

Recomendaciones de actuación ante la sospecha clínica o bioquímica de un error congénito del metabolismo

Autor: López Laso E.

Centro: Unidad de Neuropediatría. Unidad de Gestión Clínica de Pediatría y sus especialidades. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba

Dirección corresp.: Eduardo López Laso. Unidad de Neuropediatría. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba

Recibido: 15-04-2010 **Aceptado:** 20-06-2010

Vox Paediatrica 2010; 17(2):55-58

Los errores congénitos del metabolismo (ECM) son un amplio grupo de enfermedades genéticas raras, individualmente infrecuentes, pero como grupo colectivamente numeroso. Se calcula que alrededor de 1 de cada 800 recién nacidos vivos presenta un ECM. El conocimiento de estas patologías supone un reto para el pediatra ya que es difícil mantenerse actualizado ante los constantes avances en el diagnóstico y tratamiento de este grupo de enfermedades.

LOS OBJETIVOS DE ESTA PUBLICACIÓN SON:

- 1.- Ayudar a los clínicos pediatras a considerar la posibilidad de un ECM en el diagnóstico diferencial de algunas situaciones clínicas frente a otras enfermedades más frecuentes.
- 2.- Sensibilizar acerca de la necesidad de recoger muestras de la manera adecuada en las descompensaciones siempre antes de iniciar el tratamiento.
- 3.- Proporcionar unas normas de manejo inicial básico.
- 4.- Orientar en la metodología de recogida de muestras biológicas ante aquellas situaciones de exitus en que una metabolopatía es un diagnóstico posible.

I. CUÁNDO PENSAR EN LA POSIBILIDAD DE UN ECM:

En la práctica clínica pediátrica nos deberemos plantear la posibilidad de que un paciente presente un ECM, junto a otros diagnósticos más frecuentes, como sepsis, encefalitis, intoxicaciones, etc. ante un abanico amplio de situaciones clínicas, especialmente en:

- Neonatos con enfermedad inexplicada de inicio brusco o progresivo, especialmente si embarazo y parto normales.
- Todos los niños en que se produzca un deterioro agudo con o sin disminución de conciencia, en particular si es precedido de vómitos, fiebre o ayuno (que son los desencadenantes más habituales de descompensación metabólica).
- Todos los niños con síntomas y signos de acidosis o hipoglucemia.

En neonatos:

- La sintomatología es inicialmente inespecífica.
- En las alteraciones del metabolismo intermediario, es decir, aquellas originadas por alteraciones en el catabolismo de los hidratos de carbono (HC), proteínas y grasas es típica la presencia de un intervalo libre (la sintomatología comienza desde el 2º día de vida), y una clínica tipo intoxicación.

- Considerar la posibilidad de un ECM en caso de deterioro rápido o síntomas persistentes e inexplicados a pesar de obtener resultados normales en las pruebas de rutina e instaurar tratamiento antibiótico.

- Puede haber historia familiar de niños fallecidos (con diagnósticos previos de sepsis, encefalitis, sufrimiento fetal u otros) o de otras enfermedades (abortos de repetición, síndrome HELLP en la madre: hemólisis, elevación de transaminasas, plaquetopenia), aunque comúnmente no hay antecedentes, ya que habitualmente son enfermedades de herencia autosómica recesiva.

Tras el periodo neonatal, en casos de:

- Vómitos recurrentes y alteración del nivel de conciencia sin signos neurológicos focales.
- Algunas situaciones de disfunción órgano específica (neurológica, cardíaca, hepática, renal, ocular...) o multisistémica.
- Cuando los síntomas se presentan coincidiendo con la presencia de desencadenantes específicos de descompensación metabólica.

Dentro de los ECM distinguimos 3 grandes grupos:

1. Enfermedades que dan lugar a intoxicación
2. Enfermedades del metabolismo energético
3. Enfermedades que afectan a macromoléculas (*no son objeto de esta publicación*)

1. Enfermedades que dan lugar a intoxicación

- Son enfermedades del metabolismo intermediario.
- La clínica característica es de tipo intoxicación aguda o progresiva.
- Son producidas por la acumulación de un metabolito tóxico proximal al bloqueo.
- Dentro de ellas se sitúan:
 - Enfermedades del catabolismo de los aminoácidos
 - Acidurias orgánicas
 - Trastornos del ciclo de la urea
 - Intolerancia a azúcares
 - Intoxicación por metales
- Características comunes:
 - No interfieren el desarrollo fetal.
 - Presencia de intervalo libre en la presentación clínica.
 - Clínica tipo intoxicación aguda:
 - » Vómitos
 - » Coma
 - » Fallo hepático

- Clínica tipo intoxicación crónica:
 - » Fallo de medro
 - » Retraso del desarrollo
 - » Miocardiopatía
- Es frecuente la descompensación del paciente ante la presencia de algunos desencadenantes.
- La presentación puede ser neonatal, tardía o intermitente en función de la intensidad de la deficiencia en la actividad del enzima.
- El diagnóstico se basa habitualmente en la determinación de:
 - » Aminoácidos en plasma
 - » Ácidos orgánicos en orina
 - » Perfil de acilcarnitinas en plasma
- Muchos de estos ECM son tratables a través de medidas encaminadas a depurar el tóxico, lo que se puede conseguir mediante:
 - » Dietas especiales
 - » Métodos extracorporales (hemofiltración, diálisis peritoneal, hemodiálisis)
 - » Algunos fármacos (carnitina, benzoato de sodio, fenilbutirato, etc.)

2. Enfermedades del metabolismo energético

- También pertenecen al metabolismo intermediario.
- Afectan a la producción de energía o a su utilización.
- Los órganos más afectados son los de consumo energético más elevado: cerebro, corazón, músculo e hígado.
- Dentro de ellas distinguimos:

- Enfermedades del metabolismo energético mitocondriales:

- Acidemias lácticas congénitas
 - » Las que afectan al transporte del piruvato
 - » La deficiencia de piruvato deshidrogenasa
 - » La deficiencia de piruvato carboxilasa
 - » Las que afectan el ciclo de Krebs
- Defectos de la cadena respiratoria (OXPHOS)
- Alteraciones de la beta-oxidación de los ácidos grasos (parcialmente tratables)
- Defectos de la cetogénesis (parcialmente tratables)

- Enfermedades del metabolismo energético citoplasmáticas:

- Las que afectan a la glucolisis
- Las del metabolismo del glucógeno y la gluconeogénesis
- Las del metabolismo de la creatina

- Sintomatología de las enfermedades del metabolismo energético:

- Hipoglucemia, hiperlactacidemia
- Hipotonía, miopatía, afectación cerebral
- Hepatomegalia, hepatopatía
- Miocardiopatía, insuficiencia cardíaca
- Fallo de medro
- Muerte súbita
- Algunas mitocondriales: dismorfia y malformaciones

- **Diagnóstico difícil, con frecuencia requiere la realización de biopsias para estudios enzimáticos y moleculares.**

¿Cuáles son los desencadenantes habituales de descompensación en los pacientes con ECM?

- Situaciones de vómitos, ayuno, infección, fiebre, vacunación, cirugía y traumatismo son capaces de descompensar a pacientes afectados por las alteraciones del metabolismo proteico, energético, de los HC y de la homeostasis hormonal, y por tanto precipitar en ese momento la presentación clínica, que puede haber pasado inadvertida hasta entonces, por larvada o por realmente inexistente.
- La ingesta elevada de proteínas y/o las mismas situaciones previas que cursan con catabolismo proteico descompensan pacientes con alteraciones del metabolismo proteico: enfermedades de los aminoácidos, ácidos orgánicos y del ciclo de la urea.
- La ingesta de fruta, sacarosa y de suspensiones de fármacos descompensan pacientes con intolerancia a la fructosa.

- La ingesta de lactosa y productos lácteos, desencadena la sintomatología de pacientes con galactosemia.

- Una ingesta alta de grasas puede descompensar pacientes con alteraciones de la oxidación de los ácidos grasos.

- El ejercicio físico intenso tiene el potencial de descompensar pacientes con alteraciones de la oxidación de los ácidos grasos, de la glucolisis, de la glucogenolisis muscular y de la cadena respiratoria.

II. ¿QUÉ PRUEBAS BÁSICAS DE LABORATORIO DEBEMOS SOLICITAR EN TODO NIÑO CON ENFERMEDAD AGUDA EN QUE UNA METABOLOPATÍA ES UNA POSIBILIDAD EN EL DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL?

Glucemia: Podemos encontrar hipoglucemia en diversas enfermedades del metabolismo energético y de los HC.

Amonio: Se debe recoger en tubo de hemograma, la extracción debe ser sin compresor, se tiene que quitar el aire de la jeringa y taparla. Colocar el tubo en un vaso con hielo para su transporte al laboratorio y analizarlo inmediatamente.

- Las elevaciones de amonio son muy peligrosas porque es un metabolito muy neurotóxico.

- Se deben realizar determinaciones de amonio:
 - » En todo neonato con enfermedad aguda.
 - » En todo niño con encefalopatía sin diagnosticar.

- La hiperamonemia tiene una elevada morbimortalidad, en principio evitable. Si se debe a una alteración del ciclo de la urea es una emergencia metabólica.

Equilibrio ácido-base (gasometría venosa). Durante la recogida de la muestra tapar la jeringa inmediatamente tras quitar las burbujas de aire.

- Podemos encontrar tanto acidosis como alcalosis en muchos ECM.

– Es muy importante determinar la brecha aniónica o *anion gap* (su valor normal es < 17) = $(Na + K) - (Cl + HCO_3)$. Si está elevado nos indica un aumento en la concentración de aniones. Los aniones plasmáticos son: los ácidos orgánicos, el fosfato, los sulfatos y las proteínas.

Lactato. Debe recogerse la muestra en tubo gris, la extracción se debe realizar sin compresor, y al igual que para el amonio se debe colocar el tubo en hielo y analizarlo inmediatamente.

– Encontraremos elevado el lactato en las alteraciones del metabolismo energético. Su elevación puede ser causa de acidosis metabólica.

– Debemos descartar otras causas de elevación como shock, hipoxia-isquemia, cardiopatía y venopunción difícil. Una vez descartadas considerar la posibilidad de una metabolopatía como causa de su elevación.

Cuerpos cetónicos (3-hidroxibutirato y acetoacetato)

– Suelen medirse en orina (tira).

– En sangre es importante en caso de hipoglucemia (se hace en laboratorios de referencia o mediante tiras específicas para análisis de cuerpos cetónicos en sangre utilizadas para control de la diabetes).

– La aparición de cetonuria es fisiológica en ayuno.

– La cetonuria es patológica sin ayuno y en neonatos (sugiere alteraciones del metabolismo intermediario).

– La ausencia de cetonas durante el ayuno sugiere alteraciones de la oxidación de los ácidos grasos o defectos de la cetogénesis.

– En la medición con tiras en orina puede haber falsos positivos.

III. MANEJO INICIAL (EN TODO NIÑO CON ENFERMEDAD AGUDA EN QUE UNA METABOLOPATÍA ES UNA POSIBILIDAD)

Detener la ingesta de compuestos potencialmente tóxicos (*generalmente de entrada se retiran las proteínas, pero según la sospecha clínica puede ser necesario suspender las grasas, galactosa o la fructosa*).

Al coger vía para acceso intravenoso obtener muestras de sangre venosa para una vez procesadas de la forma adecuada poder congelar y guardar congelado plasma y suero, y además orina (congelarla). Esto es fundamental para poder llegar al diagnóstico de la mayoría de estas patologías, ya que por un lado el rendimiento de los estudios es mucho mayor sobre las muestras obtenidas en los momentos de descompensación, y por otro lado muchos de los estudios solo se realizan en los laboratorios de referencia para el diagnóstico de estas enfermedades por lo que las muestras precisan ser guardadas y enviadas a una temperatura inferior a -20°C hasta su llegada a un laboratorio de éstas características (*participantes en programas de calidad externa ERNDIM, específicos para el diagnóstico de los ECM*).

– **¿Cómo obtener plasma?:** sacar tubo de hemograma (llevan anticoagulante EDTA), centrifugar en laboratorio, recoger el sobrenadante y congelar éste inmediatamente

(-20°C), tras identificarlo con nombre del paciente y rotulando “plasma”.

– **¿Cómo obtener suero?:** tubo de bioquímica (*no lleva anticoagulante*), tras la retracción del coágulo, centrifugar, identificar, rotular “suero” y congelar a -20°C .

– **Orina:** con 30 cc suele ser suficiente, hacer tira (para ver cetonuria, pH, presencia de glucosa y proteínas), mirar el color y oler (*algunos ECM ocasionan un olor peculiar en la orina que puede hacernos sospechar un diagnóstico concreto*), y congelar inmediatamente a -20°C .

Por otro lado obtendremos muestras para realizar análisis más generales en el momento de descompensación aguda que nos permitan un manejo general de la situación crítica:

– Bioquímica sérica: glucosa, electrolitos, ALT, AST, CPK, creatinina, urea, ácido úrico, PCR.

– Gasometría.

– Coagulación.

– Amonio y lactato.

– Mojar con sangre una tarjeta de papel de filtro (*“Guthrie” el mismo que se emplea para las pruebas metabólicas neonatales*), que impregne los 4 círculos por ambas caras, de ésta manera tenemos muestra para poder realizar más adelante estudios moleculares (*en ADN*).

– Si se hace punción lumbar, recoger el LCR en varios tubos secos en fracciones de 1 cc. Tras solicitar la citoquímica de LCR, considerar según la sospecha clínica la posibilidad de medir lactato en LCR y congelar el resto inmediatamente a -20°C para poder realizar otros estudios más específicos en un segundo tiempo como aminoácidos y otros según la sospecha clínica.

Comenzar a administrar por vía intravenosa infusiones con alto contenido en glucosa, como suero glucosado al 10 %, en cantidad de 150 cc/kg/día (proporciona 10mg de glucosa/kg/min, y unas 60 kcal/kg/día) con electrolitos.

– Medir lactato y gasometría con periodicidad

Resultados iniciales nos orientarán para continuar con el proceso diagnóstico y terapéutico:

- Hipoglucemia
- Hiperamoniemia
- Acidosis metabólica
- Hiperlactacidemia
- Hepatopatía

Tratamiento de soporte:

- Reducir el estrés catabólico
- Reducir el consumo de energía

Corregir:

- Deshidratación
- Equilibrio ácido-base
- Hipotermia
- Disbalance electrolítico
- Hipoglucemia
- Hipocalcemia

IV. ¿CÓMO ACTUAR ANTE UN EXITUS EN QUE UNA METABOLOPATÍA ES UNA POSIBILIDAD DIAGNÓSTICA?

Si fallece un niño inesperadamente por una causa desconocida es posible que se trate de una enfermedad genética (responsables del 35 % de fallecimientos de menores de 1 año y del 10 % de niños de 1 – 5 años).

- Si se sospecha como causa un ECM, es esencial recoger muestras *post-mortem* si no se habían realizado aún estudios metabólicos.
- Sin diagnóstico no se puede dar un consejo genético a los padres ni ofrecer un asesoramiento del riesgo en un futuro hijo.
- *Es imprescindible para ello obtener el consentimiento informado de los padres o cuidadores.*
- Durante la muerte se mezclan los líquidos intracelulares y extracelulares y, por tanto, se pueden encontrar alteraciones importantes de metabolitos plasmáticos a las que si se da valor pueden ser fuentes de errores de interpretación:
 - El lactato, amonio, los aminoácidos en plasma y la carnitina se elevan, sin significado específico.
 - La determinación del perfil de acilcarnitinas sin embargo sí es útil para el diagnóstico de las alteraciones de la beta oxidación de los ácidos grasos y de las acidurias orgánicas.
- Lo ideal es tomar las muestras de sangre y orina *antes del exitus*. Posteriormente, como alternativas:
 - Sangre: si no se puede obtener por venopunción realizar punción intracardiaca.
 - Humor vítreo es útil si no se obtiene orina.

¿Qué se debe recoger? (*conviene tener preparado el material necesario para la recogida de muestras en las Unidades de Urgencias, Neonatología e Intensivos Pediátricos*).

- *Suero y plasma* (mismo procedimiento que el indicado anteriormente, centrifugar varios ml. y separar en fracciones de 1-2 ml., congelar a -20°C).
- *Sangre seca en papel de filtro* (el de las pruebas metabólicas neonatales) para estudios de DNA y acilcarnitinas (debe mojar los 4 círculos por ambas caras).
- *Sangre entera en EDTA* (tubo de hemograma) de 3 a 10 cc (no centrifugar, guardar en nevera, *sin congelar*) (para estudios de ADN).
- *Sangre entera en tubo de heparina de sodio* (no centrifugar, guardar a temperatura ambiente) (para realización de cariotipo).
- *Orina* (si no se obtiene por punción o cateterismo puede lavarse la vejiga con suero salino fisiológico y congelar lo obtenido a -20°C).
- *Biopsia de piel* (suele ser válida para su procesamiento solo hasta 24h después del *exitus*). Se realiza con un punzón para obtener un sacabocado de piel de

tamaño de 3 mm x 1 mm de profundidad, de zona no vellosa (de antebrazo, entre cara volar de muñeca y flexura del codo). Si se realiza antes del *exitus* no emplear anestésicos locales (inactivan las enzimas). La desinfección previa solo se puede realizar con alcohol. Conservar la muestra a temperatura ambiente en medio estéril (sirve por ejemplo un tubo seco) que debe rellenarse con suero salino fisiológico para que el fragmento de piel esté en contacto continuo con el suero hasta la llegada a un laboratorio con capacidad para cultivar fibroblastos. Debe tenerse presente que hay pocas probabilidades de poder obtener fibroblastos si el fragmento de piel tarda más de 24h en llegar al laboratorio. Una vez obtenidos los fibroblastos (tras alrededor de 2 meses de cultivo) puede sobre este material realizarse la determinación de la actividad de múltiples enzimas, así como estudios moleculares (ADN).

- *LCR* si fuera posible (en varias fracciones de 1 cc, lo ideal es su congelación inmediata a -70°C; si no es posible congelarlo a -20°C).
- *Otras biopsias*: tras un *exitus* casi no se pueden interpretar, en el peor de los casos realizar como máximo 1h. después. Envolver el tejido en papel de aluminio:
 - » *Músculo* (tamaño de 1 x 1 cm) congelarlo inmediatamente a -70° o con nitrógeno líquido (esta última opción requiere una técnica especial).
 - » *Hígado*.
- Solicitar *necropsia*.
- *Investigaciones básicas* a realizar en las muestras:
 - » Aminoácidos en plasma (y en determinados casos en LCR).
 - » Ácidos orgánicos en orina.
 - » Acilcarnitinas en sangre seca o plasma.
 - » Cariotipo si dismorfias.

En resumen, los ECM son enfermedades raras, pero en su conjunto afectan a un número considerable de pacientes pediátricos ya que la gran mayoría de ellos se presentan en la infancia. El espectro fenotípico de estos trastornos está en continua expansión, así como las opciones terapéuticas y los avances en el diagnóstico de estas enfermedades. Conocer las situaciones de la práctica clínica pediátrica que nos deben hacer considerar la posibilidad de que un paciente presente un ECM dentro de un diagnóstico diferencial más amplio y unas normas de manejo inicial básico, así como disponer de unas estrategias diagnósticas facilita mejorar la atención de estos pacientes tan complejos, lo que redundará en un mejor pronóstico del paciente, tanto vital como en lo que respecta a su desarrollo psicomotor, ya que tendremos más posibilidades de ofrecer un tratamiento más precoz así como un diagnóstico lo más preciso posible que permita ofrecer un consejo genético a la familia.