

ERRORES INNATOS DEL METABOLISMO: UNA APROXIMACION DIAGNOSTICA.

Carmen Luisa Domínguez, Antonieta Mahfoud.

Fundación Instituto de Estudios Avanzado–IDEA, Área de Salud, Proyecto Pesquisa.

CORRESPONDENCIA: Carmen Luisa Domínguez. E mail: cdominguez@idea.gob.ve

Recibido: 20-09-10.

Aceptado: 20-09-10.

RESUMEN

Los errores innatos del metabolismo (EIM), son enfermedades hereditarias, que obedecen generalmente a alteraciones enzimáticas. Al considerarlas en particular son raras, pero en conjunto representan una importante causa de morbi-mortalidad en la edad pediátrica. El diagnóstico es complicado, ya que las presentaciones clínicas son variadas y poco específicas, y además requieren de investigaciones de laboratorio especializadas. Se clasifican en tres grandes grupos, de acuerdo a los mecanismos fisiopatológicos implicados: los trastornos del metabolismo intermediario, los que obedecen al déficit en la producción de energía y por depósitos de macromoléculas. El conocimiento de los EIM por parte del clínico es fundamental, esto permitirá identificar los datos orientadores de la historia médica y del laboratorio, y solicitar las investigaciones requeridas para un diagnóstico temprano y un tratamiento oportuno.

Palabras clave: Errores innatos del metabolismo, Diagnóstico.

ABSTRACT

The inborn errors of metabolism are hereditary diseases caused in most of the cases by enzymatic disturbs. These diseases are rare, but all of them are a very much important cause of morbi – mortality in children. The diagnoses is complicated because clinical presentations are so many and some specific and besides require specialized laboratory investigations.

These diseases are classified in three groups, in order to the pshysiopathological mechanisms implicated: intermediary metabolism trastorns, energy production deficit and macromolecules depots.

The clinician knowledge about these diseases is crucial, because it will allow to identify clinical and laboratory dates and apply for required investigations in order to an early diagnosis and opportune treatment.

Key words: Inborn, Metabolism, Errors, Diagnostic.

INTRODUCCION

En los errores innatos del metabolismo (EIM) se integran un complejo y apasionante grupo de patologías, que se definen como enfermedades hereditarias causadas por mutaciones génicas que producen proteínas alteradas en estructura y/o función. Estas proteínas pueden ser una enzima, un receptor, un transportador de membrana ó parte de una organela celular (lisosoma ó peroxisoma), las cuales se encuentran envueltas en procesos esenciales para la salud, provocando cuadros clínicos que pueden ir desde leves hasta letales (1,2).

A lo largo del siglo XX, diversos descubrimientos han facilitado el conocimiento de estos trastorno, desde 1908 cuando Garrod formula el concepto de EIM, hasta los avances alcanzados en el conocimiento de los aspectos clínicos y fisiopatológicos, el aporte de los estudios paraclínicos (laboratorio, neuroimagen y electrofisiológicos) y el desarrollo de nuevas técnicas diagnósticas, han permitido una continua y creciente descripción de nuevas enfermedades, y actualmente podrían considerarse alrededor de 700 (1,2).

Aunque los EIM son considerados individualmente raros, la mejor conciencia diagnóstica ha demostrado que la frecuencia es mayor de lo que se pensaba y, al evaluarlos en conjunto, se estima una incidencia global de 1:800-1000 recién nacidos, y por tanto, son responsables de una alta morbi-mortalidad en edades pediátricas.

El diagnóstico de los EIM es complicado en la mayoría de los casos, ya que las presentaciones clínicas no son específicas, y se requieren técnicas de laboratorio especializadas.

Al igual que en todas las patologías pediátricas, la base del diagnóstico está en una buena historia clínica y en un cuidadoso examen físico, que orientaran las determinaciones de laboratorio a realizar en sangre y orina, y la solicitud de investigaciones específicas como el análisis de aminoácidos, ácidos orgánicos, estudios enzimáticos y de biología molecular (2) (ver Tabla 1 y 2).

CLASIFICACION

La presentación más frecuente de los EIM es la intoxicación. La clave para el diagnóstico es la descompensación aguda, después de un período libre de síntomas, y esto obedece a la acumulación de metabolitos, ya sea secundario al estrés metabólico del nacimiento o al inicio de la alimentación, y en infantes durante un proceso infeccioso ó posterior a inmunización. El paciente muestra manifestaciones neurológicas progresivas y severas (deterioro del sensorio, pobre succión, inapetencia, convulsiones), y disfunción hepática,

además de alteraciones bioquímicas (deshidratación, cetoacidosis e hiperamonemia). Las patologías que clásicamente se presentan de esta manera, son los defectos ciclo de la urea, acidemias orgánicas, aminoacidopatías, la intolerancia a los azúcares, desordenes de los metales y las porfirias (2-4).

La segunda forma de presentación, son los trastornos que obedecen al déficit en la producción de energía. Las manifestaciones son fundamentalmente neurológicas y musculares, con ó sin disfunción hepática, cardíaca y/o renal. Los neonatos con deficiente producción energética pueden presentar desde el nacimiento acidosis láctica como marcador, tal como ocurre en las enfermedades mitocondriales y en los defectos del metabolismo del piruvato, o con hipoglucemia cuando hay interrupciones en el suministro de energía como ocurre en los trastornos de oxidación de ácidos grasos, en los defectos de la neoglucogénesis y en las glucogenosis (2-4). Otros desordenes descritos recientemente son los trastornos del metabolismo de creatina y de la vía pentosa fosfato. Algunos de los desordenes mitocondriales y defectos de la vía pentosa fosfato pueden interferir en el desarrollo embrionario y fetal, y producir dismorfias, displasias y malformaciones (2-4).

La tercera forma de presentación incluye enfermedades con disturbios en la síntesis o catabolismo de moléculas complejas. Los síntomas son permanentes, progresivos, independientes de eventos intercurrentes o relacionados con la ingesta de alimentos. Estas se pueden expresar desde el período neonatal con dismorfias menores características, que se hacen más pronunciadas y obvias con el tiempo, así como el desarrollo de visceromegalias. Entre estas, los trastornos del peroxisoma, como el síndrome de Zellweger, las enfermedades lisosomales, los defectos congénitos de glicosilación, y los defectos en la síntesis del colesterol (2-4).

ORIENTACION DIAGNOSTICA

La historia obstétrica puede proporcionar datos importantes como: el antecedente de abortos espontáneos anteriores múltiples, hipocinesia fetal y retardo de crecimiento intrauterino. Síntomas maternos como la hiperémesis gravídica, hígado graso agudo del embarazo y condiciones más graves como el síndrome de HELLP (hemólisis, elevación de enzimas hepáticas, disminución de las plaquetas), se asocian en particular con defectos de oxidación de ácidos grasos de cadena larga, tales como la deficiencia de Acil CoA deshidrogenasa de cadena larga (LCAD) y la deficiencia de Acil-CoA deshidrogenasa de cadena muy larga (VLCAD), por lo cual el recién nacido debe someterse a la determinación de acilcarnitinas en plasma, para excluir

estos diagnósticos (5). Además otros datos de importancia son las alteraciones ecográficas observadas durante la gestación que pudieran orientar a un EIM, tales como: aumento de la transnucencia nuchal, macrocefalia in útero y la presencia de quistes subependimarios entre otros (6-8).

El patrón de herencia autosómico recesivo es el más común, por lo tanto el antecedente de consanguinidad es importante para considerar un EIM en caso de historia familiar de muerte neonatal o infantil anterior, o de muerte súbita.

La historia médica del niño también puede incluir datos orientadores: episodios de descompensación previos, rechazo a ciertos alimentos para evitar sentirse mal (como el reducir el consumo proteico en los defectos del ciclo urea y el rechazo a los dulces en la intolerancia hereditaria a la fructosa), el antecedente de detecciones ó regresiones en el neurodesarrollo, como ocurre en las acidurias orgánicas cerebrales (aciduria glutárica tipo I, aciduria L2 hidroxiglutarica, entre otras) (2,7,8,9)

Es importante entender que los EIM pueden presentarse a cualquier edad y no están restringidos a los recién nacidos e infantes, incluso pueden expresarse en la adultez. Otras presentaciones incluyen el desarrollo de una miocardiopatía, enfermedad hepática, enfermedad de los ojos y pudiera comprometer cualquier sistema u órganos (10,11).

Ante la sospecha clínica de un EIM, deben indicarse estudios de laboratorio que permitan confirmar la sospecha y orientar el diagnóstico de los pacientes. Entre las alteraciones bioquímicas, pudiéramos mencionar: leucopenia, trombocitopenia, hipoglicemia, anión gap mayor a 16, y acidosis metabólica, que pudieran observarse en las acidurias orgánicas cerebrales, ó la alcalosis metabólica e hiperamoniemia, descrita en los defectos del ciclo de la urea, hiperlactacidemia en las acidosis lácticas primarias y la hipouricemia en los defectos de las purinas y pirimidinas, entre otros (1-4,12).

La correlación de los hallazgos clínicos y bioquímicos, es fundamental para la orientación al descarte de los EIM, la metodología a seguir dependerá de las hipótesis planteadas. En cuanto a los trastornos del metabolismo intermediario, el análisis de los fluidos biológicos mediante cromatografía de gases/espectrometría de masas, pudiera proporcionar un diagnóstico específico, y en otros casos permitirá establecer un diagnóstico presuntivo, que deberá corroborarse con otras pruebas diagnósticas, estudios enzimáticos y de biología molecular. Si se sospecha de un trastorno relacionado con el metabolismo energético, se debe realizar la determinación de ácidos orgánicos en fluidos biológicos, carnitina, lactato, piruvato y cuerpos cetónicos; y de acuerdo a los resultados, se indicaran estudios enzimáticos en tejidos (fibroblasto y/o músculo) para el descarte del déficit de piruvato des-

hidrogenasa, de piruvato carboxilasa o de los complejos de cadena respiratoria mitocondrial. En el caso de la sospecha de patología secundaria al depósito de moléculas complejas, se indicaran pruebas específicas de acuerdo a la orientación, ejemplo la determinación de ácidos grasos de cadena larga para trastornos peroxisomales y de sialotransferrina por isoelectroenfoque en los trastornos congénitos de la glicosilación. Ante la sospecha de una enfermedad lisosomal, investigaciones histopatológicas específicas (linfocitos vacuolados), la búsqueda de glicosaminoglicanos y oligosacáridos, y el estudio de reacciones enzimáticas en las células blancas, permitirán determinar el bloqueo enzimático.(1-4,12).

La conciencia de los EIM sigue aumentando al igual que la capacidad de diagnosticar y tratar a los pacientes que los padecen. Las intervenciones terapéuticas continúan expandiéndose con el advenimiento de la terapia de deprivación de sustratos, el reemplazo enzimático en algunos trastornos de almacenamiento, el uso de chaperonas para estabilizar las proteínas mal plegadas y mejorar la actividad enzimática residual, los neurotransmisores en los trastornos de DOPA y, en el futuro, la terapia génica (13,14) En Venezuela, investigaciones específicas para el estudio de los EIM, se realizan en la Fundación Instituto de Estudios Avanzados-IDEA, Área de Salud-Proyecto Pesquisa y en el Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas-IVIC, Laboratorio de Genética.

ANEXOS:

Tabla 1. ESTUDIOS BIOQUIMICOS BASICOS

SANGRE	ORINA
Hematología Completa	Olor y color
Glicemia	Cuerpos Cetónicos (sospechoso en RN)
Equilibrio Acido Base	Azucares reductores
Cuerpos Cetónicos	
Anión Gap [Na - (Cl + HCO ₃)]	
Amonio	
Acido Láctico	
Acido Úrico	
Creatinina	
Colesterol y triglicéridos	
Creatincinasa	

Tabla 2. ESTUDIOS ESPECIALIZADOS

Tabla 2. ESTUDIOS ESPECIALIZADOS

SANGRE	ORINA	LIQUIDO CEFALORRAQUIDEO
Aminoácidos	Aminoácidos	Citoquímico
Acilcarnitinas	Acilcarnitinas	Acido Láctico
Biotinidasa	Acidos Orgánicos	Neurotransmisores *
Galactosa	Cistina/homocistina	Acidos Orgánicos*
	Sulfitest	Aminoácidos
	Glicosaminoglicanos	
	Oligosacaridos.	

*En condiciones clínicas específicas: Convulsiones tempranas refractarias a tratamiento, microcefalia, enfermedad neurodegenerativa, trastornos del movimiento.

AGRADECIMIENTO:

A la Sociólogo Elsa Bolívar y a la TSU en Administración Tivisay Aguilar por su apoyo técnico.

REFERENCIAS

1. Aldamiz-Echevarria L, Ojembarrena E, Aquino L, Enfermedades congénitas del metabolismo: generalidades, grupos clínicos y algoritmos diagnósticos. En: Sanjurjo P, Baldellou A. Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias. Segunda Edición. Editorial Ergon, 2006. p. 63-105.
2. Champion MP. An approach to the diagnosis of inherited metabolic disease. *Arch Dis Child Educ Pract Ed.* 2010;95(2):40-46.
3. Couce ML, Baña A, Bóveda MD, Pérez-Muñuzuri A, Fernández-Lorenzo JR, Fraga JM. Inborn errors of metabolism in a neonatology unit: impact and long term results. *Pediatr Int.* 2010; 25.
4. Saudubray JM, Sedel F, J.H. Walter. Clinical approach to treatable inborn metabolic diseases: An introduction. *J. Inherit Metab Dis.* 2006; 29: 261-274.
5. Van Spronsen FJ, Smit GPA, Erwich JJHM. Inherited metabolic diseases and pregnancy. *Int J Obstet Gynaecol.* 2005; 112: 2-11.
6. Streng S, Froster UG, Wanders RJ, Gartner J, Maier EM, Muntau AC, Faber R. First-trimester increased nuchal translucency as prenatal sign of Zellwegers syndrome. *Prenat Diagn.* 2004;24(2):151-153.
7. Johnson JM, Babul-Hirji R, Chitayat D. First-trimester increased nuchal translucency and fetal hypokinesia associated with Zellweger syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2001;17(4):344-346.
8. Mahfoud A, Domínguez CL, Rizzo C, Ribes A. In utero macrocephaly as clinical manifestation of glutaric aciduria type I. Report of a novel mutation. *Rev Neurol.* 2004; 39(10):939-942.
9. Mahfoud A, Domínguez CL, Pérez A, Rodríguez T, Cañizales E, Jaimes VH, Abadí A, Pérez EM, Belisario HB. L-2-hydroxyglutaric aciduria: clinical, biochemical and neuroradiological findings in two Venezuelan patients. *Rev Neurol.* 2004;39(4):343-6.
10. Walter J. IEM in adults. *J Inherit Metab Dis.* 2007; 30:627.
11. Saudubray JM, Sedel F. Inborn errors of metabolism in adults. *Annales d'Endocrinologie* 2009; 70:14-24.
12. Raghuvver TS, Garg U, Graf W., Inborn Errors of Metabolism in Infancy and Early Childhood: An Update. *American Family Physician* 2006; 73:1981-1990.
13. Koene S, Smeitink J. Mitochondrial medicine: entering the era of treatment. *J Intern Med* 2009;265:193-209.
14. Rohrbach M, Clarke JT. Treatment of lysosomal storage disorders: progress with enzyme replacement therapy. *Drugs* 2007;67:2697-2716.