

## Mesa Redonda sobre enfermedades raras

### Sospecha clínica y estudios diagnósticos iniciales en enfermedades metabólicas hereditarias

B. MARTÍN LÓPEZ-PARDO<sup>1,2,3</sup>, P. SÁNCHEZ PINTOS<sup>1,2,3,4,5</sup>, M.L. COUCE PICO<sup>1,2,3,4,5</sup>

<sup>1</sup>Unidad de Diagnóstico y Tratamiento de Enfermedades Metabólicas Congénitas. Servicio de Neonatología. Hospital Clínico Universitario de Santiago. C.S.U.R. de Enfermedades Metabólicas Congénitas. <sup>2</sup>Instituto de Investigación Sanitaria de Santiago de Compostela (IDIS). <sup>3</sup>European Reference Network for Hereditary Metabolic Disorders (MetabERN). <sup>4</sup>Centro de Investigación Biomédica en Red Enfermedades Raras (CIBERER). Instituto Salud Carlos III. <sup>5</sup>Facultad de Medicina. Universidad de Santiago de Compostela.

#### RESUMEN

Las enfermedades metabólicas hereditarias (EMH) constituyen un grupo diverso y complejo de trastornos genéticos que, aunque individualmente son poco frecuentes, en su conjunto representan una importante causa de morbilidad y mortalidad. Se lleva a cabo una revisión exhaustiva de la literatura con el objetivo de proporcionar información que oriente la sospecha clínica y el enfoque en los estudios diagnósticos iniciales, cuya clave reside en una anamnesis completa que abarque los antecedentes familiares y obstétricos, junto con una consideración cuidadosa de las manifestaciones clínicas del paciente.

Es crucial tener en cuenta la naturaleza multisistémica de estas enfermedades que pueden manifestarse desde el periodo neonatal, generalmente como intoxicaciones agudas, hasta una presentación más insidiosa en adultos jóvenes. Si la evaluación clínica sugiere la posibilidad de una EMH, es fundamental llevar a cabo medidas de apoyo general y realizar investigaciones de laboratorio de manera simultánea. En neonatos, donde la presentación de una EMH puede representar una emergencia médica que requiere una respuesta inmediata, esta acción es especialmente crítica.

El diagnóstico de las EMH representa un desafío debido a su variabilidad clínica y sintomatología heterogénea. Sin embargo, la identificación temprana de estas enfermedades es fundamental para iniciar un tratamiento oportuno y mejorar el pronóstico de los pacientes.

**Palabras clave:** Cribado neonatal; Enfermedades genéticas; Enfermedades metabólicas hereditarias; Metabolismo de aminoácidos; Metabolismo de carbohidratos.

#### CLINICAL SUSPICION AND INITIAL DIAGNOSTIC STUDIES IN INHERITED METABOLIC DISEASES

##### ABSTRACT

Inherited metabolic diseases (IMDs) constitute a diverse and complex group of genetic disorders that, although individually rare, collectively represent a significant cause of morbidity and mortality. A comprehensive literature review is carried out with the aim of providing information to guide clinical suspicion and the approach to initial diagnostic studies, the key of which lies in a complete medical history encompassing family and obstetric backgrounds, along with careful consideration of the patient's clinical manifestations.

It is crucial to consider the multisystemic nature of these diseases, which can manifest from the neonatal period, usually as acute intoxications, to a more insidious presentation in young adults. If clinical evaluation suggests the possibility of an IMD, it is essential to implement general supportive measures and simultaneously perform laboratory investigations. In neonates, where the presentation of an IMD can represent a medical emergency requiring an immediate response, this action is especially critical.

Correspondencia: [beatriz.martin.lopezparado@sergas.es](mailto:beatriz.martin.lopezparado@sergas.es) (B. Martín López-Pardo)

© 2024 Sociedad de Pediatría de Asturias, Cantabria, Castilla y León

Este es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la licencia Reconocimiento-No Comercial de Creative Commons (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/deed.es>), la cual permite su uso, distribución y reproducción por cualquier medio para fines no comerciales, siempre que se cite el trabajo original.

The diagnosis of IMDs poses a challenge due to their clinical variability and heterogeneous symptomatology. However, early identification of these diseases is crucial for initiating timely treatment and improving patient prognosis.

**Keywords:** Amino acid metabolism; Carbohydrate metabolism; Inherited metabolic diseases; Genetic diseases; Newborn screening.

## INTRODUCCIÓN

Las enfermedades metabólicas hereditarias (EMH) son cualquier condición en la que el deterioro de una vía bioquímica es intrínseco a la fisiopatología de la enfermedad. En ellas se incluyen trastornos causados por defectos enzimáticos primarios y aquellos asociados con deficiencias de cofactores, transportadores, chaperonas o factores de transcripción en las vías metabólicas, así como aquellos ligados a superactividad de los transportadores.

Individualmente son enfermedades raras, sin embargo, a nivel colectivo son numerosas. Hasta la fecha se han descrito aproximadamente 1.450 trastornos, estimándose su prevalencia en 1 de cada 800 recién nacidos, aunque muchos permanecen sin diagnóstico o están erróneamente diagnosticados<sup>(1)</sup>. Son enfermedades monogénicas, heredadas en su gran mayoría de forma autosómica recesiva (HAR), aunque también se han descrito con herencia ligada al cromosoma X, otras de herencia materna debido a alteraciones en el ADN mitocondrial y otras de forma autosómica dominante<sup>(2)</sup>.

En las EMH se produce una acumulación de sustratos no metabolizados como resultado del defecto enzimático, que conlleva una disminución del producto de la reacción. Además, este sustrato se metabolizará por vías alternativas diferentes dando lugar a la formación de otras sustancias alternativas. Cualquiera de los siguientes tres mecanismos: déficit o falta de producto (que puede ser esencial), junto con el exceso de sustrato y la formación de metabolitos alternativos (que pueden ser tóxicos), son responsables de los síntomas y signos de estas enfermedades<sup>(3)</sup>, que condicionan la aparición de un amplio abanico de trastornos, desde manifestaciones leves hasta cuadros letales.

El 80% se presentan durante la infancia, por lo que el pediatra debe estar alerta y tener los conocimientos adecuados para diagnosticar al paciente de forma precoz. El diagnóstico de los EMH debe adherirse a unos principios fundamentales y concretos, que se exponen en la [tabla I](#)<sup>(4)</sup>.

### TABLA I. Principios fundamentales para el diagnóstico de las EMH.

En el contexto clínico apropiado, se debe considerar una EMH en paralelo con otras condiciones más comunes.

Se debe tener en cuenta que los síntomas persistentes y sin explicación después del tratamiento inicial y las pruebas habituales para trastornos más comunes pueden deberse a una EMH.

Es importante no confundir un síntoma o un síndrome con la etiología, pues la causa subyacente puede ser una EMH aún por definir.

Se debe recordar que una EMH puede presentarse en cualquier etapa de la vida, desde la concepción hasta la vejez.

Si se busca una conexión familiar con una EMH se debe recordar que, aunque la mayoría de los errores metabólicos son hereditarios, a menudo se transmiten como trastornos recesivos, lo que hace que la mayoría de los casos individuales parezcan ser esporádicos.

Se debe considerar y tratar de diagnosticar primero los EMH que sean susceptibles de tratamiento, principalmente aquellos que causan intoxicación.

En situaciones de emergencia, se debe proporcionar primero atención al individuo afectado (tratamiento de emergencia) y luego a la familia (asesoramiento genético).

*Adaptado de: Saudubray JM, García Cazorla MA. Inborn metabolic diseases. 7<sup>th</sup> ed. Berlin: Springer; 2022.*

## NUEVA CLASIFICACIÓN DE LAS EMH

Recientemente, se ha actualizado la clasificación de las EMH, combinando elementos de la perspectiva clínica y fisiopatológica, basada en tres grandes grupos<sup>(5)</sup>: 1) grupo de moléculas pequeñas, con dos subcategorías en función de si cursan con intoxicación aguda o progresiva, o bien deficiencia; 2) grupo de moléculas complejas, con tres subcategorías en función de si cursan con acumulación, deficiencia o con trastornos de tráfico y procesamiento celular<sup>(6)</sup>; y por último 3) alteraciones en el metabolismo energético, divididos en transportadores de moléculas energéticas, defectos citoplasmáticos y mitocondriales ([tabla II](#)). Debe tenerse en cuenta que una misma EMH puede pertenecer a varios de estos subgrupos, puesto que los mecanismos de las enfermedades son complejos y múltiples.

## APROXIMACIÓN AL DIAGNÓSTICO DE UNA EMH

Para realizar una correcta aproximación a este tipo de enfermedades tendremos que tener en cuenta los siguientes aspectos:

TABLA II. Clasificación de las EMH.		
<b>Defectos de moléculas pequeñas</b>	Acumulación "intoxicación"	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Aminoácidos (MSUD, PKU).</li> <li>– Defectos ciclo de la urea</li> <li>– Acidurias orgánicas</li> <li>– Intoxicaciones por carbohidratos (fructosa, galactosa)</li> <li>– Acumulación de metales</li> <li>– Porfirias</li> <li>– Algunos defectos de purinas, pirimidinas</li> </ul>
	Déficit	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Déficit de transportadores: SLC7A5 (BCAA), MFS2A (DHA)</li> <li>– Síntesis o transporte AA: BCKDK (AA ramificados), déficits de serina, glutamina, asparagina</li> <li>– Déficits de metales (Zn, Mn, Cu)</li> <li>– Defectos de síntesis y transporte neurotransmisores</li> <li>– Algunos defectos de vitaminas, purinas y pirimidinas</li> </ul>
<b>Defectos de moléculas complejas</b>	Acumulación	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Esfingolipidosis</li> <li>– Mucopolisacaridosis</li> </ul>
	Déficit	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Glucogenosis</li> <li>– Defectos síntesis y remodelación PL y GSL</li> <li>– Enfermedades peroxisomales</li> <li>– Defectos síntesis colesterol y ácidos biliares</li> <li>– Defectos síntesis de GAGs</li> <li>– Trastorno de los ácidos nucleicos</li> </ul>
	Trastorno del tráfico y procesamiento celular	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Defectos glicosilación</li> <li>– Defectos de vesiculación intracelular, tráfico, procesamiento de moléculas complejas y los procesos de control de calidad.</li> <li>– Trastornos del ciclo vesicular sináptico</li> <li>– Deficiencias aminoacil-ARNt sintetasas</li> </ul>
<b>Trastornos relacionados con el metabolismo energético</b>		<ul style="list-style-type: none"> <li>– Transportadores de membrana de moléculas energéticas</li> <li>– Defectos de energía citoplasmática</li> <li>– Defectos mitocondriales</li> </ul>

AA: aminoácidos; Cu: Cobre; GAGs: glicosaminoglicanos; GSL: glicosfingolípidos; Mn: Manganeso; MSUD: enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce; PKU: fenilcetonuria; PL: fosfolípidos; Zn: Zinc.

Adaptado de: Saudubray JM, García Cazorla MA. *Inborn metabolic diseases*. 7<sup>th</sup> ed. Berlin: Springer; 2022.

### Antecedentes familiares y obstétricos

El 95% de las EMH son de herencia autonómica recesiva, por ello debe tenerse en cuenta la consanguinidad familiar o antecedentes de confinamiento étnico o geográfico. Ha de considerarse la presencia de enfermedades metabólicas en otros miembros de la familia, ya que la expresión clínica de dichas enfermedades puede variar significativamente entre ellos. Además, debe preguntarse si existen enfermedades letales inesperadas neonatales o infantiles, especialmente en hermanos.

La historia obstétrica es de vital importancia, dado que los fetos afectados de algunas enfermedades, como ciertos defectos de la  $\beta$ -oxidación de las grasas<sup>(7)</sup>, pueden ser capaces de trasladar al torrente circulatorio de la madre metabolitos tóxicos y derivar un síndrome graso agudo o un síndrome HELLP.

### Manifestaciones clínicas

La mayoría se manifiestan en la infancia, desde las primeras horas de vida hasta la adolescencia, presentando

síntomas y signos que pueden ser similares a los de otras enfermedades. Durante el periodo neonatal, la clínica es particularmente aguda constituyendo una emergencia médica, teniendo una presentación más gradual en etapas posteriores. Exhiben un amplio espectro de manifestaciones clínicas<sup>(8)</sup>, que van desde una apariencia física normal hasta características físicas distintivas y dismórficas<sup>(9)</sup>.

Por lo tanto, es fundamental mantener un alto índice de sospecha en el diagnóstico diferencial para identificar rápidamente las EMH, ya que el inicio temprano del tratamiento adecuado, junto con medidas preventivas y el cumplimiento del tratamiento, puede ayudar a evitar complicaciones graves e incluso la mortalidad en ciertos casos.

Las presentaciones clínicas pueden estructurarse en 5 categorías<sup>(5)</sup> (tabla III):

#### 1. Síntomas prenatales y alteraciones congénitas

El dismorfismo frecuentemente se asocia con trastornos del neurodesarrollo y otras manifestaciones. Cerca del

TABLA III. Presentaciones clínicas de las EMH.	
<b>Síntomas prenatales y congénitas</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Malformaciones mayores verdaderas</li> <li>- Displasias</li> <li>- Alteraciones funcionales</li> </ul>
<b>Presentaciones neonatales y lactantes &lt; 1 año</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Deterioro neurológico agudo (coma, disfunción neurológica severa)</li> <li>- Distrés respiratorio</li> <li>- Convulsiones</li> <li>- Hipotonía</li> <li>- Alteraciones cardiológicas</li> <li>- Alteraciones gastrointestinales:               <ul style="list-style-type: none"> <li>- Hepatomegalia, hipoglucemia, convulsiones</li> <li>- Insuficiencia hepática, esteatosis hepática</li> <li>- Colestasis</li> <li>- Hepatoesplenomegalia</li> <li>- Trastorno diarreico congénito</li> </ul> </li> </ul>
<b>Emergencias de inicio tardío (infancia hasta edad adulta)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Coma, ictus y crisis de vómitos con letargia:               <ul style="list-style-type: none"> <li>- Coma metabólico sin signos neurológicos focales</li> <li>- Comas neurológicos con signos focales, convulsiones, hipertensión intracraneal grave, ictus o ictus-like</li> </ul> </li> <li>- Crisis de ataxia recurrentes</li> <li>- Síntomas psiquiátricos agudos</li> <li>- Síndrome de Reye y SMSL</li> <li>- Intolerancia al ejercicio y mioglobinuria recurrente</li> <li>- Dolor abdominal recurrente</li> <li>- Fallo hepático, ascitis, edema</li> <li>- Insuficiencia cardíaca y alteración del ritmo</li> <li>- Crisis óseas y dolores en extremidades</li> <li>- Acidosis metabólica, cetoacidosis, hiperlactacidemia, hipoglucemia, hiperamoniemia, glucosuria</li> <li>- Hiperuricemia, hipouricemia</li> </ul>
<b>Presentación neurológica crónica y progresiva</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Infancia (&lt; 1 año):               <ul style="list-style-type: none"> <li>- Trastornos neurológicos son síntomas extraneurológicos</li> <li>- Trastornos con signos neurológicos específicos o sugerentes</li> <li>- Trastornos con retraso del desarrollo no específico</li> </ul> </li> <li>- Primera infancia hasta adolescencia:               <ul style="list-style-type: none"> <li>- Anormalidades extraneurológicas/somáticas</li> <li>- Predominio de epilepsia</li> <li>- Movimientos anormales</li> <li>- Trastornos motores complejos</li> <li>- Predominio de discapacidad intelectual y/o manifestaciones conductuales y neuropsiquiátricas</li> <li>- Predominio de neuroregresión</li> </ul> </li> </ul>
<b>Presentaciones específicas y permanentes de órganos/sistemas</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Cardiología</li> <li>- Dermatología</li> <li>- Endocrinología</li> <li>- Gastroenterología</li> <li>- Hematología</li> </ul>

Adaptado de: Saudubray JM, García Cazorla MA. *Inborn metabolic diseases*. 7<sup>th</sup> ed. Berlin: Springer; 2022.

30-40% de los trastornos genéticos presentan anomalías craneofaciales, pero solo unas pocas EMH muestran síntomas prenatales, si bien hay que tener en cuenta que la mayoría de los hallazgos en este periodo son inespecíficos para EMH. En general, la ascitis e hidropesía fetal, CIR, anomalías del SNC, riñones ecogénicos, visceromegalia y un amplio espectro de disostosis pueden ser anomalías aisladas, pero combinadas pueden ser sugestivos de una EMH.

## 2. Presentaciones neonatales y lactantes < 1 año

El neonato tiene un repertorio limitado de respuestas frente a enfermedades graves. La presentación clínica suele ser inespecífica, tal como dificultad respiratoria, hipotonía, reflejo de succión deficiente, vómitos, diarrea, deshidratación, letargo, convulsiones; generalmente atribuibles a sepsis, encefalopatía hipóxico-isquémica u alguna otra causa común. En los trastornos del grupo 1 que cursan con intoxicación,

es característico el debut tras un período inicial sin síntomas, con empeoramiento muy grave y sin mejoría tras la terapia convencional. El intervalo entre el nacimiento y los síntomas clínicos puede variar desde horas hasta semanas, dependiendo de la naturaleza del bloqueo metabólico y del entorno. En trastornos del grupo 3 o deficiencias energéticas, la presentación clínica suele ser menos evocadora y muestra una gravedad variable.

- *Neurológico*

La disminución del nivel de conciencia en el neonato, especialmente si es precedida por una succión débil, puede ser indicativa de una EMH<sup>(4)</sup>, que puede progresar desde irritabilidad hasta letargo y coma, a menudo acompañados de movimientos anormales de las extremidades o aumento del tono muscular. La alteración en el estado de alerta del recién nacido puede ser consecuencia de diversos trastornos bioquímicos, como acidosis metabólica, hiperamonemia o hipoglucemia. El coma en neonatos suele estar asociado con trastornos metabólicos, como los relacionados con el ciclo de la urea y las acidemias orgánicas, aunque puede ser tratable en muchos casos<sup>(10)</sup>. La hipotonía generalizada neonatal grave y la miopatía progresiva pueden presentarse en trastornos mitocondriales primarios y secundarios, defectos en la oxidación de ácidos grasos (FAO), trastornos de la biogénesis de peroxisomas (PBD), enfermedades de almacenamiento de glucógeno (GSD) y algunas otras enfermedades de almacenamiento lisosomal. Sin embargo, la hipotonía como único síntoma rara vez es tratable en el contexto de una EMH.

Las convulsiones neonatales son hallazgos comunes en las EMH y deben generar sospechas, especialmente si son inexplicables o intratables<sup>(11)</sup>. Estas convulsiones pueden manifestarse de diversas formas y pueden estar asociadas con patrones característicos en el electroencefalograma. Algunas entidades responden a tratamientos específicos, como la mutación de KCNQ2 a la piridoxina<sup>(12)</sup> o las convulsiones neonatales, sensibles a ácido fólico<sup>(13)</sup>. La comprensión del contexto clínico y la evolución de los síntomas puede ser crucial para diferenciar entre los diferentes tipos de EMH y guiar el tratamiento adecuado.

- *Hepático*

La afectación hepática puede presentarse con hepatomegalia asociada a crisis hipoglucémica, como la deficiencia de glucosa 6-fosfatasa (glucogenosis tipo I) o la deficiencia de fructosa 1,6-bisfosfatasa (FBP), que mejoran con la administración de glucosa intravenosa (6-8 mg/kg/min). También puede presentarse con fallo hepático (ictericia, coagulopatía, necrosis hepatocelular con aumento de las transaminasas,

hipoglucemia, ascitis y edema), con vómitos, alimentación deficiente y fallo en el crecimiento, sugerente de galactosemia<sup>(14)</sup>, fructosemia<sup>(15)</sup> o tirosinemia tipo I<sup>(16)</sup>. Puede aparecer como ictericia colestásica, fallo de medro como en la enfermedad de Niemann-Pick tipo C<sup>(17)</sup> o defectos congénitos de la glicosilación. Las presentaciones hepáticas de los trastornos hereditarios del metabolismo de los ácidos grasos de cadena larga y los defectos del ciclo de la urea consisten en esteatosis aguda o síndrome de Reye con bilirrubina normal sin fallo hepático clásico. La presencia de hepatomegalia puede hacernos pensar en una enfermedad lisosomal, como déficit de lipasa ácida lisosomal (o enfermedad de Wolman<sup>(18)</sup>). Trastornos diarreicos secundarios a malabsorción pueden ser causados por deficiencia de disacáridos y trastornos de la síntesis de triglicéridos.

- *Cardíaco*

La insuficiencia cardíaca secundaria a miocardiopatías dilatadas es poco frecuente, pero aparece en trastornos de la oxidación de ácidos grasos de cadena larga<sup>(19)</sup> y trastornos mitocondriales o la enfermedad de Pompe<sup>(20)</sup>. Pueden cursar también con arritmias o trastornos de la conducción que pueden provocar una muerte súbita.

### 3. Emergencias de inicio tardío: ataques agudos y recurrentes (infancia hasta edad adulta)

La aparición de ataques agudos inexplicables, recurrentes o difíciles de tratar debe hacernos pensar en una EMH. El periodo libre de síntomas suele ser prolongado, superando el año, pudiendo extenderse hasta la adolescencia o la edad adulta tardía. Estos ataques pueden desarrollarse rápidamente, con resolución espontánea o con un desenlace fatal, a pesar de las medidas de apoyo. Sin embargo, suelen estar asintomáticos entre episodios, pudiendo desencadenarse por un evento intercurrente, aunque en ocasiones no hay una causa evidente.

La fiebre, el consumo excesivo de proteínas, el ayuno prolongado o el ejercicio intenso pueden empeorar estas descompensaciones. Determinadas intervenciones como la administración de anestesia general para una resonancia magnética o la prescripción de corticosteroides por sospecha inicial de encefalitis, pueden tener graves consecuencias.

La mayoría de los comas metabólicos están vinculados a trastornos de intoxicación y deficiencia energética, y muchos son tratables. Pueden cursar sin síntomas focales, como el coma con acidosis metabólica, con hiperamonemia o hipoglucemia, frecuente en los trastornos de  $\beta$ -oxidación de ácidos grasos. Sin embargo, algunas acidemias orgánicas o trastornos de ciclo de la urea cursan con signos neurológicos focales o edema cerebral. Por ejemplo, todas las formas

**TABLA IV. Sospecha de EMH con intolerancia al ejercicio y rabdomiólisis.**

Episodios recurrentes de rabdomiólisis por esfuerzo
Hipercloremia más de 8 semanas después del evento
Ocurre en personas acostumbradas al ejercicio
Niveles de CK en sangre > 50 veces el límite superior de lo normal
La ingesta de medicamentos es insuficiente para explicar la rabdomiólisis por esfuerzo
Presencia de otros miembros de la familia afectados u otros síntomas por esfuerzo (por ejemplo, calambres o mialgia)

graves de homocistinuria pueden debutar como un accidente cerebrovascular agudo en este periodo.

La ataxia aguda intermitente y el comportamiento alterado pueden ser los signos de presentación de la MSUD o deficiencia de argininosuccinato sintetasa de inicio tardío. La deficiencia de GLUT-1 puede cursar con ataxia aislada. La clínica psiquiátrica también suele ser frecuente en las formas de inicio tardío de trastornos de ciclo de la urea, dado que la hiperamonemia y la disfunción hepática suelen ser leves. La aciduria glutárica tipo 1 puede cursar de forma aguda como encefalopatía metabólica o cuadros encefalitis-like en el transcurso de un proceso infeccioso.

También pueden cursar con intolerancia al ejercicio y rabdomiólisis, como en McArdle o trastornos de  $\beta$ -oxidación como déficit de CPT II, VLCAD, LCHAD. Debe sospecharse si: ver [tabla IV](#).

El dolor abdominal agudo en forma de crisis abdominales puede aparecer en entidades como la aciduria mevalónica, asociando fiebre, erupciones cutáneas, artralgias, hiper IgD y síndrome inflamatorio.

Las crisis óseas son el síntoma de presentación en la enfermedad de Fabry hemisigótica o la enfermedad de Gaucher no neuropática (tipo I). También puede ocurrir en la forma infantil de la enfermedad de Krabbe así como en la leucodistrofia metacromática infantil tardía.

La gran mayoría de las acidosis metabólicas están asociadas a un anión GAP elevado. La presencia o ausencia de cetonuria asociada con la acidosis metabólica es el principal indicio clínico para el diagnóstico. Si la acidosis metabólica NO está asociada con cetosis en ausencia de infusión de glucosa, debe considerarse la deficiencia de PDH en un contexto neurológico, los defectos de la oxidación de ácidos grasos, los defectos de la gluconeogénesis y la deficiencia de la HMG-CoA liasa, en el contexto de hipoglucemia. Como regla general, una cetosis mayor a 6 mmol/L que condiciona acidosis metabólica (bicarbonato sérico < 18 mmol/L) no es fisiológica.

#### 4. Presentación neurológica crónica y progresiva

Las EMH también pueden manifestarse como un deterioro progresivo en el funcionamiento neurocognitivo, detención o regresión en el desarrollo o discapacidad intelectual, que suelen ocurrir en conjunción con otras anomalías neurológicas. Es importante considerar que el desarrollo cerebral es un proceso dinámico, complejo y variable, lo cual influirá en la probabilidad de que aparezcan determinados signos clínicos según los diferentes rangos de edad. Por este motivo, inicialmente tienen a ocasionar un compromiso neurológico global, con síntomas más focales según crecen, siendo más sencillo el diagnóstico diferencial. Las manifestaciones psiquiátricas son más comunes en etapas tardías del neurodesarrollo, especialmente en el adulto joven.

Las EMH que cursan con discapacidad intelectual son la fenilcetonuria no tratada o el síndrome de Smith-Lemli-Opitz, por ejemplo. Los síntomas extrapiramidales pueden ocurrir en la aciduria glutárica tipo 1 o en el síndrome de Pelizaeus-Merzbacher. En cambio, la regresión neurológica con opistótonos puede observarse en la enfermedad de Gaucher tipo III o Niemann-Pick tipo C.

#### 5. Presentaciones específicas y permanentes de órganos/sistemas

Mencionaremos algunos ejemplos de órganos afectados, sin embargo, debemos recordar que el espectro clínico es mucho más amplio.

##### • Cardiológico

La hipotensión ortostática es un síntoma inicial en la deficiencia de dopamina  $\beta$ -hidroxilasa y otros defectos extremadamente raros en monoaminas. La afectación valvular es más frecuente en mucopolisacaridosis (MPS) I, II, VI y VII.

##### • Dermatológico

La alopecia, cejas y pestañas escasas puede aparecer en la aciduria metilmalónica o propiónica. El cabello frágil en la citrulinemia, aciduria argininosuccínica o en las MPS mientras que el *pili torti* es característico de la enfermedad de Menkes. Los angioqueratomas son propios de la enfermedad de Fabry y la hiperqueratosis palmo-plantar de la tirosinemia tipo II.

##### • Oftalmológico

La presencia de cataratas podría sugerir la existencia de galactosemia o deficiencia de sorbitol deshidrogenasa. La opacidad corneal es característica de la tirosinemia tipo II, la cistinosis y ciertos tipos MPS. La luxación del cristalino podría indicar la presencia de homocistinuria clásica, deficiencia de sulfito oxidasa o síndrome de Marfan. Las

queratitis junto con opacidades corneales podrían asociarse con la tirosinemia tipo II (considerar este diagnóstico ante queratitis de apariencia herpética con mala evolución con el tratamiento) y la enfermedad de Fabry<sup>(21)</sup>.

- **Hematológico**

Las EMH de la vitamina B12 y folato se manifiestan con anemia macrocítica (salvo el déficit de MTHFR). Las anemias hemolíticas se deben a deficiencias de enzimas de la glucólisis, oxidorreducción del glutatión y del ciclo de las pentosas fosfato, pero también se observan anemias sideroblásticas en trastornos mitocondriales como el síndrome de Pearson. Por otro lado, la neutropenia es característica de las glucogenosis tipo B o las bicitopenias de la enfermedad de Gaucher. Algunas acidemias orgánicas se presentan con granulocitopenia y trombocitopenia, lo que puede confundirse con sepsis<sup>(22)</sup>. La deficiencia de lipasa ácida lisosomal en su forma neonatal grave (enfermedad de Wolman) característicamente puede debutar como síndrome hemofagocítico en las primeras semanas de vida.

## ESTUDIOS DIAGNÓSTICOS INICIALES

### Diagnóstico precoz en el paciente asintomático

Los programas de cribado neonatal tienen como objetivo identificar de manera temprana y preferiblemente presintomática las EMH tratables durante el período neonatal. Esta detección temprana permite iniciar un tratamiento precoz que mejore el pronóstico y reduzca el riesgo de complicaciones a largo plazo. Estos programas son sistemas complejos y organizados que abarcan desde pruebas bioquímicas de detección y confirmación, diagnóstico, tratamiento, seguimiento clínico, educación del paciente y su familia, así como asesoramiento genético<sup>(23,24)</sup>. Estos programas constituyen uno de los avances más significativos en materia de salud pública, siendo uno de los mayores logros a nivel asistencial en Pediatría. Pese a la voluntariedad de participar en el mismo, su aplicación es generalizada, con una cobertura de prácticamente el 100% de los recién nacidos en nuestro país<sup>(25)</sup>. La variabilidad de la cartera de servicios de los distintos programas de cribado neonatal del Sistema Nacional de Salud (SNS)<sup>(26)</sup>, implica que los profesionales han de conocer la amplitud del programa en su Comunidad Autónoma.

En caso de que una EMH no pueda ser diagnosticada a través del cribado, la alternativa será realizar una historia clínica meticulosa, tanto del paciente como de su familia, complementada con una exploración física detallada y estrategias diagnósticas apropiadas (tabla V).

**TABLA V. Solicitud de un estudio metabólico.**

#### ¿Cuándo es obligatorio realizar un estudio metabólico?

Neonatos con enfermedades devastadoras, inexplicadas, especialmente con embarazo y parto normal.

Niños con deterioro agudo del estado general y/o disminución del nivel de conciencia, especialmente si van precedidos de vómitos, fiebre o ayuno. En situaciones urgentes, como la descompensación aguda o un deterioro rápido, es importante descartar todos los trastornos metabólicos tratables.

Todo niño con síntomas y signos de acidosis metabólica (con anion GAP elevado) o hipoglucemia hipocetósica, valorando el contexto clínico del paciente.

Si al estudiar a un paciente por posible EMH se produce un embarazo inesperado, deben acelerarse las investigaciones metabólicas en el caso índice para realizar el asesoramiento genético adecuado, en caso de que sea posible.

Cuando los síntomas (como la discapacidad intelectual o los síndromes neurológicos) son persistentes, progresivos y permanecen sin explicación tras realizar las investigaciones habituales para los trastornos más comunes. Debe realizarse también en encefalopatías tempranas inesperadas.

#### ¿Cuándo no es necesario iniciar un estudio metabólico?<sup>(27)</sup>

Retraso psicomotor moderado aislado

Fallo de medro moderado

Infecciones frecuentes

Retraso aislado del lenguaje en la infancia

Convulsiones esporádicas (fiebre)

Hermanos sanos de un niño asintomático fallecido por SMSL

### Aproximación inicial en el paciente sintomático

Si la evaluación clínica sugiere la posibilidad de una EMH, es fundamental llevar a cabo medidas de apoyo general y realizar investigaciones de laboratorio de manera simultánea, por lo que el profesional debe estar atento a todos los signos de alarma o datos clínicos inusuales.

El diagnóstico no siempre es inmediato y con frecuencia requiere la revisión continua de datos clínicos y pruebas complementarias, por lo que es crucial almacenar muestras adecuadas de plasma, orina, sangre en papel de filtro y líquido cefalorraquídeo, ya que podrían ser esenciales para establecer un diagnóstico (tabla VI)<sup>(4)</sup>. Sin embargo, en numerosas ocasiones la presentación de una EMH constituye una emergencia médica y se requiere cierta pericia por parte del clínico, por lo que se recomienda planificar cuidadosamente el uso de estas muestras consultando a especialistas en trastornos metabólicos hereditarios.

Los biomarcadores son rápidos, relativamente sencillos, y permiten ofrecer otra perspectiva de la situación del

	<b>Investigaciones inmediatas</b>	<b>Almacenamiento de muestras</b>
<b>Orina</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Olor, apariencia</li> <li>– Determinación de cetonas, sustancias reductoras, pH, sulfitos</li> <li>– Electrolitos (Na, K), urea, creatinina</li> <li>– Ácido úrico</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Orina: muestra fresca en nevera</li> <li>– Congelada (–20°C): congelar muestras previo y tras iniciar tratamiento. Guardar alícuota 24 h tras tratamiento</li> <li>– Investigación metabólica: AO, AA, ácido orótico, porfirinas (en orina preservada de la luz)</li> </ul>
<b>Sangre</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Hemograma, gasometría</li> <li>– Electrolitos (ver anion GAP)</li> <li>– Glucosa, calcio</li> <li>– Ácido úrico, amonio</li> <li>– Tiempo protrombina, transaminasas, CK</li> <li>– 3-hidroxiacetil-CoA</li> <li>– Ácidos grasos libres</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Plasma (5 ml) heparinizado a –20°C</li> <li>– Sangre en papel: 2 círculos</li> <li>– Sangre completa (10 ml) en EDTA y congelado.</li> <li>– Investigaciones: homocisteína total, AA, acilcarnitinas (tándem MS), AO, porfirinas, neurotransmisores</li> </ul>
<b>Miscelánea</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Punción lumbar</li> <li>– Radiografía de tórax</li> <li>– Ecocardiograma, ECG</li> <li>– Ecografía transfontanelar, EEG</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Biopsia cutánea (cultivo fibroblastos)</li> <li>– LCR (1 ml), congelado (neurotransmisores, AA)</li> <li>– Postmortem: biopsias hepáticas y musculares</li> </ul>

AA: aminoácidos; AO: ácidos orgánicos; CK: creatin kinasa; ECG: electrocardiograma; EDTA: ácido etilendiaminetetraacético; EEG: electroencefalograma; LCR: líquido cefalorraquídeo; MS: espectrometría de masas.

Adaptado de: Saudubray JM, García Cazorla MA. *Inborn metabolic diseases*. 7<sup>th</sup> ed. Berlin: Springer; 2022.

<b>Grupo de EMH</b>	<b>Biomarcadores</b>	<b>Material idóneo</b>
<b>Metabolismo intermediario</b>	Ácidos orgánicos	Orina
	Aminoácidos	Plasma, sangre papel
	Acilcarnitinas	Plasma, sangre papel
<b>Enfermedades peroxisomales</b>	Ácidos grasos de cadena muy larga	Plasma
<b>Metabolismo colesterol</b>	Esteroles	Plasma
<b>Síntesis de ácidos nucleicos</b>	Purinas y pirimidinas	Orina
<b>Galactosemias</b>	Galactosa 1-P	Sangre papel
<b>Metabolismo de neurotransmisores</b>	Neurotransmisores	LCR
<b>Enfermedades mitocondriales</b>	Ácido láctico	Plasma, LCR
	Ácidos orgánicos	Orina
	Aminoácidos	Plasma
<b>Defectos congénitos de la glicosilación</b>	Isoformas de sialotransferrina Apo CIII	Suero
<b>Enfermedades lisosomales</b>	Glucosaminoglicanos (GAGs)	Orina
	Oligosacáridos	Orina
	Oxisteroles (Niemann-Pick)	Plasma
	LisoGb1 (Gaucher)	Plasma, sangre papel
	LisoGb3 (Fabry)	Plasma, sangre papel

Extraído de: Couce Pico ML, Aldámiz-Echevarría L, García-Jiménez MC, González-Lamuño D. *Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias*. 5<sup>a</sup> ed. Madrid: Ergon; 2022.

metabolismo en ese momento. Son más útiles en los errores del metabolismo intermediario, dado que las moléculas son fácilmente detectables. En las enfermedades por alteración

en moléculas complejas se recurre con frecuencia a otros estudios, como enzimáticos o moleculares, para poder llegar a un diagnóstico definitivo<sup>(22)</sup> (tabla VII).

TABLA VIII. Principales muestras biológicas a extraer *postmortem*.

Obtención de las muestras lo antes posible			
Muestras	Utilidad	Cantidad	Conservación
<b>Fluidos</b>			
<b>Sangre en papel</b>	Acilcarnitinas y AA, espectometría de masas en tándem, estudio ADN y cromosomas	Impregnar de 4 a 6 círculos del papel de filtro	Secar a temperatura ambiente
<b>Plasma</b>	Bioquímica, glucosa, iones, lactato, ácidos grasos libres, 3-hidroxi-butarato, carnitina, acilcarnitinas, ácidos grasos de cadena larga	3-5 ml	-70°/-80°C
<b>Sangre total (EDTA)</b>	Estudio ADN	5-10 ml	Refrigerado, para estudio de ADN hasta 1 semana. -20° a -70°C
<b>Sangre total en heparina de sodio</b>	Cultivo celular: cariotipo, FISH		Refrigerado a 4°C hasta 72 h
<b>Orina</b>	AO, acilglicinas, sustancias reductoras, AA, cuerpos cetónicos, test de sulfitos	2-3 ml mínimo. Idealmente, al menos 10 ml	Congelada a -20°C en tubo estéril, alícuotas de 2 ml
<b>Humor vítreo (si no hay orina)</b>	AO	2-3 ml por punción intraocular en autopsia	Congelado a -20°C
<b>Bilis (punción directa en vesícula biliar)</b>	Sales biliares, carnitina y acilcarnitinas		Congelado a -20°C, ideal -70°C (y protegido de la luz)
<b>Tejidos</b>			
<b>Biopsia hepática</b>	Ensayos enzimáticos	2 piezas por punción de biopsia, de 100 mg (mínimo 10-20 mg)	Congelado -80°C con nitrógeno líquido (para ME fijar con glutaraldehído)
<b>Biopsia muscular</b>	Ensayos enzimáticos	2 piezas por punción de biopsia, de 100 mg (mínimo 20-50 mg)	
<b>Biopsia cutánea</b>	Cultivo y estudio fibroblastos, ensayos enzimáticos, ADN, ARN	Dos piezas 3 mm de diámetro (antebrazo y muslo)	Refrigerada (NO congelada) en medio de cultivo o SSF

AA: aminoácidos; AO: ácidos orgánicos; ME: microscopía electrónica; SSF: suero salino fisiológico.

Extraído de: Couce Pico ML, Aldámiz-Echevarría L, García-Jiménez MC, González-Lamuño D. Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias. 5ª ed. Madrid: Ergon; 2022.

### Autopsia metabólica

En ocasiones no es posible identificar la enfermedad de un niño que se está muriendo de manera inexplicada o que ha fallecido. Sin embargo, es importante intentar llegar a un diagnóstico para realizar un adecuado asesoramiento genético a los padres y evaluar el riesgo de recurrencia de la enfermedad en su descendencia.

Además de realizar hincapié en la historia clínica y exploración física detallada del paciente, es importante tomar de forma correcta y completa las muestras biológicas para realizar un correcto estudio *postmortem* (tabla VIII). Se deben intentar recoger las muestras antes del fallecimiento si este es previsible o inminente, debido al rápido deterioro de las muestras<sup>(28)</sup>.

### CONCLUSIONES

Las enfermedades metabólicas hereditarias representan un desafío diagnóstico debido a su variabilidad clínica y sintomatología heterogénea. La sospecha clínica es fundamental para iniciar los estudios diagnósticos adecuados. La identificación temprana de estas enfermedades es crucial para instaurar un tratamiento oportuno y mejorar el pronóstico de los pacientes, por lo que es recomendable contactar con un especialista en enfermedades metabólicas hereditarias. Sin embargo, dada la complejidad y diversidad de las EMH, es importante realizar un enfoque multidisciplinario y considerar un amplio espectro de posibles diagnósticos diferenciales para proporcionar una atención integral al paciente.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Ferreira CR, Rahman S, Keller M, Zschocke J; ICIMD Advisory Group. An international classification of inherited metabolic disorders (ICIMD). *J Inherit Metab Dis*. 2021; 44(1): 164-77.
2. Vockley J, Dobrowolski SF, Arnold GL, Guerrero RB, Derks TGJ, Weinstein DA. Complex patterns of inheritance, including synergistic heterozygosity, in inborn errors of metabolism: Implications for precision medicine driven diagnosis and treatment. *Mol Genet Metab*. 2019; 128(1-2): 1-9.
3. Saudubray JM, Sedel F, Walter JH. Clinical approach to treatable inborn metabolic diseases: an introduction. *J Inherit Metab Dis*. 2006; 29(2-3): 261-74.
4. Saudubray JM, Garcia-Cazorla A. Inborn Errors of Metabolism Overview: Pathophysiology, Manifestations, Evaluation, and Management. *Pediatr Clin North Am*. 2018; 65(2): 179-208.
5. Saudubray JM, Baumgartner MR, Walter J. Inborn metabolic diseases: diagnosis and treatment. 7<sup>th</sup> ed. Heidelberg (Germany): Springer; 2022.
6. Morava E, Rahman S, Peters V, Baumgartner MR, Patterson M, Zschocke J. Quo vadis: the re-definition of "inborn metabolic diseases". *J Inherit Metab Dis*. 2015; 38(6): 1003-6.
7. Illsinger S, Janzen N, Sander S, et al. Preeclampsia and HELLP syndrome: impaired mitochondrial function in umbilical endothelial cells. *Reprod Sci*. 2010; 17(3): 219-26.
8. Agana M, Frueh J, Kamboj M, Patel DR, Kanungo S. Common metabolic disorder (inborn errors of metabolism) concerns in primary care practice. *Ann Transl Med*. 2018; 6(24): 469.
9. Ahrens-Nicklas RC, Slap G, Ficicioglu C. Adolescent Presentations of Inborn Errors of Metabolism. *J Adolesc Heal*. 2015; 56(5): 477-82.
10. Kölker S, Garcia-Cazorla A, Valayannopoulos V, et al. The phenotypic spectrum of organic acidurias and urea cycle disorders. *J Inherit Metab Dis*. 2015; 38(6): 1041-57.
11. Falsaperla R, Sciuto L, La Spina L, Sciuto S, Praticò AD, Ruggieri M. Neonatal seizures as onset of Inborn Errors of Metabolism (IEMs): from diagnosis to treatment. A systematic review. *Metab Brain Dis*. 2021; 36(8): 2195-203.
12. Chen J, Tao Q, Fan L, et al. Pyridoxine-responsive KCNQ2 epileptic encephalopathy: Additional cases and literature review. *Mol Genet Genomic Med*. 2022; 10(10): e2024.
13. Tabarki B, Thabet F. Épilepsies vitamino-sensibles [Vitamin-responsive epilepsies: an update]. *Arch Pediatr*. 2013; 20(11): 1236-41.
14. Lak R, Yazdizadeh B, Davari M, Nouhi M, Kelishadi R. Newborn screening for galactosaemia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017; 12(12): CD012272.
15. Singh SK, Sarma MS. Hereditary fructose intolerance: A comprehensive review. *World J Clin Pediatr*. 2022; 11(4): 321-9.
16. Chinsky JM, Singh R, Ficicioglu C, et al. Diagnosis and treatment of tyrosinemia type I: a US and Canadian consensus group review and recommendations. *Genet Med*. 2017; 19(12): 1380-5.
17. Lipinski P, Jankowska I, Ługowska A, Musielak M, Pronicki M, Tylki-Szymanska A. Newborn presentation of Niemann-Pick disease type C - Difficulties and limitations of diagnostic methods. *Pediatr Neonatol*. 2018; 59(3): 317-8.
18. Asna Ashari K, Azari-Yam A, Shahrooei M, Ziaee V. Wolman disease presenting with hemophagocytic lymphohistiocytosis syndrome and a novel LIPA gene variant: a case report and review of the literature. *J Med Case Rep*. 2023; 17(1): 369.
19. Pereyra AS, Harris KL, Soepriatna AH, et al. Octanoate is differentially metabolized in liver and muscle and fails to rescue cardiomyopathy in CPT2 deficiency. *J Lipid Res*. 2021; 62: 100069.
20. Bay LB, Denzler I, Durand C, et al. Infantile-onset Pompe disease: Diagnosis and management. *Enfermedad de Pompe infantil: Diagnóstico y tratamiento*. *Arch Argent Pediatr*. 2019; 117(4): 271-8.
21. González-Lamuño D, Couce ML, Amor Bueno M, Aldámiz-Echevarría L. Cuando las enfermedades raras se convierten en algo urgente: los errores innatos del metabolismo en atención primaria. *Aten Primaria*. 2009; 41(4): 221-6.
22. Couce Pico ML, Aldámiz-Echevarría L, García-Jiménez MC, González-Lamuño D, editors. *Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias*. 5<sup>a</sup> ed. Madrid: Ergon; 2022.
23. la Marca G. Mass spectrometry in clinical chemistry: the case of newborn screening. *J Pharm Biomed Anal*. 2014; 101: 174-182.
24. Sánchez Pintos P, Cocho de Juan JA, Bóveda Fontán MD, et al. Evaluación y perspectiva de 20 años de cribado neonatal en Galicia. Resultados del programa *Rev Esp Salud Publica*. 2020; 94: e202012161.
25. Couce ML. Cincuenta años de cribado neonatal de enfermedades congénitas en España. *An Pediatr (Engl Ed)*. 2019; 90(4): 205-6.
26. Salud Año N DE, Vicenta Labrador Cañadas Marta Navarro Gómez M. Informe de evaluación del Programa de Cribado Neonatal del Sistema Comunidades y ciudades autónomas. Disponible en: <https://cpage.mpr.gob.es/>
27. Zschocke J, Hoffmann GF, editors. *Vademecum Metabolicum: Diagnosis and Treatment of Inborn Errors of Metabolism*. 5<sup>th</sup> ed. Friedrichsdorf, Germany: Thieme; 2021.
28. Nijkamp JW, Sebire NJ, Bouman K, Korteweg FJ, Erwich JJHM, Gordijn SJ. Perinatal death investigations: What is current practice? *Semin Fetal Neonatal Med*. 2017; 22(3): 167-75.