

# Enfermedades neurometabólicas de presentación neonatal como causantes de trastornos del neurodesarrollo

J. Campistol

## ENFERMEDADES NEUROMETABÓLICAS DE PRESENTACIÓN NEONATAL COMO CAUSANTES DE TRASTORNOS DEL NEURODESARROLLO

**Resumen.** Introducción. La pérdida del bienestar fetal y la encefalopatía hipoxicoisquémica son dos de las causas más frecuentes de morbimortalidad neonatal. Obedecen a múltiples causas. La asfixia uterina e intraparto son las dos causas más habituales; sin embargo, existen otros factores causales que habitualmente no se plantean, como los errores congénitos del metabolismo (ECM), entre otros. Las manifestaciones pueden ser muy variadas, poco específicas y confundirse fácilmente con las dos primeras situaciones. El neonatólogo y posteriormente el neuropediatra deben conocer los síntomas clinicobioquímicos iniciales de presentación, que con frecuencia pueden remedar la clínica de la encefalopatía hipoxicoisquémica o de la pérdida del bienestar fetal. Una vez descartadas las causas más comunes y trabajando conjuntamente con el bioquímico clínico y el neuropediatra, podrán orientar el complejo abordaje diagnóstico y terapéutico. En los últimos años, la mayor experiencia de las unidades y las modernas técnicas de laboratorio han permitido diagnósticos mucho más precoces y tratamientos más beneficiosos para los pacientes afectados. Desarrollo. Se analizan en esta revisión los síntomas clínicos de presentación en una serie consecutiva de 51 neonatos con manifestaciones neurológicas y diagnosticados finalmente de un ECM. Conclusiones. La orientación diagnóstica y el pronóstico variarán considerablemente, a la vez que se puede ofrecer un consejo genético y en ocasiones proceder al diagnóstico prenatal. Desgraciadamente, el pronóstico de los ECM con manifestaciones neurológicas de inicio neonatal sigue siendo reservado y la morbimortalidad elevada. [REV NEUROL 2007; 44 (Supl 3): S19-25]

**Palabras clave.** Convulsiones. Encefalopatía hipoxicoisquémica. Error congénito del metabolismo. Malformaciones. Neonato. Pérdida del bienestar fetal.

## INTRODUCCIÓN

La encefalopatía hipoxicoisquémica (EHI) en el recién nacido sigue siendo una complicación frecuente y una de las mayores causas de morbimortalidad en este período. Se conocen sus manifestaciones agudas y sus consecuencias a largo plazo en forma de secuelas motoras con diversas formas de parálisis cerebral (espasticidad, ataxia, coreoatetosis), cognitivas, epilepsia y déficit neurosensoriales. Su incidencia es de alrededor de 1-1,5%, en función de la edad gestacional y del peso en el momento del nacimiento: 0,5% en recién nacidos pretérmino-termino (con más de 36 semanas) y hasta 9% en pretérminos de menos de 36 semanas [1]. Otros autores determinan una prevalencia en recién nacidos vivos a término de 25 por cada 1.000, el 15% de los cuales puede manifestar secuelas graves, y en los pretérmino de 73 por 1.000 recién nacidos vivos, el 50% de éstos con secuelas moderadas o graves [2]. Es importante precisar el momento del ataque, que puede suceder antes del parto o en el período intraparto, y muy especialmente la edad gestacional, pues la fisiopatología, las manifestaciones clínicas e incluso las secuelas pueden variar.

La EHI se produce por la combinación de hipoxemia e isquemia como resultado de la disminución del aporte de oxígeno y sangre al cerebro del recién nacido. En muchas ocasiones es difícil precisar el papel que desempeñan los dos factores causales más importantes y por ello se usa este término. La asfixia es la agresión más común en el período perinatal, concurrente o

antesora de la hipoxemia-isquemia, con la característica de que, además de los cambios bioquímicos de éstas, se agrega la hipercapnia.

A nivel bioquímico, la hipoxia, la isquemia, la hipercapnia y la acidosis cerebral inducen un aumento de la glucólisis con producción de ácido láctico, disminución de la síntesis de compuestos de fosfatos de alta energía, acumulación de potasio extracelular y calcio intracelular, aparición de radicales libres nocivos y cambios en el metabolismo de neurotransmisores y aminoácidos excitadores. Toda esta cascada de acontecimientos conduce a la situación final que provoca la lesión hipoxicoisquémica, con la consiguiente muerte neuronal [3]. Se añade un incremento de la concentración de lactato resultante de la glicólisis y la liberación de aminoácidos excitadores (aspartato y glutamato), con producción de radicales libres de oxígeno (hidrógeno, óxido nítrico, etc.) y acumulación de calcio intracelular. A todo ello se agrega un nuevo fenómeno: la obstrucción de pequeños vasos que impiden el reflujo de sangre a las áreas isquémicas cuando la presión de perfusión se restablece, hecho que incrementa la gravedad de las lesiones y favorece un posterior infarto cerebral. Lógicamente, para la supervivencia de los tejidos afectados, es necesario que se produzca una etapa de reperusión, durante la cual normalmente aumenta el daño celular. Además, la pérdida de los mecanismos de autorregulación en situación de hipoxia-isquemia incrementa la lesión del sistema nervioso central [3].

Las causas más frecuentes del síndrome hipoxicoisquémico en el pretérmino son la insuficiencia respiratoria por apneas prolongadas y repetidas, enfermedad de membrana hialina, cardiopatías congénitas cianosantes, la persistencia de la circulación fetal, sepsis con colapso cardiovascular secundario y muy especialmente la asfixia intrauterina con insuficiencia cardiorespiratoria al nacimiento. En el recién nacido a término, la asfixia intrauterina e intraparto son las responsables del 80-90%

Aceptado: 24.04.07.

Servicio de Neurología. Hospital Sant Joan de Déu. Universitat de Barcelona. Esplugues de Llobregat, Barcelona, España.

Correspondencia: Dr. Jaume Campistol. Servicio de Neurología. Hospital Sant Joan de Déu. Universitat de Barcelona. Pg. Sant Joan de Déu, 2. E-08950 Esplugues de Llobregat (Barcelona). E-mail: campistol@hsjdbcn.org

© 2007, REVISTA DE NEUROLOGÍA

del síndrome hipoxicoisquémico [1-3]. Son causas facilitadoras de este síndrome los problemas maternos como la toxemia, diabetes, drogadicción, infecciones, epilepsia, crisis asmáticas graves, enfermedades isquémicas de la madre (placenta previa, prolapsos de cordón, polihidramnios, fetos múltiples, traumatismo obstétrico, hemopatías o colagenopatías) o la epilepsia descompensada. Las series estadísticas sobre las causas etiológicas son variables de acuerdo con el nivel de los servicios asistenciales. En los centros perinatológicos de alta complejidad, la asfíxia intrauterina es de un 65% por causas no traumáticas, de un 15% por causas traumáticas y de un 20% por causas posnatales. En centros de menor complejidad, las causas traumáticas ascienden a un 55-60% y las posnatales a un 40-45%.

En ocasiones se atribuye la clínica neurológica a un parto distócico, cuando en realidad existió un sufrimiento u otro problema anteparto y el recién nacido nace ya con escasa vitalidad y enormes problemas, pero de origen antenatal. Es muy importante conocer y precisar todos estos datos pues con relativa frecuencia se tiende a implicar una pérdida del bienestar fetal o una EHI como responsables de cualquier problema ulterior en el desarrollo, y al revisar minuciosamente la historia clínica, no existen factores perinatales responsables que puedan atribuirse a la génesis del daño neuronal [3,4].

Dentro de las posibles causas de la pérdida del bienestar fetal o de la EHI, están, entre otros muchos, los errores congénitos del metabolismo (ECM), causados por mutaciones del ADN que producen proteínas anómalas en las que la estructura proteica y, por tanto, la función están alteradas. Su incidencia real se conoce mal ya que los estudios epidemiológicos resultan complicados por varios motivos: escasa prevalencia de algunas enfermedades, limitaciones tecnológicas, heterogeneidad genética y formas de presentación a distintas edades. Por ejemplo, se conoce bien la incidencia de la fenilcetonuria (PKU) en el período neonatal (1:12.000), del hipotirodismo (1:2.000) e incluso de algunas acidurias orgánicas gracias a los programas de cribado, pero ni mucho menos de todas las enfermedades metabólicas [2,5]. Algunos autores consideran que la incidencia de presentación de todos los ECM en la población general oscila en 1:1.000/2.000 recién nacidos vivos [5,6].

## FORMAS DE PRESENTACIÓN

Los ECM, aun a pesar de ser consideradas enfermedades raras por su escasa incidencia y por su forma de presentación, pueden ya manifestarse en el período neonatal. Se calcula que existen más de 100 ECM que pueden comenzar en este período y de ellos solamente una quinta parte tienen un tratamiento más o menos efectivo [7,8].

Los progresos en su conocimiento y disponer de métodos bioquímicos más precisos permiten diagnosticar muchos ECM que hace un tiempo pasaban absolutamente desapercibidos e insospechados y se incluían dentro del cajón de sastre de la anoxia neonatal, pérdida del bienestar fetal, sufrimiento fetal, fallo multiorgánico, EHI, paro cardiorrespiratorio, aspiración meconial, muerte súbita neonatal, apneas, infección o coagulopatía, a las que finalmente se atribuía la causa del *exitus* [2,8-10]. Cuando se efectuaban estudios patológicos tampoco se identificaba una causa concreta, con lo cual no se modificaban los diagnósticos. Unos años más tarde aparecía otro hermano con la misma forma de presentación y evolución, y era entonces cuando se planteaba la posibilidad de un ECM [8]. No se trata de que los

ECM hayan aumentado como un brote epidémico, sino que simplemente se conocen mejor y se diagnostican más [5]. Todo ello es atribuible a que se piensa más en ellos, se conocen mejor y se dispone de más medios para su diagnóstico.

No debemos olvidar que durante el embarazo puede aparecer en la madre el síndrome HELLP, con hemólisis, elevación de enzimas hepáticas, plaquetopenia, hiperemesis y degeneración grasa del hígado, complicaciones que casi nunca se relacionan con los ECM. Sin embargo, este síndrome puede asociarse con la deficiencia de ácidos grasos de cadena larga (LCHAD). Otro ejemplo es la embriofetopatía por PKU materna no tratada, cuyos hijos, sin padecer la enfermedad, nacen con microcefalia, defectos cardíacos, bajo peso y dismorfia facial, entre otros [11].

Varios ECM se presentan durante el embarazo (síndrome HELLP o embriopatía por PKU materna), en el parto o en el período neonatal inmediato, y entonces se manifiesta un hidrops fetal, retraso del crecimiento intrauterino, pérdida del bienestar fetal, dificultades en el trabajo de parto, EHI, convulsiones, hipotonía o simplemente rasgos dismórficos.

La asfíxia perinatal es un diagnóstico común y con frecuencia erróneo en recién nacidos con anomalías neurológicas, especialmente la acidosis láctica congénita o la dependencia de piridoxina, en cuyo caso las convulsiones pueden ya iniciarse intraútero. Contrariamente, muchos fetos con ascitis, hidrops fetal, retraso del crecimiento intrauterino o malformaciones se diagnostican prenatalmente mediante ultrasonidos, pero no se valora la posibilidad de un ECM.

Muy pocos ECM pueden identificarse mediante los programas de cribado, al ser enfermedades extremadamente raras que requieren para su detección técnicas de elevado coste. Además, muchos de ellos no tienen tratamiento y, por tanto, difícilmente se pueden realizar a toda la población. Por ello, serán el obstetra, el anestesista, el neonatólogo o el pediatra a cargo del recién nacido quienes deberán pensar en estas enfermedades y orientar de entrada el problema. Frente a un neonato enfermo se deben plantear muchas opciones diagnósticas inicialmente y, como es lógico, las más habituales. Si lo orientamos de entrada hacia un ECM, dejaremos de lado otros diagnósticos más comunes y otras enfermedades que quizá tengan mejores opciones terapéuticas. Sin embargo, es importante que el neonatólogo las conozca, esté sensibilizado con estas enfermedades y, dentro del abanico de hipótesis diagnósticas, tenga en cuenta que existen los ECM. Además, debe conocer que los signos y síntomas de presentación inicial de estos problemas son absolutamente inespecíficos, como, por ejemplo, el rechazo de alimento, vómitos, letargia y falta de medro. Cuando aparecen otros síntomas, como las convulsiones, hipotonía o la depresión del sensorio, entonces se empieza a plantear la posibilidad de un ECM y en este momento se consulta al neuropediatra [8,12,13].

## EXPERIENCIA EN LA UNIDAD DE ENFERMEDADES NEUROMETABÓLICAS

En esta revisión expondremos nuestra experiencia basada en una serie consecutiva de 650 ECM diagnosticados en nuestro centro en los últimos 25 años y analizaremos los casos de presentación neonatal, centrándonos en las manifestaciones neurológicas (Tabla I).

Las formas de presentación son muy variadas y van desde manifestaciones absolutamente inespecíficas atribuibles a múl-

**Tabla I.** Errores congénitos del metabolismo del período neonatal con manifestaciones neurológicas. Diagnósticos por grupos de enfermedades.

	n	%
Intermediario	36	69,2
Energético	8	15,4
Complejo	8	15,4
Total	52	100,0

**Tabla II.** Errores congénitos del metabolismo que pueden cursar durante el período neonatal con un olor especial.

Enfermedades	Tipo de olor
Leucinosis	Jarabe de arce o azúcar quemado
Fenilcetonuria	Granero
Tirosinemia	Col
Déficit de carboxilasas	Orina de gato
Aciduria isovalérica	Pies sudados
Hawkinsinuria	Piscina
Aciduria glutárica de tipo II	Agrío

tiples causas con síntomas cardíacos, respiratorios, hepáticos, digestivos, renales o hematológicos, que pueden conducir al *exitus* [14]. *A posteriori*, los estudios *post mortem* no detectan más que el daño estructural ya establecido, pero sin poder precisar mucho más sobre la naturaleza del problema. Nos vamos a referir a los ECM que se manifiestan predominantemente con síntomas neurológicos, como depresión del sensorio, convulsiones, hipotonía o dismorfia. No incluiremos aquí las enfermedades neurometabólicas de presentación neonatal que pueden diagnosticarse mediante cribado neonatal y que responden al tratamiento, como la fenilcetonuria, el hipotiroidismo o los ECM que no se presentan con clínica neurológica.

Existen signos y síntomas evocadores de un ECM en el período prenatal o neonatal, como pueden ser los antecedentes de consanguinidad. Muchos ECM se heredan con carácter autosómico recesivo, hidrops fetal, retardo del crecimiento intraútero, convulsiones neonatales, muertes neonatales inexplicadas en hermanos, abortos repetidos, infertilidad, etc. [12]. Otro signo guía es el intervalo libre de síntomas y la aparición y posterior agravación de éstos sin causa justificada cuando además no responden a la terapia habitual, situación que se da mayoritariamente en los trastornos del metabolismo intermediario [15]. No debemos olvidar que en la EHI los síntomas ya más específicos pueden aparecer transcurridas 24-48 horas de la agresión. Finalmente, existen otros síntomas bastante específicos de los ECM de presentación neonatal y que se deben conocer e identificar para así poder diagnosticarlos [8]. El deterioro neurológico rápido y progresivo sin causa aparente (en ausencia de infección, de pérdida del bienestar fetal, de distocia del parto o de prematuridad) es la norma habitual. La aparición de manifestaciones neurológicas progresivas que se instauran en pocos días (especialmente hipotonía, convulsiones, apnea, movimientos anormales o incluso la aparición de ciertas alteraciones en el electro-

encefalograma es fuertemente evocadora de un grave sufrimiento neuronal). Otro dato de interés puede ser un olor corporal especial o de los líquidos biológicos, que nos puede orientar hacia un tipo concreto de enfermedades (Tabla II) [2,8]. Un dato muy interesante es la presencia de una afectación multiorgánica como la presencia de afectación hepática, hepatoesplenomegalia, disfunción renal o cardíaca, coagulopatía, cataratas o simplemente la dismorfia facial, que no suelen resultar habituales en la EHI.

En ocasiones, el primer síntoma es una infección y toda la sintomatología se atribuye erróneamente a ésta cuando en realidad el ECM desencadena como primera manifestación una sepsis y, una vez que se resuelve ésta, se mantienen o incrementan los signos y síntomas del ECM, como, por ejemplo, en la galactosemia clásica con la infección por *Escherichia coli*.

Teniendo en cuenta que los ECM de comienzo neonatal son muy numerosos y variados en su forma de presentación, no puede establecerse un solo tipo de manifestaciones. Clásicamente se dividen en tres grandes subgrupos basados en las manifestaciones clínicas. Un grupo de recién nacidos inicia los primeros síntomas en forma de intoxicación (70%), un segundo grupo ya menos numeroso manifiesta un alarmante déficit energético (15%) y, finalmente, un grupo presenta manifestaciones clínicas muy variadas y que mayoritariamente afectan al metabolismo de las moléculas complejas (15%).

El primer grupo, con clínica de intoxicación, se trata en general de recién nacidos aparentemente sanos que, tras un intervalo libre de pocas horas a pocos días, inician una clínica de deterioro neurológico progresivo, lento al inicio, con rechazo de alimentos, vómitos, fallo de medro y muy especialmente alteraciones del tono muscular con manifiesta y casi constante hipotonía. Hasta aquí los síntomas son absolutamente superponibles a los de un estado de pérdida de bienestar fetal o de EHI. Pero rápidamente se instaura un grave deterioro neurológico (convulsiones, depresión del sensorio y coma), con una 'catástrofe' metabólica (acidosis metabólica, cetosis, hipoglucemia, hiperlactatemia, hiperamonemia, trombopenia y coagulopatía) y evolución fatal si no se sospecha la enfermedad y se inicia un tratamiento precoz. En este grupo se incluyen básicamente los ECM del metabolismo intermediario: aminoacidopatías, defectos del ciclo de la urea, galactosemia y acidemias orgánicas. Muchas de estas enfermedades son tratables siempre que la sospecha diagnóstica se efectúe con precocidad, al tiempo que se instaura el tratamiento para evitar o eliminar una mayor acumulación del tóxico mediante dieta especial y administración de cofactores, o mediante exsanguinotransfusión, diálisis peritoneal o hemofiltración [7,15,16].

El segundo grupo incluye los defectos del metabolismo energético con síntomas debidos a la deficiente producción o utilización de la energía. Se produce entonces un fallo agudo hepático, miocárdico, muscular, renal o del sistema nervioso. Algunos niños nacen ya deprimidos debido al déficit energético, no luchan en el canal del parto, la progresión es difícil y las dificultades inexplicadas. En estas circunstancias es fácil atribuir todo el problema a un parto dificultoso y la subsiguiente EHI.

Lógicamente, las manifestaciones pueden ser tan variadas como retardo, estancamiento ponderal, alteraciones del ritmo respiratorio, convulsiones, hipotonía, miopatía, cardiomiopatía, fallo cardíaco o renal, arritmias, defectos de conducción, colapso circulatorio, muerte súbita, dismorfia e incluso malformaciones cerebrales. En estas circunstancias suelen existir manifesta-

ciones bioquímicas más o menos constantes como hipoglucemia grave, acidosis metabólica e hiperlactatemia [14]. Dentro de este grupo se incluyen los defectos del transporte de sustratos energéticos en la mitocondria, los defectos del metabolismo del piruvato, del ciclo de Krebs, de la cadena respiratoria, oxidación de los ácidos grasos o, finalmente, los defectos de la gluconeogénesis o glucogenólisis [17]. Algunas formas tienen tratamiento, especialmente cuando predomina la hipoglucemia; en las demás, si predomina la hiperlactatemia, el tratamiento es más difícil y tiene menos éxito [7].

El tercer subgrupo son los ECM en los que existe un trastorno en la síntesis o catabolismo de las moléculas complejas. En estas circunstancias, las manifestaciones suelen ser más permanentes, pueden evolucionar lentamente e incluso aparecer coincidiendo con procesos intercurrentes. Lógicamente, en este grupo las manifestaciones son aún más variadas e inespecíficas como, por ejemplo, cataratas, ascitis e hidrops fetal, anemia, ictericia colostática, edema, trastornos de coagulación, hepatoesplenomegalia o manifestaciones neurológicas, como un retraso del desarrollo, micro o macrocefalia, trastornos de la migración neuronal o dismorfia facial [12,18]. En este subgrupo, la confusión con una EHI es más difícil y la aparición de otros signos y síntomas que no suelen presentarse en esta última nos orientará hacia una enfermedad sistémica como un ECM de las moléculas complejas.

### CLÍNICA NEUROLÓGICA DE LOS ECM

Si analizamos con más detalle las manifestaciones neurológicas de los ECM en el período neonatal, podemos a su vez establecer cuatro grandes síndromes neurológicos: predominio de la depresión del sensorio, convulsiones, hipotonía y malformaciones.

Hemos elaborado unas tablas en base nuestra experiencia y especialmente de la revisión de la literatura relativa a las manifestaciones clínicas de los ECM de presentación neonatal básicamente neurológica con una serie de signos guía como las convulsiones (Tabla III), la hipotonía grave (Tabla IV), la ascitis e hidrops fetal (Tabla V), la dismorfia (Tabla VI), las anomalías del cuerpo calloso (Tabla VII), los trastornos de migración (Tabla VIII) y los defectos del tubo neural (Tabla IX) o del cerebelo (Tabla X) [2,8,12,19-22].

Frente a un neonato con estos signos y síntomas guía, y una vez descartadas las causas más conocidas y comunes, debemos pensar en los ECM como una posible hipótesis.

En nuestra serie, la hipotonía era el síntoma neurológico más común como forma de presentación de un ECM. De hecho, muchas enfermedades del neonato se pueden manifestar con hipotonía [2,8,14,23,24]. Sin embargo, creemos que hay que destacar que casi el 60% de los neonatos con un ECM manifiesta hipotonía. También hay que señalar que ésta no se presenta de entrada, se instaura en los primeros días de vida y, en general, se acompaña de otros síntomas generales como el rechazo del alimento, vómitos, estancamiento ponderal y, posteriormente, depresión del sensorio y postración. Algunas enfermedades metabólicas tienen como rasgo más común la hipotonía, como el síndrome de Lowe o de Zellweger. En los defectos energéticos y del metabolismo intermediario cabría esperar la hipotonía como un rasgo común; sin embargo, la presentaban menos de la mitad de los pacientes [14,15,17].

Las convulsiones fueron el segundo síntoma neurológico por orden de frecuencia. Algunos pacientes comienzan con crisis en

**Tabla III.** Errores congénitos del metabolismo con convulsiones o apnea.

Convulsiones dependientes de piridoxina
Convulsiones sensibles al piridoxal-5P
Enfermedades peroxisomales
Defectos del cofactor molibdeno
Hiperglicinemia no cetósica
Acidosis láctica congénita
Defectos de neurotransmisión
Trastornos del ciclo de la urea
Acidurias orgánicas

**Tabla IV.** Errores congénitos del metabolismo con hipotonía neonatal.

Defectos en la biogénesis del peroxisoma
Hiperglicinemia no cetósica
Citopatías mitocondriales
Síndrome de glicoproteínas deficientes en carbohidratos
Defectos en la biosíntesis del colesterol
Síndrome de Lowe

**Tabla V.** Errores congénitos del metabolismo y ascitis o hidrops fetal.

Enfermedades lisosomales (GM1, mucopolidosis, mucopolisacaridosis tipo VII, Morquio A, galactosialidosis, síndrome de Gaucher, complejo de Niemann-Pick C)
Defectos en la cadena respiratoria
Glucogenosis (IV)
Síndrome de glicoproteínas deficientes en carbohidratos
Hemocromatosis neonatal
Enzimopatías eritrocitarias
Defectos en la carnitina
Déficit en fumarasa
Enfermedad de Farber

los primeros días y, en general, éstas se van instaurando junto con otras manifestaciones sistémicas. Predominaban las crisis generalizadas, seguidas de las mioclonías y finalmente del estado de mal convulsivo neonatal [2,8,16]. En los pacientes con hiperglicinemia no cetósica y con el déficit del cofactor molibdeno, las convulsiones generalizadas y la mioclonías no respondían a los diferentes fármacos antiepilépticos ni a los cofactores empleados [13]. En estos casos, el trazado electroencefalográfico evidenciaba un patrón de salvapresión, que traducía una grave disfunción cerebral y que también puede observarse en la EHI de grado III. En los demás trastornos del metabolismo intermediario, una vez sospechado el diagnóstico e instaurado el tratamiento etiológico, la buena respuesta de las crisis era la regla. En general, los fármacos antiepilépticos con mejor respuesta en

**Tabla VI.** Errores congénitos del metabolismo y dismorfia.

Defectos en la cadena respiratoria
Síndrome de glicoproteínas deficientes en carbohidratos
Acidosis láctica congénita
Aciduria glutárica de tipo II
Aciduria mevalónica
Embriopatía por fetilcetonuria materna
Defectos en la biosíntesis del colesterol

**Tabla VII.** Errores congénitos del metabolismo y agenesia /disgenesia del cuerpo calloso.

Trastornos en la biogénesis del peroxisoma
Citopatías mitocondriales
Aciduria glutárica de tipo II
Embriopatía por fenilcetonuria materna
Aciduria 3-OH-isobutírica
Hiperiglicinemia no cetósica
Deficiencia en la oxidación de la valina
Síndrome de Smith-Lemli-Opitz
Enfermedad de Menkes
Defectos congénitos en la glicosilación

**Tabla VIII.** Errores congénitos del metabolismo y malformaciones cerebrales (trastornos de la migración).

Trastornos en la biogénesis del peroxisoma
Citopatías mitocondriales
Aciduria glutárica de tipo II
Hiperiglicinemia no cetósica
Aciduria 3-OH-butírica
Síndrome de Smith-Lemli-Opitz
Carnitin palmitoil transferasa II
Déficit múltiple en acetilcoenzima A deshidrogenasa
Enfermedad de Menkes

el neonato con ECM son el fenobarbital, difenilhidantoína y clonacepam. Lógicamente, ante la mínima sospecha de ECM no se debe iniciar el tratamiento con valproato sódico [8,15].

El deterioro neurológico con afectación del sensorio era otra de las manifestaciones comunes de los ECM, especialmente en el grupo del metabolismo intermediario con síntomas de intoxicación [14]. Después de un intervalo libre de pocos días, hecho que no se da en la EHI, comenzaban con síntomas gastrointestinales más o menos banales y rápidamente entraban en una situación de deterioro del nivel de conciencia con alteración del ritmo respiratorio, apneas, pérdida de la termorregulación con

**Tabla IX.** Errores congénitos del metabolismo y defectos del tubo neural.

Defectos en el metabolismo del ácido fólico
Aciduria etilmalónica
Síndrome de Smith-Lemli-Opitz

**Tabla X.** Errores congénitos del metabolismo y malformaciones cerebrosas.

Defectos en la cadena respiratoria
Síndrome de glicoproteínas deficientes en carbohidratos
Enfermedad de Menkes
Trastornos en la biogénesis del peroxisoma
PDH (piruvato dehidrogenasa)
Déficit en fumarasa
Síndrome de Smith-Lemli-Opitz

tendencia a la hipotermia, pobre contacto visual, depresión del sensorio y finalmente coma.

Otro modo de presentación de los ECM en el período neonatal es en forma de malformaciones del sistema nervioso central, dismorfia o malformaciones sistémicas, especialmente evidentes en el subgrupo de los defectos de las moléculas complejas (síndrome de Lowe, enfermedades peroxisomales, síndrome de Zellweger neonatal y defectos congénitos de la glicosilación. Otros ECM que clásicamente se presentan con dismorfia son el síndrome de Smith-Lemli-Opitz, aciduria glutárica de tipo II, condrod displasia *punctata* rizomélica, aciduria mevalónica y algunas enfermedades lisosomales (Tabla VI) [2,8,25-31].

## VALOR DE LOS EXÁMENES COMPLEMENTARIOS

Los estudios bioquímicos iniciales suelen ser normales, especialmente en los pacientes con defectos de moléculas complejas, aunque muestran anomalías en el perfil de los aminoácidos plasmáticos, urinarios y de líquido cefalorraquídeo (LCR) en los trastornos del metabolismo intermediario y energético, no siempre específicos de una enfermedad. Pueden aparecer alteraciones en el perfil de ácidos orgánicos y en el cribado para cuerpos reductores en orina o en la excreción de sulfitos (sulfitest), determinaciones fáciles de realizar y que pueden ser muy orientativas. El estudio del LCR con fines diagnósticos puede mostrar hiperproteínoorraquia, hiperlactatorraquia, alteración en el perfil de los aminoácidos, hipoglucoorraquia y de los neurotransmisores [8,18].

En algunos ECM es suficiente para el diagnóstico una prueba específica como la determinación de glicina en el LCR o la cuantificación de ácidos orgánicos en una muestra de orina en descompensación.

La neuroimagen (ecografía, tomografía computarizada o resonancia magnética) suele ser poco específica, especialmente en los primeros días de vida [5]. La resonancia magnética simple puede ayudar en algunas formas de defectos energéticos, en los defectos de la creatina cerebral, en la hiperiglicinemia no cetósica y en las acidosis lácticas; sin embargo, en la hipoxia también suele aparecer una elevación del lactato en el sistema nervioso central [5,19].

El trazado electroencefalográfico puede orientar cuando evidencia un patrón de salvapresión u otras anomalías específicas. En otras ocasiones deberemos recurrir, siempre en base a una hipótesis diagnóstica, al examen de fondo de ojo, potenciales evocados auditivos del tronco cerebral, potenciales evocados visuales, electromiograma, VCM/VCS o simplemente a una radiografía de rodilla para evidenciar las epífisis punteadas del síndrome de Zellweger [2,21].

La confirmación diagnóstica (mediante análisis de metabolitos, confirmación del defecto enzimático o genético) se logra en los primeros meses de vida. Sin embargo, en algún paciente puede prolongarse hasta tres años, mayoritariamente cuando se trata de enfermedades del metabolismo energético. En cuanto a los diagnósticos en nuestra serie, hay que señalar el predominio de los ECM del metabolismo intermediario (36/52), seguidos del metabolismo energético (8/52) y finalmente de las moléculas complejas (8/52) (Tabla I). En el primer grupo destacan: galactosemia (nueve pacientes), leucinosis (cuatro), citrulinemia (tres), acidemia propiónica (tres) y ornitintrascarbamilasa (tres). En el segundo grupo predominan las citopatías mitocondriales (cinco) y en el tercero los pacientes con síndrome de Lowe (tres).

## PRONÓSTICO

El pronóstico final de todas estas enfermedades sigue siendo muy reservado y muchos pacientes fallecen en los primeros días o meses de vida. En nuestra serie, más de la mitad de los pacientes con diagnóstico de ECM de presentación neonatal fallecieron durante los dos primeros años de vida. En este punto también se debe tener en cuenta que los tratamientos disponibles han ido evolucionando con el tiempo. Queremos señalar el interés de disponer de un protocolo de recogida de muestras en caso de *exitus* en el período neonatal de causa desconocida (Tabla XI) [8]. Los estudios patológicos *post mortem* rara vez confirmarán el diagnóstico y deberemos recurrir a muestras de tejidos para análisis bioquímicos o moleculares.

**Tabla XI.** Pauta de actuación ante un neonato que fallece sin diagnóstico y con sospecha de errores congénitos del metabolismo (previa autorización de la familia).

Inmediatamente después del <i>exitus</i> (no más de una hora) hay que recoger:
5 mL de sangre heparinizada (mediante punción cardíaca) y congelar el plasma a -20 °C.
Sangre seca en papel de filtro para estudios de ADN
10 mL de orina (mediante sondaje y punción suprapúbica) y congelar a -20 °C (si no se dispone de ella previamente)
Si no se puede obtener orina, se debe puncionar el globo ocular para obtener humor acuoso y congelarlo a -20 °C
10 mL de sangre total con EDTA al 5% y congelarla a -20 °C (para estudios de ADN)
Biopsia de hígado (3 cm <sup>3</sup> ) y músculo (2 cm <sup>3</sup> ), envueltos en papel de aluminio y congelados a -70 °C
Biopsia de piel estéril (0,5 cm de diámetro), previa limpieza con alcohol, para cultivo de fibroblastos; colocada en medio de cultivo enriquecido o suero salino estéril a temperatura ambiente (máximo: 24 horas)
Estudio anatomopatológico
Disponer de un resumen clínico-bioquímico completo del paciente y establecer el plan estratégico para intentar llegar al diagnóstico

## CONCLUSIÓN

Los ECM pueden presentarse intraútero o en el período neonatal inmediato. Sus manifestaciones iniciales pueden confundirse fácilmente con situaciones de pérdida del bienestar fetal o EHI. El análisis pormenorizado de todos los datos clínico-bioquímicos disponibles, la experiencia del examinador y el trabajo conjunto con un bioquímico clínico ayudarán a descartar o sospechar un ECM en estas situaciones.

## BIBLIOGRAFÍA

- Legido A. Perinatal hypoxic-ischemic encephalopathy: current advances in diagnosis and treatment. *Int Pediatr* 1994; 9: 114-36.
- Aicardi J. Diseases of the nervous system in childhood. *Clinics in development medicine*. London: Spastics Society; 1995.
- Volpe JJ. Hypoxic-ischemic encephalopathy: biochemical and physiological aspects. In Volpe J, ed. *Neurology of the newborn*. Philadelphia: W.B. Saunders; 2001. p. 211-59.
- MacLennan A. A template for defining a causal relation between acute intrapartum events and cerebral palsy: international consensus statement. *BMJ* 1999; 319: 1054-9.
- Campistol J. Enfermedades metabólicas de presentación neonatal. *Arch Pediatr* 1995; 46: 115-7.
- Rebago V, López J, Baldellou A. Enfermedades metabólicas de presentación neonatal. In Sanjurjo P, Baldellou A, eds. *Enfermedades metabólicas hereditarias*. Madrid: Ergon; 2006. p. 107-24.
- Ogier H. Management and emergency treatments of neonates with suspicion of inborn errors of metabolism. *Semin Neonatol* 2002; 7: 17-26.
- Campistol J. Errores congénitos del metabolismo intermediario con repercusión neurológica. Aparicio-Meix et al, eds. *Neurología pediátrica*. Madrid: Ergon; 2000. p. 95-113.
- Goodman S, Greene CL. Trastornos metabólicos del recién nacido. *Pediatr Rev* 1994; 15: 311-7.
- Leonard JV. The early detection and management of inborn errors presenting acutely in the neonatal period. *Eur J Pediatr* 1985; 143: 253-7.
- Campistol J, Arellano M, Poo P, Escofet C, Pérez P, Vilaseca MA. Embriopatía por fenilcetonuria materna. Una causa de retardo mental poco diagnosticada. Revisión de ocho observaciones. *An Esp Ped* 1999; 51: 139-42.
- Saudubray JM, Charpentier C. Clinical phenotypes: diagnosis/algorithms. In Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. *The metabolic bases of inherited disease*. 8 ed. New-York: McGraw-Hill; 2001. p. 1327-403.
- Hoffman GF, Gibson KM, Trefz H. Neurological manifestations of organic acid disorders. *Eur J Pediatr* 1994; 153 (Suppl): S94-100.
- Saudubray JM, Nassogne MC, Lonlay P, Touati G. Clinical approach to inherited metabolic disorders in neonates: an overview. *Semin Neonatol* 2002; 7: 3-15.
- Ogier H, Saudubray JM. Maladies héréditaires du métabolisme à révélation aigüe néonatale: prise en charge, diagnostic et thérapeutique. In Saudubray JM, ed. *Maladies métaboliques*. Progrès en pédiatrie 8. Paris: Doin Éditeurs; 1991. p. 63-81.
- Roth KS. Inborn errors of metabolism: the essentials of clinical diagnosis. *Clin Pediatr* 1991; 30: 183-90.
- Di Mauro S. Encefalomiopatías mitocondriales. Consideraciones clínicas. *Rev Neurol* 1997; 25: 126-30.
- Blom W, Huijmans JG, Van den Berg GB. Clinical biochemist's view of the investigation of suspected inherited metabolic disease. *J Inher Metab Dis* 1989; 12: 64-88.
- Campistol J. Aproximación al diagnóstico de los errores congénitos del metabolismo por la neuroimagen. *Rev Neurol* 1999; 28: 16-23.
- Burton BK. Inborn errors of metabolism: the clinical diagnosis in early infancy. *Pediatrics* 1987; 79: 359-69.
- Nissenkorn A, Michelson M, Ben-Zeev B, Lerman-Sagie T. Inborn errors of metabolism. A cause of abnormal brain development. *Neurology* 2001; 56: 1265-72.
- Leonard JV, Morris AAM. Inborn errors of metabolism around time of birth. *Lancet* 2000; 356: 583-7.

23. Van Spronsen FJ, Molendijk H, Erwich JJ, Smith GP. Inherited metabolic diseases and pregnancy: consequences for mother and child. *Ned Tijdschr Geneeskd* 2003; 147: 235-40.
24. Endres W. Inherited metabolic diseases affecting the carrier. *J Inherit Metab Dis* 1997; 29: 9-20.
25. Fernández J, Saudubray JM, Vanden Berghe G, eds. *Inborn metabolic diseases: diagnosis and treatment*. 3 ed. Heidelberg: Springer-Verlag; 2000.
26. Brown GK. Metabolic disorders of embryogenesis. *J Inherit Met Dis* 1994; 17: 448-58.
27. García Silva MT. Errores congénitos del metabolismo con repercusión en el recién nacido. *Rev Neurol* 2000; 31: 604-16.
28. Walter JH. Inborn errors of metabolism and pregnancy. *J Inherit Met Dis* 2000; 23: 229-36.
29. Preece MA, Green A. Pregnancy and inherited metabolic disorders: maternal and fetal complications. *Ann Biochem* 2002; 39: 444-55.
30. Von Kleist Retzow JC, Daire V, Vior G, Goldenberg A, Mardach B, Amiel J, et al. Antenatal manifestations of mitochondrial respiratory chain deficiency. *J Pediatr* 2003; 143: 208-12.
31. Lee PJ. Pregnancy issues in inherited metabolic disorders. *J Inherit Metab Dis* 2006; 29: 311-6.

#### NEWBORN NEUROMETABOLIC DISEASES AS A CAUSE OF NEURODEVELOPMENTAL DISORDERS

**Summary.** Introduction. *Foetal distress and hypoxic-ischaemic encephalopathy are two of the most frequent causes of neonatal morbidity and mortality. They can be caused by a number of factors. Uterine and intrapartum asphyxia are the two most common causes; nevertheless, there are also other causing factors that are not usually considered, such as inborn errors of metabolism (IEM), for example. Manifestations can be very different, not particularly specific and easily mistaken for the first two situations. The neonatologist and, later, the neuropaediatrician must be familiar with the initial clinical-biochemical presenting symptoms, as they can often mimic the clinical picture of hypoxic-ischaemic encephalopathy or the foetal distress. Once the most common causes have been ruled out and working in collaboration with the clinical biochemist and neuropaediatrician, they will be able to offer guidance on the complex diagnostic and therapeutic approach. In recent years, the combination of the wider experience held by departments and modern laboratory techniques has made it possible to establish much earlier diagnoses and treatments that are of greater benefit to the affected patients.* Development. *In this review we analyse the clinical presenting symptoms in a consecutive series of 51 newborn infants with neurological manifestations and who were finally diagnosed with IEM.* Conclusions. *The diagnostic approach and prognosis will vary considerably, while genetic counselling can be offered and prenatal diagnosis can sometimes be performed. Unfortunately, the prognosis of IEM with inborn neurological manifestations is still uncertain and the morbidity and mortality rates remain high. [REV NEUROL 2007; 44 (Supl 3): S19-25]*

**Key words.** *Foetal distress. Hypoxic-ischaemic encephalopathy. Inborn errors of metabolism. Malformations. Newborn infant. Seizures.*