

Mesa Redonda

Signos de alarma en Pediatría

Signos de alarma en las enfermedades metabólicas hereditarias

D. GONZÁLEZ-LAMUÑO

Profesor Titular-Médico Adjunto. Servicio de Pediatría. Universidad de Cantabria-Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander

RESUMEN

La mayoría de las enfermedades metabólicas se debe a una deficiencia enzimática en alguna de las numerosas vías metabólicas derivadas de los carbohidratos, las proteínas o los ácidos grasos, o del tráfico intracelular. Se manifiestan en cualquier momento de la vida, sobre todo en el periodo neonatal, pero también pueden hacerlo en la infancia o edad adulta. Aunque todavía no se diagnostican de forma suficiente, en los últimos años el campo de los errores innatos del metabolismo (EIM) ha evolucionado desde lo que constituía un grupo limitado de enfermedades raras (ER), poco frecuentes, desconocidas y a menudo fatales, hacia una serie de enfermedades graves pero tratables. Dadas la diversidad y la baja frecuencia de cada uno de los EIM, su seguimiento se realiza habitualmente en centros de referencia, pero en todos los demás escalones asistenciales deben poder iniciarse investigaciones y/o tratamientos antes de referir al paciente. Los responsables de la atención de pacientes afectados de un EIM deben conocer las características básicas de cada enfermedad, los alimentos permitidos y prohibidos, las posibles complicaciones y cómo actuar ante descompensaciones agudas a las que idealmente debieran anticiparse.

Palabras clave: Errores Innatos del Metabolismo. Urgencia Metabólica. Intoxicación. Descompensación metabólica. Cribado neonatal.

ABSTRACT

Most metabolic diseases are due to an enzymatic deficiency in one of the numerous metabolic pathways derived from carbohydrates, proteins or fatty acids, or from intracellular trafficking. They manifest at any time in life, especially in the neonatal period, but they can also do so in childhood or adulthood. Although not yet sufficiently diagnosed, in recent years the field of inborn errors of metabolism (EIM) has evolved from what constituted a limited group of rare, unknown and often fatal diseases to a series of serious but treatable diseases. Given the diversity and low frequency of each of the EIM, their follow-up is usually done in reference centers, but in all other levels of care should be able to initiate research and / or treatments before referring the patient. Those responsible for the care of patients affected by an EIM must know the basic characteristics of each disease, the permitted and forbidden food, the possible complications and how to act in the face of acute decompensation to which they should ideally anticipate.

Key words: Inborn Errors of Metabolism; Metabolic urgency; Intoxication; Metabolic decompensation; Neonatal screening.

Correspondencia: Domingo González-Lamuño. Servicio de Pediatría. Universidad de Cantabria-Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander. Avenida Cardenal Herrera Oria s/n. 39011, Santander
Correo electrónico: gonzaleld@unican.es

© 2017 Sociedad de Pediatría de Asturias, Cantabria, Castilla y León
Éste es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la licencia Reconocimiento-No Comercial de Creative Commons (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/2.5/es/>), la cual permite su uso, distribución y reproducción por cualquier medio para fines no comerciales, siempre que se cite el trabajo original.

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades metabólicas se deben a alguna deficiencia enzimática en una de las numerosas vías metabólicas, derivadas de los carbohidratos, las proteínas o los ácidos grasos, de las diferentes organelas celulares, del metabolismo energético mitocondrial o del tráfico intracelular. Estas vías metabólicas permiten la transformación bioquímica de una sustancia en otra y, por tanto, la degradación y la síntesis de moléculas necesarias para el organismo. La falta de una de las enzimas implicadas en estas vías metabólicas supone la ausencia de una sustancia situada más adelante en la vía bioquímica bloqueada y/o la acumulación de una sustancia situada antes de la deficiencia enzimática. Por tanto, la deficiencia enzimática origina un trastorno celular por carencia de un compuesto o por toxicidad de compuestos acumulados.

El número de estas enfermedades es muy elevado (se han descrito casi 800 deficiencias enzimáticas que afectan al metabolismo intermediario o al metabolismo de los orgánulos y al tráfico intracelular), lo que hace que la frecuencia acumulada sea considerable, del orden de 1/1.500 nacimientos, su frecuencia individual es inferior a 1/50.000 nacimientos en la mayoría de los casos. Se manifiestan en cualquier momento de la vida, pero lo más frecuente es que lo hagan en el período neonatal, aunque también pueden hacerlo en la infancia o en la edad adulta, cuando la deficiencia es parcial. Cualquier órgano puede resultar afectado, ya que toda célula tiene su propio metabolismo, pero los cuadros clínicos más significativos, especialmente en el período neonatal, afectan sobre todo al sistema nervioso central, a la función hepática y a la función cardíaca. Las enfermedades de presentación precoz y susceptibles de recibir tratamiento son el coma neonatal progresivo de las enfermedades por intoxicación, la insuficiencia multisistémica, las miocardiopatías y/o los trastornos del ritmo y las hipoglucemias asociadas a los defectos del uso de los lípidos. Los otros cuadros clínicos clásicos de las enfermedades metabólicas de presentación neonatal son la acidosis metabólica grave, la encefalopatía y, en términos generales, cualquier afectación de un órgano, aislada o múltiple (asociación inexplicable de síntomas) y, con menos frecuencia, las convulsiones.

La mayoría de los EIM se diagnostica con investigaciones metabólicas básicas: lactato, amonio, aminoácidos y perfil de acilcarnitinas plasmáticos y los ácidos orgánicos urinarios. El diagnóstico prenatal y la generalización de la espectrometría de masas en tándem en los programas autonómicos de cribado neonatal permiten el diagnóstico pre sintomático de muchos EIM. En la actualidad además de la fenilketonuria,

en todos los programas nacionales se incluyen la aciduria glutárica tipo I y los defectos de beta oxidación de ácidos grasos de cadena media y larga. En muchas comunidades el cribado ampliado alcanza hasta 25 trastornos diferentes (principalmente acidemias orgánicas y aminoacidopatías). Su carácter hereditario hace que tengan repercusión familiar, aunque no haya antecedentes que lo indiquen, salvo la consanguineidad, ya que la mayoría de estas enfermedades tiene un carácter autosómico recesivo⁽¹⁾.

Como otras ER, los EIM se caracterizan por su heterogeneidad y su dificultad diagnóstica, pues precisan de estudios complejos, de difícil acceso y habitualmente caros. Están infradiagnosticados, sobre todo en adultos, en quienes las deficiencias enzimáticas parciales pueden dar lugar a cuadros clínicos muy variados, habitualmente con manifestaciones digestivas, episodios psiquiátricos o retraso mental.

Para muchos EIM existen tratamientos eficaces, en ocasiones basados en estrictas medidas dietéticas, cuya eficacia depende del momento en que se inician⁽²⁾. Su diagnóstico preciso permite emitir un consejo genético y un diagnóstico prenatal. En caso de muerte inexplicada, puede ser importante recoger muestras biológicas para la realización de una "autopsia metabólica" en busca de un EIM.

Resulta pues necesario que el pediatra posea los conocimientos y las habilidades necesarios que le permitan colaborar en el tratamiento de los pacientes con un EIM, así como detectar o prevenir las situaciones de riesgo de descompensación, con el objetivo de lograr que el enfermo pueda integrarse y desarrollarse en su medio familiar, escolar o laboral.

Los EIM, sobre todo los de transmisión autosómica recesiva, pero también los de carácter autosómico dominante, lo ligados al cromosoma X e incluso los de transmisión mitocondrial, pueden clasificarse en tres grupos según su mecanismo patogénico: enfermedades por intoxicación de proteínas o carbohidratos, deficiencias energéticas y anomalías de la síntesis o del catabolismo de moléculas complejas, enfermedades peroxisómicas, anomalías congénitas de la glicosilación de las proteínas (CDG, *congenital disorders of glycosylation*), las deficiencias hereditarias de la síntesis endógena de colesterol, etc. El conocimiento de esta clasificación esquemática ayuda al diagnóstico cuando se sospecha una enfermedad metabólica.

PRESENTACIÓN CLÍNICA

Todas las enfermedades metabólicas tratables por intoxicación tienen en común diversos signos clínicos, entre ellos

TABLA I. PUNTOS CLAVE.

-
- Debe evitarse la falta de diagnóstico de los EIM potencialmente tratables. Su diagnóstico es difícil y constituye un reto importante para cualquier nivel asistencial
 - Se descartarán las situaciones clínicas que con más frecuencia puedan ocasionar la anomalía detectada (clínica o bioquímica) y pensar en la posibilidad de un EIM cuando la evolución no sea la esperada
 - En las situaciones de emergencia, hay que investigar los EIM tratables, procediendo a congelar muestras de orina y plasma para potenciales estudios ulteriores. Disponer de muestras obtenidas durante un episodio de descompensación puede resultar vital para identificar un EIM
 - Todo pediatra hospitalario y de atención primaria debe conocer las características básicas de los pacientes afectos de un EIM y sus posibles complicaciones.
 - Cualquiera que sea la enfermedad de la que se trate, la nutrición y el aporte de energía tienen un papel relevante en el manejo de los EIM
-

un intervalo libre entre el nacimiento y la aparición de los síntomas de intoxicación aguda. El intervalo libre observado antes de la aparición de los primeros síntomas depende del tiempo necesario para la acumulación de las sustancias tóxicas, ya que la placenta ha actuado como depurador durante el embarazo. Por tanto, estas enfermedades por intoxicación no producen manifestaciones prenatales. El parto es normal tras un embarazo a término y sin peculiaridades, con un recién nacido eutrófico y una exploración del primer día que el pediatra registra como normal. Los órganos más afectados por la intoxicación son el sistema nervioso central en las deficiencias que afectan a la vía de los aminoácidos, y que pueden provocar secuelas neurológicas graves debidas al coma neonatal con el que se manifiestan la mayoría de estas deficiencias, y el hígado en las enfermedades por deficiencias que afectan a los azúcares y en la tirosinemia de tipo I.

Las enfermedades por déficit energético se manifiestan por insuficiencia multiorgánica, acidosis metabólica grave sin intervalo libre o súbita, miocardiopatía asociada o no a un trastorno del ritmo cardíaco, hipoglucemia intensa e insuficiencia hepatocelular sin intervalo libre o grave y rápidamente progresiva. Las enfermedades energéticas corresponden a errores innatos del metabolismo intermediario que implican una deficiencia de la producción o del uso de la energía. Son las glucogenosis hepáticas y las deficiencias de la neoglucogénesis de expresión hepática, las acidosis lácticas congénitas por deficiencia de piruvato carboxilasa (PC), piruvato deshidrogenasa (PDH), enzimas de la cadena respiratoria mitocondrial o enzimas del ciclo de Krebs y,

por último, deficiencias de la oxidación mitocondrial de los ácidos grasos con defectos de la cadena respiratoria mitocondrial. Las anomalías de la oxidación de los ácidos grasos, constituyen urgencias neonatales significativas, tratables y que requieren una actuación terapéutica inmediata. Las deficiencias de la piruvato carboxilasa, la piruvato deshidrogenasa, las deficiencias del ciclo de Krebs y de la cadena respiratoria, por desgracia, no tienen tratamiento salvo en el caso de las deficiencias de quinonas. Sin embargo, en las deficiencias de piruvato carboxilasa y piruvato deshidrogenasa se recomienda una actitud terapéutica.

Las enfermedades metabólicas por anomalías de la síntesis y del catabolismo de moléculas complejas comprenden el grupo de las enfermedades lisosómicas y peroxisómicas, los síndromes de hipoglicosilación de las proteínas y las deficiencias hereditarias de la síntesis endógena de colesterol tales como el síndrome de Smith-Lemli-Opitz y la deficiencia de mevalonato cinasa. Al grupo pueden sumarse las deficiencias del metabolismo de los neurotransmisores y otros defectos que, en la actualidad, se sabe intervienen en encefalopatías, como los de creatina, leucotrienos, serina y de la vía de las pentosas fosfato, etc. De forma esquemática, los trastornos de los orgánulos intracelulares provocan alteraciones neurológicas, alteraciones hepáticas y, según los casos, una hipercogencia renal, hepatoesplenomegalia y anomalías esqueléticas. Algunos defectos lisosomales diagnosticados en los dos primeros años de vida pueden beneficiarse de un trasplante de médula ósea para frenar la progresión de la enfermedad. En la actualidad se dispone de tratamiento enzimático de sustitución para alguno de estos trastornos, siendo por tanto fundamental el diagnóstico temprano.

CUÁNDO SOSPECHAR UNA ENFERMEDAD METABÓLICA

Historia familiar

Una cuidadosa historia familiar puede revelar claves que orienten hacia el diagnóstico de un EIM. La mayoría se hereda con carácter recesivo, lo que obliga a sospecharlos si los padres son consanguíneos o tienen antecedentes de confinamiento étnico o geográfico. Muy a menudo las investigaciones especializadas comienzan cuando aparece un segundo individuo afecto en una misma familia. Otros miembros de la familia pudieran haber sido diagnosticados de un proceso similar al del caso índice o haber fallecido por una enfermedad inexplicada o calificada como "sepsis clínica", "encefalopatía" o "síndrome de muerte súbita del

lactante". Este último diagnóstico es habitual en los trastornos de desintoxicación del amonio, acidurias orgánicas o trastornos de la oxidación de los ácidos grasos.

En ocasiones, las historias clínicas de familiares previamente afectados pero sin diagnóstico, son incoherentes y los informes clínicos, poco informativos. Dependiendo de los diagnósticos de presunción que se establecieron en su momento, algunas claves diagnósticas pudieran haberse perdido, en cuyo caso son los padres la fuente de información más fiable. Debe considerarse también que la expresión clínica de un mismo EIM puede variar incluso dentro de una misma familia y sea difícil establecer una asociación clínica.

Como consecuencia del éxito terapéutico de muchos EIM, más mujeres relativamente sanas llegan a la edad reproductiva y sus fetos pudieran estar amenazados por acumulaciones tóxicas. Así, la fenilcetonuria (PKU) presumiblemente va a convertirse en un problema de salud que afecte a la atención de la mujer en edad fértil con PKU.

Algunas pueden incluso no reconocer su condición de PKU si tienen formas moderadas o abandonaron el seguimiento en la infancia tardía. Sin embargo, sí recordarán que llevaron en su día una dieta especial, echo que debiera ser investigado siempre por su médico de Atención Primaria.

Examen físico

Todo paciente en el que se sospeche un EIM requiere un cuidadoso examen físico y sensorial, así como una evaluación clínica y analítica de la función de órganos específicos.

La identificación precoz de determinados signos pudiera ser determinante para obtener el diagnóstico de un EIM con opciones terapéuticas. La afección de múltiples órganos o sistemas en un mismo individuo orientaría hacia un posible EIM de organelas (mitocondrias o peroxisomas) o un trastorno congénito de glicosilación (CDG). Las anomalías estructurales o malformaciones pueden deberse a alteraciones tanto mitocondriales como del metabolismo de moléculas complejas.

Sin embargo, otras alteraciones del metabolismo intermedio no suelen causar malformaciones evidentes. La organomegalia generalizada a menudo indica una enfermedad de depósito lisosomal, mientras que la hepatomegalia aislada ocurre en gran variedad de enzimopatías. El color de la orina y el olor corporal pueden ser la clave para iniciar un estudio metabólico⁽³⁾; olores inhabituales pueden indicar un diagnóstico o al menos deben promover la realización de un estudio metabólico específico (estudio de ácidos orgánicos en orina). Señalar sin embargo, que la ausencia de olores característicos no descarta el diagnóstico

de un potencial EIM. El olor más habitual es el dulzón, propio de las cetoacidosis de las acidemias orgánicas; otros olores característicos serían el de la orina a jarabe de arce o a pies mojados en el caso de la acidemia isovalérica. El olor a fenilacético u orina de ratón es característico en la fenilcetonuria no tratada; la trimetilaminuria tiene un desagradable olor a pescado.

Exámenes de laboratorio

Determinaciones de laboratorio habituales pueden ofrecer resultados que pudieran indicar ciertos EIM, particularmente en los pacientes con alteraciones del nivel de conciencia, cuadros tóxicos o con síntomas poco habituales o inexplicables. Ante la sospecha de un EIM en fase de descompensación, además de los estudios básicos de equilibrio ácido-base e hidroelectrolítico, lactato, amoniemia, glucemia, cetonemia, y perfil hepático, deben congelarse muestras de orina y suero para potenciales estudios posteriores. Disponer de muestras biológicas obtenidas durante un episodio de descompensación puede resultar vital a la hora de identificar un EIM⁽³⁾.

Síntomas

Debe considerarse un EIM en paralelo a otros trastornos más habituales, como la sepsis o encefalopatía hipoxico-isquémica en recién nacidos, y en sospecha de intoxicación, encefalitis o tumor cerebral en pacientes mayores⁽⁴⁾. Debe mantenerse una alerta especial ante síntomas que persisten o permanecen inexplicados tras un tratamiento inicial habitual. Basándose en el tipo de síntomas y de los desencadenantes, hay EIM con comportamiento crónico o agudo. A su vez pueden ser intermitentes o progresivos y recordarán un cuadro clínico de intoxicación o de déficit energético.

En otras ocasiones, la "pista de la sospecha" se establece por la identificación de un factor desencadenante (introducción de un alimento, administración de un fármaco fiebre o proceso intercurrente). Determinados síntomas como neuropatías periféricas, retinitis pigmentosa o cardiomiopatía, o síndromes inespecíficos como Reye, Leigh o de muerte súbita del lactante, pueden deberse a un EIM.

Los EIM pueden presentarse a cualquier edad, desde la vida fetal hasta edades maduras. Las enfermedades metabólicas de aparición neonatal suelen tener elementos comunes como un intervalo libre de síntomas y lo inesperado de su presentación, esto es, empeoramiento progresivo de un recién nacido sin riesgo aparente. Las llamadas formas "agudas intermitentes", como los trastornos de la betaoxidación de ácidos grasos, son de especial interés, puesto que de su presunción diagnóstica puede depender la vida del enfer-

mo. El paciente puede estar asintomático entre crisis y sin embargo fallecer en un episodio agudo. La detección de una hipoglucemia sin cetosis desencadenada por el ayuno o una enfermedad intercurrente orientaría a este diagnóstico. En las enfermedades de comienzo más tardío el papel del médico de atención primaria también puede ser fundamental, ya que el momento del diagnóstico puede marcar el pronóstico definitivo de la enfermedad⁽⁵⁾.

PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO DE LAS SITUACIONES DE RIESGO

Para el cuidado de pacientes con EIM se requiere conocer la historia natural de la enfermedad y cierta comprensión de sus bases moleculares y fisiopatológicas. Al ser condiciones crónicas que afectan a varios órganos y a menudo son progresivas, es preciso además una buena sintonía con los pacientes y sus familias. El médico enfrentado al cuidado de pacientes afectados de EIM debe conocer la existencia de algunas situaciones que, habituales en la vida diaria, representan un riesgo específico para muchos pacientes. Se trata del embarazo, el periodo neonatal, las situaciones de catabolismo metabólico y la situación de portador para familiares de los niños afectados.

Durante el embarazo puede ocurrir que un desequilibrio bioquímico inocuo para la madre (p. ej., hiperfenilalaninemia) pueda dar lugar a graves defectos en el feto. Por otro lado, fetos afectados de algunas enfermedades, como ciertos defectos de la betaoxidación de las grasas, pueden ser capaces de trasladar al torrente circulatorio de la madre metabolitos que resultan tóxicos y derivar en una eclampsia o un síndrome HELLP (hemólisis, elevación de enzimas hepáticas y descenso de las plaquetas).

Situaciones frecuentes en la infancia (enfermedades intercurrentes, trastorno de la ingesta, traumatismos, cirugía, etc.) en las que se produce una disminución en el aporte calórico-energético o un aumento de los requerimientos, deben ser prevenidas cuidadosamente y, en el caso de que no puedan evitarse, ser tratadas precozmente en el domicilio del paciente y hospitalariamente si la respuesta no es adecuada. El objetivo es en todos los casos, evitar la descompensación metabólica que se produce por falta de síntesis proteica, por movilización de los depósitos de glucógeno y consumo de glucosa, aumento de la lipólisis y la proteinólisis, y llegada al torrente circulatorio de un exceso de metabolitos no deseados. Asimismo, debe considerarse que muchos familiares de pacientes con un ECM son portadores heterocigotos de una mutación patógena,

y aunque en la mayoría de las ocasiones esto no supone ningún trastorno, en otras hay riesgo de que aparezcan síntomas clínicos que requieran medidas de prevención y tratamiento⁽⁶⁾.

TRATAMIENTOS DE EMERGENCIA

Tan pronto como se sospeche el diagnóstico de un EIM debe establecerse un plan de emergencia. Cualquier síntoma agudo puede ser el signo de presentación de un EIM, como los episodios recurrentes de deshidratación no explicada, dolores abdominales y musculares, miolisis o neuropatías periféricas.

De modo general, las actuaciones ante el riesgo de descompensación obligan al aumento de la ingesta calórica en un 25-30% sobre el aporte que venía recibiendo el paciente, aporte de líquidos suficientes para evitar la deshidratación y disminución de la ingesta proteínica en los sometidos a dieta de restricción de proteínas. Estas medidas deben ser siempre temporales y deben ser cuidadosamente evaluadas en cada paciente y situación; además pueden requerir de investigaciones bioquímicas urgentes⁽⁷⁾.

Cada paciente con un trastorno metabólico debería disponer de un protocolo de actuación ante situaciones de descompensación o de riesgo asociado a problemas intercurrentes⁽⁸⁾.

BIBLIOGRAFÍA

1. Saudubray JM, Desguerre I, Sedel F, Charpentier C. A clinical approach to inherited metabolic disease. En: Fernandes J, Saudubray JM, Van den Berghe G, Walter JM, editores. *Inborn metabolic diseases. Diagnosis and treatment*. 4ª ed. Wurzburg: Springer; 2006. p. 3-48.
2. Ruiz M, Sánchez-Valverde F, Dalmau J. Tratamiento nutricional de los errores innatos del metabolismo. Madrid: Ergon; 2004.
3. Sanjurjo P, Aldámiz-Echevarría L, Ojembarrena E, Aquino L. Enfermedades congénitas del metabolismo: generalidades, grupos clínicos y algoritmos diagnósticos. En: Sanjurjo P, Baldellou A, editores. *Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias*. 2ª ed. Madrid: Ergon; 2006. p. 63-98.
4. Sanjurjo P, Baldellou A, Aldámiz-Echevarría L. Introducción. Algoritmos Neonatales. En: Sanjurjo P, Baldellou A, Aldámiz-Echevarría L, editores. *Enfermedades congénitas del metabolismo: bases diagnósticas para el pediatra*. Madrid: Ergon; 2003. p. 7-25.
5. Sanjurjo P, Baldellou A, Aldámiz-Echevarría L. Algoritmos neurológicos. En: Sanjurjo P, Baldellou A, Aldámiz-Echevarría L, editores. *Enfermedades congénitas del metabolismo: bases diagnósticas para el pediatra*. Madrid: Ergon; 2003. p. 26-48.

- rría L, editores. Enfermedades congénitas del metabolismo: bases diagnósticas para el pediatra. Madrid: Ergon; 2003. p. 39-54.
6. Ruiz M, Santana C, Trujillo R, Sánchez-Valverde F, Dalmau J. Aproximación al tratamiento nutricional de los errores innatos del metabolismo (I). *Acta Pediatr Esp.* 2001; 59: 424-35.
 7. Baldellou A. Presente y futuro en el tratamiento de los errores congénitos del metabolismo. *Pediatr Integral.* 2002; 6: 721-31.
 8. Aldámiz-Echevarría Azuara L, Couce Pico ML, González-Lamuño Leguina D, García Jiménez MC, ed. Enfermedades raras metabólicas. Procedimientos de urgencias y de sustituciones de riesgo. Ergon; 2017.