

## SOSPECHA DE ERRORES CONGENITOS DEL METABOLISMO (ECM). Guía de diagnóstico y tratamiento

Dra. Luisa B. Bay

### INTRODUCCION

Los ECM son enfermedades producidas por alteraciones genéticas en las que se afecta la función de distintas vías metabólicas<sup>1</sup>.

Considerados aisladamente, cada uno de ellos tiene una baja prevalencia, por ello se los considera enfermedades raras o poco frecuentes, sin embargo, considerados en conjunto constituyen un número importante.

El número de afecciones es grande y creciente, dado que se describen frecuentemente nuevas enfermedades, son complejas y pueden manifestarse desde el período neonatal hasta la edad adulta. Es más frecuente que se presenten en edades tempranas, por lo que constituyen un importante desafío para el médico generalista pero especialmente para el pediatra.

Pueden presentarse como una enfermedad sobrepagada, o con síntomas intermitentes con edad de comienzo variable, o tener un comienzo tardío y padecer cuadros clínicos crónicos y/o evolutivos.

Su detección puede hacerse por pesquisa<sup>2,3</sup> en recién nacidos o ante la aparición de síntomas sospechosos, también en algunos casos por diagnóstico prenatal. La pesquisa neonatal suele estar limitada a cierto número de enfermedades, nunca abarca a todas ellas, por más "ampliada" que se la denomine. Es entonces que el alerta del pediatra para sospechar estas enfermedades a partir de

los signos clínicos inespecíficos que ellas tienen, contribuirá a evitar la mortalidad o morbilidad que producen si no se diagnostican tempranamente.

En nuestro país los programas públicos de pesquisa neonatal, detectan solo 3 o 4 de los errores congénitos (fenilcetonuria, galactosemia, déficit de biotinidasa y en provincia de Buenos Aires se incluye además la enfermedad de jarabe de arce) pero para el resto de las enfermedades, la posibilidad de que un paciente con un ECM tenga diagnóstico, depende de la sospecha clínica por parte del pediatra y de la coordinación para la toma de muestras y su análisis en el momento y de la manera adecuada.

La creciente complejidad y costo de los exámenes específicos que deben realizarse, hace imprescindible la evaluación en equipo de los datos clínicos y de laboratorio que el paciente presenta, para orientar la sospecha y en base a ello poder decidir los exámenes a solicitar en cada caso.

Los síntomas clínicos, hallazgos del laboratorio general y aún los hallazgos de autopsia de estas afecciones son inespecíficos y pueden atribuirse a infecciones u otras enfermedades más comunes. Es necesario presumir el diagnóstico de un ECM simultáneamente con otras etiologías, en lugar de pensarlo recién cuando no se ha encontrado una causa que explique la sintomatología del niño. Algunas de las enfermedades metabólicas presentan alteraciones clínicas y de laboratorio que ayudan al diagnóstico, solamente en el momento de una descompensación aguda, fuera de los episodios puede no haber hallazgos anormales, por lo que si no se

Servicio Errores Congénitos del Metabolismo.  
Hospital de Pediatría Juan P. Garrahan.

piensa en ésta posible etiología en el momento adecuado y se recogen muestras se puede perder la oportunidad diagnóstica de una enfermedad tratable. La sospecha oportuna permitirá un tratamiento adecuado en la emergencia, el tratamiento y seguimiento posteriores si es una enfermedad tratable y el asesoramiento genético a la familia.

Muchas de las enfermedades metabólicas pueden conducir rápidamente a la muerte o a un grave deterioro del sistema nervioso central por lo que es más importante sospechar su presencia en el inicio de las manifestaciones clínicas o de anomalías sospechosas en el laboratorio que realizar un diagnóstico preciso cuando la enfermedad ha avanzado. Esta responsabilidad es mayor a medida que aumentan los recursos terapéuticos (modificaciones dietéticas, ingesta de nutrientes esenciales, administración de cofactores enzimáticos, empleo de vías alternativas para la excreción de metabolitos tóxicos, modificaciones del ritmo alimentario, trasplante de órganos, remplazo enzimático y seguramente en un futuro modificaciones genéticas).

Con un diagnóstico a tiempo y un tratamiento adecuados, se puede lograr que un buen número de niños con estos trastornos tenga una vida normal. Solo se diagnostican enfermedades metabólicas cuando se piensa en ellas y, sin duda, resulta más fructífero su hallazgo en las unidades de Neonatología que en las instituciones que tratan niños con retardo mental.

*“No se diagnostica lo que no se piensa y no se piensa lo que no se conoce”*

Pretendemos ofrecer al pediatra una herramienta práctica, breve y conceptual que permita una orientación general sobre errores congénitos del metabolismo, frente a la emergencia o a la consulta ambulatoria no habitual.

### **Clasificación y Fisiopatología de los ECM**

Las enfermedades metabólicas responden a diferentes tipos de defectos, pueden clasificarse de diferentes maneras, desde una perspectiva fisiopatológica, se esquematizan como<sup>4</sup>:

a) Desórdenes que semejan una intoxicación: Corresponden a errores del metabolismo intermedio, que llevan a la acumulación de una sustancia proximal a un bloqueo que lleva a un cuadro tóxico agudo y progresivo (Figura 1). Una sustancia “A” que normalmente se transforma en “B”, no puede hacerlo porque existe una falla en el sistema de transformación o de transporte. Entonces se produce la acumulación de “A” que resulta tóxica para el organismo o puede suceder que “A” tenga una vía alternativa para metabolizarse y que lo que aumente y resulte tóxico sea “E”. Cuando los sustratos acumulados son

solubles en agua como los aminoácidos (ej.: fenilcetonuria), los ácidos orgánicos (ej.: acidemia metilmalónica), el amoníaco (ej.: citrulinemia), azúcares (ej.: galactosemia), metales (Wilson, Menkes) es la acumulación de éstos metabolitos la causa de los síntomas y su identificación permitirá el diagnóstico.

Los síntomas en este grupo pueden ser agudos o intermitentes con períodos libres entre episodios. Simulan una “intoxicación” (vómitos, coma, insuficiencia hepática etc.) o síntomas crónicos (falla de crecimiento, retardo del desarrollo, miocardiopatía). La mayoría de estos desórdenes desencadenan sus síntomas frente a situaciones de catabolismo, fiebre, infecciones intercurrentes o cambios en la alimentación y son tratables. El diagnóstico recae con frecuencia en el estudio de aminoácidos plasmáticos, ácidos orgánicos en orina y acylcarnitinas en sangre desecada. Requieren un tratamiento de emergencia para evitar la acumulación de “toxinas”: dietas especiales, drogas removedoras de toxinas y aún procedimientos de diálisis extracorpórea.

b) Desórdenes de deficiencia de energía: Puede suceder que “A” no resulte tóxica, pero que “B” sea un metabolito imprescindible y que su falta cause los síntomas de la enfermedad. Esto puede ser una deficiencia en la producción de energía ó en su utilización en diferentes órganos como hígado, miocardio, músculo, cerebro etc. Los defectos en la producción de energía pueden ser citoplasmáticos. (ej.: glucogenosis, defectos de la neoglucogénesis, hiperinsulinismo) o mitocondriales (ej.: acidosis lácticas, defectos de cadena respiratoria, defectos en la beta oxidación). Los síntomas comunes a éste grupo son hipoglucemia, hiper-lacticacidemia, hipotonía generalizada, falla de crecimiento, miopatía, cardiomiopatía, muerte súbita, compromiso de SNC, rbdomiolosis y contadas veces malformaciones. Algunas de estas afecciones por ejemplo glucogenosis, defectos de beta oxidación, hiperinsulinismo, tienen tratamiento, aunque no todas.

c) Desórdenes de moléculas complejas: alteraciones en la síntesis o degradación de moléculas complejas en las organelas celulares. Los síntomas son permanentes, progresivos e independientes de eventos como ayuno, cambios en la alimentación o infección. Incluyen enfermedades peroxisomales, lisosomales, de la síntesis del colesterol, o del transporte intracelular. Suelen presentar signos clínicos de acumulo de sustancias como hepato-esplenomegalia, miocardiopatía, valvulopatías, alteraciones óseas, leucocitos vacuolados y son frecuentes los síntomas de compromiso del SNC. Dado que no presentan en general descompensaciones agudas por la

enfermedad dan más tiempo para investigar el cuadro.

#### **Datos sospechosos de ECM<sup>5</sup>**

Los datos clínicos que ofrecen estos pacientes, son en general inespecíficos, especialmente en el recién nacido o en el lactante pequeño ya que ambos tienen un repertorio de síntomas limitado para responder a diferentes enfermedades. Es posible encontrar alguna explicación diferente a cada uno de los síntomas, si en lugar de ese ejercicio de pensamiento, se piensa que dichos síntomas agrupados pueden corresponder a alguna de estas afecciones, se podrá llegar al diagnóstico.

Si no se considera la posibilidad del ECM como diagnóstico diferencial en un niño gravemente enfermo, algunos pacientes que lo padecen, serán tratados como con una enfermedad adquirida (infección, intoxicación, deficiencia de nutrientes) y pierden la oportunidad del diagnóstico y de tratamiento adecuado.

Los pacientes con formas crónicas de enfermedad, suelen recorrer consultorios sin encontrar una orientación adecuada, porque la mayoría de los síntomas que presentan son también inespecíficos.

Pensando en la posibilidad de un ECM y actuando en consecuencia, realizando los estudios necesarios para hacer el diagnóstico e iniciando el tratamiento adecuado se puede evitar la morbilidad relacionada con estas enfermedades y aún la muerte.

A continuación se esquematizan los datos de la historia clínica que resultan sospechosos de un ECM.

#### **Datos del interrogatorio sospechosos de ECM**

- 1) Muerte temprana de hermanos de causa dudosa, súbita o con diagnóstico de sepsis.
- 2) Hígado graso o colestasis materna en el embarazo.
- 3) Síntomas agudos de deterioro desencadenados por el ayuno, o por una infección leve<sup>6</sup>.
- 4) Niño sin antecedentes patológicos con una enfermedad sobreaguda o progresiva inexplicable.
- 5) Síntomas desencadenados por cambios en la alimentación (incorporación de leche de vaca, carne, azúcar, fruta).
- 6) Rechazo reiterado a algún nutriente (fructosa, proteínas).

#### **Signos y Síntomas Clínicos Sospechosos de ECM:**

- 1) Rechazo de la alimentación.
- 2) Retraso del crecimiento<sup>7</sup>.
- 3) Vómitos cíclicos.
- 4) Hiperventilación.
- 5) Síntomas neurológicos intermitentes y combinados (trastornos del sensorio y/o convulsiones<sup>8</sup>, ataxia).

- 6) Fallo multisistémico.
- 7) Insuficiencia hepática.
- 8) Olor peculiar en orina o piel (pie sudado, azúcar quemada, orina de gato, moho).
- 9) Retraso madurativo evolutivo.
- 10) Apnea.
- 11) Algas de miembros.
- 12) Intolerancia al ejercicio.
- 13) Hepatomegalia y /o esplenomegalia.
- 14) Trastornos del tono muscular.
- 15) Dismorfias- Macroglosia.
- 16) Hidrops fetalís.
- 17) Miocardiopatía.
- 18) Derrame pericárdico.
- 19) Cataratas- Opacidad corneana - Subluxación del cristalino.
- 20) Angioqueratomas.

#### **Datos de laboratorio Sospechosos de ECM**

Los datos de laboratorio que se enumeran a continuación deberán buscarse en todo paciente en el que pueda considerarse la posibilidad de un ECM. Si bien no son diagnósticos son muy orientadores para decidir hacia que patología probable orientarse.

- 1) Anemia, Neutropenia, Plaquetopenia.
- 2) Acidosis Metabólica (bicarbonato bajo, aunque el PH sea normal).
- 3) Anion restante elevado  $[Na-(Cl+CO_3H)]: 12 \pm 4$  es el valor normal.
- 4) Alcalosis Respiratoria.
- 5) Hipoglucemia o hiperglucemia.
- 6) Urea baja.
- 7) Aumento de enzimas hepáticas.
- 8) Aumento de  $NH_3$ .
- 9) Aumento de ácido láctico.
- 10) Aumento de CPK.
- 11) Colesterol elevado o bajo.
- 12) Ácido úrico elevado o bajo.
- 13) Cetonuria (especialmente en el recién nacido)
- 14) Signos de tubulopatía.
- 15) Signos de insuficiencia hepática (coagulopatía).

#### **¿Cómo pensar y actuar frente a diferentes cuadros clínicos sospechosos?**

Los síntomas agudos en el período neonatal o en el lactante pequeño, pueden ser de tipo intoxicación (ej.: acidosis metilmalónica) ó por falta de sustrato (ej.: glucogenosis). Mencionamos algunos de los cuadros clínicos de manera esquemática pero debe tenerse en cuenta que los síntomas que se mencionan generalmente, no se presentan en forma aislada sino combinados.

##### **1) Enfermedad sobreaguda**

Un recién nacido o lactante agudamente enfermo, suele tener un repertorio muy limitado de

síntomas frente a diferentes etiologías. Pueden presentar hipotonía, succión débil, letargo, rechazo del alimento, vómitos, diarrea, convulsiones. Generalmente se piensa en sepsis o intoxicación exógena, aunque los signos que llevan a pensar en estas afecciones, son también de sospecha de un ECM. No debe perderse la oportunidad de recolectar las muestras necesarias para diagnosticarlo. Las enfermedades que corresponden al primer grupo, o sea tipo intoxicación, suelen tener un período libre de síntomas cuando el paciente nace que puede variar de días a semanas o algunos meses. Los síntomas se desencadenan por fiebre, una intercurencia leve, ayuno o un cambio en la alimentación como puede ser al cambiar la leche materna por una fórmula o a leche de vaca. ( aumenta el aporte proteico). Como se esquematiza en el Figura 2, frente a la enfermedad sobreaguda, así como se toman diferentes cultivos deben tomarse muestras de laboratorio para ECM. En muchos casos, la evolución dará cuenta de otro diagnóstico y entonces no sea necesario procesar las muestras, pero si el paciente no mejora o recae al reiniciar la alimentación, el procesamiento de las muestras iniciales que han sido guardadas puede dar el diagnóstico. Si pasan días en los cuales el paciente no recibe alimentación porque está solo con aporte de glucosa ev. o ha resuelto su situación catabólica (infección, fiebre) se puede perder la oportunidad diagnóstica de un ECM ya que hay casos en los que las anomalías metabólicas que buscamos, se encuentran solo durante la situación aguda inicial o si el paciente se agrava, los estudios metabólicos pueden arrojar datos de una falla multisistémica y confundir para llegar a diagnóstico.

## **2) Deterioro neurológico**

Síntomas tóxicos a nivel del SNC pueden deberse a varios grupos de ECM por ejemplo acidemias orgánicas o defectos del ciclo de la urea. Es frecuente que el niño tenga un intervalo libre de síntomas, los primeros días o meses. El lactante puede presentar succión pobre y letargo, cambios de tono, movimientos involuntarios y trastornos neurovegetativos, entrar en coma. Esta sintomatología es más frecuente en los cuadros tipo intoxicación que en los de falta de sustrato. Es fundamental dosar amonio en sangre en todo paciente en estas condiciones. Debe tenerse en cuenta que este análisis debe ser procesado rápidamente después de extraída la muestra, por lo que no puede derivarse a laboratorios alejados. Por otra parte no es un examen costoso ni complejo por lo que quienes tengan posibilidades de tener pacientes con ésta condición clínica en su lugar de trabajo, deberán preocuparse por que el laboratorio les dé la posibilidad de dosar la amoniemia. Por cierto se

evaluará glucemia y equilibrio ácido base que serán estudios orientadores. El deterioro neurológico lentamente progresivo, que no se presenta simulando una intoxicación aguda, puede corresponder a ECM que afecten el metabolismo en organelas celulares (lisosomas, peroxisomas).

## **3) Convulsiones**

Son poco frecuentes como síntoma inaugural y aislado de los errores congénitos del metabolismo. Hay sin embargo excepciones a esto en el recién nacido, como las convulsiones dependientes del déficit de piridoxina, de ácido fólico, la hiperglicemia no cetósica, la deficiencia de sulfito oxidasa, la deficiencia de biotinidasa, los defectos del transporte de la glucosa y desordenes peroxisomales.

## **4) Hipotonía**

Este síntoma tan común en neonatos enfermos difícilmente sea un signo de enfermedades metabólicas, cuando es aislado. Sí puede tratarse de un error congénito del metabolismo cuando se presenta la hipotonía asociada a otros síntomas clínicos como convulsiones, coma, cardiomiopatía y/o alteraciones de laboratorio sospechosas.

## **5) Miocardiopatía**

Insuficiencia cardíaca o evidencias de miocardiopatía hipertrófica dilatada pueden sugerir defectos de la beta oxidación, enfermedad de Pompe o desordenes de la cadena respiratoria. Algunas de las enfermedades de depósito, también pueden presentar miocardiopatía.

## **6) Síntomas de presentación aguda recurrentes**

Aproximadamente la tercera parte de las enfermedades metabólicas congénitas pueden presentarse de ésta forma. En el intervalo libre de síntomas el enfermo tiene apariencia de sano. Los intervalos pueden ser de un año o mayores ó presentarse los primeros síntomas en la infancia tardía, en la adolescencia y aún en edad adulta. Los episodios agudos son generalmente desencadenados por procesos infecciosos banales intercurrentes, por períodos de ayuno más prolongados que los habituales o por cambios en la alimentación. Los síntomas durante los episodios de descompensación son nuevamente inespecíficos: vómitos reiterados que llevan a la deshidratación frecuentemente, letargo, coma con ó sin otros signos neurológicos, coma hepático con hepatomegalia o/y disfunción hepática, episodios recurrentes de ataxia, de acidosis metabólica, de cetosis, de acidosis láctica ó de hipoglucemia con o sin hepatomegalia. El análisis de las muestras de sangre y orina en el episodio son fundamentales para arribar al diagnóstico. Después de cada episodio pueden o no quedar secuelas.

### 7) **Síntomas generales crónicos y progresivos**

Frecuentemente la aparición insidiosa de los síntomas es pasada por alto como elemento de sospecha diagnóstica. Los pacientes pueden presentarse con algunas de las siguientes manifestaciones:

- a) retraso en el crecimiento
- b) retraso madurativo
- c) visceromegalias
- d) displasias óseas
- e) manifestaciones hematológicas
- f) encefalopatía evolutiva
- g) alteraciones oculares

### 8) **Malformaciones congénitas ó síndromes dismórficos**

La mayoría de las enfermedades metabólicas NO presentan dismorfias, sin embargo en los casos en que la enfermedad afecta al feto como en los desórdenes peroxisomales, las enfermedades de depósito lisosomal, algunos defectos de la cadena respiratoria y algunos pocos más, puede haber dismorfias.

### **Muestras de Laboratorio a recolectar de un paciente con manifestación aguda sospechosa de ECM**

Frente a los signos de sospecha de ECM detallamos las muestras de laboratorio que es necesario tomar en el momento de la consulta y antes de iniciar ninguna medida terapéutica.

Investigación metabólica básica:

1. Gases en sangre, sodio potasio y cloro.
2. Cálculo del anión restante.
3. Glucemia.
4. Lactato.
5. Amoniemia.
6. Cuerpos cetónicos en orina (ketostix).
7. Transaminasas.
8. CPK.

Investigaciones específicas en laboratorio especializado (se toman las muestras y se guardan hasta que se decide su análisis):

1. Gotas de sangre en papel de filtro (el papel que se utiliza para la pesquisa neonatal) para Acilcarnitinas.
2. Plasma conservar a - 20°C (5 cm de sangre con una gota de heparina y separar el plasma).
3. Orina: primera muestra emitida por el paciente, realizar una tirilla de test en orina estándar. consignar PH y si hay o no cetonas y congelar a -4°C. para ácidos orgánicos.
4. LCR si se realiza PL (centrifugar y congelar).

Condiciones a consignar sobre el paciente en el momento de la toma de muestras para poder interpretar acabadamente los resultados de los estudios:

1. Historia Clínica detallada.
2. Horas de ayuno.

3. Qué fue lo último que comió.
4. Cambios recientes en la alimentación.
5. Infección reciente o actual.
6. Si recibe glucosa EV en el momento de la toma de las muestras.
7. Horas transcurridas desde el ingreso y comienzo del tratamiento hasta la toma de las muestras.
8. Medicación que reciben habitualmente el paciente y/o la madre.
9. Medicación que recibe desde el ingreso hasta la toma de la muestra.
10. Si estaba recibiendo alimentación parenteral cuando se tomaron las muestras.

### **Enfoque diagnóstico según hallazgos iniciales en las formas de presentación aguda, intermitente, subaguda o crónica**

Frente a la sospecha de un ECM es conveniente consultar rápidamente a centros especializados pues cuando la enfermedad tiene tratamiento, la demora en su iniciación suele tener serias consecuencias. Cuando no hay opción terapéutica específica para la enfermedad, un asesoramiento genético oportuno, tiene también premura.

Se presentan algunos esquemas de sospecha según las formas de presentación más frecuentes:

#### **Hipoglucemia**

Se considera hipoglucemia un valor menor de 50mg% en sangre o presencia de síntomas con un valor entre 50 y 60 mg%. Recordar que las tirillas reactivas, dan una aproximación diagnóstica, pero sólo el valor de laboratorio confirma el mismo.

En el momento de la hipoglucemia, tomar muestras para:

- 1) Cetonuria en la primera micción siguiente al episodio de hipoglucemia.
- 2) Hormonas (conservar suero en freezer si no se puede hacer el dosaje localmente): insulina, cortisol y hormona de crecimiento.
- 3) Amoniemia.
- 4) Hepatograma.
- 5) Ácidos grasos no esterificados (suero o plasma).
- 6) Betahidroxibutirato (suero o plasma).
- 7) Acido Láctico (puede elevarse además de en ECM, en pacientes con daño hepático, shock, convulsiones o actividad muscular reciente o dificultades en la extracción).
- 8) Gota de sangre en papel de filtro (acylcarnitinas).
- 9) Conservar muestra de orina del momento (ácidos orgánicos urinarios).
- 10) Guardar suero o plasma congelados para cualquier análisis que se decida posteriormente.

Recordar que la causa más frecuente de elevación del ácido láctico y la amoniemia es una extracción dificultosa o un traslado inadecuado de la muestra (sin hielo, demorada).

Pueden verse los caminos a seguir para alcanzar el diagnóstico en Anexo Tabla 1, Figuras 3 y 4.

### **Hiperamoniemia**

(ver algoritmo diagnóstico en el anexo, Figura 5)

NH<sub>3</sub> puede estar elevado por:

- 1) Extracción inadecuada o demora en el procesamiento de la muestra.
- 2) Insuficiencia hepática.
- 3) Aumento de la actividad muscular o convulsiones recientes.
- 4) Neonatos con ductus permeable o dificultad respiratoria.
- 5) Trastornos del Ciclo de la Urea.
- 6) Acidemias Orgánicas.
- 7) Defectos de la Beta oxidación.

Frente al paciente en coma con hiperamoniemia es necesario contactar inmediatamente con un especialista en enfermedades metabólicas pues es necesario actuar con medidas terapéuticas con urgencia. La demora ocasiona generalmente un daño neurológico irreversible.

### **Investigaciones básicas frente al paciente con hiperamoniemia**

- 1) Equilibrio ácido base y anión restante
- 2) Aminoácidos plasmáticos (Plasma).
- 3) Ácidos Orgánicos urinarios (congelar orina).
- 4) Acylcarnitinas en papel de filtro.
- 5) Ácido Orótico urinario (congelar orina).

### **Acidosis Metabólica**

(ver algoritmo diagnóstico en el anexo Figura 6)

Puede deberse a:

- Pérdidas renales de bicarbonato en ECM y otras: varias formas de acidosis tubular, síndrome de Bickel Fanconi, síndrome de Lowe, cistinosis, osteopetrosis, tirosinemia tipo I, galactosemia, intolerancia hereditaria a la fructosa, enfermedad mitocondrial, acidemia metilmalónica.
- Pérdida intestinal de bicarbonato (diarrea)
- Acumulación de ácidos orgánicos (ácido láctico, cetona u otros ácidos).

El valor del bicarbonato y del anion restante son orientadores a la búsqueda etiológica. Pueden tener anion restante elevado afecciones adquiridas como una infección severa, hipoxia, estado catabólico, deshidratación severa con bajo flujo renal, intoxicación, diabetes tipo I descompensada o enfermedades congénitas como los ECM entre ellos, acidurias orgánicas, defectos de cadena respiratoria, desórdenes de la gluconeogénesis o de la glucogenolisis.

### **Enfermedad hepática\***

Manifestaciones Clínicas:

- 1) Insuficiencia hepática.
- 2) Colestasis.
- 3) Hepatomegalia.

### **Algunos de los Diagnósticos diferenciales frecuentes según forma de presentación**

#### **Insuficiencia Hepática Neonatal<sup>10</sup>:**

- a) Enfermedad Mitocondrial, depleción de mtDNA (asocia generalmente hipotonía y/o enfermedad multisistémica y/o encefalopatía y/o aumento de lactato).
- b) Hemocromatosis Neonatal (Necrosis hepatocelular, cirrosis con aumento de depósito de hierro, aumento de ferritina y hierro en suero con disminución de transferrina, aumento de alfafeto-proteína).
- c) Galactosemia (rescatar resultado de la pesquisa neonatal, cuerpos reductores en orina, ictericia colestática, tubulopatía proximal, comienzo de los síntomas con la ingesta de leche. Es frecuente la sepsis por E.Coli.).
- d) Desórdenes de la Beta-oxidación (se manifiesta frente al ayuno con hipoglucemia sin Cetonuria, puede asociar una cardiomiopatía, aumento del ácido láctico y a veces hiperamoniemia y aumento de CPK).
- e) Defecto del Ciclo de la Urea (alcalosis respiratoria, hiperamoniemia, aumento de transaminasas).
- f) Enfermedad de Gaucher neonatal.
- g) Desórdenes de la glicosilación CDG Ib (hepatomegalia, enteropatía perdedora de proteínas, enfermedad multisistémica).
- h) Tirosinemia.

#### **Insuficiencia hepática en la infancia, niños o adolescencia:**

- a) Enfermedad de Wilson.
- b) Trastornos del ciclo de la urea.
- c) Tirosinemia.

#### **Ictericia colestática**

- a) Deficiencia de Alfa 1 antitripsina.
- b) Galactosemia.
- c) Trastorno de la síntesis de sales biliares.
- d) Fibrosis quística.
- e) Enfermedad peroxisomal (hipotonía, convulsiones, cataratas, dismorfias, anomalías esqueléticas).
- f) Aciduria mevalónica (adenopatías, anemia, infecciones).
- g) Niemann Pick tipo C (Ictericia, hipotonía, hepatoesplenomegalia).
- h) Crigler Najjar (aumento de bilirrubina indirecta).
- i) Rotor, Dubin-Johnson.
- j) Síndrome de Alagille.
- k) Enfermedad de Byler (colestasis intrahepática familiar progresiva).

#### **Hepatomegalia + hipoglucemia:**

- a) Glucogenosis tipo I (la hipoglucemia se presenta con pocas horas de ayuno (3-5 hs. aumento áci-

- do láctico, ácido úrico, colesterol, triglicéridos. Acidosis metabólica).
- b) Glucogenosis III, VI o IX (baja estatura, hipoglucemia con ayunos generalmente mayores de 5 horas, sin acidosis, aumento de transaminasas, dislipemia).
  - c) Síndrome Bickel Fanconi (cuadro similar a la glucogenosis I pero con S. de Fanconi).
  - d) Defectos de la gluconeogénesis (aumento láctico e hipoglucemia con ayuno).
  - e) Desórdenes de la glicosilación (enteropatía perdedora de proteínas, enfermedad multisistémica).
  - f) Hiperinsulinismo (hipoglucemia independiente de las horas de ayuno, frecuentemente postprandial, requiere altos flujos de glucosa y aún así no mejora, cetonuria negativa).
  - g) Entre los diagnósticos diferenciales incluir el hipopituitarismo, que puede también producir colestasis.

#### **Hepato-esplenomegalia**

- a) Enfermedades lisosomales (coexisten signos de depósito en otros órganos).
- b) Cirrosis hepática: Titosinemia I, deficiencia alfa 1 antitripsina, glucogenosis tipo IV.

#### **Investigaciones de laboratorio en enfermedad hepática**

Además de los exámenes generales y de función hepática, incluir, según el cuadro clínico del paciente:

- 1) Cuerpos reductores en orina
- 2) Aminoácidos plasmáticos
- 3) Galactosa total y galactosa 1 fosfato
- 4) Alfa 1 antitripsina
- 5) Test del sudor
- 6) Alfa-fetoproteína
- 7) Ácidos Orgánicos urinarios (especialmente succinilacetona)
- 8) Diferenciación de ácidos biliares en orina
- 9) Cobre y Celuroplasma
- 10) Hierro, ferritina
- 11) Considerar estudios para enfermedades lisosomales.

Consulta con un centro especializado para no demorar diagnóstico y posibilidad de tratamiento. Muchas de las enfermedades mencionadas tienen tratamiento médico efectivo y en otras puede estar indicado el trasplante hepático.

#### **Hidrops fetalis no inmunológico**

Un pequeño número de los hidrops fetalis no inmunológicos son causados por un ECM. Entre ellas:

- Enfermedades lisosomales:
  - o Presentan hepatoesplenomegalia, disostosis múltiples, piel coloidal.
  - o Buscar mucopolisacáridos y oligosacáridos

en orina, leucocitos vacuolados en sangre periférica e histiocitos en médula ósea. Diagnóstico definitivo con dosaje de la enzima deficiente.

- Niemann Pick C.
- Hemocromatosis congénita.
  - o Insuficiencia hepática grave.
  - o Buscar ferritina plasmática, capacidad de saturación de la transferrina.
  - o Biopsia hepática o de glándula sublingual.
- Enfermedades mitocondriales
  - o Datos orientadores: A. Láctico aumentado, beta-hidroxi-butírico elevado, enzimas musculares elevadas.
  - o Confirma diagnóstico el dosaje enzimático en biopsia de tejido o el estudio molecular.
- Trastornos congénitos de la glicosilación
  - o Estudio de la transferrina sérica por isoelectroforesis.
- Glucogenosis tipo IV
  - o Hepatoesplenomegalia, insuficiencia hepática y cardíaca.
  - o Diagnóstico por biopsia hepática (es la única glucogenosis con características particulares, en la biopsia se detecta la presencia de amilopectina) y estudio enzimático.

#### **Encefalopatía epiléptica**

Generalmente la epilepsia que ocurre en los ECM se acompaña de otros síntomas como falla de crecimiento, retraso madurativo evolutivo, episodios intermitentes de encefalopatía o ataxia, trastornos del tono u otros síntomas neurológicos, no se presenta como convulsiones aisladas.

Examen clínico detallado<sup>11</sup>.

#### **Investigaciones de laboratorio**

- 1) Glucemia.
- 2) Calcio, Magnesio.
- 3) Test de sulfitos en orina. (deficiencia de sulfitoxidasa o de la síntesis de molibdeno).
- 4) Ácidos Orgánicos en orina.
- 5) Metabolitos de purinas y pirimidinas.
- 6) Aminoácidos plasmáticos (hiperglicinemia no cetósica, más frecuente en el RN).
- 7) Estudios de glicosilación (isoelectroforesis de transferrina).
- 8) LCR: proteína, glucosa con glucemia simultánea, aminoácidos con aminoácidos plasmáticos simultáneos, neurotransmisores. (hiperglicinemia no cetósica, defecto del transporte de glucosa, dependencia de piridoxina o de ácido fólico).
- 9) Biotinidasa.

#### **Rasgos fenotípicos orientadores de ECM generalmente de presentación crónica**

- 1) Facies grotesca (Enfermedades lisosomales).
- 2) Ictiosis.

- 3) Miocardiopatía.
- 4) Fontanela anterior amplia.
- 5) Macroglosia (Enfermedades lisosomales).
- 6) Cataratas.
- 7) Hernia inguinal o umbilical (Enfermedades lisosomales).
- 8) Disostosis (Enfermedades lisosomales).
- 9) Frente amplia.
- 10) Facies de muñeca.
- 11) Pelo peculiar u alopecia ( enfermedad de Menkes, deficiencia de biotinidasa).
- 12) Facies peculiar (Enfermedades Peroxisomales, enfermedad de Menkes).

### Enfermedad cardíaca

Algunos ECM tienen compromiso cardíaco:

#### **Miocardiopatía**

- 1) Enfermedad de Pompe (asociada a hipotonía y macroglosia).
- 2) Defectos de la cadena respiratoria (asociada a acidosis láctica y generalmente acompañada de hipotonía y signos neurológicos diversos).
- 3) Defectos de la oxidación de Ácidos Grasos (asociada a hipotonía, compromiso hepático y/o hipoglucemia).
- 4) Síndrome de Barth (asociado a hipotonía, falla de crecimiento y neutropenia).

#### **Derrame pericárdico**

- 1) Defecto de la glicosilación proteica (CDG).

### TRATAMIENTO INICIAL EN LA EMERGENCIA

Ni bien se sospecha un ECM de presentación aguda, debe implementarse un tratamiento de emergencia adecuado e inmediato. Esto puede evitar la muerte o la lesión de órganos vitales, mientras se esperan los resultados de laboratorio (demoran entre 24-48hs) que digan de que enfermedad se trata.

Los ECM con esta forma de presentación, comprometen el metabolismo de pequeñas moléculas dando el cuadro de intoxicación o de déficit de energía.

Las medidas terapéuticas para estas enfermedades, están ligadas a su fisiopatología, así se realizara:

- Reducción de sustratos acumulables por medios dietéticos, la acumulación de "A" en nuestro ejemplo original. Entre las afecciones tratables de esta manera, se encuentran la fenilcetonuria, la enfermedad de jarabe de arce, o la homocistinuria. Para algunas enfermedades como los defectos del ciclo de la urea, las acidemias orgánicas la reducción del sustrato (aporte de proteínas) no resulta suficiente.
- Minimizar el catabolismo asegurando un aporte de glucosa como se describe más adelante. Se pueden agregar lípidos ev si se descartaron defectos de la beta oxidación.

- Remoción rápida del sustrato tóxico el ejemplo clásico de este recurso en los defectos del ciclo de la urea, se explica más adelante el tratamiento de la hiperamoniemia. Otro ejemplo puede ser la acidemia isovalérica en la que la administración de glicina, lleva a la formación de isovalerilglicina que se excreta por riñón, disminuyendo rápidamente los efectos tóxicos.
- Estimulación de actividad enzimática residual El funcionamiento de algunas enzimas es dependiente de la participación de vitaminas o minerales que actúan como coenzimas. En estos casos, su administración corrige el defecto de funcionamiento. Ejemplo es la necesidad de Biotina para activar las carboxilasas (acetil-CoA-carboxilasa, propionil-CoA-carboxilasa, piruvato carboxilasa y 3-metil-crotonil-CoA-carboxilasa) la respuesta clínica es de dramática mejoría. Algo similar sucede en los casos de acidemia metilmalónica sensibles a vitamina B12 o en la homocistinuria en que la deficiencia de cistationina-beta-sintetasa responde al tratamiento de altas dosis de vitamina B6. El uso prolongado de vitaminas debe limitarse a aquellos pacientes en los que se sabe que determinada vitamina es útil.
- Reemplazo del producto deficiente Cuando las manifestaciones clínicas dependen no de los efectos tóxicos de un metabolito acumulado sino de la deficiencia de un producto, el mismo puede ser reemplazado. Ejemplos de ello son la administración de glucosa en las glucogenosis, o la administración de citrulina y/o arginina en los trastornos del ciclo de la urea.

### Recomendaciones generales no específicas para cada enfermedad<sup>12</sup>

- Algunos pacientes pueden requerir respiración asistida y soporte.
- Aporte líquido, en general debe ser generoso para favorecer la poliuria salvo que exista edema cerebral o insuficiencia renal.
- Corrección de alteraciones electrolíticas si existieran.
- Flujo de glucosa EV entre 8 y 12 mg/kg/minuto (90 a 150 ml/kg/día de glucosa 10%) esto es para asegurar aporte energético, reemplazar la producción hepática de glucosa suficiente para controlar el efecto del ayuno en pacientes con glucogenosis o defectos de la beta-oxidación y evitar el catabolismo. Esta medida puede no ser suficiente en pacientes con acidemias orgánicas o trastornos del ciclo de la urea, que pueden requerir mayor aporte de glucosa para evitar el catabolismo y favorecer el anabolismo, en esos casos conjuntamente con el aporte de insulina (Insulina ev a 0,1-0,2 UI/kg/hora para favorecer el anabolismo). El aporte de glucosa, solo pue-



de resultar perjudicial en caso de deficiencia de piruvato dehidrogenasa o en enfermedad mitocondrial con diabetes, lo que se detecta rápidamente por ascenso del ácido láctico a la hora de la infusión de glucosa.

- Suspensión de aporte de todo otro azúcar que no sea glucosa. La galactosa o la fructosa, presentes en la lactosa de la leche o en el azúcar agregado a la leche o presente en las leches modificadas o los jarabes, pueden ser causa de agravamiento en pacientes con galactosemia, glucogenosis tipo I, intolerancia hereditaria a la fructosa o deficiencia de fructosa 1-6 difosfatasa.
- Suspender el aporte proteico por 24hs, al reiniciarlo hacerlo con 0,5g/kg./día y progresar lentamente cada 24 o 48hs controlando el equilibrio ácido base y el amonio. Esto evita el empeoramiento del paciente en los trastornos metabólicos de los aminoácidos, acidemias orgánicas y defectos del ciclo de la urea, hasta tanto se cuente con el resultado de los estudios diagnósticos.
- Carnitina 50 mg/kg/día (detoxificante en trastornos de la oxidación grasa y acidemias orgánicas)
- Vitamina B12 (hidroxicobalamina) 1 mg IM /día (Coenzima en algunas formas de acidemia metilmalónica).
- Biotina 10mg/día (en acidemia propiónica y déficit de biotinidasa).
- Rivoflavina 50-200 mg/día (coenzima en defectos de la cadena respiratoria).
- Coenzima Q10 dosis: 30-90 mg/día (en déficit de CoQ10).

#### Recursos terapéuticos extraordinarios para algunas afecciones

Estos tratamientos específicos se aconseja consultarlos con quién tiene experiencia en su uso.

#### Hiperamoniemia<sup>13</sup>

- Suspender el aporte proteico, mantener aporte hipercalórico con glucosa y lípidos.
- Reducir la absorción intestinal de amonio asegurando la evacuación.
- Detoxificar de amonio en los defectos del ciclo de la urea, con los medicamentos que eliminan N por vías alternativas diferentes de dicho ciclo. Benzoato de Sodio (en hiperamoniemia por trastornos del ciclo de la urea) 250mg/kg como dosis inicial y luego continuar con 250mg/kg/día fraccionado en 4 dosis postprandiales.
- Fenilbutirato de Sodio (en hiperamoniemia por trastornos del ciclo de la urea) 250mg/kg/día.
- Algunos pacientes con cuadros tóxicos severos como los defectos del ciclo de la urea pueden tener una hiperamoniemia tal que requieran métodos dialíticos. La hemofiltración o hemodiálisis

son mucho más efectivos que exanguinotransfusión o diálisis peritoneal.

- Arginina 200mg/kg/día también en trastornos del ciclo de la urea (salvo en la deficiencia de arginasa).
- La reintroducción de las proteínas se realiza lenta y progresivamente no superando en general 1g/kg/día. (Consulta con especialista)

#### Hipoglucemia

Corregir con flujo de glucosa de 10mg/kg/minuto controlando frecuentemente el valor de glucemia. Evitar correcciones rápidas. Es conveniente utilizar bomba de infusión continua, para evitar oscilaciones en el goteo. Si para normalizar y mantener la glucemia requiere más de 12 mg/kg/minuto, se sospecha que la causa de la hipoglucemia sea hiperinsulinismo. Confirmado el hiperinsulinismo son recursos terapéuticos específicos el diazóxido a dosis entre 5-20mg/kg/día o el octreotido (somatostatina de acción prolongada 5-20ug/kg/día), medicamentos que serán indicados y controlados por quien tenga experiencia en su utilización.

#### Cetosis

Administrar glucosa e.v. hasta 10mg/kg/minuto. Solo si el bicarbonato plasmático es menor de 10mmol/l corregir la mitad del déficit de base.

#### Convulsiones intratables

Mientras se realizan los estudios pertinentes, administrar 100mg de piridoxina e.v. evaluar respuesta con EEG previo y posterior; la dosis de continuación es de 30mg/kg/día (inicialmente la dosis requerida para evaluar respuesta puede ser mayor) si no hay respuesta, se indica piridoxal fosfato 30mg/kg/día en 3 dosis orales, luego ácido folínico 5mg/kg ev iniciales y continuar con 5mg/kg/día en 3 dosis por vía ev u oral.

Las enfermedades de depósito no requieren tratamiento de emergencia por la enfermedad de base y se sugiere consultar. Pueden requerir algún tratamiento por sus complicaciones (por ejemplo, insuficiencia cardíaca, apneas).

#### REFERENCIAS

1. Grupo de Trabajo de Enfermedades poco Frecuentes. Guía para pediatras. Sospecha de errores congénitos del metabolismo. Arch Argent Pediatr 2007; 105(3):262-270 / 262.
2. Manual de Procedimientos. Programa de Fortalecimiento de la detección precoz de Enfermedades. Congénitas. Ministerio de Salud de la Nación. www.msal.gov.ar.
3. Wulcken B. Newborn screening: how are we travelling, and where should we be going? J Inherit Metab Dis 2011;34:569-574.
4. Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS et al The metabolic and Molecular Bases of inherited metabolic diseases, 8th edn. Mc Graw-Hill, New York.
5. B.Burton. Inborn Errors of Metabolism in Infancy: A guide to Diagnosis. 1998; Pediatrics 102: 1-9.
6. Dixon MA, Leonard JV, Intercurrent illness in inborn errors of intermediary metabolism. Arch Dis Child 1992; 67:1387-1391.

7. Faciocioglu K., Haack K. Failure to thrive: when to suspect Inborn Errors of metabolism. Pediatrics 2009;124:982-989.
8. Rahman S. Footitt E., Varadkar S., Clayton P. Inborn Errors of Metabolism Causing Epilepsy. Developmental Medicine & Child Neurology 2012; 55:23-36.
9. Hansen K. and Horsien S. Metabolic Liver Disease in Children. Liver Transplantation 2008;14:391-411.
10. Clayton P.T. Inborn errors presenting with liver dysfunction. Semin Neonatol 2002;7:49-63.
11. Campistol J. Convulsiones neonatales refractarias. Medicina (Buenos Aires) 2009;69:41-50.
12. Schwartz I., de Souza C., Giuliani R. Treatment of inborn errors of metabolism. J Pediatr (Rio J.) 2008;84(4Suppl):S8-19.
13. Häberle J., Boddaert N., Burlina A. Suggested guidelines for the diagnosis and management of urea cycle disorders <http://www.ojrd.com/content/7/1/32> Orphanet Journal of Rare Diseases 2012;7:32-62.

ANEXO

TABLA 1: HIPOGLUCEMIA.

	Hiperinsulinismo	Glucogenosis	Defecto Beta Oxidación	Endocrina
<b>Peso</b>				
<b>Nacimiento</b>	Alto	Normal	Normal	Normal
<b>Hepatomegalia</b>	N ó ↑	↑	Ausente	Ausente
<b>Severidad</b>	↑↑↑	↑↑	Variable	Variable
<b>Requerimiento de Glucosa</b>	Alto /no corrige	6-7mg/kg/’	4-5 mg/kg/’	Variable
<b>Respuesta a Glucagon</b>	Constante	Ausente	Variable	Variable
<b>Acidosis. Metabólica</b>	No	Si en tipo I		
<b>No en tipo III</b>	Variable	No		
<b>Cetonuria</b>	No	↑	No	Variable
<b>Amoniemia</b>	↑	No	Intermitente	No
<b>Otros</b>	Macrosomía	Neutropenia (Ib) CK elevada (III)	Arritmias, Miocardiopatía	Micropene, Obesidad, Talla, Baja

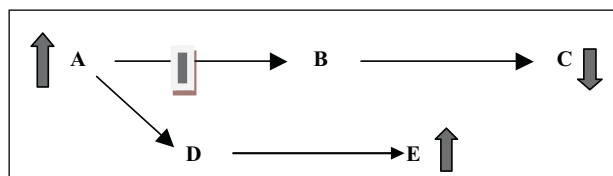


Figura 1: Esquema de la fisiopatología de los errores congénitos del metabolismo.

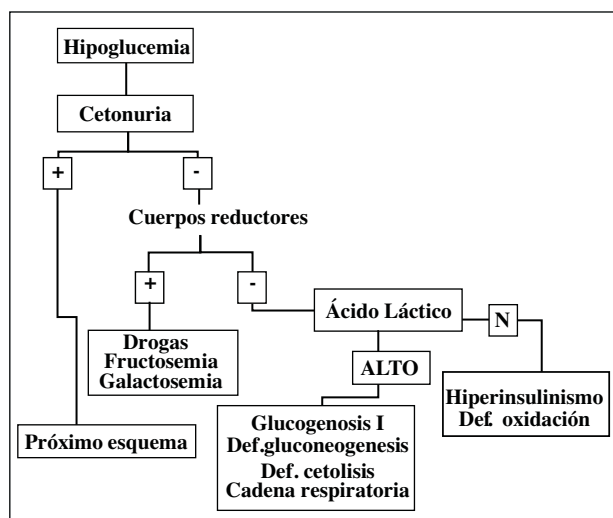


Figura 3: Caminos a seguir frente a una hipoglucemia.

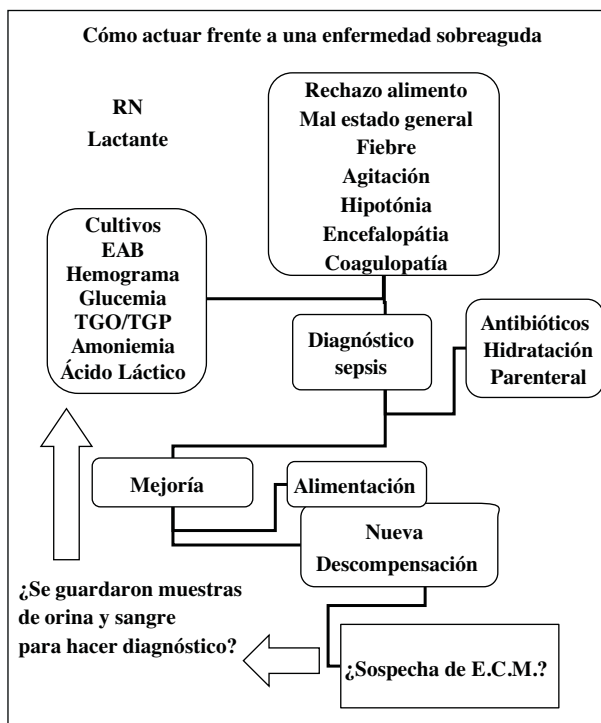


Figura 2: Cómo actuar frente a una enfermedad sobreaguda.

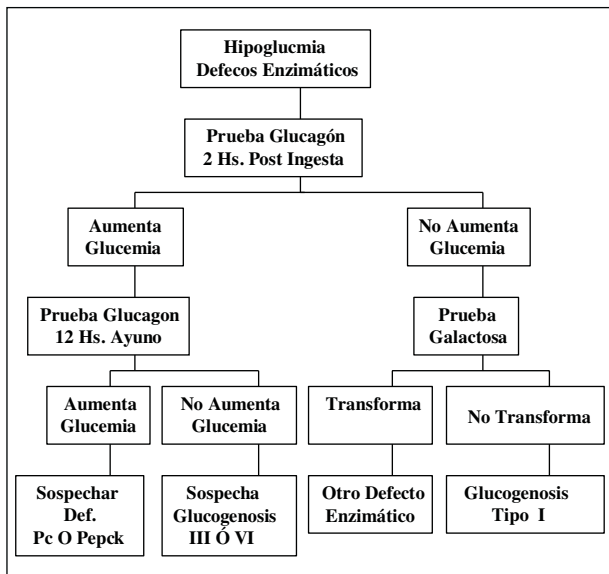


Figura 4: Camino a seguir frente a una hipoglucemia

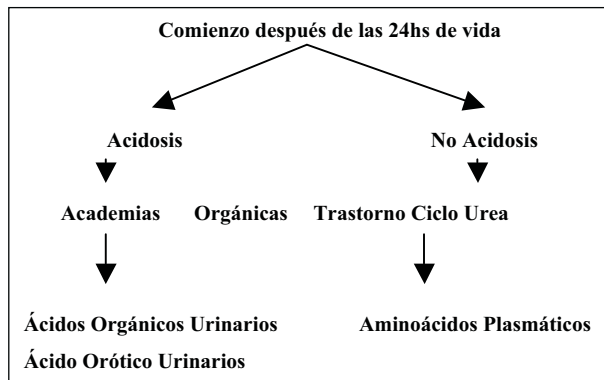


Figura 5: Camino a seguir frente a una hiperamoniemia. Descartada insuficiencia hepática o drogas como causa.

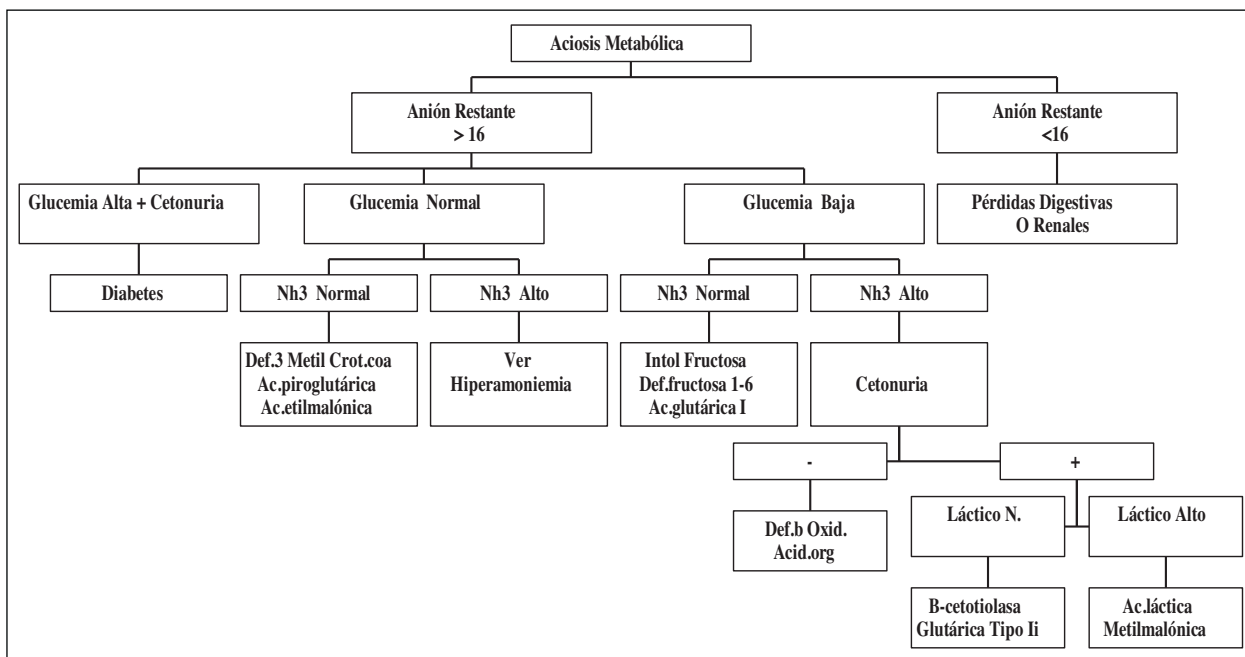


Figura 6: Camino a seguir frente a una acidosis metabólica.