

Manifestaciones en el periodo neonatal de los errores innatos del metabolismo

M.L. Couce, J.R. Fernández Lorenzo y J.M. Fraga

Introducción

Los errores innatos del metabolismo (EIM) son enfermedades genéticas basadas en una alteración de una proteína o de una enzima que hace que un proceso metabólico quede bloqueado.

Aunque su incidencia individual es baja, la creciente y continua descripción de nuevas enfermedades (más de 500 en el momento actual) hace que consideradas en conjunto no sean infrecuentes: uno de cada 800 RN vivos nace con un EIM y el 50% de ellos desarrollan la enfermedad durante el periodo neonatal. Ahora bien, su diagnóstico va a depender en gran parte de la infraestructura técnica sanitaria disponible; así la espectrometría de masas en tandem automatizada permite detectar varios trastornos del metabolismo de los aminoácidos, ácidos orgánicos y ácidos grasos a la vez, permitiendo realizar un "perfil metabólico" en el cribado neonatal. Por otra parte, debido a que la frecuencia de las causas clásicas de distrés neonatal (anoxia, infección, ...) disminuyen gracias al progreso de la medicina perinatal, las enfermedades metabólicas constituyen poco a poco una de las causas importantes de patología en el RN a término.

Presentación. Clínica de sospecha

Antecedentes familiares. La existencia de enfermedades metabólicas en la familia, de muertes inexplicadas en el periodo neonatal

sobre todo en hermanos o una consanguinidad familiar son antecedentes de alarma que nos deben hacer pensar en un EIM. Madres que durante el embarazo hayan padecido un síndrome de HELLP pueden tener hijos que padecen un trastorno de la oxidación de los ácidos grasos.

Aunque la mayoría de los EIM son autosómicos recesivos, la escasa descendencia en los países desarrollados contribuye a que más a menudo se presenten como casos aislados.

Síntomas clínicos de alerta. Generalmente se trata de un RN a término sano que tras unas horas o días de ingesta y aparente normalidad comienza a deteriorarse sin causa aparente y no responde al tratamiento sintomático (formas por intoxicación), pero la sintomatología clínica también puede tener un comienzo intrauterino o presentarse en el periodo neonatal inmediato (formas por déficit energético y errores congénitos del metabolismo de moléculas complejas) (tabla I).

No existe sintomatología específica de un trastorno metabólico en este periodo de la vida. Las manifestaciones clínicas del neonato son limitadas e inespecíficas y a menudo se atribuyen a otros procesos más frecuentes como la sepsis o el síndrome de dificultad respiratoria (que además suelen acompañar a las enfermedades metabólicas). No obstante, existen unas formas de presentación más comunes de los EIM en esta edad.

- Sintomatología neurológica o neuromuscular: es la manifestación más frecuente

TABLA I. Cuadro "típico de intoxicación por un EIM"

- Anamnesis. Embarazo y parto normales
- Periodo neonatal, más o menos corto, libre de síntomas
- Deterioro clínico más o menos rápido sin causa aparente y que no responde totalmente a la terapia sintomática
- Evolución clínica "típica"
 - Disminución de la succión y de la toma de alimentos
 - Hipotonía
 - Síntomas de dificultad respiratoria
 - Apneas
 - Bradicardia
 - Episodios de hipo
 - Hipotermia
 - Movimientos anormales de las extremidades^a
 - Episodios de hipertonia y/u opistótonos
 - Coma

^a La presencia de hipertonia de las extremidades (en ocasiones con temblores de gran amplitud y sacudidas o espasmos mioclónicos que a menudo son confundidos con convulsiones) con hipotonía axial es un patrón neurológico altamente sugerente de un EIM.

en el neonato. Presenta trastornos de la succión y deglución, vómitos, hipotonía, alteraciones respiratorias, letargia, convulsiones, coma, tendencia a opistótonos y malformaciones del SNC.

- Sintomatología hepática: el fallo hepático fulminante en el RN es debido generalmente a un error congénito del metabolismo intermediario.
- Síntomas cardíacos: fundamentalmente los trastornos del ritmo o una cardiomiopatía progresiva.

- Otras manifestaciones: el fallo multisistémico progresivo, síndromes dismórficos, alteraciones hematológicas, renales, cutáneas, etc., pueden ser igualmente expresión de un EIM neonatal.

Ante la sospecha clínica de un EIM hay que iniciar un estudio de pruebas complementarias que permitan confirmar la sospecha y orienten el diagnóstico de los pacientes.

En la tabla II se detallan las investigaciones metabólicas que hay que realizar urgentemente.

Según los resultados obtenidos:

TABLA II. Análisis básicos iniciales

TABLA II. Análisis básicos iniciales	
En sangre	<p>Gasometría</p> <p>Iones (incluyendo valoración del hiato iónico, "anión gap")</p> <p>Hemograma</p> <p>Glucosa, calcio</p> <p>Pruebas de función hepática (transaminasas, bilirrubina, tiempo de protrombina)</p> <p>Ácido úrico</p> <p>Amonio</p> <p>Ácidos láctico y pirúvico</p> <p>Cuerpos cetónicos (acetoacetato, 3 hidroxibutirato)</p> <p>Ácidos grasos libres</p> <p>Aminoácidos</p>
En orina	<p>Olor</p> <p>Cuerpos cetónicos, pH (multistix)</p> <p>Cetoácidos (test de la DNPH, dinitrofenilhidracina)</p> <p>Sustancias reductoras (clinitest)</p> <p>Sulfitos (sulfitest)</p> <p>Reacción de Brand</p>

En sangre

- En todos los casos en que encontramos una acidosis metabólica que se acompañe de elevación del anión gap (>16 mEq/l), cetosis y pH urinario ácido (<5) nos hará pensar en una acidemia orgánica; en caso contrario hay que investigar una acidosis de origen renal (ver figura 1).
- La elevación del ácido láctico en ausencia de infección o hipoxia tisular debe ser considerado significativo y nos hará pensar en una acidosis láctica congénita. Se debe investigar el cociente láctico/pirúvico, que si es elevado (>25) nos alerta hacia una

citopatía mitocondrial, y si es normal, a un déficit de PDH. Una hiperlactacidemia moderada también se presenta frecuentemente en las hiperamoniemias congénitas y en las acidurias orgánicas.

- Una hiperamoniemia muy elevada debe hacernos pensar en un trastorno del ciclo de la urea. Si el aumento de amonio se acompaña de acidosis, hay que pensar en acidemia orgánica. Algunos déficits de oxidación de los ácidos grasos de cadena larga pueden presentar hiperamoniemia marcada. Hay que tener en cuenta igualmente la hiperamoniemia transitoria del RN.

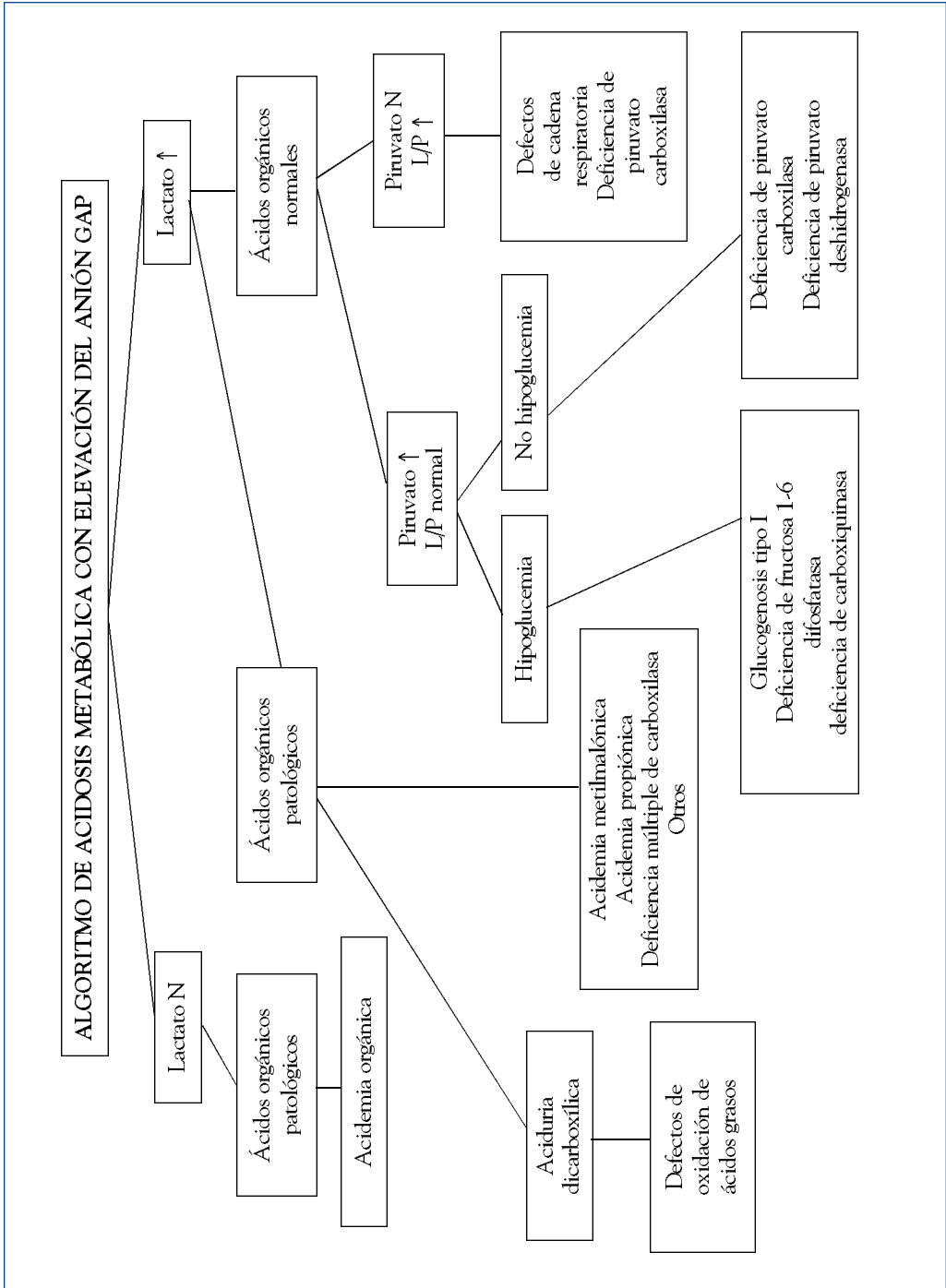


Figura 1.

- Una hipoglucemia persistente sin hiperinsulinismo debe hacernos investigar un EIM. Debemos determinar el nivel plasmático de cuerpos cetónicos. Si se acompaña de hipocetosis (glucosa en mM X cuerpos cetónicos en mM ≤ 1 , o también ácidos grasos libres en mM/cuerpos cetónicos $\leq 1,5-2$) alerta sobre déficits de oxidación de los ácidos grasos. Niveles normales o altos de cuerpos cetónicos: déficits de la gluconeogénesis. La hipoglucemia también se puede observar en las acidemias orgánicas (figura 2).
- Algunas enfermedades metabólicas como las acidurias orgánicas inducen granulocitopenia y trombopenia.

En orina

- Los olores anormales pueden detectarse directamente en la orina o en los pañales o en un papel de filtro secante impregnados de orina del paciente o al abrir un frasco de orina que se ha cerrado a temperatura ambiente unos minutos antes. Varias

enfermedades metabólicas presentan olor de orina anormal, como se representa en la tabla III.

- La cetonuria en el período neonatal siempre es patológica y es un signo importante de enfermedad metabólica.
- El test de la DNPH detecta α -cetoácidos en orina, característicos de la enfermedad de jarabe de arce. Es significativo sólo en ausencia de glucosuria y cetonuria dado que éstos también positivizan el test.
- Ante unas sustancias reductoras positivas, pensar en la galactosemia. Puede haber un falso negativo si ha recibido recientemente una transfusión sanguínea o si el neonato no recibe lactosa (neonato grave o con alimentación intravenosa).
- El test de sulfitest detecta sulfitos, que nos hacen sospechar un déficit de sulfito oxidasa y del cofactor molibdeno.
- La reacción de Brand o prueba del nitroprusiato es útil para detectar metabolitos sulfurados.

TABLA III. Olores que presenta la orina en diversas enfermedades

Enfermedad	Olor
Enfermedad de la Orina jarabe de arce	Jarabe de arce o azúcar quemado
Acidemia isovalérica y acidemia glutárica tipo II	Pies sudados
Fenilcetonuria	Olor rancio (ratón)
Deficiencia múltiple de carboxilasas 3-metilcrotonilglicinuria	Orina de gato
Tirosinemia tipo I, malabsorción de metionina	Repollo cocido
Trimetilaminuria, dimetilglicinuria	Pescado podrido

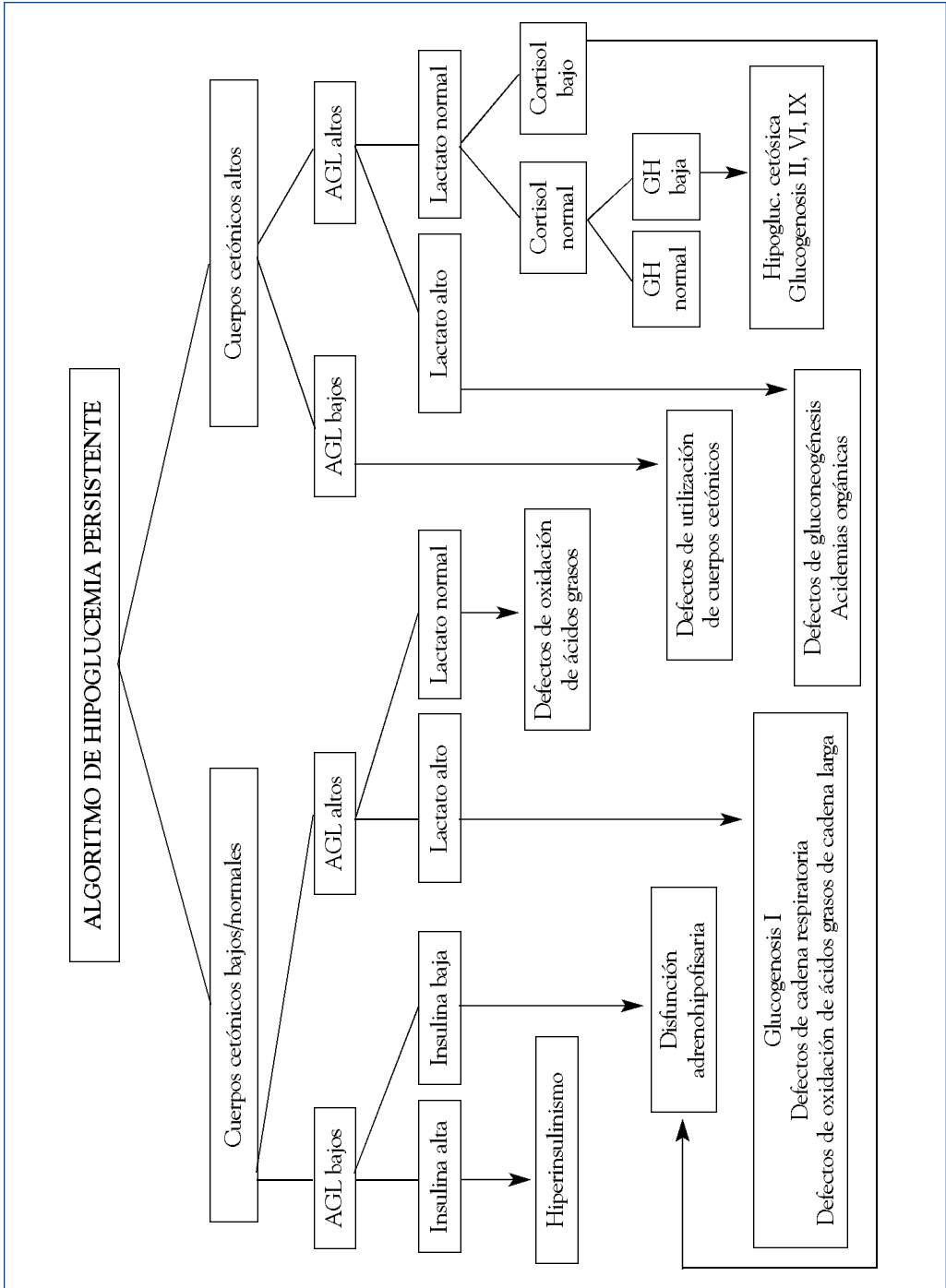


Figura 2.

Diagnóstico bioquímico específico

Ante la sospecha de un EIM no diagnosticado y antes de iniciar cualquier tratamiento deberá efectuarse recogida de muestras del paciente de plasma heparinizado (5 ml) o más si es posible (10 ml), orina (máxima cantidad posible) y LCR (1 ml) que se congelan a -20 °C para análisis bioquímicos posteriores.

Es muy importante que la extracción de muestras se realice en la fase aguda; si las muestras se extraen con posterioridad, algunos resultados podrían no ser significativos.

En la tabla IV se indican las principales determinaciones para establecer un diagnóstico bioquímico específico.

Clasificación. Tipos de EIM en el periodo neonatal

Una vez recogidos los datos clínicos y bioquímicos, la mayoría de los pacientes pueden ser

incluidos en alguno de los cinco grupos de la clasificación de Saudubray. En la tabla V vemos reflejado los grupos clínicos principales de enfermedad metabólica neonatal.

Diagnóstico etiológico. Autopsia metabólica

En todos los casos debe confirmarse la etiología de la enfermedad metabólica mediante la identificación y cuantificación del déficit enzimático (biopsia cutánea para cultivo de fibroblastos u otros tejidos) y el estudio molecular.

Puesto que muchos de estos neonatos mueren sin haber sido diagnosticados y los estudios anatomopatológicos revelan pocos datos de interés, es imprescindible realizar una "autopsia metabólica" que nos permitirá establecer un diagnóstico y consejo genético específico (tabla VI).

TABLA IV. Diagnóstico bioquímico específico.

Plasma	Aminoácidos Carnitina total y libre, acilcarnitinas Enfoque isoeléctrico de la transferrina (sospecha de defectos congénitos de la glicosilación)
Orina	Aminoácidos Ácidos orgánicos Carnitina, acilcarnitinas Ácido orótico (sospecha de alteración del ciclo de la urea) Succinilacetona (sospecha de tirosinemia tipo I)
LCR	Aminoácidos Ácidos láctico y pirúvico (L/P)

TABLA V. Tipos de EIM en el periodo neonatal.

Grupo I	<ul style="list-style-type: none"> • Trastornos neurológicos tipo intoxicación con cetosis, sin acidosis, sin deshidratación: enfermedad orina de jarabe de arce.
Grupo II	<ul style="list-style-type: none"> • Cuadro neurológico con cetoacidosis e hiperamoniemia: acidemias orgánicas más frecuentes (MMA, PA, IVA, MCD). Con acidosis, sin cetosis y generalmente con hipoglucemia: acidemias orgánicas menos frecuentes: (aciduria glutárica tipo II, déficit de múltiple acil-CoA deshidrogenasa, déficit de 3-hidroxi-3-metilglutarial-CoA liasa). • Cuadro neurológico tipo déficit energético, con síntomas hepáticos y/o cardíacos, acidosis, ác. láctico, hiperamoniemia: algunos defectos de la oxidación de los ácidos grasos y de la cetogénesis.
Grupo III	<ul style="list-style-type: none"> • Cuadro neurológico tipo déficit energético con acidosis láctica, amonio normal o ligeramente elevado, generalmente cetosis: acidosis láctica congénita (déficit de piruvato carboxilasa, piruvato deshidrogenasa, ciclo de Krebs, cadena respiratoria), deficiencia múltiple de carboxilasas.
Grupo IV	<ol style="list-style-type: none"> Afectación neurológica tipo intoxicación con hiperamoniemia y sin cetoacidosis: defectos del ciclo de la urea, algunos defectos de la oxidación, hiperamoniemia transitoria del RN. Déficit neurológico tipo déficit energético sin cetoacidosis y sin hiperamoniemia: hiperglicinemia no cetósica, déficit de sulfito oxidasa, defectos peroxisomales, algunos trastornos de cadena respiratoria mitocondrial y defectos de oxidación de ácidos grasos. Con manifestaciones de enfermedad de depósito: enfermedades lisosomales.
Grupo V	<p>Afectación hepática</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hepatomegalia, hipoglucemia, acidosis, ác. láctico: glucogenosis tipos I, III, déficit de fructosa difosfasa. • Hepatomegalia, ác. láctico, normo o hipoglucemia, cetoacidosis moderada o ausente: fructosemia, galactosemia, tirosinemia tipo I, déficit de cadena respiratoria. • Hepatomegalia, ictericia colestásica, sin cetoacidosis, lactato y glucosa normal: déficit de 1-antitripsina, enf. peroxisomales, trastornos del metabolismo de los ácidos biliares. • Hepatosplenomegalia, signos de depósito: enfermedades de depósito (mucopolisacaridosis).
Modificado de Saudubray	

**TABLA VI. Éxitus con sospecha de enfermedad metabólica hereditaria.
Qué se ha de obtener lo antes posible después del fallecimiento (no más de una hora)**

Sangre heparinizada	5 a 10 ml (en casos de dificultad se puede recurrir a la punción cardíaca). Centrifugar y conservar plasma y eritrocitos a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$
Sangre recogida en el papel empleado para el <i>screening</i> metabólico neonatal, dejarlo secar y después conservarlo seco	Recogida sobre papel cromatográfico. Permite aplicar las técnicas de PCR y las muestras son estables largo tiempo
Orina	10 ml (punción suprapúbica o sondaje). Conservar a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$. Si no se puede obtener orina, humor vítreo (1-3 ml) y congelar a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$
LCR	La mayor cantidad posible (congelar a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$)
Biopsia de piel	Para cultivo de fibroblastos, tomada de cara interna del brazo. Se conserva en suero salino estéril o mejor en medio adecuado de cultivo a temperatura ambiente
Biopsia de hígado, músculo y otros órganos (máximo 3 h desde éxitus)	300 a 500 mg. Se envuelven en papel de aluminio y se congelan inmediatamente en nitrógeno líquido

Actitud de urgencia ante un neonato con la sospecha de un EIM

En la práctica clínica el tratamiento de un EIM en un neonato frecuentemente se impone como una urgencia vital. Por ello, ante la sospecha de un EIM nos vemos obligados a diagnosticar, realizando los estudios bioquímicos urgentes y haciendo las tomas de muestra biológicas necesarias, y a tratar simultáneamente. Con tratamiento inmediato y agresivo

se puede recuperar por completo al paciente, que sin él puede morir en cuestión de horas.

Los principios fundamentales del tratamiento en la fase aguda son:

1. Soporte vital y estabilización clínica:
 - Asistencia respiratoria si es necesaria con soporte de la oxigenación y ventilación.
 - Mantenimiento hidroelectrolítico y del equilibrio ácido-base: corregir par-

cialmente la acidosis metabólica con bicarbonato si $\text{pH} < 7,15$ o bicarbonato $< 10 \text{ mEq/l}$.

- Control infeccioso: tratar precozmente posibles infecciones y sepsis que pueden empeorar la situación metabólica del neonato.
2. Depuración de toxinas endógena, generando anabolismo:
 - Aporte hídrico y calórico con un aporte energético $>$ del 25% de lo normal.
 - Limitar la ingesta proteica.
 - Aporte continuo de glucosa $>$ 10% del normal y administración de lípidos.
 - Si es preciso, administración de insulina a $0,05 \text{ UI/kg/hora}$.
 3. Depuración exógena:
 - Diuresis forzada, que suele resultar poco efectiva.
 - Métodos de depuración artificial son necesarios en la mayoría de los EIM de los aminoácidos de cadena ramificada y en las hiperamoniemias de presentación neonatal: diálisis peritoneal, exanguinotransfusión de doble volumen, hemodiálisis, hemodiafiltración. El emplear una técnica u otra dependerá de la experiencia de cada centro, aunque la hemodiafiltración es la más efectiva, sobre todo en neonatos con inestabilidad hemodinámica y fallo multiorgánico.
 4. Aportar factores deficitarios:
 - Cofactores vitamínicos a dosis farmacológicas: tiamina, riboflavina, piridoxina, vitamina B12, biotina.

- Fármacos: una vez establecido el diagnóstico definitivo de la enfermedad metabólica: (betaína, NTBC, etc.).

Conclusiones

El número de EIM descritos aumenta de forma rápida y continua. Su incidencia está subestimada pues muchos de estos pacientes mueren sin haber sido diagnosticados o con un diagnóstico incorrecto, debido a que su reconocimiento y diagnóstico dista mucho de ser fácil. Su identificación precoz contribuirá a progresar en la evaluación y tratamiento de estos niños. Por ello, tenemos que tener presente que los EIM son una patología prevalente en las Unidades de Neonatología.

Las nuevas técnicas aplicadas al *screening* permiten ampliar el número de EIM diagnosticados en el período neonatal. Dos nuevas metodologías tendrán un excitante y significativo impacto en este campo: la espectrometría tandem masas (MS/MS) con ionización por electrospray con el concepto de la detección de multimetabolitos, lo que permite el diagnóstico de errores innatos de la oxidación de ácidos grasos y del metabolismo de los ácidos orgánicos (un test-múltiples desórdenes) y la tecnología microchip empleando sondas moleculares alelo-específicas.

El rápido desarrollo tecnológico pronto nos permitirá en nuestro medio que en los programas neonatales se pueda diagnosticar de forma rápida y presuntiva al menos las entidades descritas en la siguiente tabla con unas gotas de sangre y de orina impregnadas en papel de filtro especial (tabla VII).

TABLA VII. Programa de screening neonatal

- Hipotiroidismo congénito
- Deficiencia de biotinidasa
- Hiperplasia adrenal congénita
- Galactosemia
- Deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa
- EIM que afecta a los aminoácidos
 - Fenilcetonuria
 - Enfermedad de la orina jarabe de arce
 - Aciduria arginosucinica
 - Citrulinemia
 - Síndrome HHH
 - Otros
- Desórdenes de las acilcarnitinas
 - Ácidos orgánicos
 - ◆ Acidemia metilmalónica (AM)
 - ◆ Acidemia propiónica (AP)
 - ◆ Acidemia isovalérica (IV)
 - ◆ Deficiencia de 3-metilcrotonil-CoA carboxilasa
 - ◆ Deficiencia de 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA liasa
 - Oxidación de ácidos grasos
 - ◆ Deficiencias de acil-CoA deshidrogenasas

Bibliografía

1. Baldellou A, López-Pisón J, Rebage V, Salazar MI, García Silva MT. Errores congénitos del metabolismo de presentación precoz: formas de presentación y posibilidades terapéuticas. *An Esp Pediatr* 1998; supl 114: 20-24 y 28-33.
2. Burton BK. Inborn errors of metabolism in infancy: a guide to diagnosis. *Pediatrics* 1998; 102: 69-84.
3. Naylor EW, Chace DH. Automated tandem mass spectrometry for mass newborn screening for disorders in fatty acid, organic acid and amino acid metabolism. *J Child Neurol* 1999; 14 (suppl. 1): 54-58.

4. Pampols T, Arranz JA, Beriget M, Borja F, Briones P. Errores congénitos del metabolismo. *Pediatr Catalana* 2000; 60: S61-70.
5. Poggi F, Rabier D, Vassault A, Charpentier C, Kamoun P, Saudubray JM. Protocole d'investigations métaboliques dans les maladies héréditaires du métabolisme. *Arch Pédiatr* 1994; 1: 667-673.
6. Poggi-Travert F, Martín D, Billete de Villemeur T, Saudubray JM. Enfermedades hereditarias del metabolismo que se manifiestan en el período neonatal. Orientación diagnóstica. *Act Nutr* 1998; 24: 60-66.
7. Rebage Moises V, López Pisón J, Baldellou Vázquez A. Errores congénitos del metabolismo en el período neonatal. En: Sanjurjo P, Baldellou A (eds.). *Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias*. Ed Ergon S.A., Madrid, 2001; 53-66.
8. Ruiz Pons M, Santana Vega C. Enfoque práctico para el diagnóstico de los errores congénitos del metabolismo. *Acta Pediatr Esp* 1998; 56: 39-52.
9. Sánchez Santos L, Couce Pico ML, Fraga Bermúdez JM. Errores congénitos del metabolismo que se manifiestan de forma aguda en el período neonatal. En: Brines J, Crespo M, Delgado A, Garagorri JM, Hernández M, Ruza FJ (eds.). *Manual del Residente de Pediatría y sus áreas específicas*. AEP Madrid, Norma, 1997; 217-222.
10. Saudubray JM, Ogier de Baulny, H Charpentier C. Clinical approach to inherited metabolic diseases. En: Fernandes J, Saudubray JM, Van den Berghe G (eds.). *Inborn Metabolic Diseases. Diagnosis and Treatment*. 2ª ed. Berlín, Springer-Verlag, 1996; 3-39.
11. Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D. *The metabolic and molecular basis of inherited diseases*. 7th ed. New York, Ed. Mc Graw-Hill, 1995.
12. Zschocke J, Hoffmann G. *Vademecum metabólicum. Enfermedades metabólicas pediátricas*. Milupa, Edición española, 2001.

NOTAS
