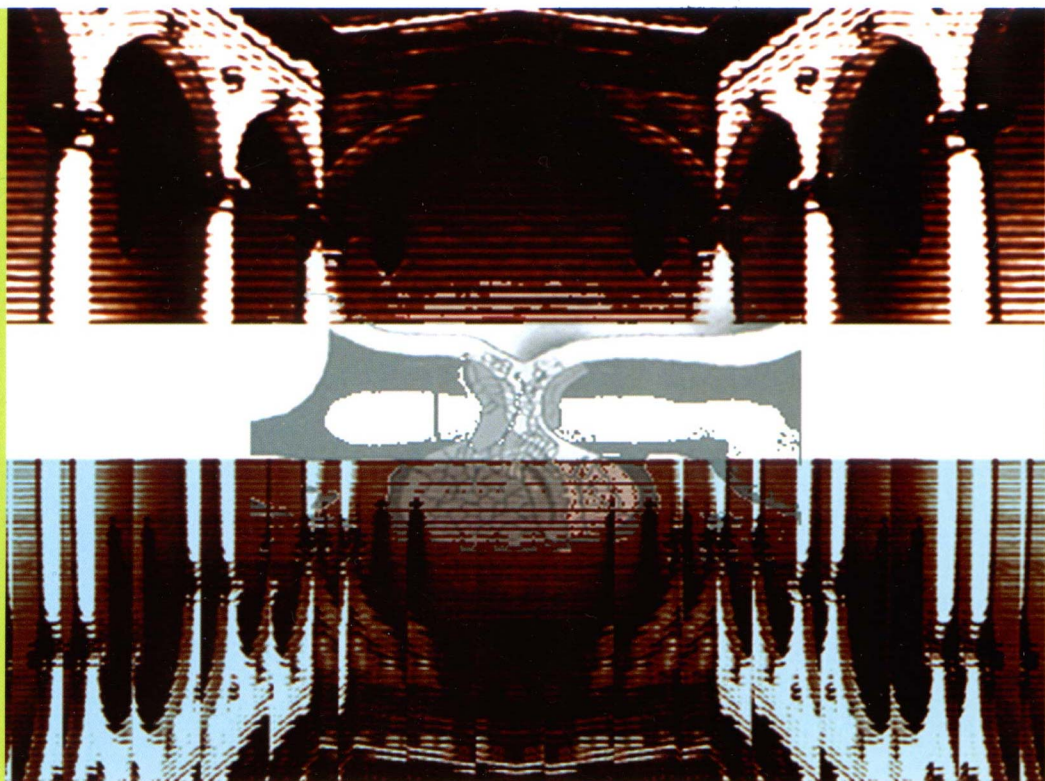


FORMACIÓN CONTINUADA EN PEDIATRÍA
serie monográfica
Vol. 4

ENDOCRINOLOGÍA INFANTIL



A. Muñoz Hoyos
J. M. Fernández García
J. Uberos Fernández
C. Ruiz Cosano

**DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA
UNIVERSIDAD DE GRANADA**

FORMACIÓN CONTINUADA EN PEDIATRÍA
serie monográfica

DIRECTORES DE LA COLECCIÓN

J.A. Molina Font
A. Muñoz Hoyos
A. Molina Carballo

EDITORES

G. Galdó Muñoz
E. Narbona López
A. Valenzuela Ruiz

SECRETARIOS DE REDACCIÓN

J. Uberos Fernández
C. Ruiz Cosano

VOLUMEN 4º

ENDOCRINOLOGÍA INFANTIL

COORDINADORES DE LA MONOGRAFÍA

A. Muñoz Hoyos
J.M. Fernández García
J. Uberos Fernández
C. Ruiz Cosano

© Editorial: **FORMACIÓN ALCALÁ.**

C/ Ramón y Cajal, 20. Apdo. 130
23680 ALCALÁ LA REAL (JAÉN)

Telfs. 953 58 53 30 (4 líneas) - 902 108 801 - Fax 953 58 53 31

E-mail: info@asociacionalcala.com - Web: www.asociacionalcala.com

Portal: www.zonadesalud.org

ISBN: 84-95658-25-9 D.L.- J-346-2001

Julio 2001

Diseño de portada: Marta Narbona Galdó

Imp.: Artgrafic. S.C.A. 953 58 43 94

Los derechos de autor serán destinados a sufragar fondos de investigación
(GRUPO DE INVESTIGACIÓN CTS - 190. PLAN ANDALUZ DE INVESTIGACIÓN)

CAPÍTULO IX

ERRORES INNATOS DEL METABOLISMO

J. Uberos, E. Blanca, C. Ruiz, A. Valenzuela, E. Narbona

Los errores innatos del metabolismo (EIM) abarcarían una amplia serie de trastornos de muy baja incidencia (en la inmensa mayoría de los casos inferior a 1/500 recién nacidos vivos). Con la finalidad de evitar lesiones irreversibles su diagnóstico ha de hacerse lo más precozmente posible, instaurándose por tanto un tratamiento adecuado que permita evitar/retrasar secuelas ó salvar la vida del paciente. La mayoría de las veces, el diagnóstico se sustenta en la sospecha clínica, ya que el screening neonatal se realiza sólo en alguno de estos trastornos. Estas enfermedades son debidas a alteraciones genéticas (mutaciones en el ADN) que se traducen en una síntesis de proteínas defectuosas. Muchos de estos procesos son susceptibles de ser diagnosticados en época prenatal (en primer o segundo trimestre de embarazo; se analizan líquido amniótico, vellosidades coriónicas o hígado fetal); procesos como las acidemias orgánicas, alteraciones del ciclo de la urea, tirosinemia, galactosemia y otras pueden beneficiarse de un diagnóstico en este periodo. Debido al carácter de la herencia, que en muchos casos suele ser autosómica recesiva se explica la baja frecuencia de estas enfermedades. La heterogeneidad genética nuclear o mitocondrial aclararía la gran variabilidad en la expresión clínica existente en estos pacientes.

En líneas generales, la mutación genómica provoca alteraciones estructurales o cuantitativas en la síntesis de una proteína; que puede ser un enzima, afectándose el metabolismo general o de un ciclo (lípidos, hidratos de carbono, aminoácidos, urea, grupo hem) receptor, vehículo de transporte, bomba de transporte o parte de una organela celular (lisosomas, peroxisomas).

Atendiendo al apartado anterior, tenemos un producto que no se fabrica y un sustrato no modificado que se acumula. Dicho producto no fabricado tendrá

consecuencias mayores o menores según lo importante que sea para nuestro organismo. El sustrato no transformado tendrá traducción fisiopatológica según su toxicidad (por la sustancia propiamente dicha o por metabolitos alternativos) o su grado de acúmulo.

En el siguiente esquema veremos algunas consecuencias fisiopatológicas según el nivel de la alteración dentro de la célula que nos podría servir para el tratamiento (Fig.-9.1).

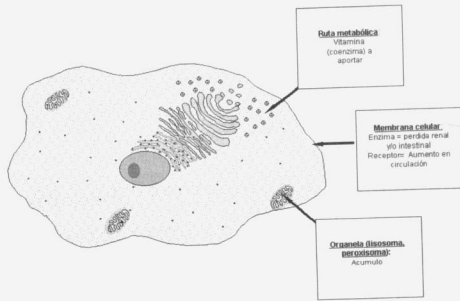


Fig. 9.1. Fisiopatología básica de los errores innatos del metabolismo

Desde otro punto de vista, usando como base a Saudubray podemos distinguir tres grandes grupos:

1.- *Enfermedades en que se altera la síntesis o el catabolismo de moléculas complejas.* Dan síntomas progresivos, permanentes, que no se afectan por procesos intercurrentes y sin relación alguna con la ingesta de alimentos. Aquí situaríamos trastornos tales como las enfermedades peroxisomales, lisosomales, déficit de α -1-antitripsina y de glicoproteína deficiente del carbohidrato.

2.- *Enfermedades que provocan intoxicación aguda y progresiva por acúmulo de compuestos tóxicos próximos a donde se ha producido el bloqueo metabólico.* Aquí incluiríamos las aminoacidopatías (fenilcetonuria, tirosinemia, etc.), la mayoría de acidemias orgánicas (metilmalónica, propiónica, isovalérica, etc.) defectos del ciclo de la urea e intolerancia a azúcares. Todos ellos tienen un rasgo común que consiste en un intervalo libre de síntomas hasta aparición de signos de intoxicación agudos (vómitos, coma letargia, insuficiencia hepática...) o crónicos (retraso en el desarrollo, miocardiopatía, etc.). Se suelen acompañar de alteraciones bioquímicas agudas tales como la acidosis, cetosis, hiperamonemia o hipoglucemia. Se pueden diagnosticar de manera relativamente fácil determinando

aminoácidos o ácidos orgánicos cromatográficamente en sangre y orina.

3.-*Enfermedades por déficit en la producción o utilización de energía*, como ocurre en las glucogenosis, defectos en la neoglucogénesis y oxidación de los ácidos grasos, acidemias lácticas congénitas, trastornos en la cadena respiratoria mitocondrial. Su sintomatología se debe al acumulo de compuestos tóxicos y déficit en la producción de energía; entre ellas destacamos la hipoglucemia, hiperlactacidemia, hipotonía, cardiomiopatía, miopatía, fallo de medro, colapso circulatorio, muerte súbita del lactante o malformaciones.

Clínica

Cronológicamente podemos dividir en dos grandes periodos la clínica:

A.- Neonatal o inicial

Principios generales:

- Como paradigma nos serviría la idea del “niño que no va bien”. Los síntomas son indistinguibles de los que pueden suceder en un cuadro séptico; lo más frecuente es la existencia de un intervalo libre de alteraciones en un recién nacido aparentemente normal (en las enfermedades por déficit energético a veces no existe este lapso de tiempo).

- Los tratamientos habituales no mejoran al niño.

- Progresión semiológica habiendo descartado procesos tales como cuadros sépticos, cardiorrespiratorios o enfermedades del SNC.

- La aparición de la clínica tendrá un paréntesis más corto cuanto mayor sea la magnitud y el tipo de bloqueo metabólico.

- En la percepción de la misma también influye el ambiente sociofamiliar.

- Haremos hincapié en la no prematuridad de los casos, aunque como excepción a la regla podríamos describir la hiperamoniemia transitoria del prematuro.

Después tendríamos una serie de manifestaciones “índice” que nos podrían poner sobre una pista concreta; las desglosaremos en grandes grupos:

Síntomas neurológicos. Tras un periodo de tiempo el niño succiona débilmente, entrando en coma posteriormente (los ácidos orgánicos, así como el amonio son sustancias tóxicas del SNC, pudiendo provocar a este nivel un cuadro de edema cerebral). La hipotonía no es muy frecuente, si es más frecuente la fluctuación con la hipertonia o esta última sola. También son poco frecuentes las convulsiones (salvo sí son sintomáticas por un coma o hipoglucemia).

Con esta clínica debemos hacer diagnóstico diferencial entre alteraciones del ciclo de la urea, acidemias orgánicas, hipofosfatasa y alteraciones peroxisó-

micas (como síndrome cerebrohepatorenal de Zellweger o adrenoleucodistrofia neonatal).

Clínica hepática. Podríamos diferenciar tres grandes grupos; uno primero sería aquel que cursa con hepatomegalia, hipoglucemia y además convulsiones. Incluiríamos las glucogenosis (I y III) y defectos de la gluconeogénesis. El segundo grupo cursaría con alteraciones de fallo hepático (hemorragias, hipoglucemia, ascitis, edemas, hipertransaminemia, hiperamonemia e ictericia); tendríamos la tirosinemia tipo I, hemocromatosis neonatal, galactosemia, fructosemia y enfermedades mitocondriales (v.g. déficit de citocromo oxidasa); sin ictericia (como síndrome de Reye-like) tendríamos los defectos de la oxidación de los ácidos grasos y las alteraciones del ciclo de la urea. El tercer grupo abarca aquellos síndromes con ictericia colestática predominante, como el déficit de α -1-antitripsina, las enfermedades peroxisomales, errores del metabolismo de los ácidos biliares y enfermedad de Nieman-Pick tipo C.

Clínica cardíaca. Podemos observarla como miocardiopatía (hipertrofica o dilatada) e insuficiencia cardíaca en enfermedades mitocondriales, glucogenosis tipo IX, galactosemia y déficit de carnitina.

Facies dismórfica. Característica de algunos procesos como las enfermedades peroxisómicas o lisosómicas. Los vómitos son un signo muy frecuente e inespecífico. Otros hallazgos clínicos pueden ser el olor anormal de la orina, anomalías de piel, cabello, ojos y articulaciones.

B.- Tardío o postneonatal

En general, suele tratarse de formas leves de la enfermedad, de comienzo más insidioso. La presentación suele ser en crisis, en el contexto de procesos intercurrentes (pensar en cualquier proceso que pueda provocar estrés orgánico, como por ejemplo ocurre muchas veces ante infecciones) sobre una base de normalidad. Debe sospecharse enfermedad metabólica ante:

- Retraso mental / déficits motores o convulsiones (principal causa de sospecha clínica de metabopatía en niño mayor).
- Olor peculiar.
- Episodios intermitentes de vómitos, acidosis, deterioro mental o coma.
- Hepatomegalia.
- Litiasis renal.

Diagnóstico

Es axiomática la premura en la actuación; sobre todo en época neonatal

conviene actuar rápidamente iniciando las investigaciones de laboratorio, ya que en algunos casos existe la posibilidad de la intervención terapéutica evitando la muerte en algunos casos. Igualmente, aún sospechando la inminente muerte de nuestro paciente debemos continuar nuestra investigación diagnóstica debido a la importancia del consejo genético a la familia (ya que el estudio postmortem suele ser inútil).

a) Antecedentes familiares. Hemos de investigar la existencia de consanguinidad o una historia de muertes inexplicables en la familia. Al ser la mayoría de las veces la herencia autosómico recesiva, o con carácter esporádico la historia familiar suele ser poco informativa.

b) Clínica. Resumiremos la historia natural en un recién nacido a término de gestación y parto normales que en un intervalo de tiempo (1-7 días) desarrolla una sintomatología neurológica o hepática inesperada y progresiva.

c) Bioquímica. Inicialmente con algunos datos analíticos de laboratorio podemos orientar el proceso diagnóstico. Primeramente podríamos medir el amonio en sangre (en tubo de heparina y litio) y realizar una gasometría preferiblemente arterial. El amonio alto en sangre sugiere alteraciones del ciclo de la urea, si el pH y bicarbonato son normales. Si además de encontrar hiperamonemia existe acidosis debemos pensar en acidemias orgánicas. Si son los tres valores medidos anteriormente son normales es posible que nuestro paciente padezca otras aminoacidopatías (como la hiperglicemia) o galactosemia.

Otras pruebas a realizar en la investigación inicial incluyen la determinación de olor de la orina; la anormalidad de esta característica puede ir asociada con alteraciones del metabolismo de los aminoácidos. Cetonuria: la podemos medir mediante una tira reactiva (Combur test®); es un signo importante de metabolopatía. Detección de azúcares reductores en orina, mediante el empleo de Clinitest®. En un tubo se mezclan unas 5 gotas de orina y 10 gotas de agua. A continuación le agregamos la tableta. Cuando la prueba da negativa el color es azul (no presencia de sustancias reductoras de hidratos de carbono, o algunos aminoácidos). Esta especialmente indicado su realización ante la sospecha de galactosemia o intolerancia a la fructosa, donde la eliminación urinaria de estos azúcares se manifiesta como existencia de cuerpos reductores en orina. El test de dinitrofenilhidracina (DNPH) se realiza mezclando 10 gotas de reactivo con 1 ml de orina; la formación de precipitados de color blanco amarillentos se debe a la existencia de alfa cetoácidos, hallazgo muy sugerente de enfermedad de la orina en jarabe de arce.

Las determinaciones en sangre deben incluir glucosa y calcio. El ácido

láctico se determina evitando el éstasis venoso, descartando antes la existencia de una sepsis o hipoxia tisular. Suele haber elevación del ácido láctico en las acidemias orgánicas y en las hiperamoniemias, en estas últimas el pH sanguíneo generalmente es normal. El anion gap se obtiene mediante la siguiente fórmula: $\text{Na sangre} - (\text{Cl} + \text{CO}_3\text{H}) = 8-16 \text{ mEq/l}$ (valores normales). El aumento de ácidos endógenos observado en las acidemias tiene como resultado una elevación de los valores de anión gap (el cloro es normal aquí, no así en procesos renales o gastrointestinales donde se pierde bicarbonato y aumenta el cloro dando como resultado normalidad en los valores). Las pruebas hepáticas incluyen la determinación de transaminasas, fosfatasa alcalina, bilirrubina, albúmina. Resultan también de utilidad la determinación de ácido pirúvico, acetoacetato y betahidroxibutirato (viendo los cocientes láctico/pirúvico valoramos el estado de oxidación-reducción citoplásmico y con el 3-betahidroxibutirato/acetoacetato el mitocondrial).

Otras determinaciones de interés en el diagnóstico específico de EIM en niños muy graves incluyen: guardar orina congelada a -20°C . antes del tratamiento y una parte proporcional en las 24 horas tras iniciarlo. Es importante recogerla también en los momentos de crisis. Sangre heparinizada, centrifugada y separado el plasma (que congelaremos a -20°C) y eritrocitos (a 4°C). También recogeremos muestra de sangre sobre papel cromatográfico (usaremos el de detección mediante screening de hipotiroidismo congénito y fenilcetonuria). Líquido cefalorraquídeo, 0.5-1 ml congelado a -20°C .

Defectos del metabolismo de los hidratos de carbono

Galactosemia

La galactosa es un monosacárido presente en muchos principios alimentarios, la fuente mas frecuente es la lactosa. Trastorno del metabolismo de los hidratos de carbono debido a un defecto de alguna de las tres siguientes enzimas: galactosa-1-fosfato-uridil-transferasa, este defecto se localiza en el locus 9p13; galactoquinasa y UDP-dalactosa-4-epimerasa (Fig.- 9.2). El defecto de galactosa-1-fosfato (galactosemia clásica) se presenta a los pocos días de vida, se acumula galactosa-1-fosfato y resultando hipergalactosemia y galactosuria (cuerpos reductores en orina).

El déficit clásico de la enfermedad o galactosemia tipo 1 tiene una incidencia de 1/60.000 recién nacidos y una herencia recesiva autosómica. Su clínica puede resumirse en tres aspectos fundamentales: hepatomegalia, cataratas y retraso mental. Los vómitos y diarrea se presentan a los pocos días de instaurarse

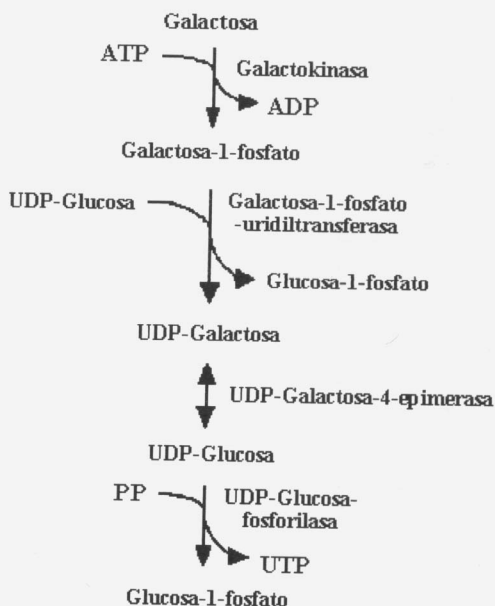


Fig. 9.2. Vía metabólica de la galactosa

una dieta láctea en el recién nacido; siendo junto con la ictericia y la hipoglucemia las manifestaciones clínicas más precoces. La hepatopatía se manifiesta inicialmente como ictericia y evoluciona lentamente hacia la cirrosis con ascitis y esplenomegalia. Las cataratas pueden apreciarse precozmente y es raro que este sea el único síntoma presente, de forma más infrecuente se han descrito hemorragia vítrea en esta enfermedad. Las manifestaciones neurológicas incluyen inicialmente irritabilidad y convulsiones que evolucionan lentamente hacia retraso mental. Es frecuente el desarrollo de una sepsis por *E. Coli* durante el periodo neonatal. Otros hallazgos clínicos incluyen la afectación renal tubular que se manifiesta como un síndrome de Fanconi.

La galactosemia tipo 2 ó déficit de galactoquinasa se manifiesta exclusivamente por alteraciones oculares del tipo de cataratas que se deben al acúmulo de galactosa, alguna de la cual es convertida en galactitos, responsable de la formación de las cataratas. Al igual que la galactosemia tipo 1 su herencia es autosómica recesiva.

La galactosemia tipo 3 se debe al defecto de difosfogalactosa-4-epimerasa que cataliza la conversión de galactosa-1-fosfato en galactosa-1-fosfato. Según la intensidad del defecto enzimático en los tejidos existen dos formas clínicas; una forma asintomática en los defectos parciales y una forma grave en los defectos totales del enzima (<10%) que es clínicamente superponible a la forma clásica de la enfermedad.

Para su diagnóstico no debemos hacer nunca test de provocación. Podemos sospechar el proceso tras detectar cuerpos reductores en orina (clinitest); la confirmación de la enfermedad pasa por detectar el déficit enzimático y el producto tóxico acumulado en hematíes hemolizados o cultivo de fibroblastos.

El tratamiento fundamental es la exclusión dietética de la galactosa, lo que se consigue evitando los aportes de lactosa de la dieta.

Intolerancia hereditaria a la fructosa

Es una alteración metabólica en la utilización de la fructosa debido a la ausencia de fosfofructoaldolasa que se ha ubicado en el locus 9q22.3. De carácter autosómico recesivo tiene una incidencia de 1/20.000 nacimientos, se caracteriza por un acúmulo de fructosa-1-fosfato que inhibe la gluogenolisis y la gluconeogénesis. Su aparición es más típica en lactantes que al destetarse y probar productos provistos de fructosa, tales como sacarosa (glucosa y fructosa), desencadenan la aparición de hipoglucemia mas o menos intensa. La ingestión continuada de fructosa origina como manifestaciones clínicas habituales la presentación de un síndrome de acidosis tubular proximal, cirrosis hepática y retraso mental.

Su diagnóstico podemos sospecharlo tras la demostración de la existencia de cuerpos reductores en orina (fructosuria) y confirmarlo cuantificando la actividad de fructosa-1-fosfato-aldolasa por biopsia a nivel hepático. Los test de provocación consistentes en la demostración de una caída de la glucemia 5 a 40 minutos después de la administración de 250 mg/kg de fructosa por vía i.v., seguida de la administración de glucosa i.v. tan pronto como se haya comprobado el descenso de la glucemia; no parece una prueba aconsejable en la actualidad debido a los riesgos que tal técnica conlleva. El tratamiento requiere la exclusión dietética de fructosa de la dieta.

Defectos del metabolismo de los aminoácidos

La hidrólisis de las proteínas naturales produce invariablemente 20 aminoácidos, con un claro predominio por las formas isoméricas L. Los aminoácidos

se pueden agrupar en las siguientes familias:

Aminoácidos alifáticos o neutros. Se caracterizan por tener una cadena lateral constituida por un grupo alifático o hidrocarbonado, que convierten al aminoácido en fuertemente hidrofóbico. Se incluyen en este grupo glicina, alanina, valina, leucina e isoleucina. De ellos, valina, leucina e isoleucina se consideran aminoácidos esenciales.

Aminoácidos aromáticos. Se incluyen en este grupo fenilalanina, tirosina y triptófano y se caracterizan por poseer en su estructura un grupo fenol, son altamente hidrofóbicos y absorben fuertemente la luz en el rango ultravioleta próximo (280 nm).

Tioaminoácidos. Así denominados por contener azufre. Son dos, cisteína y metionina. La cisteína es fuertemente polar y no es esencial. La metionina tiene carácter hidrofóbico y es esencial.

Iminoácidos. Este grupo está integrado por la prolina, de carácter hidrofóbico y no esencial.

Hidroxi aminoácidos. Estos aminoácidos contienen una función alcohol; se incluyen en este grupo la serina y treonina.

Aminoácidos dicarboxílicos. Se incluyen en este grupo el ácido aspártico, ácido glutámico, asparragina y glutamina, todos ellos de carácter polar.

Aminoácidos catiónicos. A pH fisiológico presentan carga positiva. Son tres: lisina, arginina e histidina.

Fenilcetonuria

Con esta denominación se incluyen aquellos procesos que cursan con un aumento de fenilalanina en sangre. Podemos distinguir las siguientes causas de hiperfenilalaninemias:

- Déficit de fenilalaninahidroxilasa.
- Déficit de dihidropteridin-reductasa.
- Alteración de la síntesis de las biopterinas.
- Alteración en el metabolismo de la tirosina.
- Recién nacidos de madres con fenilcetonuria.
- Enfermedades sistémicas como insuficiencia renal o hepática.

La incidencia de la fenilcetonuria es en España de alrededor de 1:10.000 recién nacidos para la forma clásica, 1:12.000 para las formas atípicas y 1:6.500 para las formas transitorias.

La fenilcetonuria clásica se debe al defecto de fenilalaninahidroxilasa bloqueándose la conversión de fenilalanina en tirosina y acumulándose fenilalanina

en líquidos orgánicos. La excreción de ácido fenilpirúvico en orina se produce cuando las concentraciones de fenilalanina en sangre excede los 15 mg/dl. Los efectos de la hiperfenilalaninemia se deben a la inhibición competitiva de la tirosinasa con disminución de la producción de melanina y de las concentraciones plasmáticas de adrenalina y noradrenalina. Sin tratamiento durante el primer año la enfermedad se caracteriza por progresión lenta del retraso psicomotor, hipertonía, hiperreflexia y temblor. Frecuentemente se observa microcefalia y descalcificación de huesos largos; así como piel clara y eczema. El diagnóstico de fenilcetonuria clásica se establece en base a un nivel de fenilalanina mayor de 20 mg/dl, un nivel de tirosina normal o ligeramente descendido, aumento de los metabolitos urinarios de la fenilalanina (fenilpirúvico y ortohidroxifenilacético) e intolerancia frente a una sobrecarga oral de fenilalanina. Los defectos del cofactor de la tetrahidrobiopterina presentan unas manifestaciones clínicas similares a la forma clásica, con la salvedad de que la restricción de fenilalanina en la dieta no logra controlar la enfermedad, en estos casos se indica el tratamiento sustitutivo con precursores de los neurotransmisores deficientes; se utilizan el 5-hidroxitriptófano a dosis de 4-8 mg/Kg (precursor de la serotonina) y la L-DOPA a dosis de 7-10 mg/Kg (precursor de la dopamina). Los hijos de madres con fenilcetonuria que mostraron durante la gestación valores de fenilalanina superiores a 15 mg/dl presentan una incidencia elevada de retraso del crecimiento intrauterino y microcefalia; se recomienda por tanto en estas mujeres el tratamiento dietético de restricción durante todo el embarazo e incluso antes de la concepción.

El cribado metabólico se realiza mediante la técnica de Guthrie, descrita en 1963 por este autor. Consiste en la detección de fenilalanina mediante la inhibición que el metabolito beta 2 tienialanina, derivado de la fenilalanina, produce sobre el crecimiento del *Bacillus subtilis* (cepa ATCC 60.51). En la (Tabla 9.1) se puede ver la actuación a seguir, en función de las cifras de fenilalanina. No toda elevación de la fenilalanina sanguínea se debe a una fenilcetonuria. Existen formas debidas a inmadurez enzimática. En algunos casos la inmadurez enzimática da lugar a cifras de fenilalanina de 5 a 10 mg/dl y otras, tras una sobrecarga oral. Si existe una deficiencia en el sistema de los cofactores, las cifras de fenilalanina pueden ser superiores a 15 mg/dl. En los casos de elevaciones moderadas estará indicado el test de sobrecarga oral de fenilalanina con 100 mg/Kg/día durante 5 días: cifras de 4-10 mg/dl de fenilalanina indicarán hiperfenilalaninemia transitoria, de 10 a 20 mg/dl la forma atípica de fenilcetonuria, y fenilalanina > 20 mg/dl, la fenilcetonuria clásica. En los casos de deficiencia de biopterina, la administración de la misma tras la sobrecarga oral de fenilalanina producirá un

Fenilalaninemia (mg/dl)	Actitud
< 4	- Normalidad
4 - 12*	- Valorar posible hiperfenilalaninemia transitoria - Investigar tirosina y cofactores - Valorar test de sobrecarga oral de FA - Si FA > 6 mg/dl, valorar dieta pobre en FA
> 12	- Dieta pobre en FA - Investigar tirosina y cofactores - Probable FC clásica

* Al menos en dos determinaciones

Tabla 9.1. Cribado neonatal de la fenilcetonuria (Test de Guthrie).

descenso de los niveles de la misma. El diagnóstico de la fenilcetonuria reside en la demostración del déficit enzimático intraeritrocitario. El test de cribado tiene una sensibilidad y una especificidad cercanas al 99%.

Tirosinemia

Se denominan así a aquellos procesos que cursan con niveles elevados de tirosina en sangre, por lo general por encima de 2 mg/dl (habitualmente entre 10-20 mg/dl). Se trata de un defecto de herencia autosómica recesiva que se ubica en el locus 15q23-q25. Además de los valores de tirosina, suelen encontrarse elevados los niveles de metionina en plasma. Existen formas secundarias y primarias; entre las primeras son de destacar todos aquellos procesos que cursan con enfermedad hepática grave como la galactosemia y la intolerancia hereditaria a la fructosa. Entre las formas primarias se reconocen en la actualidad varias formas clínicas como la forma aguda o clásica, la forma neonatal y la forma crónica.

La tirosinemia aguda o clásica se debe a un defecto en el enzima p-OH-fenilpirúvico-oxidasa, responsable tanto de la forma neonatal transitoria como de la forma crónica. La tirosinemia neonatal transitoria se observa preferentemente asociada a la prematuridad y tiene una respuesta excelente a la restricción proteica y administración de vitamina C. Por el contrario la forma crónica de presentación más tardía, alrededor del primer año de vida, evoluciona lentamente hacia la cirrosis y el desarrollo de un raquitismo vitamina D resistente.

Las manifestaciones clínicas de la tirosinemia consisten en somnolencia, vómitos, anorexia, diarrea y distensión abdominal, que se manifiestan ya en los

primeros meses de vida; posteriormente se hace patente la afectación hepática que se manifiesta inicialmente con ictericia, pero que evoluciona hacia la instauración de cirrosis con hepatoesplenomegalia. Existen signos hemorrágicos debidos a la alteración de la síntesis de factores de la coagulación dependientes del hígado.

Otras formas clínicas de tirosinemia son el síndrome de Richner-Hanhart, descrito en 1942 por estos autores, que asocia además hiperqueratosis palmoplantar y úlceras corneales herpetiformes, se debe a un defecto del enzima tirosina aminotransferasa y niveles normales de p-OH-fenilpirúvico-oxidasa.

Enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce

Los aminoácidos de cadena ramificada son la leucina, isoleucina y valina; ambos son aminoácidos esenciales y en el organismo sufren inicialmente una transaminación que los convierte en cetoácidos, posteriormente una decarboxilación que los convierte en acil-coenzima A y por último se produce una deshidrogenación de los grupos acil-CoA. El defecto de la decarboxilación oxidativa de los cetoácidos origina un aumento de cetoácidos en sangre, manifestación fundamental de la enfermedad de orina en jarabe de arce (EOJA) que se debe a una alteración en el locus 19q13.1-q13.2; que se transmite con una herencia autosómica recesiva y tiene una incidencia de 1/225.000 recién nacidos vivos. Se han descrito cuatro formas clínicas de la enfermedad: forma clásica o severa, intermitente, forma intermedia y forma con respuesta a la tiamina.

La EOJA clásica (tipo IA) es la forma mas frecuente y se manifiesta por regla general al final de la primera semana de vida con clínica de mala tolerancia digestiva, alteraciones de la conciencia (hasta el coma), convulsiones y fluctuaciones del tono muscular. Las formas intermitentes o intermedias se caracterizan por un inicio mas tardío, por lo general al final del primer año de vida, coincidiendo con una infección respiratoria o una vacunación; su presentación habitual consiste en irritabilidad, inestabilidad en la marcha y ataxia progresiva. Las formas sensibles a la tiamina son clínicamente similares a las hasta aquí descritas con la excepción de que responden a dosis altas de tiamina (40 mg/día)

El diagnóstico de sospecha se puede establecer por la percepción del olor de la orina, la acidosis metabólica (por los cetoácidos) y la cetonuria. Se confirma ante el hallazgo aumentado de estos cetoácidos en los fluidos orgánicos o por confirmación del defecto enzimático, mas que sobre leucocitos, sobre cultivo de fibroblastos. La cuantificación de la actividad enzimática tiene interés ya que los pacientes que conservan hasta un 8% de actividad enzimática pueden tolerar

la actividad del enzima cistationina-beta-sintetasa. El tratamiento requiere la restricción de metionina con aporte de suplementos de L-cistina y piridoxina (100-500 mg/día).

El defecto de N-5-metil-tetrahidrofolato-metiltransferasa se caracteriza por presentar clínica similar a la descrita en el defecto anterior y unos niveles de metionina normales

Cistationuria

Se debe a una deficiencia de cistationinasa, que cataliza el paso de cistationina a cisteína; el trastorno se hereda de forma autosómico recesiva. Este defecto origina acúmulo de cistationinina en sangre y orina, responsable de las manifestaciones clínicas del trastorno: convulsiones, trombocitopenia y retraso mental.

Hiperglicinemia no cetósica

Este trastorno de herencia autosómica recesiva se localiza en el locus 9p22 y se debe a un defecto del enzima glicina-formiminotransferasa. Las características clínicas de la enfermedad incluyen retraso mental severo, convulsiones y espasticidad. El tratamiento va dirigido a disminuir los niveles de glicina en suero.

Cistinuria

En este trastorno congénito están alterados el transporte renal e intestinal de aminoácidos básicos (ornitina, lisina y arginina) y de cistina. Su herencia es autosómica recesiva y se localiza en el locus 2p16.3. La eliminación renal aumentada de cistina es responsable de la formación de cálculos de cistina. El tratamiento va orientado a conseguir una dieta pobre en metionina y cistina, adecuada hidratación y alcalinización de la orina.

Enfermedad de Hartnup

Es un trastorno autosómico recesivo localizado en el locus 11q13, en el que existe un defecto en la absorción tubular e intestinal de aminoácidos monocarboxílicos como alanina, serina, treonina, asparragina, glutamina, valina, leucina, isoleucina, fenilalanina, tirosina, triptófano, histidina y citrulina, que están elevados en orina. Los metabolitos derivados del triptófano (kinurenina y ácido nicotínico) están disminuidos. El defecto plasmático de triptófano, esencial para la síntesis de nicotinamida es responsable de la fotosensibilidad de tipo pelagra observada en estos pacientes. Otras manifestaciones clínicas incluyen ataxia cerebelosa, cefaleas y trastornos psiquiátricos.

Acidemias orgánicas (propiónica, metilmalónica, isovalérica y otras)

Son trastornos del metabolismo de los aminoácidos ramificados (leucina, isoleucina y valina). Hay una gran variedad de trastornos pero los tres mencionados son los más frecuentes. Su herencia también es autosómica recesiva.

Clínicamente, hay varias formas de presentación según la magnitud del déficit enzimático; la más frecuente es la forma severa neonatal que constituiría hasta un 80% de los casos; cursa con vómitos, rechazo de la toma, alteraciones de la conciencia que llevan al coma, alteraciones del tono y convulsiones y en la acidemia isovalérica a veces existe el olor a “pies sudados”; las otras dos formas, menos frecuentes, serían la recurrente y la lentamente progresiva.

Bioquímicamente podemos destacar como hallazgos más característicos la acidosis metabólica con elevación del anion gap, hiperamoniemia (cuya intensidad suele guardar relación con la gravedad de la enfermedad) y pancitopenia (sobre todo neutropenia). Puede haber aumento de glicina en plasma y orina. Pero el diagnóstico de certeza lo obtendremos mediante el hallazgo de metabolitos específicos en los fluidos orgánicos (hay varios en cada enfermedad, siendo los más importantes metilcitrato y 3-hidroxi propionato en la acidemia propiónica; metilmalonato y metilcitrato en la acidemia metilmalónica; isovalerilglicina en la forma isovalérica.

El tratamiento será expuesto más adelante, pero sin olvidar restringir los aminoácidos para los cuales hay problemas en su metabolización (hay preparados alimenticios especiales; en la acidemia isovalérica disminuirémos la ingesta de leucina a 75-100 mg/kg/día el primer año; en las otras dos formas, valina a 40-50 mg/kg/día el primer año, luego aportaremos sólo de 300-500 mg/día, cantidad similar a la que daremos de isoleucina, metionina y treonina). La carnitina (CARNICOR[®]), la podemos utilizar en acidemia propiónica, metilmalónica e isovalérica. Libera CoA de dichos ácidos, permitiendo la síntesis de ATP. Lo tenemos en presentación intravenosa (1 g / 5 ml), de elección en procesos agudos y oral (solución al 30% -1 g / 3.3 ml-, o viales bebibles -1 g/10 ml-). No presenta toxicidad. La dosis es de 100-200 mg/kg/ día. Podemos utilizar también el metronidazol a dosis de 20 mg/kg/día para disminuir la producción de propionato bacteriano intestinal. En la acidemia metilmalónica podemos usar la glicina (250 mg/kg/día en 3 dosis), que libera CoA del isovalerato; no debemos olvidar que a veces puede tener mala tolerancia.

Síndromes hiperamoniémicos

El amonio es producido en el catabolismo aminoacídico. Es muy tóxica

a nivel neurológico central eliminándolo nuestro organismo en forma de urea mediante una serie de pasos enzimodependientes conocidos como ciclo de la urea. Necesita seis enzimas esta ruta metabólica y su alteración congénita es la causa más frecuente de hiperamoniemia grave (sobre todo dos déficit en este apartado, CPS –carbamilfosfato sintetasa- y OTC –ornitina transcarbamilasa-). También pueden darla las acidemias orgánicas, hiperamoniemia transitoria del recién nacido y otros trastornos hepáticos adquiridos (cirrosis, síndrome de Reye, insuficiencia hepática), pero a diferencia de las acidemias orgánicas, en los síndromes hiperamoniémicos por trastornos del ciclo de la urea, no existe acidosis.

La clínica es predominantemente neurológica; en el ámbito neonatal presenta vómitos, taquipnea, alteraciones de la conciencia que desembocan en coma rápidamente y convulsiones. En edades posteriores hay manifestaciones atáxicas; y disminución de conciencia que alterna con periodos de confusión.

El amonio es un neurotóxico directo. Son significativos valores en plasma mayores de 150 mmol/l neonatalmente y más de 80 mmol/l posteriormente. Es una urgencia médica y con cifras superiores a 300 mmol/l emergencia médica, en la cual debemos actuar rápida y agresivamente para evitar daño cerebral irreversible. Medidas para su disminución sérica consisten en disminuir su absorción intestinal; mediante la administración de lactulosa (DUPHALAC[®]), vía oral – polvo o solución – o en enema preparando 300 ml en 700 ml de agua; también podemos usar antibióticos como la neomicina.

Administración de benzoato sódico y/o fenilbutirato sódico. Ambos forman con el amonio compuestos de fácil depuración renal. Un mol de benzoato elimina 1 mol de amoniaco en forma de glicina, mientras que 1 de fenilbutirato 2 del mismo en forma de glutamina. Pueden administrarse de manera conjunta o como sustancias únicas; asimismo a su vez se pueden administrar por sonda nasogástrica o por vía endovenosa (se preparan con suero glucosado al 5-10%). La dosis de los dos principios son de 250-500 mg/kg/día. No existen preparados comerciales en España (en nuestro hospital es facilitado por nuestro servicio de farmacia). Hay una serie de particularidades a tener en cuenta:

- Parece que el fenilbutirato es mejor tolerado.
- Debido a la gran cantidad de sodio administrado con esta, debemos considerar que con la medicación se aportan las necesidades diarias de sodio.
- Hemos de tener en cuenta el riesgo de hiperbilirrubinemia en neonatos (desplazan a la bilirrubina de la albúmina).

Aunque lo desarrollaremos más adelante, debemos suspender el aporte proteico hasta la normalización de cifras séricas de amonio por debajo de

100mmol/l empezando después a 0.5 g/kg/día y con controles de amoniemia diaria.

Hiperglicinemia no cetósica

Es una enfermedad de aparición muy precoz y de alta mortalidad pese al tratamiento. Se manifiesta con dificultad para la alimentación, letargia y coma; las convulsiones (mioclónicas) son frecuentes, así como las crisis de hipo. La glicina está aumentada en sangre, LCR y orina (hay un aumento del cociente de la glicina en LCR/plasma; además, no hay cetosis ni acidosis para diferenciarlas de las acidemias propiónicas, metilmalónica e isovalérica donde también se encuentra elevado este aminoácido).

No existe hasta el presente ningún tratamiento eficaz. Se han usado varios fármacos como el diazepam, la estriquina o dextrometorfano, así como la restricción dietética de la glicina, todo ello con resultados pobres.

Bibliografía

- Ruiz Pons M, Santana Vega C. Enfoque práctico para el diagnóstico de los errores innatos del metabolismo. Acta pediátrica española, 1998; vol.56, nº1:39-52.
- Sanjurjo Crespo P. Del síntoma clínico al diagnóstico molecular. Errores innatos del metabolismo: bases para un pediatra general. Barcelona. Themis Farma, S.L 1997
- Pampols T. Del cromosoma al gen. Ed. Diputación de Barcelona, 1998:173-201.
- Nelson. Tratado de pediatría. Volumen I. McGraw-Hill Interamericana de España, 1997: 411-447.
- Pintos G, Briones MP, Marchante C, Sanjurjo P, Vilaseca MA. Protocolo para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de los trastornos del ciclo de la urea. Ponencia del primer congreso de errores congénitos del metabolismo de la A.E.P.(1996).Supl. de Anales Españoles de Pediatría, Febrero 1997:1-8.
- Campistol J, Boveda MC, Couce ML, Lluch MD, Mernero B. Protocolo de diagnóstico y tratamiento de la acidemia propiónica, metilmalónica e isovalérica. Ponencia del primer congreso de errores congénitos del metabolismo de la A.E.P.(1996). Suplemento de Anales Españoles de Pediatría, Febrero 1997: 9-15.
- Odièvre M. Tratamiento dietético de los errores innatos del metabolismo. En nutrición clínica en la infancia, volumen I. Nestec S.A y Raven press Ltd..1991: 349-360.
- Fernández Sánchez A, Dalmau Serra J, García Gómez AM, Cabello Tomás ML, Martínez Pardo M. Protocolo de diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de jarabe de arce. Suplemento de Anales Españoles de Pediatría. Junio 1998 : 9-13.
- Gomella C. Neonatología. Editorial Médica Panamericana. 1997 : 415-424.