

# ERRORES INNATOS DEL METABOLISMO

Dra. Ana Fernández C.

## Introducción

Los errores innatos del metabolismo (EIM) son un conjunto de enfermedades de poca frecuencia individual, pero no tan raras si son tomadas en conjunto, con incidencia de 1:1000 RNV. Se han reconocido en la edad pediátrica más de 500 trastornos, con un 25% que presentan síntomas en el periodo neonatal<sup>1</sup>

Los EIM son producidos por un defecto genético, habitualmente autosómico recesivo, que afecta la función de una enzima de una vía metabólica<sup>1</sup>, produciendo tres efectos fisiopatológicos: 1) Acúmulo de sustrato; 2) Déficit del producto; 3) Activación de vías alternativas con producción de metabolitos tóxicos<sup>2</sup>.

Actualmente en Chile, aún no existe la aplicación universal de pesquisa neonatal ampliada de enfermedades metabólicas. Desde el año 1992 se realiza pesquisa universal de hipotiroidismo congénito y fenilcetonuria, lo que ha permitido la disminución de déficit intelectuales prevenibles. La pesquisa metabólica ampliada ofrece la oportunidad de diagnosticar a los recién nacidos en forma asintomática y por ende iniciar tratamiento precoz<sup>3</sup>. Sin embargo mientras no sea aplicada en forma universal, es vital que todo pediatra cuente con las habilidades básicas en el reconocimiento de estas patologías, para poder estudiarlas y tratarlas en forma adecuada lo antes posible y así evitar secuelas neurológicas o inclusive la muerte<sup>2</sup>.

## ORIENTACIÓN DIAGNÓSTICA<sup>1-4</sup>

Desde el punto de vista clínico los EIM pueden presentarse de 4 formas:

### **1. Síntomas agudos en el periodo neonatal :**

Síntomas inespecíficos iniciales como rechazo alimentario, vómitos explosivos, apneas centrales, compromiso de conciencia desde letargo hasta coma profundo, convulsiones, compromiso hemodinámico, edema cerebral, hemorragia intracraneana y muerte. Los síntomas y signos agudos pueden emular una sepsis o pueden ser desencadenados por una sepsis por lo que la presencia de ella no descarta un EIM.

### **2. Síntomas agudos y recurrentes de inicio más tardío:**

Síntomas agudos que se presentan más adelante en la vida, pudiendo ser alrededor del sexto mes de vida en relación a cambios nutricionales o infecciones, o bien, aparecer en la adolescencia en relación a eventos que produzcan estrés metabólico, como ingesta excesiva de proteínas, menarquia, cirugías, entre otros. Estos episodios agudos pueden terminar en mejoría

o muerte, presentando períodos intercrisis en que el paciente parece clínica y bioquímicamente normal. Sospechar siempre frente a compromiso de conciencia, encefalitis, ataxia, cefalea e intoxicación. Especialmente cuando se acompañan de cetoacidosis, hiperamonemia o acidosis láctica en el laboratorio básico.

**3. Síntomas crónicos y progresivos:**

Se presentan habitualmente como retardo de crecimiento, síntomas gastrointestinales (Anorexia, vómitos) y síntomas neurológicos como retraso del desarrollo psicomotor (RDSM), convulsiones, trastornos motores y cognitivos.

**4. Síntomas específicos y permanentes, característicos de EIM:**

Estos son hallazgos que al encontrarlos nos pueden orientar a EIM específicos <sup>1</sup>.

**Sospecha Diagnóstica:** Para diagnosticar un EIM no se debe tener un amplio conocimiento de las vías metabólicas, sino que manejarse con un alto grado de sospecha clínica y conocer los síntomas que nos pueden orientar a su presencia. Esto adquiere especial relevancia en los EIM que se presentan como síntomas agudos en el período neonatal, ya que un retraso en el diagnóstico puede significar secuelas importantes para el paciente.

Un pediatra o neonatólogo debiera sospechar un EIM ante la presencia de: Brusco deterioro del estado general y/o compromiso de conciencia, especialmente si es precedida por vómitos, fiebre, ayuno, constipación o cualquier estado hipercatabólico; Encefalopatía rápidamente progresiva sin etiología determinada; Historia familiar de muerte neonatal súbita o consanguinidad parental; Apneas o distrés respiratorio no explicados por otras causas; Características dismórficas específicas; Visceromegalia; Acidosis metabólica, hiperamonemia; Olor peculiar <sup>2</sup>.

Olor peculiar	Enfermedad a Sospechar
Humedad	PKU
Caramelo	Enfermedad por orina olor a jarabe de arce
pies sudados	aciduria Isovalérica

La historia clásica es un recién nacido que luego de un período asintomático comienza con súbito compromiso de estado general, con alteración de conciencia <sup>1</sup>.

Puede haber excepciones en que los síntomas inician el primer día de vida como en piruvato carboxilasa y aciduria glutárica tipo II, además de triadas clásicas como en la encefalopatía hiperglicémica que se caracteriza por hipotonía, apneas y espasmos. Sin embargo es importante tener alto grado de sospecha de EIM en toda historia que “no siga la evolución esperada”.

**Laboratorio inicial:** En la tabla 1 se observa laboratorio básico, posibles alteraciones y patología asociada a dichas alteraciones.

**Tabla 1: Laboratorio Inicial (Bravo P. Modificado)**

Examen de laboratorio	Hallazgo	Patología posible
Hemograma	Neutropenia y/o trombocitopenia	Acidurias orgánicas
Orina completa + cetonuria	cuerpos cetónicos (+) en RN	Acidurias orgánicas
Gases venosos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Acidosis metabólica con Aumento de AG (&gt;16)</li> <li>• Alcalosis respiratoria</li> </ul>	<p>Acidurias orgánicas (asociado a hiperamonemia, lactacidemia, neutropenia, y trombocitopenia)</p> <p>Defectos del metabolismo de piruvato y de la cadena respiratoria (asociado a aumento de lactato)</p> <p>Defectos del ciclo de la urea</p>
Ácido láctico	Elevado	Acidurias orgánicas, enfermedades mitocondriales, glucogenosis tipo I
Nitrógeno ureico	Hipoglicemia	Glucogenosis, galactosemias, trastorno de la betaoxidación de los ácidos grasos.
Amonio	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aumento periodo Rn inmediato</li> <li>• Aumento &gt; 24 horas de vida.</li> </ul>	<p>Déficit piruvato carboxilasa, aciduria glutárica tipo II, hiperamonemia transitoria del RN</p> <p>Defectos del ciclo de la urea, Ac. orgánicas (asociado a Ac. metabólica)</p>

**Muestra Crítica:** En la tabla 2 se exponen las muestras a tomar en periodo de descompensación aguda, para ayudar a guiar el diagnóstico específico. Deben ser conservados en las condiciones indicadas y ser derivados a INTA (Instituto de Nutrición y tecnología de los alimentos) para procesamiento y posterior seguimiento por equipo especializado.

**Tabla 2: Muestra crítica (Bravo P.)**

Muestra	Cantidad	Conservación
Sangre para obtener suero	2-5 ml	Congelar a -20°C
Gotas de sangre en papel filtro	1 tarjeta	Secar a 1º ambiente, guardar en bolsa plástica y congelar a -20°C.
Orina	5-15 ml	Congelar a -20°C
LCR	1 ml	Congelar a -20°C
Post mortem: Biopsia de hígado y músculo	1 muestra	Congelar a -70°C (hielo seco)

## Tratamiento

- Inmediato: Ante sospecha de EIM tomar laboratorio general y muestra crítica, mientras se realiza soporte vital y estabilización clínica. Manejo Hidroelectrolítico y del equilibrio ácido- base, utilizando bicarbonato en caso de  $\text{pH} < 7.1$  o bicarbonato  $< 10 \text{ meq/l}$ . Tratar agresivamente infecciones. Ponerse en contacto con especialistas INTA <sup>1</sup>.
- Evitar producción endógena de metabolitos tóxicos y favorecer anabolismo: Régimen cero en las primeras 24 h, suero glucosado al 10% - 12,5% para asegurar CG 6-8 mg/kg/min y aporte calórico al menos 20% mayor a mantención habitual <sup>1</sup>. Luego ajustar con insulina según glicemia. Al segundo día aportar triglicéridos de cadena mediana para evitar catabolismo proteico (0.5 - 2g/kg/d) (una vez descartado defecto de beta oxidación de ácidos grasos). Inicialmente se puede utilizar vía periférica mientras se logra una central. No retrasar aporte enteral más de 48 horas <sup>2</sup>.
- En caso de hiperamonemia  $> 300 \text{ ug/dl}$  se recomienda benzoato de sodio o fenilbutirato como detoxificadores. Iniciar fórmulas específicas con diagnóstico confirmado por especialista <sup>2</sup>.
- Suplemento de sustratos
  - L-Carnitina: a todos los pacientes, en dosis de 150-300 mg/kg/día por vía endovenosa u oral, ya sea en infusión continua o fraccionada en 3 dosis diarias.
  - Clorhidrato de arginina al 10%: En todos los casos hasta aclarar etiología (dosis: 0,6 g/kg o 600 mg/kg/ día a pasar en 90 min endovenoso).
- Suplementar vitaminas: Biotina (10 mg/día oral o por SNG), Tiamina (50 mg/día), Riboflavina (100 mg/día) y B12 (10 mg/día) hasta aclarar etiología. <sup>2</sup>
- Remoción de sustancias tóxicas - Diálisis: Amonemia  $> 500 \text{ ug/dl}$  o  $300 \text{ uM/L}$ , acidosis metabólica extrema, compromiso de conciencia progresivo, convulsiones o coma.
- Manejo específico por especialista.

## Bibliografía

1. Ayman W. et al. Inborn Errors of Metabolism. Clin Perinatol 42(2015): 413-439.
2. Bravo P. et al. Actualización en el manejo agudo de errores congénitos del metabolismo. Rev Chil Pediatr 2014; 85 (4): 421-427.
3. Vernon H. et al. Inborn Errors of Metabolism Advances in Diagnosis and therapy. JAMA Pediatrics.2015.0754
4. MacDonald A. Inborn Errors of Metabolism. World Rev Nutr Diet. Basel (2015) vol 113, pp 226–233