

## ERRORES CONGENITOS DEL METABOLISMO. Comentario Editorial

La historia de los errores congénitos del metabolismo se remite a Sir Archibald Edward Garrod, médico inglés (1857–1936), uno de los pioneros en este campo cuando en 1906 describe una enfermedad de atesoramiento e implementa el concepto de Errores Congénitos del Metabolismo. Desde entonces ha sido constante el descubrimiento de nuevas patologías, cada vez más numerosas y variadas.

En nuestro país el Dr. Néstor A Chamoles (1938-2005) ha sido pionero en la difusión y diagnóstico de los ECM.

Dentro de sus importantes aportes, el desarrollo de la metodología diagnóstica en gotas de sangre en papel de filtro<sup>1</sup> utilizando la espectrometría de masas en tándem que se utiliza actualmente en programas de pesquisa neonatal para cuantificar el nivel de aminoácidos y acilcarnitinas en manchas de sangre seca para la detección de metabolitos asociados con enfermedades tratables. Desarrollando así la detección múltiple de una serie de enzimas que cuando deficiente generan almacenamiento lisosomal o trastornos ej.de la Enfermedad de Fabry, de Gaucher, el síndrome de Hurler, la enfermedad de Krabbe, Niemann Pick-A / B y de Pompe.

El diagnóstico de los Errores Congénitos del Metabolismo (ECM) siempre plantean dificultades a los médicos en general debido al hecho de que estos trastornos son raros y colectivamente numerosos pero la mayoría de ellos comparten manifestaciones clínicas comunes. Hay gran variedad en número, complejidad y presentación clínica y son un desafío formidable para el clínico.

El principal obstáculo para hacer un diagnóstico preciso es no considerar clínicamente esa posibilidad. “No se diagnostica lo que no se piensa y no se piensa lo que no se conoce, Dra Bay”.

Sin embargo, en muchos casos, la prevención de

la muerte o de la secuela neurológica permanente en pacientes con estos trastornos depende en el diagnóstico precoz y en la institución de la terapia apropiada. Además de la evaluación clínica completa, los estudios de imágenes, las investigaciones electrofisiológicas y la información histopatológico de las biopsias, que ayudan en el establecimiento de la distribución y tipo de anomalía, los estudios bioquímicos y/o neurogenéticos son requeridos en todos los casos para confirmar el diagnóstico.

Con el progreso de las ciencias básicas y la tecnología en el último siglo, se ha comprendido con mayor claridad la patogénesis de estos trastornos y abriéndose así nuevas posibilidades de intervención terapéutica.

Más de un tercio de los trastornos metabólicos hereditarios se caracterizan por el compromiso del sistema nervioso central / periférico y siendo estos síntomas el cuadro de presentación clínica. Entre los trastornos neurometabólicos, hay cinco presentaciones neurológicas más comunes: Encefalopatía crónica, Encefalopatía aguda, Trastornos del Movimiento, Miopatía y Alteraciones Psiquiátricas o de Conducta.

En este número de la revista el artículo de la Dra Luisa B Bay “Sospecha de Errores Congénitos del Metabolismo (ECM), Guía Diagnóstica y tratamiento”<sup>2</sup> hace una espléndida y lucida descripción de los criterios clínicos y pasos diagnósticos a considerar en la práctica pediátrica.

Los ECM se han constituido en un modelo interesante de “la enfermedad neurológica moderna”, entendiendo por esto la comprensión de los trastornos neurológicos desde un enfoque multidisciplinario, abierto y en constante renovación. Es en los ECM donde tal vez se hace más evidente que las neurociencias están más cerca del paciente clínico y que

debería estar integrado al entrenamiento del médico pediatra. En este sentido el artículo de la Dra. Luisa Bay y del Dr. H. Eiroa, "Curso a distancia para pediatras generales de la República Argentina, Temas prácticos en errores congénitos del metabolismo"<sup>3</sup> lo atestigua.

Los considerables avances de las neurociencias en especial en las áreas de la neurogenética, de la biología molecular, del neurometabolismo, de la inmunología, de la nutrición han permitido comprender como se desarrolla y responde el cerebro a las influencias ambientales<sup>4</sup>.

Los adelantos correspondientes en las Neuroimágenes (TAC, RNM., PET., etc), en la Neurofisiología (EEG, EMG, etc), en la Biotecnología de las investigaciones neuroquímicas, en la Histología muscular y en la Neurofarmacología mejoraron las posibilidades de evaluar y tratar a niños con trastornos neurológicos permitiendo así mismo ampliar los abordajes clínicos y la comprensión neurobiológica de trastornos frecuentes tales como la Epilepsia, las Enfermedades Neurodegenerativas y Neurometabólicas, los Tumores del SNC, los Trastornos del Neurodesarrollo, la Parálisis Cerebral y las condiciones involucradas en el Espectro Autista.

Estos progresos nos conducen al concepto de las Neurociencias del Desarrollo<sup>5</sup> que adquieren jerarquía relevante en la Neurología Pediátrica que tiene que ver con:

1. Los eventos celulares, sinápticos y metabólicos que subyacen en el cerebro en desarrollo;
2. El principio de vulnerabilidad selectiva en el desarrollo;
3. Los mecanismos neurogénicos que explican las enfermedades;
4. La búsqueda de la Neuroprotección para el rescate del cerebro;
5. Los mecanismos de la plasticidad cerebral que están potenciados en el cerebro en desarrollo en la normalidad y que contribuye a la recuperación de la función en la enfermedad.

Ciertamente estos mecanismos esenciales en el desarrollo cerebral están sustentados por enzimas, proteínas / genes que dirigen la síntesis del ADN y el ARN. y es su disfunción la que se expresa clínicamente como el efecto final en la mayoría de los ECM, siendo más obvio y prominente en las Enfermedades Mitocondriales descritas en este número de la revista en el artículo de la Dra. M. Loos y colaboradores: (Espectro Clínico de pacientes con Hallazgos Histopatológicos y/o Moleculares compatibles con Enfermedad Mitocondrial)<sup>6</sup> en donde se describe y se enfatiza como la heterogeneidad clínica puede tener una disfunción génica única o como un fenotipo génico variable se expresa en un fenotipo clínico uniforme, siendo pues necesario en la enfermedad neurológica aguda o crónica en determinadas circunstancias evocar siempre la sospecha de un trastorno neurometabólico.

*Dr. Héctor Alberto Waisburg*

*Ex Jefe del Servicio de Clínicas Interdisciplinarias  
Consultor. Hospital de Pediatría Juan P. Garrahan*

## REFERENCIAS

1. Gelb, MH, Turecek F, Ron Scott C, y Chamoles N., Direct multiplex assay of enzymes in dried blood spots by tandem mass spectrometry for the newborn screening of lysosomal storage disorders *J Inher Metab Dis.* 2006; 29(2-3): 397-404.
2. L. Bay. Sospecha de errores congénitos del metabolismo (ECM). Guía de diagnóstico y tratamiento. *Medicina Infantil.* 2013; XX(1): 39-49.
3. L. Bay, H. Eiroa. Curso a distancia para pediatras generales de la República Argentina. "Temas prácticos en errores congénitos del metabolismo". *Medicina Infantil.* 2013; XX(1): 50-54.
4. Newton CR, Neville BG, Paediatric neurology: advances on many fronts *Lancet Neurol.* 2009 January; 8(1): 14-15.
5. Johnston, MV. Developmental Neuroscience Relevant to Child Neurology *Semin, Pediatr Neurol.* 2011 June; 18(2): 133-138.
6. M. Loos, V. Ruggieri, M. C. Buompadre, et al. Espectro clínico de pacientes con hallazgos histopatológicos y/o moleculares compatibles con Enfermedad Mitocondrial. *Medicina Infantil.* 2013; XX(1): 3-12.