

Errores congénitos del metabolismo

DRA. AÍDA LEMES¹

¿Qué son los errores congénitos del metabolismo (ECM)?

Los ECM son un grupo de enfermedades genéticas determinadas por el bloqueo de un paso metabólico. La causa del bloqueo es la mutación de genes responsables del funcionamiento de dicho paso metabólico, ya sea porque el producto génico, que puede ser una enzima o una coenzima, esté cuali o cuantitativamente afectado. El mecanismo de herencia es, en la gran mayoría de los casos, autosómico y recesivo y en contadas situaciones ligado al cromosoma X.

¿Son enfermedades frecuentes?

Los ECM son afecciones genéticas individualmente raras pero colectivamente numerosas. Más de 300 enfermedades humanas debidas a ECM han sido reconocidas hasta el momento actual. Este número está aumentando constantemente en la medida en que se dispone de nuevos conceptos y técnicas para la identificación de fenotipos bioquímicos. En cuanto a la incidencia, si bien cada vez hay mayor número de casos reportados, se considera que hay una subestimación de la misma dado que serían frecuentes los casos confundidos con otras afecciones más frecuentes o no detectados.

¿Es posible el diagnóstico clínico de los ECM?

Su diagnóstico depende primariamente de un alto índice de sospecha por parte del médico. Con este objetivo, se hace necesario la aplicación de un método de evaluación clínica sencillo y de un protocolo de recolección de muestras. El primero permitirá plantear grupos de ECM para cada cuadro clínico y las muestras biológicas, adecuadamente recolectadas y almacenadas, permitirán establecer un diagnóstico preciso.

¿Cuáles serían los elementos clínicos que deberían hacer sospechar un ECM?

Son numerosas las circunstancias clínicas en las que el pediatra puede verse enfrentado a una posible enferme-

dad metabólica, considerando que son múltiples los signos y síntomas de las mismas.

De acuerdo a la orientación clínica del Dr. JM Saubray (Hospital Necker Enfants Malades de Paris), habría cuatro grupos básicos de circunstancias en que el pediatra debería plantearse la posibilidad de estar ante un ECM:

- 1) Síntomas agudos en el período neonatal.
- 2) Síntomas agudos e intermitentes de inicio más tardío.
- 3) Síntomas neurológicos progresivos.
- 4) Síntomas específicos

Grupo 1: síntomas agudos en el período neonatal.

Un muy sugestivo cuadro clínico es aquel de un recién nacido sin antecedentes durante el embarazo ni el parto que luego de un período libre de síntomas (horas o días), instala un cuadro de deterioro clínico sin causa aparente y sin respuesta al tratamiento sintomático. De acuerdo al elemento clínico más destacado: deterioro neurológico, convulsiones, hipotonía, compromiso cardíaco, compromiso hepático, combinados con el resultado de la paraclínica de rutina (tabla 1), es posible hacer una aproximación a uno de los cinco tipos de presentación aguda neonatal, a partir de la cual se iniciarán estudios específicos. Por ejemplo, si presenta deterioro neurológico, alcalosis respiratoria e hiperamoniemia, muy probablemente se trate de un defecto del ciclo de la urea; deterioro neurológico con acidosis metabólica y anión restante aumentado, con o sin aumento de amoníaco, posiblemente sea una acidosis orgánica; convulsiones de difícil control e hipotonía importante, con patrón de descarga-supresión en el EEG, podría tratarse de hiperglicinemia no cetósica; hepatomegalia y coletasis en un recién nacido alimentado a pecho con movilización de transaminasa, incluyendo o no un leve aumento de ácido láctico, debería sugerir una posible galactosemia o tirosinosis tipo I. Se subraya la importancia, en este grupo 1, de incorporar a la paraclínica de rutina, dosificación de ácido láctico y de amoníaco. Es importante la recolección de todas las muestras biológicas en el mis-

1. Instituto de Genética Médica. Hospital Italiano, Montevideo.

Tabla 1. Protocolo de investigación / almacenamiento de muestras para la emergencia

Muestra	Investigación inmediata	Almacenamiento
Orina	Olor (¿olor particular?) Color, aspecto Acetona Sustancias reductoras Cetoácidos (DNFH) pH Sulfitos Electrolitos Urea Creatinina Ácido úrico	Congelar en freezer una alícuota de orina, idealmente antes y después del tratamiento.
Sangre	Glucosa Electrolitos (Cl, AR) Hemograma Gases Ácido úrico Tiempo de protrombina Transaminasas Amoníaco Ac. láctico, pirúvico BOHB, acetoacetato NEFA	Congelar 5 ml de plasma. Sangre total en EDTA. Gotas de sangre en papel de filtro.
Misceláneas	LCR Radiografía de tórax ECG, EcoC EcoTF, EEG Autopsia	Biopsia de piel para cultivo de fibroblastos. Biopsia de hígado, músculo postmortem.

AR: anión restante. BOHB: betahidroxibutirato. NEFA: ácidos grasos no esterificados. EcoTF: ecografía transfontanelar. EcoC: ecocardiograma. Cl: cloro. DNFH: dinitrofenilhidrazina

mo momento y el adecuado almacenamiento de las mismas (tabla 1). La interpretación de los resultados de los estudios paraclínicos deberá efectuarse cuidadosamente, considerando siempre el momento de recolección y el tratamiento que el paciente recibía entonces. Los ECM que más frecuentemente se presentan en el neonato son: defectos del ciclo de la urea, acidurias orgánicas, leucinosis e hiperglicinemia no cetósica.

Grupo 2: síntomas agudos e intermitentes de inicio más tardío. La presentación más frecuente es bajo la forma de: vómitos recurrentes y letargia, ataxia, coma. Algunos autores insisten en que todo tipo de coma puede tratarse de un ECM, incluyendo casos con signos neurológicos focales. Coma con hiperglicemia, glucosuria y cetoacidosis puede ser el debut de una acidosis orgánica o un defecto de la cetolisis y puede confundirse con coma diabético. Formas de inicio tardío de defectos en el ciclo de la urea como la deficiencia de ornitina transcarbamilasa (OTC) pueden presentarse en mujeres como cuadro agudo psiquiátrico con alucinaciones, delirio, ansiedad y agresividad. A modo de ejemplo, otras formas de presentación de este grupo 2 son: acidosis metabólica (acidosis

orgánicas), cetosis (defectos de la cetolisis), acidosis láctica (defecto energético mitocondrial), hipoglicemia (defectos en la glucogenólisis o gluconeogénesis), muerte súbita (defectos en la beta oxidación de los ácidos grasos -BOAG-), intolerancia al ejercicio con mioglobulinuria recurrentes (defectos en BOAG), dolor abdominal recurrente (malabsorción de lactosa), cardiomiopatía y/o trastornos del ritmo cardíaco (defectos en la BOAG). Este grupo de ECM y el anterior son los que se presentan en forma aguda y en los que la recolección de las muestras biológicas es de fundamental importancia a fin de establecer el diagnóstico mediante estudios paraclínicos específicos. Es importante recolectar las mismas en etapa sintomática, momento en que podrán detectarse metabolitos anormales. El episodio agudo puede evolucionar a un rápido restablecimiento una vez iniciado el tratamiento sintomático, situación en la que difícilmente puedan detectarse metabolitos diagnósticos.

Grupo 3: síntomas neurológicos y mentales progresivos. El abanico de posibles ECM es muy amplio para este grupo. Un número importante de enfermedades metabólicas puede presentar síntomas neurológicos, re-

Tabla 2. Aproximación a los ECM con compromiso neurológico y mental.**A) Inicio temprano (1 a 12 meses)**

- Con síntomas extraneurológicos claros
 - Signos viscerales, síntomas de cabello y cutáneos, anemia megaloblástica.
- Con signos neurológicos sugestivos
 - Signos extrapiramidales, macrocefalia, respuesta exagerada al ruido, síntomas oculares, episodios de deterioro neurológico.
- Sin síntomas sugestivos: retardo mental no específico
 - Con evidencia de detención del desarrollo

B) Inicio en lactancia a niñez (1 a 5 años)

- Con anomalías somáticas, viscerales, óseas
- Con paraplejia progresiva, hipotonía o espasticidad de los miembros inferiores por compromiso corticoespinal o neuropatía periférica
- Con inestabilidad en la marcha, movimientos incoordinados debidos a síndrome cerebelar, defecto sensorial o movimientos involuntarios.
- Con y sin ácidos orgánicos anormales.
- Con convulsiones, ataxia, frecuentes caídas debidas a mioclono intencional o ataxia cerebelar.
- Con detención o regresión psíquica y funciones perceptuales como único o síntoma revelador.

C) Inicio niñez tardía a adolescencia (5 a 15 años)

- Con predominio de signos extrapiramidales, síndrome de Parkinson, distonía, coreoatetosis.
- Con deterioro neurológico y mental severo, desórdenes difusos del SNC, incoordinación, convulsiones, demencia, falla visual.
- Con signos viscerales.
- Con predominio de ataxia cerebelar, con o sin deterioro mental significativo.
- Con predominio de neuropatía.
- Con síntomas psiquiátricos aislados: trastornos del comportamiento, cambios de carácter o personalidad.

D) Inicio en edad adulta (15 a 70 años)

- Con ataxia predominante
- Con psicosis, demencia predominante.
- Con predominio de signos extrapiramidales
- Con hemiparesia, paraparesia como más destacado, sin deterioro mental.
- Con epilepsia mioclónica.

traso del desarrollo, trastornos psiquiátricos o deterioro mental. Las afecciones a plantear dependen esquemáticamente de la edad al comienzo de los síntomas, así como de los signos neurológicos y de posibles signos extraneurológicos asociados. Cuando estos últimos están presentes (cutáneos, óseos, viscerales, oculares, etcétera), generalmente constituyen la clave para el diagnóstico. La tabla 2 muestra la clasificación de ECM en este grupo de acuerdo a la edad al inicio de los síntomas.

Grupo 4: síntomas específicos. Varios ECM tienen como primera manifestación clínica signos específicos, por ejemplo dislocación de cristalino y accidentes tromboembólicos en la homocistinuria, deterioro neurológico progresivo y mancha rojo cereza en la enfermedad de

Tay-Sachs, etcétera. Estos síntomas específicos han sido clasificados en oculares, hematológicos, de la piel, viscerales y endocrinos.

- **Oculares:** cataratas (síndrome de Lowe), opacidad de córnea (alfa mannosidosis), mancha rojo cereza (gangliosidosis GM1), retinitis pigmentosa (lipofuscinosis ceroida).
- **Hematológicos:** anemia macrocítica no regenerativa (aciduria orótica congénita, síndrome de Pearson), pancitopenia, neutropenia, trombocitopenia (enfermedad de Gaucher tipo I, acidosis orgánicas).
- **Piel:** ictiosis (defecto congénito de la glicosilación), hiperqueratosis (síndrome de Conradi-Hunermann), lesiones vesiculosas (deficiencia de biotinidasa), distribución particular de la grasa subcutánea (defecto congénito de la glucosilación), nódulos subcutáneos (enfermedad de Farber), angioqueratomas (enfermedad de Fabry), alopecia (enfermedad de Menkes).
- **Viscerales:** hepatomegalia (enfermedad por almacenamiento de glucógeno), esplenomegalia (enfermedad de Niemann-Pick), hepatoesplenomegalia (enfermedad de Wolman), cardiomiopatía (enfermedad de Pompe), infiltrado pulmonar intersticial (intolerancia proteica lisinúrica), tubulopatía renal (cistinosis).
- **Endocrinológicas:** diabetes, hipoparatiroidismo, insuficiencia adrenal primaria, deficiencia de hormona del crecimiento. Se describen casos con deficiencias endócrinas en desórdenes de la cadena respiratoria mitocondrial.

Se nombran entre paréntesis, a modo de ejemplo, solamente algunas de las afecciones que pueden presentar los diferentes elementos clínicos.

La presentación de los ECM por grupos o categorías es, como para otras enfermedades o situaciones en medicina, una forma de aproximarnos a los distintos diagnósticos desde la clínica, no es un esquema rígido sino que el solapamiento de grupos es habitual, lo mismo que pacientes con una enfermedad por ECM que no podemos categorizar.

El motivo de este breve artículo impide un extenso desarrollo de los cuatro grupos básicos. Remitimos a los lectores que deseen mayor información a las publicaciones que han sido nuestra referencia primaria.

¿Tienen tratamiento estas enfermedades?

Para algunas formas de presentación aguda (recién nacidos y formas agudas e intermitentes más tardías), el tratamiento de emergencia tiene por objeto disminuir la producción del metabolito tóxico proximal al punto de bloqueo estimulando el anabolismo mediante aporte

energético elevado. Por otro lado, dependiendo de la gravedad del cuadro al momento del diagnóstico, pueden utilizarse medidas de depuración exógenas como: exanguíneo transfusión, diálisis peritoneal, hemodiálisis, hemofiltración y en algunos casos aumentar la eliminación del producto tóxico mediante la estimulación de vías alternativas específicas. Estas medidas son aplicables para acidurias orgánicas, defectos del ciclo de la urea y algunos defectos de la beta-oxidación de los ácidos grasos. El trasplante hepático ha mostrado ser un procedimiento con riesgos, pero curativo para algunas afecciones del metabolismo intermediario como defectos del ciclo de la urea y algunas acidurias orgánicas. Para las afecciones progresivas, como las enfermedades de acúmulo lisosomal (EAL), se están desarrollando terapias específicas como la terapia de reemplazo enzimático (TRE), la cual consiste en la administración de la enzima específica deficiente. Hace ya unos años que este tipo de terapia se aplica para la enfermedad de Gaucher. En la Comunidad Económica Europea ha sido aprobado un producto farmacéutico para la TRE en la enfermedad de Fabry. Se encuentran en etapa avanzada los ensayos clínicos para TRE en algunos tipos de mucopolisacaridosis. El aporte enzimático permanente (la enzima deficiente) en las EAL puede también lograrse con el trasplante de médula ósea, que tiene elevada morbimortalidad y para el que se requiere donante compatible. Una dieta que restrinja el producto que no puede metabolizarse es el tratamiento de elección para al-

gunas afecciones como la fenilcetonuria y leucinosis (enfermedad con olor a caramelo quemado en la orina). Por último, hay un grupo de ECM que aún no tiene tratamiento específico.

¿Cuál es la importancia del diagnóstico para los ECM?

En todos los casos, por tratarse de enfermedades genéticas, el diagnóstico preciso del propósito o afectado es indispensable para un adecuado asesoramiento genético a la familia. Para los padres del paciente siempre hay un alto riesgo de recurrencia de la misma situación. Es importante también ante eventual diagnóstico prenatal. Para aquellos ECM con tratamiento específico, el diagnóstico preciso es fundamental además por este relevante aspecto.

Bibliografía

Fernandes J, Saudubray JM, Van Den Berghe G. Inborn Metabolic Diseases. Diagnosis and Treatment. 3ra ed. Berlin: Springer-Verlag, 2000.

Sriver CR, Beudet AL, Sly WS, Valle D. The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Diseases. 8ª ed. New York: Mc Graw-Hill, 2001.

Nyhan WL, Ozand PT. Atlas of Metabolic Diseases. London: Chapman & Hall Medical, 1998.

Lyon G, Adams RD, Kolodny EH. Neurology of Hereditary Metabolic Diseases of Children. 2ª ed. New York: Mc Graw-Hill, 1996.