabolism: The clinical diagnosis in early infancy. *Pediatrics* 1987; 79: 359-69.
5. Campistol J. Enfermedades metabólicas de presentación neonatal. *Arch Pediatría* 1995; 46: 115-7.
6. Campistol J, Boveda MC, Couce ML et al. Protocolo de diagnóstico y tratamiento de la acidemia propiónica, metilmalónica e isovalérica. *An Esp Pediatr* 1997; Supl 89: 9-15.
7. Chin-To Fong. Principios de los errores congénitos del metabolismo: un ejercicio. *Pediatr Rev* 1996; 17: 11-16
8. Cormier-Daire V, Chretien D, Rustin P et al. Neonatal and delayed-onset liver involvement in disorders of oxidative phosphorylation. *J Pediatr* 1997; 130: 817-22.
9. Hale D, Bennett M. Fatty acid oxidation disorders: A new class of metabolic diseases. *J Pediatr* 1992; 121: 1-11.
10. Harkness RA, Harkness EJ. Introduction to the age-related diagnosis (ARD) index: an age at presentation related index for diagnostic use. *J Inherit Metab Dis* 1993; 16: 161-70.
11. Lluch MD. Tratamiento y seguimiento clínico-bioquímico de las principales acidemias orgánicas. I Reunión Estatal de Errores Innatos del Metabolismo. Sta María del Paular (Rascafría), julio 1994.
12. Mc Ardle WD. Fisiología del ejercicio. Energía, nutrición y rendimiento humano. Madrid: Alianza Editorial, 1990.
13. Pintos G, Briones P, Marchante C et al. Protocolo para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de los trastornos del ciclo de la urea. *An Esp Pediatr* 1997; Supl 89: 1-8
14. Ribes A. Diagnóstico de los errores innatos del metabolismo tras el periodo neonatal. I Reunión Estatal de Errores Innatos del Metabolismo. Sta María del Paular (Rascafría), julio 1994.
15. Ribes A, Baldellou A, Martínez G et al. Protocolo para el diagnóstico y tratamiento de las deficiencias de la beta-oxidación mitocondrial de los ácidos grasos. *An Esp Pediatr* 1997; Supl 89: 16-21.
16. Roth K. Inborn errors of metabolism: The essentials of clinical diagnosis. *Clin Pediatr* 1991; 30: 183-90.
17. Ruiz Pons M, Duque R, Civantos E et al. Enfermedades de la cadena respiratoria y otras citopatías mitocondriales. Nuestra casuística. Premio Dr. Diego Guigou, 1995.
18. Saudubray JM, Ogier H, Bonnefont JP et al. Clinical approach to inherited metabolic diseases in the neonatal period: A 20-year survey. *J Inherit Metab Dis* 1989; Suppl 12: 25-41.
19. Saudubray JM, Bonnefont JP, Ogier H. Clinical symptoms of inherited metabolic diseases. The metabolic basis of inherited diseases. New York: MacGraw-Hill, 1995.
20. Touati G, Rigal O, Lombés A et al. In vivo functional investigations of lactic acid in patients with respiratory chain disorders. *Arch Dis Child* 1997; 76: 16-21.
21. Wraith JE. Diagnosis and management of inborn errors of metabolism. *Arch Dis Child* 1989; 64: 1410-5.

Mónica Ruiz Pons
 Departamento de Pediatría
 Hospital «Nuestra Señora de Candelaria»
 Carretera del Rosario, s/n
 38010 Santa Cruz de Tenerife