

## capítulo 3

# Enfermedades hereditarias del metabolismo

## Generalidades

### Definición

El concepto de Enfermedad Hereditaria Metabólica (EHM) fue introducido por Sir Archibald Garrod a principio del siglo XX en sus estudios sobre pacientes con alcaptonuria. Estableció que ellos eran incapaces de degradar el anillo benzeno del ácido homogentísico por deficiencia de una enzima implicada en un paso de la vía metabólica de la tirosina, afirmó igualmente que la herencia de esta enfermedad seguía las leyes de Mendel. Estos conceptos llevaron a Garrod a inferir que este y cada defecto metabólico posible era uno de una larga lista de variaciones responsables de lo que el llamó individualidad química, que caracteriza a cada ser humano, así como lo hacen, más obviamente, los rasgos físicos.

Otro aporte a la delimitación de las EHM lo dieron Beadle y Tatum en 1945 con el principio "un gen-una enzima" en sus estudios sobre el color ocular de la mosca de la fruta, *Drosophila*. Este concepto permitió definir que todo proceso metabólico en un organismo está bajo control genético, que cada proceso bioquímico se compone de reacciones escalonadas, que cada reacción está bajo el control de un único gen y que la mutación de un gen resulta en la incapacidad de la célula para realizar una única reacción química. Lo cual aportaba la base para explicar la teoría de Garrod. Pero fue recién en 1948 cuando Gibson demostró el primer defecto enzimático en una enfermedad genética en humanos; ésta fue la metahemoglobine-mia recesiva causada por la deficiencia de una enzima NADH dependiente, necesaria para la reducción de la metahemoglobina. A partir de entonces y rápidamente se describieron un gran número de deficiencias enzimáticas causantes de enfermedades de naturaleza hereditaria. La evidencia directa de que mutaciones del material genético son la causa de alteraciones en la estructura primaria de proteínas fue obtenido por Pauling e Ingram en 1949 descubriendo las bases moleculares de la anemia falciforme. Así se cumple la primera etapa del conocimiento de las EHM concluyendo que genes mutantes producían proteínas anormales cuya actividad estaba alterada.

La segunda etapa comienza en la década del cincuenta con el descubrimiento de Watson y Crick sobre la estructura de doble hélice del ADN (ácido desoxirribonucleico). En las décadas siguientes se definió el mecanismo de síntesis de proteínas, se descifró el código genético y se desarrollaron las técnicas básicas del ADN recombinante con las enzimas de restricción, el estudio genético de plásmidos y microorganismos. El desarrollo de métodos para secuenciar el ADN y de métodos y estrategias para determinar la localización cromosómica de una enfermedad genética, identificando el gen causante, culmina en 1990 en el comienzo del Proyecto Genoma Humano para descifrar la cadena nucleotídica del ADN e identificar los genes codificados. Se abre a partir de tales conocimientos una variedad de posibilidades de diagnóstico, tratamiento y prevención impensables hace unos años.



**Dra. Norma Spécola**

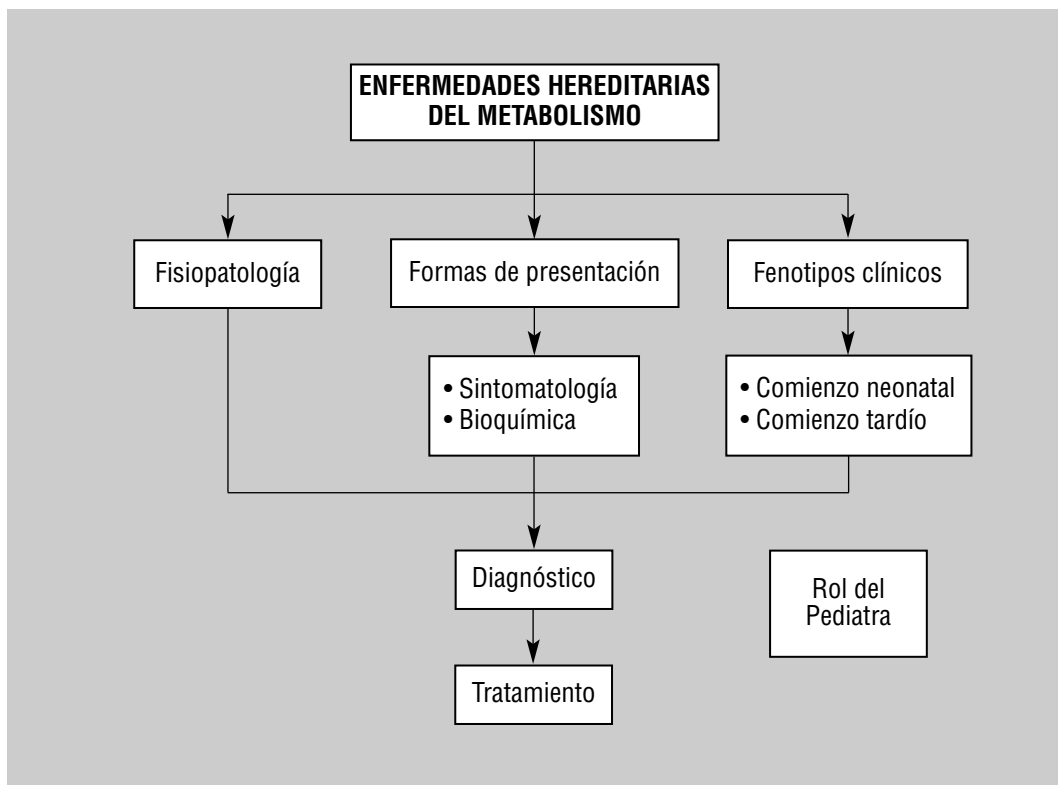
- Especialista en Neurología Infantil (Colegio de Médicos de la Provincia de Buenos Aires, 1989).
- Residente Extranjero del Servicio de Genética Clínica del Hospital de Niños de París, en el área de Enfermedades Metabólicas a cargo del Profesor J.M. Saudubray, 1985-1988.
- Miembro del PRODYTEC (Programa de diagnóstico y tratamiento de enfermedades congénitas de la provincia de Buenos Aires) en el área de enfermedades metabólicas desde 1994 en adelante.
- Jefe de Unidad de Internación del Servicio de Neurología Infantil del Hospital de Niños de La Plata, 1996 a la fecha.

## Objetivos

.....  
*Esperamos que al finalizar el trabajo con este capítulo Ud. sea capaz de:*

- ▶ Reconocer los principales mecanismos fisiopatológicos de las enfermedades hereditarias del metabolismo (EHM).
- ▶ Describir las diferentes formas de presentación y la sintomatología más frecuente.
- ▶ Identificar la necesidad y oportunidad de realizar análisis bioquímicos.
- ▶ Conocer los criterios correctos de recolección y almacenamiento de las muestras.
- ▶ Reconocer los diferentes síndromes clínicos a partir de la clasificación de fenotipos clínico-bioquímicos.
- ▶ Conocer las medidas inmediatas a tomar en situaciones de emergencia.
- ▶ Identificar las principales medidas terapéuticas generales para EHM.
- ▶ Definir el rol del pediatra clínico frente a la sospecha, derivación oportuna, seguimiento y apoyo a la familia de estos niños.

## Esquema de Contenidos



## Introducción al diagnóstico de EHM

***Las EHM se caracterizan esquemáticamente por un genotipo anormal (mutación génica), un producto génico anormal (proteína-enzima) y una vía metabólica alterada con deficiencia de su producto y acúmulo de uno o varios de sus precursores. Este último mecanismo produce las manifestaciones clínicas o fenotipo.***

Igualmente estos tres niveles representan los principales abordajes diagnósticos: la mutación genética, la enzima deficiente o los metabolitos relevantes. Para un diagnóstico final se debería contar con las tres modalidades analíticas; sin embargo, la detección de metabolitos anormales continúa siendo la metodología más extendida.

Métodos bioquímicos cuantitativos más sensibles y específicos han reemplazado a las primitivas reacciones cualitativas. La razón de su preponderancia reside en la diversidad de metabolitos detectables, la rapidez de realización, su relativo menor costo y la menor complejidad del laboratorio requerida (por ejemplo, dosaje de fenilalanina en la fenilcetonuria). Este nivel de diagnóstico es el que se utiliza para síndromes clínicos poco específicos, es decir realizar una búsqueda amplia de metabolitos en fluidos biológicos, por técnicas de identificación y cuantificación de compuestos (cromatografía gaseosa, HPLC o cromatografía gaseosa de alta presión, intercambio iónico, espectrometría de masa, etc.).

Hasta fines de la década del ochenta la enzimología completaba el diagnóstico etiológico cuando se trataba de una vía metabólica conocida en la que los metabolitos acumulados definían una posible reacción deficiente (dosaje de galactosa uridil transferasa ante el acúmulo de galactosa y galactosa 1-fosfato para el diagnóstico de una galactosemia). Para ello se usan múltiples técnicas con sustratos naturales o sintéticos, radioisótopos,

cultivos celulares y técnicas para el estudio de proteínas como inmunoblot o inmunohistoquímica

Sin embargo, en la actualidad, los métodos moleculares permiten el acceso directo del diagnóstico clínico al análisis del ADN (enfermedades mitocondriales), incluso en enfermedades sin alteración metabólica conocida. Con ellos se pueden realizar correlaciones fenotipo-genotipo con fines pronósticos, diagnóstico de heterocigotas y diagnóstico prenatal.

***En cualquier caso el primer abordaje del paciente lo realiza el médico clínico o pediatra a partir de los signos clínicos, estableciendo la primer hipótesis diagnóstica y decidiendo cuándo debe ser referido a un laboratorio especializado.***

Algunas EHM, como los trastornos del metabolismo intermediario, presentan alteraciones en los parámetros bioquímicos básicos, como en sangre electrolitos, calcio, glucosa, gases, ácido láctico y amonio, o en orina como su olor, pH, presencia de acetona, cuerpos reductores, sulfitos, etc., siendo su aporte muy valioso. Sin embargo estos datos no son específicos para el diagnóstico y están ausentes en una gran parte de las EHM. Con esta premisa es conveniente la consulta a un servicio especializado ante la sospecha clínica precoz. Es allí donde, con los datos clínicos aportados por el médico tratante, se definirá una estrategia bioquímica de diagnóstico (muestras, oportunidad de recolección, condiciones de envío), pudiendo incluir otras metodologías como exámenes histopatológicos, imágenes u otro examen complementario. Cabe recordar que varias EHM son intermitentes, tanto clínica como bioquímicamente, por lo cual las muestras deben ser tomadas en la fase aguda de la enfermedad o antes de intervenciones terapéuticas que enmascaren los resultados. Este concepto avala la necesidad de precocidad en el contacto con el especialista para definir esta etapa preanalítica.

Todas estas consideraciones se aplican al diagnóstico de pacientes sintomáticos, pero existen otras modalidades de diagnóstico que pueden aplicarse a poblaciones asintomáticas, buscando EHM de frecuencia relativamente elevada o en las cuales una intervención precoz puede cambiar sustancialmente el curso de la enfermedad. Estas características las reúnen los programas de screening o tamiz neonatal (*Tabla 1*) en los cuales los métodos analíticos deben ser sensibles, específicos, de rápida realización y bajo costo para permitir su aplicación a grandes poblaciones de recién nacidos de manera sistemática sin esperar signos de enfermedad.

Otra forma de screening consiste en la búsqueda de portadores heterocigotas en

poblaciones o etnias con riesgo elevado de presentar ciertas mutaciones genéticas. Esta selección se realiza por métodos enzimáticos o genéticos (por ejemplo, determinación de hexosaminidasa A en grupos judíos ashkenazi por la frecuencia elevada de enfermedad de Tay-Sachs). Por último el diagnóstico prenatal es posible en casi todas las EHM utilizando métodos enzimáticos y/o genéticos, en las primeras semanas de la vida. Se utiliza en casos en que el diagnóstico haya sido confirmado en hermanos previamente, y dado que es de carácter invasivo y con cierto riesgo para el feto su uso se limita a situaciones para las que no exista terapia efectiva o por el contrario en casos en que un tratamiento aplicado prenatalmente cambie el curso de la enfermedad.

**Tabla 1:** Tipos de screening neonatal de EHM (en Argentina)

Mínimo	Clásico	Extendido
Fenilcetonuria (PKU)	PKU Leucinosis Galactosemia Deficiencia de biotinidasa	Aminoacidopatías Acidosis orgánicas Defectos de $\beta$ -oxidación Galactosemia Deficiencia de biotinidasa
Exigido por ley	Más difundido a nivel privado	Más completo, sólo a nivel privado

## Rol del Pediatra

Las EHM son de presentación frecuente y diversa, pudiendo comprometer cualquier sistema del organismo. Se han identificado más de 500 enfermedades, de algunas de las cuales ya se han descrito múltiples variantes. Para su diagnóstico se utilizan metodologías no accesibles en la mayoría de los centros hospitalarios. Se requiere una dedicación permanente y duradera para lograr experiencia en el diagnóstico de estas enfermedades.

**Todas estas características hacen innegable esta temática para un pediatra general; sin embargo será él quien deberá enfrentarse con el paciente y realizar la sospecha clínica inicial, la**

**cual no debería postergarse sistemáticamente hasta que otras enfermedades más frecuentes hayan sido descartadas.**

Para lograr esta orientación inicial debe contar localmente con un laboratorio mínimo pero confiable (para determinaciones de gases sanguíneos, glucosa, lactato, amonio, cuerpos cetónicos, reacciones cualitativas urinarias) y un centro de referencia especializado en el tema, con el que pueda tener una comunicación rápida y fluida para obtener respuesta a sus sospechas en un lapso de tiempo útil para el paciente. A este nivel, dicho centro de referencia debe contar con profesionales médicos especializados para la orientación analítica e indicación de conductas

terapéuticas y con un laboratorio capacitado metodológicamente para definir el diagnóstico. Es este punto el que falla en nuestro país, al no haber suficientes profesionales ni laboratorios adecuadamente capacitados para una respuesta acorde a la demanda y por la imposibilidad del sector público de acceder a estudios de mayor costo y complejidad, sólo provistos por el ámbito privado. Con estos límites es necesario mejorar la formación del pediatra para el reconocimiento de signos sos-

pechosos y la orientación inicial, la selección de las muestras a recolectar y derivar, como así el manejo terapéutico sintomático necesario en esta etapa.

Una forma de permitir la difusión de este tema es la sistematización de los diversos tipos clínicos, basándose en la edad de comienzo, tipo de síntomas, factores desencadenantes y curso de la evolución. Es este tipo de análisis del tema que intentaremos abordar en este capítulo.

## Fisiopatología

En forma general puede decirse que el fenotipo de un EHM se debe a dos mecanismos principales, por un lado el acúmulo del sustrato por déficit de su metabolismo y por otro el déficit del producto que deja de elaborarse.

Desde un punto de vista fisiopatológico los EHM pueden ser divididos en tres grupos.

- 1) Un grupo de enfermedades que incluye **defectos de síntesis o catabolismo de moléculas complejas**. Los síntomas son permanentes, progresivos y no se relacionan con eventos intercurrentes o cambios nutritivos. Como ejemplo mencionamos a las enfermedades lisosomales, las enfermedades peroxisomales y los defectos de tráfico y procesamiento intracelular (Niemann-Pick tipo C,  $\alpha$ -1-antitripsina, deficiencia de glicosilación de carbohidratos, etc.).
- 2) Este grupo incluye **defectos del metabolismo intermediario que conducen a un cuadro de intoxicación aguda o progresiva** por el acúmulo de compuestos tóxicos, proximales al defecto enzimático. Incluye a las aminoacidopatías (fenilcetonuria, leucinosis, tirosinemia, homocistinuria, etc.), acidosis orgánicas (metilmalónica, propiónica, isovalérica, etc.), defectos del ciclo de la urea, intolerancia de azúcares (galactosemia, intolerancia congénita a la fructosa). Todos las enfermedades de este grupo pre-

sentan similitudes clínicas como un período inicial libre de síntomas, signos tipo "intoxicación" agudos (vómitos, letargia, coma fallo hepático, etc.) o crónicos (retraso del desarrollo, hipotonía, cardiomiopatía, etc.), con un comienzo neonatal o tardío, en cuyo caso el curso puede ser intermitente. Se detectan alteraciones humorales (acidosis, cetosis, hiperamonemia, hipoglucemia). El diagnóstico se basa en la detección del compuesto tóxico en sangre y/o orina, siendo necesario para su tratamiento la remoción de tal compuesto (dietas, diálisis, exanguinotrasfusión o hemodiálisis).

- 3) Este grupo incluye enfermedades cuyos síntomas se deban, aún parcialmente, a **defectos de la producción o utilización de energía**. Siendo los órganos más afectados el hígado, corazón, músculo y cerebro. Se incluyen en este grupo las glucogenosis, defectos de la gluconeogénesis, acidosis lácticas congénitas, defectos de la oxidación de ácidos grasos y de la cadena respiratoria mitocondrial. La enfermedad puede no tener intervalo libre o dar origen a una malformación congénita y el curso puede ser agudo o crónico. Los síntomas más comunes son hipotonía, retraso de crecimiento, miopatía, cardiomiopatía, fallo cardíaco, muerte súbita. La elevación del nivel de ácido láctico es hallada con frecuencia en sangre o LCR, al igual que la hipoglucemia.

## Formas de presentación

Una de las características que mencionamos de los EHM es su diversidad, lo que dificulta cualquier intento de clasificación. Desde hace 20 años el Profesor Jean Marie Saudubray del Hospital Necker de París ha venido realizando diversos intentos de clasificación, relacionando el cuadro clínico con la fisiopatología de la enfermedad. De sus diversos trabajos adoptaremos algunas clasificaciones.

**Hay cuatro grupos de situaciones clínicas a las que se puede enfrentar un pediatra y sospechar un EHM.**

- ▶ **Síntomas agudos neonatales.**
- ▶ **Síntomas agudos aislados o recurrentes de presentación tardía (coma, ataxia, vómitos, acidosis).**
- ▶ **Síntomas progresivos y crónicos (principalmente digestivos y neurológicos).**
- ▶ **Síntomas crónicos de afectación tisular específicos orientadores de EHM (miocardiopatía, hepatopatía, tubulopatía, etc.).**

Se desarrollarán, en detalle, guías diagnósticas para las dos primeras categorías, que abarcan las llamadas **urgencias metabólicas**, en las que la orientación pediátrica cumple un rol preponderante.

Tanto los cuadros agudos neonatales como los de presentación aguda más tardía pueden expresarse clínica y bioquímicamente de forma similar. Con la salvedad de que el recién nacido tiene un repertorio más limitado de respuestas ante una enfermedad severa, como por ejemplo distress respiratorio, hipotonía, succión débil, vómitos, deshidratación, letargia y convulsiones, sin permitir por ellas diferenciar etiologías (infección severa, EHM, etc.).

La noción de período libre de síntomas se aplica a aquellas enfermedades cuya fisiopatología se caracteriza por una **intoxicación** (ver fisiopatología) a partir del acúmulo de algún metabolito endógeno (por ejemplo hiperamonemia por defectos del ciclo de la urea). La duración de este período se relaciona con la naturaleza del compuesto acumulado siendo en general de horas a semanas. En cambio en aquellas enfermedades causadas por un **defecto energético** (por ejemplo los defectos de la cadena respiratoria) pueden no mostrar dicho período y expresarse como fetopatías o enfermedades congénitas.

Otro elemento orientador de gran valor son los antecedentes familiares, si existen, como muertes de hermanos de causa inexplicada o relacionada con sepsis, hemorragia cerebral, fallo cardíaco o muerte súbita, que no hayan sido debidamente probadas.

En relación a la evolución del paciente, la gravedad progresiva a pesar del tratamiento sintomático sin que medie una causa adquirida que lo justifique, es también un elemento de sospecha.

## Sintomatología

**El deterioro neurológico ya sea con o sin período libre de síntomas previo, es la manifestación más frecuente.**

Se expresa inicialmente por problemas de succión o rechazo alimentario, a los que se suma depresión progresiva del sensorio hasta llegar al coma, a pesar de las medidas sintomáticas de soporte. Pueden asociarse anormalidades respiratorias, apneas, hipotermia, bradicardia, hipotonía y movimientos anormales de tipo extrapiramidal, mioclonías y más raramente crisis convulsivas. La asocia-

ción con dismorfias, malformaciones y miocardiopatía es orientadora hacia un defecto energético.

La **hipotonía** es igualmente un signo frecuente de presentación en las EHM. Se trata de una hipotonía generalizada o limitada al eje, con mayor frecuencia es de origen central y asociada a otros signos de compromiso neurológico, como ocurre en defectos de la cadena respiratoria, acidosis lácticas primarias, defectos del ciclo de la urea, enfermedades peroxisomales y defectos de oxidación de las grasas. Más raramente se trata de una hipotonía periférica, como se observa en los defectos del metabolismo del glucógeno (enfermedad de Pompe) y en forma combinada en los defectos de la cadena respiratoria.

Las **convulsiones** son raramente el signo inicial de las EHM, con excepción de la dependencia de piridoxina, hiper-glicinemia no cetósica, enfermedad de Canavan y enfermedades peroxisomales, incluyendo también las enfermedades que produzcan hipoglucemias a repetición como los hiperinsulinismos o defectos de la glucogenólisis. En otras EHM las convulsiones sólo aparecen en etapa tardía de la enfermedad y se asocian a grave compromiso cerebral (acidosis orgánicas, hiperamoniemias, etc.).

El **compromiso hepático** puede presentarse de tres formas principales:

- Hepatomegalia con hipoglucemia recidivante: glucogenosis I y III, defectos de la neoglucogénesis, hiperinsulinismos.
- Fallo hepático (ictericia, síndrome hemorrágico, citolisis con elevación de transaminasas e hipoglucemia con ascitis y edema) sugiriendo intolerancia a la fructosa, galactosemia, tirosinemia y defectos de la cadena respiratoria.
- Colestasis (con menor compromiso hepatocelular) se observa en defecto de  $\alpha$ -1-antitripsina, defectos del metabolismo biliar, enfermedades peroxisomales y Niemann-Pick tipo C.

- Síndrome de Reye (sin colestasis y aún con leve compromiso de la función hepática) se observa en los defectos de la  $\beta$ -oxidación de ácidos grasos y los del ciclo de la urea.

El **compromiso cardíaco** puede expresarse como forma de presentación con signos de:

- Miocardiopatía dilatada o hipertrófica, asociada en general a miopatía y fallo del crecimiento. En dicho caso debemos pensar en defectos de la cadena respiratoria, defectos de la  $\beta$ -oxidación de ácidos grasos y en la enfermedad de Pompe. Algunos defectos de la cadena respiratoria pueden tener una expresión puramente cardíaca porque el defecto enzimático tiene especificidad tisular.
- Alteraciones del ritmo son características de enfermedades de la cadena respiratoria (síndrome de Kearns-Sayre), defectos de la  $\beta$ -oxidación de ácidos grasos, déficit de triosafosfato isomerasa y defectos de la función de las glándulas paratiroides.
- Fallo cardíaco por taponamiento cardíaco o sangrado pericárdico puede ser la forma de presentación del déficit de glicosilación de glicoproteínas (síndrome de CDG).

## Bioquímica

Cuando una enfermedad metabólica es sospechada, ante los cuadros antes mencionados, deben iniciarse paralelamente medidas de soporte general y análisis bioquímicos (*Tabla 2*).

.....

**Sobre este punto es fundamental acordar que la recolección y almacenamiento de las muestras es una prioridad, aún antes de definir el laboratorio al que serán enviadas dichas muestras para su procesamiento.**

Existen exámenes a realizar inmediatamente y que son potencialmente accesibles en cualquier laboratorio hospitalario, aunque no sean exámenes de rutina.

Deben siempre registrarse las características de la **primera micción en fresco: olor, color, pH y reacciones para cetonas.**

Igualmente la realización de la reacción de DNPH (dinitrofenilhidracina) en búsqueda de  $\alpha$ -cetoácidos característica de la leucinosis o enfermedad con olor a jarabe de arce de la orina.

En sangre, la presencia de una acidosis metabólica debe ser adecuadamente caracterizada con medición del anión restante y pH urinario. La detección de un pH sanguíneo normal no excluye la presencia de una elevación del ácido láctico hasta valores de 5 a 6 mmol/l (valor normal < a 2,5 mmol/l), por tratarse de un ácido débil. En todo paciente de riesgo debe dosarse amoniemia y lactacidemia, datos que sí requieren un laboratorio confiable y habituado a estas determinaciones por la infinidad de interferencias y contaminantes de los métodos. La hipe-

ramoniemia por defectos del ciclo de la urea suele inducir una alcalosis respiratoria; por el contrario, si se asocia a una cetoacidosis, está a favor de una acidosis orgánica. Una hiperlacticoacidemia es un dato inespecífico, siendo los niveles más elevados (> a 10 mmol/l) habituales en sepsis e hipoxias. En cambio las elevaciones moderadas (de 3 a 6 mmol/l) son frecuentes en acidosis orgánicas. Para la correcta interpretación de una hiperlacticoacidemia es necesario determinar los potenciales de óxido-reducción tanto del citoplasma como de la mitocondria, a través de las relaciones láctato/piruvato y  $\beta$ -hidróxibutirato/acetoacetato, respectivamente. Estos análisis pueden realizarse posteriormente.

Las alteraciones del hemograma y de electrolitos sanguíneos deben interpretarse en relación a la enfermedad sospechada y no como causales de la descompensación.

Como se precisó al comienzo de este párrafo debe almacenarse material (plasma, orina, LCR y sangre entera en papel de filtro) en cantidad y condiciones adecuadas. Su uso para análisis más sofisticados debe ser acordado con el especialista.

**Tabla 2:** Análisis en la urgencia metabólica

	<b>ANÁLISIS INMEDIATOS</b>	<b>CONSERVACIÓN DE MUESTRAS</b>
<b>ORINA</b>	olor, aspecto cetonas cuerpos reductores cetoácidos (DNPH) pH electrolitos	Recolectar muestras de orina separadamente. Congelar a -20°C El mayor volumen posible
<b>SANGRE</b>	Hemograma Electrolitos (anión restante) Glucemia Gases sanguíneos Transaminasas Protrombina Ácido úrico Amonio Acido láctico y pirúvico $\beta$ -hidróxibutirato y acetoacetato	Plasma heparinizado 5 ml. Congelar a -20°C Gotas de sangre en papel de screening Sangre entera 10 ml en EDTA y congelar (análisis de ADN) en caso de riesgo de vida.
<b>LCR y otros tejidos</b>	Examen citoquímico Acido láctico	1 ml de LCR Muestras postmortem: hígado y músculo. Congeladas a -80°C.



## Fenotipos clínicos

Siguiendo al Profesor Saudubray, a partir del análisis de los datos antes mencionados podemos realizar una clasificación de las EHM neonatales, que en gran medida tiene aplicación a síndromes de aparición más tardíos. Ver *Tabla 3*.

Esta clasificación de fenotipos clínico-bioquímicos permite asignar a casi todos los pacientes uno de los cinco síndromes clínicos. Esta clasificación sólo puede utilizarse si se realiza una cuidadosa interpretación de los datos clínicos y bioquímicos del paciente, sin descuidar el hecho de que las muestras (*Tabla 2*) deben ser obtenidas simultáneamente y en etapas precoces de la evolución de la enfermedad, antes que tratamientos sintomáticos puedan haber atenuado o modificado el perfil metabólico característico (premisa válida para enfermedades con alteración de los líquidos biológicos).

### Comienzo neonatal

**Tipo I** se trata de un deterioro neurológico con características de tipo intoxicación (ver fisiopatología) en que se halla una cetosis marcada con acidosis leve o nula. Este cuadro es característico de la Leucinosis por defecto de la decarboxilación de aminoácidos ramificados. Los pacientes tienen un olor especial de la orina (jarabe de arce o papel quemado) y el método de diagnóstico electivo es la cuantificación de aminoácidos en plasma.

**Tipo II** asocia deterioro neurológico y acidosis franca. Puede presentarse con características de intoxicación a) o de déficit energético b).

a) La acidosis con deshidratación se asocia a cetosis, hiperamonemia y múlti-

**Tabla 3:** Clasificación de EHM de presentación neonatal (según Saudubray)

TIPO CLÍNICO	ACIDOSIS	CETOSIS	GLUCEMIA	ENTIDADES
I	-	++	N	Leucinosis
II a	++	++	N o A	Acidosis orgánicas
b	++	-	N o B	Def. de $\beta$ -oxidación
III	++	++	N o B	Ac. lácticas primarias
IV a				Hiperamonemias
				Def. de $\beta$ -oxidación
	-	-	N	Cadena respiratoria
b				Hiperglicinemia no cetósica
				Dependencia de piridoxina, etc
V a	++	+	B	Glucogenosis I
				Def. neoglucogénesis
b	+/-	+/-	N o B	Tirosinemia, galactosemia, intolerancia a la fructosa, cadena respiratoria
c	-	-	N	$\alpha$ -1-antitripsina, def. metab. Biliar, enf. peroxisomales, Niemann-Pick tipo C, CDG
d	-	-	N	Enfermedades lisosomales

N: normal ; A: alto; B: bajo

ples alteraciones hematológicas (anemia, leucopenia, plaquetopenia). Ante este síndrome debe sospecharse alguna aciduria orgánica (aciduria propiónica, metilmalónica, isovalérica, déficit de múltiples carboxilasas y defectos de la cetolisis). Los métodos de confirmación incluyen determinación de ácidos orgánicos urinarios y/o acilcarnitinas en sangre y dosaje de carnitina en plasma.

- b) El deterioro neurológico puede asociar signos cardíacos o hepáticos, la acidosis no se acompaña de cetosis, puede asociarse hipoglucemia. Incluye acidosis por defectos del transporte y oxidación de ácidos grasos y de la cetogénesis (aciduria glutárica II, déficit de carnitinpalmítico transferasa II (CPT II), carnitina acil transferasa, deshidrogenasa de ácidos grasos de cadena muy larga (VLCAD), hidroximetilglutaril-CoA liasa). Para el diagnóstico se utilizan los métodos referidos en el tipo II a con el agregado de test funcionales de ayuno o sobrecarga, y estudios de oxidación en linfocitos.

**Tipo III** asocia el cuadro neurológico con una acidosis láctica y signos de déficit energético sistémicos (ver fisiopatología, déficit de la producción de energía) como cardíacos, musculares y hepáticos. En algunas enfermedades de este grupo coexiste una cetosis moderada. Son las llamadas acidosis lácticas primarias por déficit del ciclo de Krebs, de piruvato carboxilasa, de piruvato deshidrogenasa, de la cadena respiratoria y la forma sensible a la biotina de la deficiencia de múltiples decarboxilasas. El diagnóstico final implica múltiples exámenes, junto a los mencionados en el tipo II, los potenciales de oxido-reducción citoplásmico y mitocondrial, dosajes enzimáticos tisulares y estudios de consumo tisular de oxígeno in vitro. Es en este grupo que a pesar de una extensiva investiga-

ción quedan síndromes sin definir su causa.

**Tipo IV** comprende pacientes con deterioro neurológico pero ausencia de acidosis, cetosis o hipoglucemia. Igual a otros grupos algunas entidades se presentan como una intoxicación a) y otras como un déficit energético b).

- a) Asocian hiperamonemia sin cetoacidosis. Están representados por los defectos del ciclo de la urea. Por lo menos en etapas precoces de la evolución del cuadro, los pacientes presentan alcalosis respiratoria, por ser el amoníaco un estimulante del centro respiratorio. En etapas avanzadas los desórdenes neurovegetativos pueden dar una acidosis láctica por hipoxia tisular, que confunda esta guía. Ciertos defectos del metabolismo de ácidos grasos como aciduria glutárica II, CPT II, VLCAD, deshidrogenasa de hidroxiácidos de cadena larga (LCHAD) pueden dar un síndrome similar con hiperamonemia, pero el compromiso de la función hepática es mayor. El diagnóstico final se obtiene con cuantificación de aminoácidos en plasma y de ácido orótico en orina. Se completa con exámenes enzimáticos tisulares.
- b) Se trata de enfermedades con grave sintomatología neurológica de comienzo prenatal y con frecuencia presentan convulsiones. Sin cetoacidosis ni hiperamonemia. Incluye la hiperglicinemia no cetósica, las enfermedades peroxisomales, el déficit de sulfito-oxidasa, la dependencia de piridoxina, la deficiencia del transportador de glucosa cerebral y las alteraciones de neurotransmisores. El estudio es muy amplio con cuantificación de aminoácidos en plasma, dosaje de metabolitos peroxisomales (ácidos grasos de cadena muy larga, ácido fitánico), acilcarnitinas, neurotransmisores y estudios enzimáticos tisulares.

**Tipo V** incluye enfermedades cuya sintomatología se caracteriza por hepatomegalia y disfunción hepática.

- a) Con hepatomegalia y bioquímicamente con hipoglucemia y acidosis láctica. Con estas características en el período neonatal solo se presenta la glucogenosis tipo I y la deficiencia de fructosa 1-6 difosfatasa. Los métodos de diagnóstico incluyen test funcionales de ayuno y sobrecarga y exámenes enzimáticos.
- b) Si se asocian hepatomegalia, ictericia y fallo hepático con hallazgos inconstantes y moderados de acidosis, hiperamoniemia e hipoglucemia se debe orientar hacia galactosemia, tirosinemia e intolerancia a la fructosa, ciertas deficiencias de la cadena respiratoria pueden presentarse precozmente con síntomas similares. El diagnóstico se orienta con dosajes de los azúcares sospechados en sangre, aminoácidos y ácidos orgánicos, pero son los dosajes enzimáticos los que confirman las enfermedades.
- c) La presencia de hepatomegalia y colestasis sin falla hepática, pudiendo asociar trastornos digestivos y de crecimiento implica descartar defectos de  $\alpha$ -1-antitripsina, defectos de síntesis de ácidos biliares, enfermedades peroxisomales, defectos de glicosilación de glicoproteínas y enfermedad de Niemann-Pick tipo C. Varios métodos son necesarios para el diagnóstico, incluyendo electroforesis proteica, cromatografía de ácidos orgánicos, dosaje de ácidos biliares, dosaje de ácidos grasos de cadena muy larga, de ácido piperólico y de plasmalógenos en plasma, estudios de glicosilación de la transferrina y estudios funcionales en fibroblastos.
- d) En otros casos la hepatomegalia se asocia a signos de acúmulo intracelular de tipo lisosomal. Estos signos

son facie tosca, cambios óseos, hidrops fetalis, macroglosia, esplenomegalia, fallo de crecimiento, presencia de vacuolas en linfocitos. No hay alteraciones de los medios extracelulares. Entre las enfermedades de posible comienzo perinatal se mencionan la gangliosidosis a GM 1 (monosialogangliósido), la sialuria infantil, mucopolipidosis tipo I, galactosialidosis infantil precoz, Niemann-Pick tipo A, mucopolisacaridosis VII, defectos de glicosilación de glicoproteínas. El diagnóstico se orienta con cromatografías de oligosacáridos y mucopolisacáridos y dosaje de ácido siálico en orina, los que se completan con dosajes enzimáticos en linfocitos y fibroblastos.

### Comienzo tardío

Esta misma clasificación puede aplicarse a síndromes clínico bioquímicos de comienzo más tardío. Si bien la frecuencia de presentaciones neonatales es mayor, las EHM de comienzo tardío son más diagnosticadas en nuestro medio por la mayor especificidad de los signos clínicos, la menor severidad de los mismos y el carácter recidivante de muchas EHM. Al igual que las de presentación neonatal se hace referencia a una fisiopatología tipo intoxicación con un intervalo libre de síntomas, el que puede ser de meses o años. En el caso de síndromes por déficit de energía puede haber intervalo libre o haber presentado signos inespecíficos como retraso de crecimiento o psicomotor. En caso de recurrencia de episodios estos pueden mejorar espontáneamente o seguir un curso progresivo como en las formas más precoces y severas. Entre los episodios el niño podrá presentar un examen normal o mantener algún déficit. Todas estas variantes serán explicadas por diferentes intensidades de déficit enzimático e

interacción con factores precipitantes. Entre los últimos mencionamos intercurencias infecciosas, fiebre, ayunos de diversa causa, cambios alimentarios (sobre todo durante el primer año de vida) y situaciones de stress.

Fuera del período neonatal los signos neurológicos permitirán una mayor diferencia entre cuadros metabólicos y adquiridos, con **cinco grupos principales**:

- 1- Comas metabólicos sin sintomatología focal (tipos I, II a y b, III, IV a, V a y b de la clasificación neonatal).
- 2- Comas metabólicos con síntomas neurológicos focales y convulsiones
- 3- Coma o depresiones menores con signos extrapiramidales (tipos II a y III de las formas neonatales, enfermedad de Wilson, homocistinuria, aciduria glutárica tipo I, defectos del metabolismo de bipterinas).
- 4- Ataxias recurrentes (tipos I, II a, III y IV a, de las formas neonatales y enfermedad de Hartnup).
- 5- Comas hepáticos (tipos II b, III, IV a y enfermedad de Wilson).

(variantes de los tipos I, III, IV a y b de las formas neonatales a las que se asocian homocistinuria, CDG o síndrome de defecto de glicosilación de glicoproteínas).

## Tratamiento

Para comenzar a considerar el tratamiento de las EHM, se debe establecer si se trata de condiciones agudas y críticas o de tratamiento de sostén en período intercrítico o crónico.

***En los tratamientos de situaciones de emergencia se deben tomar tres medidas simultáneas: recolectar las muestras para el diagnóstico, aplicar medidas de soporte general y realizar una adecuada orientación diagnóstica que permita una comprensión fisiopatológica del cuadro para una terapéutica específica racional.***

En la *Tabla 4* se mencionan algunas medidas terapéuticas generales en las EHM. En algunos casos podemos actuar en forma preventiva evitando la

administración de determinados fármacos o evitando situaciones precipitantes o que podrían inducir a la agravación de la enfermedad, como ayuno, estrés o infección.

El tratamiento sintomático es necesario para corregir ciertas urgencias metabólicas como acidosis, hiperamonemia o hipoglucemia. Dependiendo de la gravedad del cuadro comprenderán medidas de soporte vital, hidratación, mejorar el equilibrio ácido-base y electrolítico, prevención y terapia de las infecciones concomitantes. Estos tipos de terapia son la única opción en algunas EHM.

En el grupo de enfermedades con fisiopatología del tipo "intoxicación", que representa una de las más frecuentes en las EHM, el tratamiento consiste en reducir el metabolito acumulado, lo que se puede lograr limitando la ingesta del

sustrato precursor (dieta limitada en aminoácidos ramificados en la leucinosis) y en algunos casos aumentar su eliminación en forma no tóxica (benzoato de sodio o fenilacetato en las hiperamoniemias) o forzando la diuresis (como en la acidosis metilmalónica). En casos que lo requieran, la depuración es por métodos invasivos como diálisis peritoneal, hemodiálisis, exanguinotrasfusión. La forma más fisiológica de lograr la disminución del metabolito tóxico es la depuración endógena mediante la inducción del anabolismo proteico a través de una nutrición enteral continua hipercalórica, con restricción del aminoácido precursor (como el aporte de una mezcla glúcido-lipídica hipercalórica en la leucinosis).

En algunos casos es necesario suplementar el metabolito deficiente, que se ha vuelto un nutriente esencial, al estar limitado el paso metabólico que lo produce (tirosina en la fenilcetonuria). La suplementación de factores deficitarios no pertenecientes a la vía implicada puede ser beneficiosa, como el aporte de carnitina en las acidosis orgánicas.

Otra posibilidad terapéutica en caso de una vía no esencial es su desactivación, como el aporte hiperhidrocarbonado en los defectos de la oxidación de las grasas.

En algunas EHM puede mejorarse la actividad enzimática mediante el uso de cofactores (megadosis de vitaminas) o aportando exógenamente la enzima alterada (enzima sintética en la enfermedad de Gaucher).

Las EHM con grave riesgo de vida y que producen la afectación de un solo órgano o donde la participación metabólica del órgano en cuestión es definitoria para el proceso de la enfermedad pueden beneficiarse del trasplante de dicho órgano (hígado, riñón, médula ósea). De la misma manera el trasplante de médula puede ser utilizado para aporte de células vivas que metabolicen el exceso del producto acumulado como en la adrenoleucodistrofia ligada al X.

En cuanto a la terapia génica, sólo podemos mencionar sus posibilidades futuras para la corrección del defecto genético, lo que posibilitaría la correcta síntesis de la proteína deficiente.

**Tabla 4:** EHM. Principios de tratamiento

- Preventivo: evitar factores de riesgo.
- Sintomático: mejorar temperatura, hidratación, hemodinamia, gases sanguíneos.
- Reducir aporte de metabolito tóxico: nutrición.
- Aumentar la depuración del metabolito tóxico:
  - Endógena: inducción del anabolismo.
  - Exógena: forzar diuresis, quelantes del amonio, diálisis, hemodiálisis, exanguinotrasfusión.
- Reemplazar el metabolito deficiente.
- Aportar factores deficitarios: cofactores, carnitina, aminoácidos.
- Reemplazo enzimático.
- Trasplante de órganos.
- Terapia génica.

## Ejercicio

## 6

1. Caracterice la EHM:

.....  
 .....  
 .....  
 .....

**Identifique Verdadero o Falso en los siguientes enunciados.**

2. Actualmente los métodos moleculares permiten el acceso directo del diagnóstico clínico al análisis del ADN, incluso en enfermedades sin alteración metabólica conocida.

V      F

3. Todas las EHM presentan alteraciones en los parámetros bioquímicos básicos.

V      F

4. El diagnóstico prenatal es posible en casi todas las EHM por métodos enzimáticos y/o genéticos, en las primeras semanas de embarazo.

V      F

5. Los defectos de producción de energía pueden dar lugar a una fetopatía.

V      F

6. Los antecedentes familiares (como muerte de hermanos por causa inexplicada o sepsis) son orientadores valiosos del diagnóstico.

V      F

7. La hipotonía es el signo de presentación más frecuente de las EHM.

V      F

**Complete las siguientes frases**

8. Las muestras para diagnóstico deben ser tomadas en la fase aguda de la enfermedad porque:

.....  
 .....  
 .....

9. Los tres niveles de diagnóstico posibles en una enfermedad hereditaria del metabolismo son:

.....  
 .....  
 .....

10. Nombre los tres grupos fisiopatológicos mencionados como causa de EHM, dando ejemplos de cada uno.

.....  
 .....  
 .....  
 .....



- 11. Enumere por lo menos tres signos clínicos de presentación a partir de los cuales se debe sospechar una EHM.

.....  
 .....  
 .....  
 .....

**Analice y resuelva las siguientes situaciones clínicas**

- 12. ¿Qué muestras deben recolectarse en un paciente durante una descompensación metabólica aguda y que análisis se deben realizar sistemáticamente?

.....  
 .....  
 .....  
 .....  
 .....

- 13. Paciente de 4 meses con cuadro agudo de vómitos, sensorio alternante, hipotonía y deshidratación, la piel mostraba lesiones eritematosas periorificiales. Como antecedentes irritabilidad y "cólicos" ante la ingesta, pobre progreso ponderal desde el segundo mes de vida, coincidente con la supresión de la lactancia. Los exámenes de laboratorio muestran un medio interno, ionograma, glucemia y función renal normales, una anemia microcítica, una leve elevación de transaminasas. La orina, de olor peculiar, presentaba una cetonuria de 3 cruces en todas las micciones. ¿A qué tipo clínico pertenece este paciente y qué exámenes necesitaría para probar su hipótesis?

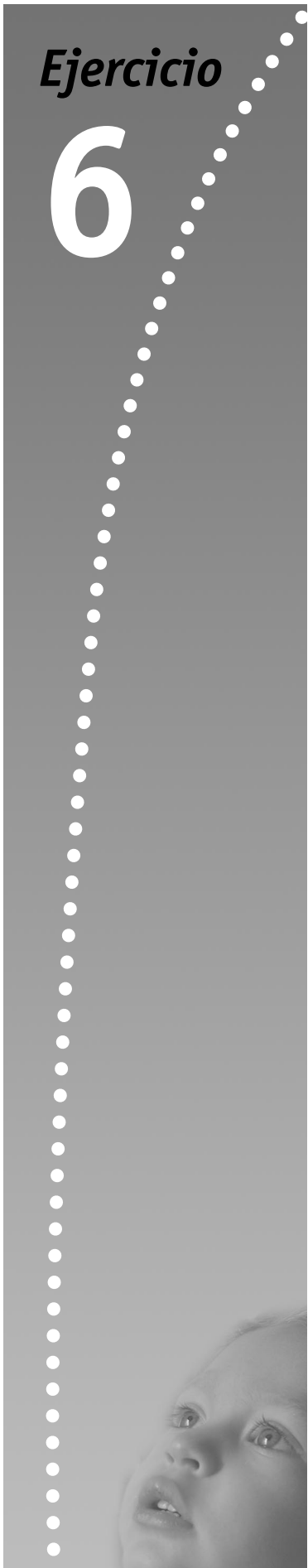
.....  
 .....  
 .....  
 .....  
 .....

- 14. Lactante de 3 meses con cuadro de rechazo del alimento, sensorio deprimido, afebril, taquipneica, eutrófica con hepatomegalia de 8 cm. Cuadro de instalación aguda en las horas previas a la consulta, habiendo presentado los días anteriores tos, fiebre y vómitos aislados. Alimentada con leche materna exclusivamente. Laboratorio: acidosis metabólica parcialmente descompensada, glucemia de 0,21 g/l. Ionograma, hemograma y función renal normales, leve elevación de transaminasas, cetonuria ++. Acido láctico de 13 mmol/l. En la evolución inicial se logra la corrección de la acidosis e hipoglucemia con aporte de glucosa parenteral, pero persiste la hepatomegalia. ¿A qué tipo clínico pertenece esta paciente y cual sería la EHM más probable?

.....  
 .....  
 .....  
 .....  
 .....  
 .....

**Ejercicio**

**6**



## Conclusiones

- La incidencia de las EHM se halla subvalorada por el desconocimiento clínico y por la insuficiente capacitación y desarrollo de metodologías diagnósticas en los hospitales pediátricos.
- El pediatra no debe postergar sistemáticamente la sospecha clínica de las EHM. Es necesario que se conozcan las principales características clínicas de presentación en las diferentes edades de las EHM.
- Debido a la diversidad de las EHM, a su baja incidencia individual y a la complejidad de su terapia, cada centro neonatal y pediátrico debe organizarse para la atención inicial de estas enfermedades, con contactos regulares con los centros especializados tanto bioquímicos como clínicos.
- Una vez sospechada una EHM debe completarse el diagnóstico, intentando llegar al diagnóstico enzimático y molecular y más allá de la evolución del paciente para asegurar un adecuado consejo genético a la familia.

- .....
- ***El rol del pediatra no sólo abarca la sospecha y eventual derivación oportuna, sino en casos de enfermedades ya diagnosticadas ejercer un adecuado soporte de la familia y colaboración con el especialista contribuyendo a la prevención y tratamiento de situaciones, desencadenantes de las descompensaciones.***

## Bibliografía recomendada

1. Childs Barton. Capítulo 2 en: The metabolic and molecular bases of inherited disease. Scriver CHR, Beaudet AL et al (eds). McGraw-Hill Inc. New York, 2001.
2. Spécola N. Capítulo 148 en: Tratado de Pediatría. Morano (eds). Editorial Atlante 1997.
3. Saudubray JM, Ogier H, Bonnefont JP, Munnich A, Lombes A, Herve F, Mitchell G, Poll The B, Spécola N, Parvy P, Bardet J, Rabier D, Coudé M, Charpentier C, Frezal J. Clinical Approach to inherited diseases in the neonatal period: 20 years survey. J. Inherited. Metab. Dis. 12[suppl. 1]: 25-41. 1989.
4. Ogier H, Saudubray JM. Emergency treatments en Inborn Metabolic Diseases. Fernandes J. Saudubray JM, van den Berghe G.(eds). Springer. Second edition, 1996.
5. Sanjurjo, Baldellau. Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias. Ed. Ergon, 2001.
6. Nyhan W, Ozand P. Atlas of metabolic diseases. Chapman & Hall Medical, 1998.



## Claves de respuestas

### Ejercicio 6

1. Las EHM se caracterizan esquemáticamente por un genotipo anormal (mutación génica), un producto génico anormal (proteína-enzima) y una vía metabólica alterada con deficiencia de su producto y acúmulo de uno o varios de sus precursores.

*Identifique Verdadero o Falso en los siguientes enunciados.*

2. Verdadero.
3. Falso.
4. Verdadero.
5. Verdadero.
6. Verdadero.
7. Falso, el más frecuente es el deterioro neurológico.

*Complete las siguientes frases:*

8. Las muestras para diagnóstico deben ser tomadas en la fase aguda de la enfermedad porque: **muchas EHM son intermitentes tanto clínica como bioquímicamente.**
9. Los tres niveles de diagnóstico posibles en una enfermedad hereditaria del metabolismo son: **Genético (mutación), enzimático (proteína deficiente), metabolitos anormales (compuestos acumulados o deficientes en relación al bloqueo metabólico).**

10. Defectos de síntesis o catabolismo de moléculas complejas. Enfermedades lisosomales.

Defectos del metabolismo intermedio tipo intoxicación.

Aminoacidopatías, acidosis orgánicas.

Defectos de la producción o utilización de la energía. Acidosis lácticas, defectos de la cadena respiratoria.

11. Deterioro neurológico, hipotonía, compromiso hepático, compromiso miocárdico. Cualquiera de ellos de evolución aguda, intermitente o progresiva.

*Analice y resuelva las siguientes situaciones clínicas:*

12. Orina (olor, cetonas, pH). Guardar orina congelada del episodio para otros exámenes.

Sangre (electrolitos, gases, glucemia, función hepática y renal, amoniemia, ácido láctico y pirúvico). Conservar plasma congelado y gotas de sangre en papel de screening.

LCR (citoquímico, ácido láctico). Congelar 1 ml.

13. Tipo I. Probable leucinosis (cetosis sin acidosis ni hipoglucemia). Realizar de inmediato reacción de DNPH en la orina. Se confirma con dosaje de aminoácidos en sangre y de ácidos orgánicos en orina.

14. Tipo V a (acidosis, cetosis e hipoglucemia). Probable glucogenosis tipo I.

