



SANTIAGO

65 CONGRESO AEP 1, 2 y 3 junio 2017

Palacio de Congresos e Exposicións de Galicia



Reunión Bienal de la Sociedad Española
de Errores Innatos del Metabolismo
Santiago, 3 de junio de 2017



LIBRO DE PONENCIAS Y COMUNICACIONES



CONGRESOS PARALELOS

MESA REDONDA SEEM

SÁBADO 3 DE JUNIO • 09:05-10:30 H • SALA 25

FENOTIPO CLÍNICO DEL PACIENTE METABÓLICO ATENDIENDO A PARÁMETROS BIOQUÍMICOS

Moderadora: M.^a Luz Couce Pico. Hospital Universitario de Santiago, A Coruña.

PACIENTE METABÓLICO CON HIPERAMONIEMIA

M.^a Luz Couce Pico
Hospital Universitario de Santiago, A Coruña

Las enfermedades metabólicas hereditarias son de base bioquímica, por lo que con la sintomatología de alerta podemos en ocasiones **delimitar un Síndrome Clínico-Bioquímico** que nos puede orientar al diagnóstico.

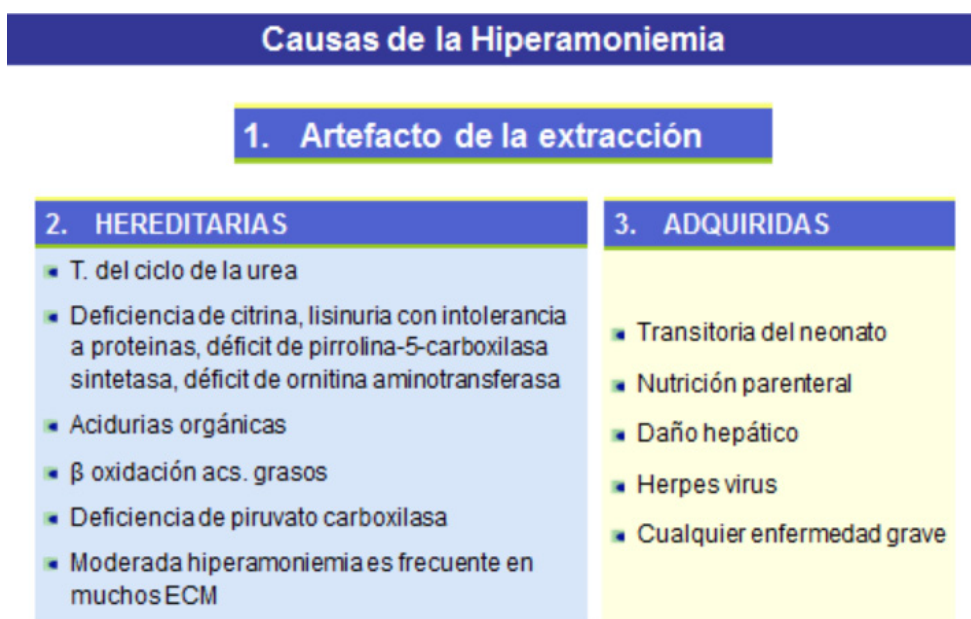
El amonio es un compuesto muy neurotóxico, difunde libremente a través de la barrera hematoencefálica y su concentración en el cerebro alcanza siempre niveles superiores a los de la sangre. El exceso de amonio interfiere en la neurotransmisión (principalmente serotonina) y en el metabolismo energético cerebral (hay depleción del ATP cerebral). Además, el cerebro humano para defenderse del amonio en exceso recurre a la transformación en glutamina- interviene en la génesis del edema cerebral (cambios osmolares-edema). También hay alteración de la función hepática-

ca: es frecuente una moderada afectación hepática con aumento de transaminasas.

Por tanto, la hiperamoniemia es una urgencia médica que se ha de tratar de forma intensiva en unidades especializadas. No obstante, la identificación de los pacientes en riesgo, la obtención de las muestras para el diagnóstico y las primeras medidas terapéuticas se han de establecer en el hospital donde se encuentre el niño y por ello deben ser conocidas por todos los pediatras. Deben existir fármacos de primera línea y protocolos del modo de actuación en todos los hospitales.

Las manifestaciones clínicas de la hiperamoniemia son inespecíficas y el diagnóstico diferencial es amplio, siendo las enfermedades del ciclo de la urea y las acidemias orgánicas las causas más frecuentes de las formas graves. En la **Figura 1** se reflejan las principales causas de hiperamoniemia. El pronóstico neurológico de estos pacientes depende de la instauración precoz del tratamiento, que en las primeras fases es común y depende de los valores de amonio pero que posteriormente es específico para cada una de las etiologías.

Figura 1. Causas hereditarias y adquiridas de hiperamoniemia



SITUACIONES EN LAS QUE SE DEBERÍA SOLICITAR AMONIO

Se debería solicitar amonio si:

- Niño que tras un intervalo libre variable comienza con un agravamiento rápido y desproporcionado del estado general con síntomas de intoxicación, fundamentalmente neurológicos y digestivos: dificultad para la succión, rechazo del alimento, vómitos, somnolencia., letargia, polipnea y evolución rápida al coma y/o fallo multiorgánico.
- Sospecha de sepsis con mala respuesta al tratamiento antibiótico, sobre todo si está letárgico.
- Niños con letargia, hipotonía, apnea o convulsiones de causa inexplicada.
- Fallo hepático agudo.
- En cualquier niño grave sin causa que lo justifique.
- Manifestaciones psiquiátricas en el niño ya de más de 3-4 años con paranoia, cambios de humor, de conducta, agresividad, pueden ser la presentación de un defecto del ciclo de la urea.

La sintomatología clínica, que es predominante neurológica, como hemos visto, también va progresando en función de los niveles de amonio (Figura 2).

El diagnóstico diferencial es sobre todo con otros procesos más comunes en el RN: sepsis neonatal, hemorragia.

Con la sintomatología clínica e hiperamoniemia otras alteraciones nos orientan hacia ya un diagnóstico más específico.

El amonio es normal en el RN hasta 110 $\mu\text{mol/L}$ y en el niño mayor hasta 50 $\mu\text{mol/L}$. Un amonio elevado sin acidosis y con urea baja orienta hacia un defecto del ciclo de la urea; si el amonio elevado se acompaña de acidosis metabólica hacia aciduria orgánica. Casi todos los ECM neonatales pueden acompañarse de moderada hiperamoniemia. En la hiperamoniemia neonatal transitoria la relación glutamina/amonio es $<1,6$. Una hiperamoniemia grave es siempre de causa metabólica.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Auron A, Brophy PD. Hyperammonemia in review: pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Pediatr Nephrol.* 2012;27(2):207-22.
- Posset R, Garcia-Cazorla A, Valayannopoulos V, Teles EL, Dionisi-Vici C, Brassier A, *et al.* Additional individual contributors of the E-IMD consortium. Age at disease onset and peak ammonium level rather than interventional variables predict the neurological outcome in urea cycle disorders. *J Inherit Metab Dis.* 2016;39:661-72.
- Martín-Hernández E, Aldámiz-Echevarría L, Castejón-Ponce E, Pedrón-Giner C, Couce M, Serrano-Nieto J, *et al.* Urea cycle disorders in Spain: an observational, cross-sectional and multicentric study of 104 cases. *Orphanet J Rare Dis* 2014;9:187.
- Patel N, Landry KB, Fargason RE, Birur B. Reversible Encephalopathy due to Valproic Acid Induced Hyperammonemia in a Patient with Bipolar I Disorder: A Cautionary Report. *Psychopharmacol Bull* 2017; 47(1):40-4.

Figura 2. Severidad clínica en función de los niveles de amonio

Niveles de amonio / severidad clínica		
Grado de severidad	Nivel de amonio ($\mu\text{mol/L}$)	Síntomas clínicos
I	110 - 150	Rechazo de alimentación, vómitos, somnolencia
II	150 - 350	Hipotonía, letargia, coma con reacción a estímulos dolorosos
III	> 350	Hipotonía, letargia, coma sin respuesta a estímulos dolorosos, midriasis
IV	> 700	Hipotonía, letargia, coma sin respuesta a estímulos dolorosos, midriasis, apneas

- Chepkova AN, Sergeeva OA, Görg B, Haas HL, Klöcker N, Häussinger D. Impaired novelty acquisition and synaptic plasticity in congenital hyperammonemia caused by hepatic glutamine synthetase deficiency. *Sci Rep* 2017;7:40190.

PACIENTE METABÓLICO CON ACIDOSIS LÁCTICA/ METABÓLICA PREDOMINANTE

M.^a del Amor Bueno Delgado
Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla

INTRODUCCIÓN

La acidosis láctica/metabólica es un hallazgo frecuente en el debut de las enfermedades congénitas del metabolismo (ECM), por lo que merece la pena profundizar en el conocimiento y manejo de la misma de cara al diagnóstico y tratamiento de múltiples ECM ya que en ocasiones puede ser el único signo inicial y es preciso un tratamiento activo para evitar mayor morbimortalidad que la asociada a la patología de base que presente el paciente.

En esta sesión se darán conceptos básicos para el manejo de la acidosis láctica y el diagnóstico de posibles patologías responsables.

DEFINICIÓN

Actualmente no existe consenso sobre la definición de acidosis láctica, aunque la más aceptada es un nivel de lactato >5 mmol/L con un valor de pH <7,35.

CLASIFICACIÓN

Según su origen, la acidosis láctica puede clasificarse en:

- Tipo A: cuando es debida a hipoxia tisular.
- Tipo B: cuando la oxigenación tisular está conservada. Se subdivide a su vez en:
 - Tipo B-1. Secundaria a patologías adquiridas.
 - Tipo B-2. Secundaria a fármacos.
 - Tipo B-3. Secundaria a errores congénitos del metabolismo (ECM).

SIGNOS Y SÍNTOMAS

La clínica es muy variada, pero son síntomas comunes el fallo de medro, retraso psicomotor y descompensaciones en forma de letargia y coma debidas a aumento de la demanda energética y la sobrecarga de glúcidos en los trastornos de la cadena respirato-

ria mitocondrial, sobrecarga de lípidos en los trastornos de la β -oxidación de los ácidos grasos, consumo excesivo de proteínas en las acidurias orgánicas, el ayuno en los trastornos de la glucogenolisis, neogluco-génesis, acidurias orgánicas y β -oxidación de los ácidos grasos. Las infecciones y la fiebre pueden descompensar cualquiera de los trastornos implicados en la acidosis láctica de origen metabólico.

La acidosis metabólica puede manifestarse en el recién nacido como rechazo de la alimentación, vómitos, distrés respiratorio, convulsiones, letargia y coma.

En el recién nacido se debe tener en cuenta que el espectro de síntomas clínicos es limitado y común a una amplia variedad de procesos, entre ellos, la sepsis y la patología hipóxico-isquémica perinatal que son los dos principales diagnósticos diferenciales de una acidosis láctica debida a una ECM. Si no existen datos que orienten a uno de estos dos procesos deberá estudiarse una posible ECM.

DIAGNÓSTICO

Es primordial comprobar que la muestra haya sido extraída adecuadamente (con relajación del grupo muscular, sin llanto, que fluya correctamente y transportada en frío). Si es una situación de urgencias extraer al mismo tiempo gasometría, ácido pirúvico, cuerpos cetónicos: β -hidroxibutirato y acetoacetato, hemograma, reactantes de fase aguda, bioquímica sanguínea, incluyendo: función hepática y renal, electrolitos, glucemia, creatina cinasa y amonio.

Se deben extraer y conservar muestras de sangre y orina para procesar, cuando sea posible, para la determinación de:

- Aminoácidos en plasma y orina.
- Ácidos orgánicos en orina.
- Perfil de acilcarnitinas en plasma y orina.

Los resultados obtenidos a partir de estas exploraciones nos permitirán clasificar la ECM.

VALORES NORMALES

Lactato en plasma	0,4-1,8 mmol/L
Piruvato en plasma	0,03-0,1 mmol/L
Ratio lactato/piruvato en plasma	>20
β -hidroxibutirato en plasma	15-700 μ mol/L
Acetoacetato en plasma	10-200 μ mol/L
Ratio β -hidroxibutirato/ acetoacetato en plasma	0,05-4

- Una ratio lactato/piruvato <10 sin hipercetonemia orienta hacia un déficit de piruvato deshidrogenasa (PDH).
- Una ratio lactato/piruvato muy elevada (>30) con hipercetonemia postprandial y ratio β -hidroxibutirato/acetacetato normal o baja (<1,5) sugiere un déficit de piruvato carboxilasa tipo B, α -cetoglutarato o succinato deshidrogenasa.
- Una ratio lactato/piruvato elevada, con hipercetonemia postprandial y ratio beta-hidroxibutirato/acetacetato elevada sugiere un defecto de la cadena respiratoria mitocondrial, aunque hay trastornos de la cadena respiratoria que cursan con ratio lactato/piruvato elevada, sin hipercetonemia.
- Las acidurias orgánicas (propiónica, metilmalónica, isovalérica) cursan con hiperamonemia, a veces muy importante (>500 $\mu\text{mol/L}$, 900 $\mu\text{g/dl}$), aunque no es exclusiva de estos procesos.
- Otras ECM se diagnosticarán a partir de un perfil característico de aminoácidos, ácidos orgánicos y acilcarnitinas.
- En cualquier caso, la confirmación diagnóstica definitiva va a precisar estudios más exhaustivos como estudio anatomopatológico, actividad enzimática y casi siempre estudio genéticos.

TRATAMIENTO

Existen dos grupos de ECM que cursan con acidosis láctica desde el punto de vista del tratamiento:

1. Patologías con tratamientos específicos: alteraciones en la neoglucogénesis, glucogenolisis, β -oxidación de los ácidos grasos y las acidurias orgánicas.
2. Patologías para las que no se dispone de tratamiento actualmente: PDH y trastornos de la cadena respiratoria mitocondrial.

No obstante, vamos a exponer una serie de medidas generales de actuación ante la acidosis láctica, aunque resulta difícil exponer un abordaje dietético común a todas las acidosis lácticas congénitas, así como algunos fármacos cuyo uso debe evitarse *a priori* en estos pacientes por poder aumentar de por sí el lactato.

Fluidoterapia y medidas nutricionales

- Aporte de glucosa que cubra las necesidades energéticas (8-10 mg/kg/min), administrando insulina si se produce hiperglucemia, evitando el ayuno y el catabolismo y restringiendo los aportes de lípidos y aminoácidos, resulta beneficioso para la mayoría de procesos que cursan con acidosis láctica.
- Sin embargo, cuando el defecto se encuentra en el metabolismo del piruvato o la cadena respiratoria

mitocondrial, puede resultar ineficaz o, incluso, empeorar la acidosis láctica.

- La dieta cetogénica podría ser beneficiosa en ciertos pacientes con déficit de piruvato deshidrogenasa (PDH) o PDC al proporcionar un sustrato alternativo para la producción de energía. Por otra parte, es perjudicial y empeora el cuadro clínico en otras ECM con acidosis láctica, por lo que no se aconseja iniciar hasta disponer del diagnóstico.
- Dieta anaplerótica: la utilización de triheptanoína puede mejorar la disfuncionalidad del ciclo de Krebs a través del aumento en la producción de succinil-CoA, y puede ser de utilidad en el manejo dietético de los defectos de β -oxidación de ácidos grasos de cadena larga.
- Bicarbonato: muchos pacientes requerirán aportes de bicarbonato para mantener niveles de pH por encima de 7,20. Deben considerarse cuidadosamente los aportes totales para evitar la deshidratación hipernatrémica. Otras soluciones tampón, como Carbicarb (mezcla de bicarbonato y Na_2CO_3), Tris-hidroximetil aminometano (THAM) o Tribonat (mezcla de bicarbonato y THAM), han sido ensayadas como alternativa al bicarbonato; sin haber demostrado ninguna de ellas beneficios en pacientes críticos con acidosis láctica.
- Dicloroacetato: es un fármaco inhibidor de la PDH quinasa y evita la degradación de la PDH estimulando su actividad. Se ha demostrado su eficacia para disminuir los niveles de lactato. La dosis habitual es de 25-100 mg/kg/día, vía oral o intravenosa. La asociación con tiamina a dosis de 100-200 mg/día, podría potenciar su actividad. Su administración en períodos prolongados puede producir polineuropatía, incluso asociado al tratamiento con tiamina.
- Cofactores: nos referimos con el término de cofactores a vitaminas, coenzimas, sustratos y metabolitos intermedios del metabolismo energético que pueden mejorar la patología metabólica, estimulando la vía deficitaria o proporcionando una vía metabólica alternativa.
- La mayoría de cofactores resultan claramente eficaces solo en un pequeño porcentaje de pacientes, habitualmente cuando existe un déficit primario en el cofactor. En el resto de situaciones, el beneficio es muy variable y no está claramente demostrado.
- Biotina: tratamiento específico en el déficit de biotinidasa y déficit de múltiples carboxilasas, a dosis de 20 mg/día (vía oral/por sonda nasogástrica).
- L-carnitina: es el tratamiento específico en los pacientes con déficit primario de carnitina: 100 mg/kg/día repartida en 4 dosis (antes de cada comida). En los defectos en los que la deficiencia de carnitina es secundaria, también podría resultar beneficiosa. A altas dosis (300-400 mg/kg/día), actúa

como detoxificador en las acidurias orgánicas. Muchos pacientes con defectos en la cadena respiratoria mitocondrial mejoran al iniciar tratamiento con carnitina. Se emplea en la crisis de acidosis láctica vía intravenosa, al doble de la dosis oral. Es un fármaco relativamente inocuo y que puede usarse con tranquilidad.

- Riboflavina: dosis de 50-200 mg/día mejoran a los pacientes con déficit múltiple de acil-CoA deshidrogenasas (MADD). La prueba terapéutica estaría indicada en todos los casos.
- Hidroxicoalamina: incluida en los protocolos de tratamiento de las acidurias orgánicas a dosis de 1 mg/día (vía intramuscular).

Técnicas de depuración extrarrenal

La hemodiálisis y hemofiltración han sido empleadas con éxito en pacientes con acidosis láctica secundaria a sepsis y por fármacos. El empleo de soluciones de diálisis y reposición basada en bicarbonato o lactato (como solución tampón) han demostrado ser beneficiosos, minimizando el riesgo de hipernatremia y sobrecarga de volumen de administración directa.

Los medicamentos que deben evitarse en pacientes con acidosis láctica son:

- Paracetamol
- Antiretrovirales
- Alcoholes como excipientes
- Agonistas b-adrenérgicos (adrenalina...)
- Hierro
- Linezolid
- Propofol
- Nutrición parenteral total
- Nutrición deficiente en tiamina y biotina
- Ácido valproico

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Dacruz D, Gómez-Lado MC, Eiris J. Neonatos con acidosis láctica congénita. En: Aldámiz-Echevarría L, Couce ML, González-Lamuño D, García MC (eds.). Enfermedades raras metabólicas. Procedimientos de urgencias y situaciones de riesgo. 1.ª ed. Madrid: Ergon; 2017. p. 55-62.
- Del Toro Riera M, Roig Quilis M. Acidemias lácticas. Hiperlactacidemia. Deficit de piruvato deshidrogenasa. Deficit de piruvato carboxilasa En: Sanjurjo P, Baldellou A (eds.). Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias. 4.ª ed. Madrid: Ergon; 2014. p. 849-60.

FALLO HEPÁTICO AGUDO EN EL PACIENTE METABÓLICO

Isidro Vitoria Miñana

Unidad de Nutrición y Metabolopatías. Hospital La Fe. Valencia

INTRODUCCIÓN

El concepto de fallo hepático agudo (FHA) en el niño no tiene unos criterios establecidos uniformes. Se trata de una condición caracterizada por el deterioro rápido de la función hepática, con o sin encefalopatía y que ocurre en niños previamente sin enfermedad hepática conocida. Un consenso sobre FAH propone los siguientes criterios:

1. Niños sin evidente conocida enfermedad hepática crónica.
2. Evidencia bioquímica de daño hepático.
3. Coagulopatía no corregida por vitamina K. La presencia de encefalopatía hepática se requeriría si el tiempo de protrombina está entre 15 y 19,9 s o el INR entre 1,5 y 1,9, pero si el tiempo de protrombina es al menos de 20 o el INR $\geq 2,0$, se asume que se está ante un FHE, tenga o no encefalopatía hepática. Las causas pueden ser infecciosas, metabólicas, tóxicas, de etiología múltiple o idiopática.

CAUSAS METABÓLICAS DE FALLO HEPÁTICO

El diagnóstico diferencial en el niño es amplio abarcando desde causas tóxicas o infecciosas hasta errores innatos del metabolismo graves (Tabla 1). La mortalidad puede ser alta. La ictericia puede estar presente, pero es aún más importante valorar los hallazgos característicos más importantes como la hipertransaminasemia y marcadores de insuficiencia hepática tales como hipoglucemia, hiperamonemia, hipoalbuminemia y alteración de los factores de la coagulación. Esta alteración de la función hepática puede condicionar ascitis neonatal o sangrado espontáneo.

La enfermedad aguda puede progresar rápidamente a FHA. En los niños con gran afectación clínica, los datos analíticos no ayudan a diferenciar entre un error innato del metabolismo o una infección hepática vírica o septicemia, aunque hay ciertos datos analíticos que deben tomarse como indicativos de EIM: hipoglucemia, hiperlactacidemia y/o hiperamonemia. Además, no es raro que una infección empeore el estado de un paciente con un EIM no conocido. Hay un dato clínico que puede ayudar, aunque con la consiguiente reserva. Se trata del tamaño hepático. En el FHE por EIM habitualmente hay hepatomegalia por edema mientras que en el FHE por infección o causa tóxica puede desarrollar una atrofia.

Tabla 1. Diagnóstico diferencial de fallo hepático agudo o necrosis hepatocelular subaguda

Edad de presentación	Enfermedades a considerar	Hallazgos de interés
<3 meses	Hemocromatosis neonatal	Ferritina +++, Alfa-feto-proteína +++)
	Galactosemia	Cuerpos reductores, cataratas
	Tirosinemia tipo I	Alfa-feto-proteína +++)
	Trastornos del ciclo de la urea	Amonio +++)
	Defectos de la cadena respiratoria	Láctico ++
	Trastornos de beta oxidación (LCHAD)	Láctico +, Urato +, CK+, amonio +, cardiomiopatía, mioglobinuria
	Niemann Pick tipos A, B, C	Células espumosas en aspirado medular
	Deficiencia de fosfomanosa isomerasa (CDG Ib)	Isoformas de transferrina
	Citrulinemia II	GGT +++, ictericia ++, galactosuria, citrulina +++)
3 meses-2 años	Intolerancia a la fructosa	Hipoglucemia
	Tirosinemia tipo I	Alfa-feto-proteína +++)
	Trastornos de beta oxidación	Hipoglucemia, urato +, CK +, no cetonuria, lactato +, amonio +
	Defectos de la cadena respiratoria	Láctico ++
	Trastornos del ciclo de la urea	Amonio +++)
	Síndrome HHH	Ornitinemia +++, Amonio +++, Homocitrulinuria
	Citrulinemia II	GGT +++, ictericia ++, galactosuria, citrulina +++)
>2 años	Enfermedad de Wilson	Anillo corneal, hemólisis, anomalías tubulares renales, degeneración neurológica,
	Deficiencia de alfa-1-antitripsina	Alfa-1 globulina ---; Alfa-1-antitripsina ---
	Trastornos de beta oxidación	Hipoglucemia, urato +, CK +, no cetonuria, lactato +, amonio +
	Glucogenosis tipo VI/IX	Hipoglucemia, Transaminasas +++, lactato ++, CK +
	Trastornos del ciclo de la urea	Amonio +++)

(+++): Elevado; (---): Disminuido. Deben descartarse las causas infecciosas y enfermedades biliares extrahepáticas por técnicas de imagen

VALORACIÓN ANALÍTICA ANTE FHA CON SOSPECHA DE EIM

Ante un FHE debe solicitarse una serie de analíticas que incluyan pruebas de primer nivel de EIM tanto en sangre como en orina.

Así en suero o plasma se solicitará;

- AST, ALT, GGT, F. Alcalinas, LDH

- Bilirrubina total y fraccionada
- Colinesterasas
- Albúmina, prealbúmina, proteinograma
- Alfa-feto-proteína
- Metabolismo del hierro
- Urea, creatinina, CK, ácido úrico

- Colesterol, triglicéridos
- Glucosa, amonio, lactato, piruvato
- Hormonas tiroideas
- Estudios de coagulación: TP, TTP, factores V, VII, IX
- Serología: CMV, herpes simple, EBV, toxoplasmosis, VIH, parvovirus B19, rubéola, hepatitis A, B, C

En orina se solicitará:

- Cuerpos cetónicos
- Cuerpos reductores
- Ácidos orgánicos (con especial atención al ácido orótico y a la succinilacetona)

Las pruebas de segunda línea ante la sospecha de EIM como causa de FHA deben incluir según la orientación diagnóstica basada en la historia y las pruebas anteriores, los siguientes elementos.

Plasma o suero o sangre seca;

- Carnitina y acilcarnitinas
- Test de CDT
- Cobre, ceruloplasmina
- Actividad de enzimas Lisosomales (Niemann-Pick, Gaucher,)
- Aminoácidos
- Alfa-1-antitripsina y fenotipos (si procede)
- Ácidos grasos de cadena muy larga

Orina;

- Aminoácidos
- Cobre en orina de 24 horas
- Ácidos biliares en orina

DESCRIPCIÓN DE LAS PRINCIPALES CAUSAS DE FHA POR EIM

Galactosemia

La galactosemia clásica es causada por la deficiencia del enzima galactosa-1-fosfato-uridil-transferasa (GALT) con lo que se acumula galactosa-1-fosfato y otros metabolitos como el galactitol que son tóxicos. Los neonatos suelen consultar por letargia, rechazo de tomas, hipoglucemia, hepatomegalia y fallo hepático progresivo en unos días desde el inicio de la lactancia. Puede haber cataratas en gota de aceite en los ojos en los primeros días. La afectación tubular renal es común. Hay un elevado riesgo de sepsis por gérmenes Gram-negativos, junto con una coagulopatía grave.

La determinación de cuerpos reductores positivos en orina sin glucosuria sugiere el diagnóstico.

El diagnóstico se confirma con la medida de la actividad de GALT en eritrocitos. Una vez sospechado, la leche debe sustituirse por alimentos exentos de lactosa como la fórmula de soja. La eliminación de la galactosa debe ser de por vida, pero algunas complicaciones como el trastorno del lenguaje o la afectación neurológica pueden estar presentes, aunque sean en grado leve.

Tirosinemia tipo I (HT1)

La HT1 es un trastorno del metabolismo de la tirosina causado por la deficiencia del enzima fumarilacetato hidrolasa (FAH). El bloqueo metabólico produce el acúmulo de succinilacetona y de otros metabolitos tóxicos que afectan al hígado y a los riñones. Hay una forma de afectación aguda y otra crónica. La forma aguda se presenta en los primeros meses de vida con FHA y tiene una alta mortalidad si no se trata. El lactante tiene una ictericia leve o moderada y una coagulopatía importante. Pueden acompañarse de encefalopatía y de ascitis. La alfa-fetoproteína está elevada y puede haber hipoglucemia.

El diagnóstico se realiza por la detección de succinilacetona en plasma o en orina y por el estudio genético.

El tratamiento consiste en el empleo de nitisinona como una terapia del tipo de reducción de sustrato. Además de esta acción beneficiosa, produce un aumento de tirosina por lo que se indica una dieta baja en tirosina y fenilalanina para evitar las complicaciones de la hipertirosinemia. En determinados casos se indica el trasplante hepático.

Intolerancia hereditaria a la fructosa (HFI)

HFI es causado por la deficiencia de aldolasa B, isoenzima expresado en el hígado, riñón e intestino y que metaboliza la fructosa. La HFI típicamente se presenta cuando se inicia la fruta en la alimentación complementaria. Las manifestaciones clínicas incluyen vómitos, FHA, tubulopatía e hipoglucemia. La exclusión de la fructosa es curativa. Hay una forma menos típica de presentación con hepatomegalia, fallo de medro, aversión a dulces o frutas y ausencia de caries dental.

Citopatía mitocondrial

La enfermedad mitocondrial debe sospecharse cuando hay una acidosis láctica persistente y afectación multiorgánica junto al FHA. Sin embargo, un lactato normal no descarta una enfermedad mitocondrial. Las enfermedades mitocondriales se producen por alteración de la fosforilación oxidativa causada por mutaciones del DNA mitocondrial o nuclear.

En el período neonatal y en los primeros meses, debe sospecharse un trastorno de la depleción mitocondrial cuando hay un fallo hepático con o sin hepatoesplenomegalia e ictericia, pero con afectación neurológica. Además, a veces se acompaña de retraso de crecimiento, fallo tubular renal e hipoglucemia.

Las mutaciones de DGUOK (deoxiguanosina kinasas), el gen MPV17, el gen TRMU y el gen POLG (polimerasa gamma) son causas de depleción del DNA mitocondrial asociados con un síndrome hepato-cerebral. El curso es rápidamente progresivo y hay una alta mortalidad. Los pacientes con mutaciones en el gen POLG1 causan síndrome de Alpers con encefalopatía progresiva y convulsiones intratables y fallo hepático posterior. Sin embargo, el FHA puede presentarse precozmente desencadenado por el uso de valproato. El manejo es fundamentalmente de soporte sintomático.

Trastornos de beta-oxidación

La oxidación de los ácidos grasos es una fuente de energía importante para muchos tejidos, sobre todo el músculo esquelético y el cardíaco. Los pacientes con alteración en los enzimas de la beta-oxidación de los ácidos grasos de cadena larga pueden tener FHA, que suele acompañarse de *miocardiopatía* y *miopatía*. *Analíticamente suelen presentar hipoglucemia hipocetósica, elevación de CK y ácido úrico y aciduria dicarboxílica en los ácidos orgánicos*. El diagnóstico se realiza por el estudio de las acilcarnitinas.

El tratamiento consiste en evitar ayunos prolongado, el uso de un régimen de emergencia y una dieta grasa modificada con mayor aporte de ácidos grasos de cadena media y reducido aporte de los de cadena larga.

LIMITACIÓN DE LOS RESULTADOS ANALÍTICOS EN EL CONTEXTO DE UN FHA

Deben conocerse una serie de alteraciones de los datos analíticos que pueden deberse sólo al hecho de tener un FHA y no por la propia enfermedad. Por ello, la interpretación de los resultados es un verdadero reto diagnóstico. Algunos de los aspectos que deben tenerse en cuenta son los siguientes:

- Los cuerpos reductores positivos no son patognómicos de galactosemia. Pueden deberse a la presencia de galactosa (galactosemia), fructosa (fructosemia), glucosa (causas de glucosuria) y de para-hidroxi-fenilderivados (que, además, se producen en caso de fallo hepático).
- Si un lactante deja de tomar leche (materna o artificial) durante 24-48 horas, se pueden negativizar los cuerpos reductores por ausencia de galactosuria.

- En caso de FHA puede haber galactosuria por lo que si se sospecha galactosemia se debe determinar galactosa-1-fosfato.
- En caso de FHA hay alteraciones en el aminograma. Así, hay aumento de los aminoácidos fenilalanina, tirosina, metionina y treonina (este último, sobre todo si hay colestasis).
- En caso de FHA con miocardiopatía, la propia disfunción cardíaca y la consiguiente pobre perfusión, puede producir acidosis láctica.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Clarke JTR ed. A clinical guide to inherited metabolic disease. 3rd ed. Cambridge. New York. 2006: pp. 116-41.
- García I, Baldellou A, López-Pisón FJ, Beltrán S, Ruiz-Echarri MP. Patología hepática en las enfermedades metabólicas. En: Sanjurjo P, Baldellou A. Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias. Ed. Ergon. Madrid; 2014: pp. 179-92.
- Hoffmann G, Engelmann G. Liver disease. In: Hoffmann GF, Zschocke JH, Nyhan W eds. Inherited metabolic disease. A clinical approach. Ed. Springer. Berlin. 2010: pp. 89-108.
- Pierre G. Metabolic disorders presenting as liver disease. *Pediatr Child Health*. 2013;23:12.
- Saudubray JM. Diagnosis and treatment: general principles. In: Saudubray JM, Van der Berghe G, Walter J. Inborn Metabolic diseases. Diagnosis and treatment. 5th ed. Ed. Springer. Berlin. 2012: pp. 3-52.
- Saudubray JM, Nassogne MC, de Lonlay P, Touati G. Clinical approach to inherited metabolic disorders in neonates: an overview. *Semin Neonatol*. 2002;7:3-15.
- Squires Jr RH, Shneider BL, Bucuvalas J, Alonso E, Sokol RJ, Narkewicz MR, *et al*. Acute liver failure in children: the first 348 patients in the pediatric acute liver failure study group. *J Pediatr*. 2006;148(5):652-8.

MESA REDONDA SEEM

SÁBADO 3 DE JUNIO • 10:45-12:15 H • SALA 25

FENOTIPO CLÍNICO DEL PACIENTE METABÓLICO ATENDIENDO A UNA EXPLORACIÓN FÍSICA ANÓMALA/DISMORFOLOGÍA

Moderador: Domingo González-Lamuño Leguina. *Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Cantabria.*

DATOS FÍSICOS DE ALERTA EN LOS PACIENTES CON ALTERACIÓN DEL METABOLISMO INTERMEDIARIO

Domingo González-Lamuño Leguina
Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Cantabria

Los hallazgos del examen físico son inespecíficos en la mayoría de los pacientes con errores congénitos de metabolismo (ECM) que afectan al metabolismo intermediario. Sin embargo, cuando están presentes, los hallazgos físicos pueden proporcionar pistas importantes en relación a la categoría del trastorno metabólico y, ocasionalmente, la enfermedad metabólica específica.

En general, los hallazgos de los exámenes se relacionan con la disfunción o fracaso de un órgano o sistema, principalmente hepático y / o neurológico, y menos comúnmente, cardíaco o pulmonar.

Las anomalías físicas de un ECM incluyen el fracaso de medro, ciertas características dismórficas (que incluyen anomalías en el pelo, la piel, el esqueleto o los tres), olor anormal, organomegalia, y por último tono muscular anormal.

De forma general, los hallazgos en la exploración física pueden ser indistinguibles de los de una sepsis, enfermedad respiratoria, enfermedad cardíaca, obstrucción gastrointestinal, enfermedad renal y problemas neurológicos. La presencia de cualquiera de estas condiciones no descarta la posibilidad de un ECM.

NEONATO

Los síntomas de los ECM que afectan al metabolismo intermediario de tipo "intoxicación" se desarrollan una vez que se acumula una cantidad significativa de metabolitos tóxicos tras el inicio de la alimentación y pueden incluir: dificultades para la alimentación, vómitos, diarrea y / o deshidratación, temperatura inestable, taquipnea, apnea, bradicardia, mala perfusión, irritabilidad, movimientos anómalos, postura y tono anormales, convulsiones y alteración del nivel de conciencia.

Ciertos errores innatos del metabolismo (incluyendo la galactosemia durante el período del recién nacido) y ciertas acidemias orgánicas pueden estar asociados con un mayor riesgo de sepsis. En general, los recién nacidos con ECM del metabolismo intermediario de tipo intoxicación, los hallazgos de los exámenes físicos suelen ser poco significativos salvo el cuadro tóxico comentado.

Para los errores innatos del metabolismo (IEMs) por "déficit de energía", aunque a menudo están presentes al nacimiento, los síntomas se desarrollan en las primeras 24 horas del nacimiento. Los neonatos con ECM que resultan en defectos en la producción y uso de energía a menudo tienen características dismórficas, malformaciones esqueléticas, compromiso cardiopulmonar, organomegalia e hipotonía generalizada.

Los ECM que con más frecuencia causan descompensación aguda en el neonato incluyen ciertas formas de la tirosinemia, acidemias orgánicas, defectos del ciclo de la urea, defectos de oxidación de ácidos grasos y galactosemia.

LACTANTES Y NIÑOS PEQUEÑOS

Los niños pequeños en general manifiestan episodios recurrentes de vómitos, ataxia, convulsiones, letargo, coma, hepatoencefalopatía fulminante, o una combinación de todos ellos.

Pueden presentar aspectos dismórficos, anomalías esqueléticas y anomalías en el cabello o la piel. Asimismo, tienen dificultades para la alimentación y fallo de medro.

Desde el punto de vista de órganos o sistemas, presenta miocardiopatía dilatada o hipertrofica, hepato-megalía, ictericia y disfunción hepática. Retraso en el desarrollo, ocasionalmente con pérdida de hitos. Ataxia, hipotonía o hipertonia, y alteraciones visuales y auditivas.

NIÑOS MAYORES, ADOLESCENTES Y ADULTOS

Los hallazgos más comunes incluyen retraso mental leve a profundo, autismo, trastornos del aprendizaje,

trastornos del comportamiento, alucinaciones, delirio, agresividad, agitación, ansiedad, ataques de pánico, convulsiones, mareos, ataxia, intolerancia al ejercicio, debilidad muscular y paraparesia.

Algunas manifestaciones pueden ser intermitentes, precipitadas por el estrés de la enfermedad, cambios en la dieta, ejercicio y / o hormonas, o progresivas, con empeoramiento con el tiempo.

Aunque la mayoría de los ECM diagnosticados en este grupo de edad no son inmediatamente peligrosos para la vida, la deficiencia parcial de ornitina transcarbamilasa (OTC), un defecto del ciclo de la urea, puede manifestarse en este momento como una catástrofe metabólica potencialmente mortal. Esto se observa particularmente en mujeres adolescentes con antecedentes de aversión a proteínas, dolor abdominal y dolores de cabeza similares a migrañas.

DATOS FÍSICOS DE ALERTA EN EL PACIENTE CON ENFERMEDAD LISOSOMAL

Guillem Pintos Morell

Hospital Universitario Germans Trias i Pujol, Barcelona

Las enfermedades lisosomales forman un amplio grupo heterogéneo de entidades que pueden presentarse con muy diversas manifestaciones físicas dependiendo de los órganos o sistemas principalmente afectados, de forma temprana o tardía. Los reconocimientos de dichos datos físicos por el Pediatra pueden facilitar el diagnóstico precoz de dichas enfermedades y la instauración del tratamiento indicado en el momento adecuado.

A las enfermedades lisosomales también se las conoce por el nombre enfermedades de depósito liso-

HALLAZGOS CLÍNICOS DE LOS ERRORES INNATOS DEL METABOLISMO

Hallazgos Clínicos	AA	OA	UCD	CD	GSD	FAD	LSD	PD	MD
Descompensación episódica	X	+	++	+	X	+	-	-	X
Rechazo de tomas, vómitos, fallo de medro	X	+	++	+	X	X	+	+	+
Características dismórficas y/o anomalías esqueléticas o malformaciones de órganos	X	X	-	-	X	X	+	X	X
Anomalías de pelo y/lo dermatitis	-	X	X	-	-	-	-	-	-
Cardiomegalia y/o arritmias	-	X	-	-	X	X	+	-	X
Hepatoesplenomegalia y/o esplenomegalia	X	+	+	+	+	+	+	X	X
Retraso del desarrollo +/- regresiones	+	+	+	X	X	X	++	+	+
Letargia o coma	X	++	++	+	X	++	-	-	X
Convulsiones	X	X	+	X	X	X	+	+	X
Hipotonía o hipertonia	+	+	+	+	X	+	X	+	X
Ataxia	-	X	+	X	-	X	X	-	-
Olor anormal	X	+	X	-	-	-	-	-	-

*En estas categorías no todos los trastornos tienen todos los signos. Para los trastornos con descompensaciones episódicas los hallazgos pueden aparecer únicamente durante las descompensaciones. Para las enfermedades progresivas los hallazgos pueden no estar presentes al inicio de la enfermedad.

AA = Aminoacidopatía; OA = Acidemia orgánica; UCD = Defecto del ciclo de la urea; CD = Defectos de carbohidratos; GSD = Glucogenosis; FAD = Defecto de oxidación de ácidos grasos; LSD = Trastorno de depósito lisosomal.

somal (EDL), llevando implícito el concepto de proceso lentamente progresivo y de afectación multisistémica, a diferencia de los procesos del metabolismo intermedio que tienen más tendencia a presentarse con clínica tipo intoxicación, o déficit energético, de forma aguda o subaguda y, habitualmente, sin cambios físicos evidentes. A pesar de ello, hemos de tener presente que algunas de estas enfermedades pueden tener ya un inicio prenatal y ser causa de hidrops fetal.

Dentro de las EDL, los grupos más importantes para el Pediatra están constituidos por las mucopolisacaridosis (MPS), las esfingolipidosis, y las glucogenosis. Las MPS se caracterizan diferencialmente por características faciales peculiares y afectación de estructuras osteoarticulares con repercusión funcional importante, y del crecimiento en general, y con mayor o menor afectación del desarrollo cognitivo. También es muy frecuente la existencia de hernias umbilicales e inguinales. Así, en la MPS tipo I (Hurler), las características físicas son rápidamente reconocibles durante el primer año de vida, además de la afectación neurológica, y este reconocimiento temprano es fundamental para incluir al paciente dentro de un programa de tratamiento con trasplante de precursores hematopoyéticos y tratamiento enzimático sustitutivo. El depósito de glucosaminoglicanos (GAGs) se produce de forma generalizada determinando aumento de volumen de órganos como hígado y bazo, así como alteraciones del calibre y de la consistencia de vías aéreas altas y bajas, determinando cuadros de otitis de repetición, episodios bronquiales e incluso apneas obstructivas. La afectación neurológica y la macrocefalia son habituales en MPS I y II, y un cuadro neurodegenerativo progresivo es el rasgo más característico de la enfermedad de Sanfilippo (MPS III), y la displasia ósea con extrema hiperlaxitud articular es típica de la enfermedad de Morquio, con preservación intelectual. En la mayoría de ellas se produce una afectación valvular cardíaca.

En el grupo de las esfingolipidosis destacan las Gangliosidosis GM1, GM2, Krabbe, Niemann-Pick, y leucodistrofia metacromática con dismorfia facial, afectación ocular, hepatoesplenomegalia, y afectación neurológica. La enfermedad de Niemann-Pick (NP) se subdivide en el tipo A y B (por déficit de esfingomielinasa), y el tipo C que se caracteriza por defecto del tráfico intracelular de lípidos (colesterol). En el tipo A de Niemann-Pick (NPA), además de la afectación visceral (hígado, bazo, pulmón) cursa con una afectación neurológica muy severa, que junto con la alteración pulmonar intersticial progresiva, suelen limitar la vida de estos pacientes a 2-3 años. El tipo NPB, en cambio, suele presentar una afectación visceral más moderada y tardía permitiendo sobrevivencias en adultos. El tipo NPC (NPC1/2) tiene un origen genético completamente distinto, a pesar de llamarse por el mismo nombre, y se caracteriza por la aparición de hipotonía, ataxia, distonía, y parálisis de la mirada vertical, además de la

afectación hepática y deterioro cognitivo-conductual, con frecuentes alteraciones psiquiátricas. Las entidades con mayor frecuencia y con tratamientos eficaces son la enfermedad de Gaucher y Fabry. La enfermedad de Gaucher por déficit de glucocerebrosidasa tiene 3 formas clínicas: el tipo 1 con afectación visceral y esquelética, el tipo 2 o neuronopático, y el tipo 3 o intermedio, con afectación neurológica moderada. Desde el punto de vista de las características físicas, las diversas formas de la enfermedad de Gaucher tienen en común la hepatoesplenomegalia con la consecuente anemia y trombocitopenia, y alteraciones óseas con erosiones, quistes, fracturas y dolores óseos. La enfermedad de Fabry se manifiesta como una enfermedad diferente de la mayoría del resto de las enfermedades lisosomales con manifestaciones oculares, cutáneas, neurológicas, cardíacas y renales, principalmente. Las manifestaciones más importantes de la enfermedad de Fabry de las que depende principalmente la morbilidad y mortalidad son la miocardiopatía hipertrófica, las arritmias, la insuficiencia renal progresiva y los accidentes cardiovasculares. Sin embargo, el reconocimiento de otras manifestaciones como la afectación típica corneal, los angioqueratomas, la hiposudoración con intolerancia al calor, y la típica neuropatía periférica con crisis de dolor, acroparestesias e intolerancia al ejercicio, pueden contribuir de manera definitiva a una identificación temprana de la enfermedad.

La lipofuscinosis neuronal ceroida infantil está causada por mutaciones en el gen CLN1 (PPT1) que codifica para la enzima lisosomal palmitoil proteína tioesterasa 1, y por tanto se enmarca dentro del grupo de enfermedades lisosomales, la cual cursa con deterioro de la capacidad mental con convulsiones, espasticidad y pérdida de la visión.

Dentro del concepto de enfermedad de depósito lisosomal destaca la glucogenosis tipo 2 o enfermedad de Pompe, cuya forma infantil se caracteriza por hipotonía, macroglosia, hepatomegalia y miocardiopatía. Así mismo, se evidencia importante frecuencia de la forma tardía miopática, que puede acompañarse de escoliosis e insuficiencia respiratoria.

Un grupo de enfermedades lisosomales de incidencia muy baja vienen constituidas por las glucoproteinososis como fucosidosis y manosidosis con manifestaciones muy parecidas a las mucopolisacaridosis con alteraciones esqueléticas, dismorfia facial, hepatoesplenomegalia, y anomalías oculares.

Finalmente, comentar un tipo diferente de enfermedad lisosomal, la cistinosis infantil nefropática, debida a un defecto del transporte de cistina translisosomal, que se caracteriza principalmente por una afectación renal precoz durante los primeros meses de vida, en forma de tubulopatía proximal compleja, con poliuria, polidipsia, raquitismo hipofosfatémico, glucosuria, hiperaminoaciduria, acidosis tubular renal, y con evolución progresiva a una insuficiencia renal terminal.

Una serie de manifestaciones extrarenales suelen acompañar típicamente el curso progresivo de la cistinosis, principalmente un retraso muy importante del crecimiento, queratopatía por depósito de cristales de cistina, afectación tiroidea, hepática, pancreática, miopatía, y aparición a largo plazo de atrofia cerebral, hipertensión intracraneal, y pérdida de la agudeza visual.

FENOTIPO DEL PACIENTE CON ENFERMEDAD MITOCONDRIAL. DATOS FÍSICOS DE ALERTA

Mireia del Toro Riera

Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona