

## Revisión

# Errores innatos del metabolismo: aproximación diagnóstica en Atención Primaria

M.J. MARTÍN SÁNCHEZ, M. LEGARDA TAMARA, J. DALMAU SERRA

*Unidad de Nutrición y Metabolopatías. Hospital Infantil La Fe. Valencia.*

### RESUMEN

Dadas las características peculiares de las Enfermedades Congénitas del Metabolismo como son su gran diversidad así como la baja frecuencia de cada una de ellas, su diagnóstico es difícil y constituye un reto importante para el Pediatra de Atención Primaria.

El objetivo de este texto es servir de herramienta revisando los signos y síntomas que pueden objetivarse desde Atención Primaria y que pueden relacionarse con algún problema metabólico.

La función del pediatra es detectar los pacientes susceptibles de ser remitidos al especialista así como de iniciar el tratamiento de los pacientes ya diagnosticados en las descompensaciones agudas. Por este motivo es importante que el pediatra sospeche por la anamnesis, exploración física y exploraciones complementarias básicas, los signos y síntomas que puedan orientar hacia un problema metabólico subyacente.

Como es lógico, deben descartarse primero todas aquellas causas más frecuentes que puedan ocasionar la anomalía detectada y pensar en la posibilidad de una enfermedad metabólica en aquellos casos que no evolucionan de forma satisfactoria con las medidas habituales.

**Palabras clave:** Errores Innatos del Metabolismo; Atención Primaria; Diagnóstico.

### ABSTRACT

The diagnosis of Inborn Metabolic Disorders is not only a difficult task but also one of the most important challenges for Primary Care Pediatricians, due to their peculiar characteristics- such as their large diversity and low frequency.

The aim of this text is to review signs and symptoms that can be detected by Primary Care Pediatricians and may be related to a metabolic problem.

Pediatrician's work is to find out what patients should be evaluated by an specialist and to treat acute decompensations of already diagnosed children. This is why it is so important to detect the signs and symptoms of metabolic disorders making use of the history, physical examination and basic laboratory tests.

Inborn Errors of Metabolism should be diagnosed after other most common disorders are ruled out and if usual treatments are unsuccessful.

**Key words:** Inborn Metabolic Disorders; Primary Care; Diagnosis.

*Correspondencia:* Jaime Dalmau Serra. Hospital Infantil Universitario La Fe. Avda. Campanar, 21. 46009 Valencia.  
*Correo electrónico:* dalmau\_jai@gva.es

© 2007 Sociedad de Pediatría de Asturias, Cantabria, Castilla y León  
Éste es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la licencia Reconocimiento-NoComercial de Creative Commons (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/2.5/es/>), la cual permite su uso, distribución y reproducción por cualquier medio para fines no comerciales, siempre que se cite el trabajo original.

## INTRODUCCIÓN<sup>(1,2)</sup>

Los errores innatos del metabolismo (EIM) son un grupo muy amplio de enfermedades (se conocen más de 500) con una prevalencia global de 1/600 recién nacidos vivos. Actualmente gracias al test de cribado neonatal se está viendo que la prevalencia probablemente sea mayor. Debe recordarse que sólo un número muy limitado de estas enfermedades debutan en el periodo neonatal, posiblemente menos de la mitad de todas ellas; por ello los pacientes pueden acudir a los centros de Atención Primaria con síntomas muy diversos y entre las numerosas posibles etiologías de estos síntomas hay que tener en cuenta la posibilidad de un EIM. Lo que caracteriza a estas patologías es su heterogeneidad y la dificultad de su diagnóstico, ya que precisan de determinaciones analíticas complejas y caras. Sin embargo, gracias a la mejora en técnicas de laboratorio y al mejor conocimiento de cada enfermedad, ha aumentado el número de diagnósticos.

Además, durante los años de formación pregrado suelen estar explicadas por personas con una limitada experiencia en su manejo y durante la formación postgrado no suelen estar incluidas en los programas de docencia para residentes.

Son patologías con un tratamiento eficaz en muchos casos, lo que va a determinar el pronóstico y la calidad de vida de estos pacientes.

El objetivo de este trabajo es realizar un breve resumen de las características principales de las metabolopatías congénitas de presentación en lactantes y escolares para que el pediatra general las sospeche, permitiendo su correcto manejo y mejorando el futuro de estos pacientes.

## BASES FISIOPATOLÓGICAS PARA LA CLASIFICACIÓN DE LOS ERRORES INNATOS DEL METABOLISMO<sup>(2,4)</sup>

Las enfermedades congénitas del metabolismo se producen por un defecto genético que afecta a la función de una proteína, lo que conlleva a la alteración de la vía metabólica regulada por dicha proteína. Como consecuencia, se van a producir tres posibles efectos:

- un acúmulo del sustrato,
- un déficit del producto,
- o una activación de rutas metabólicas alternativas con producción de metabolitos tóxicos.

En base a estos acontecimientos fisiopatológicos, se pueden clasificar estas enfermedades en tres grupos.

El primer grupo comprende a los EIM por defecto en la síntesis o el catabolismo de moléculas complejas y forman parte de él las enfermedades lisosomales, peroxisomales y las enfermedades de transporte y procesamiento intracelular.

Se caracterizan por presentar una clínica progresiva y permanente, que no depende de la dieta ni de la existencia de procesos intercurrentes.

Son las enfermedades “por depósito” y afectan principalmente a hígado, bazo, riñón, SNC, músculo esquelético y miocárdico.

Las enfermedades del segundo grupo se producen por acúmulo de sustancias tóxicas, caracterizándose por presentar una sintomatología de tipo intoxicación aguda (vómitos, fallo hepático, convulsiones, coma) y progresiva (retraso psicomotor progresivo, miocardiopatía). Se produce una afectación principalmente hepática, muscular y neurológica (la más importante) de debut en el neonato, lactante o escolar tras un periodo libre de síntomas. Pertenecen a este grupo las aminoacidopatías, las acidurias orgánicas, los trastornos del ciclo de la urea y la intolerancia a azúcares.

En el tercer grupo se incluyen las metabolopatías por déficit energético, como las glucogenosis, defectos de la gluconeogénesis, acidemias lácticas congénitas, trastornos de la oxidación de los ácidos grasos y las enfermedades de la cadena respiratoria mitocondrial. Suelen presentar una afectación multiorgánica en forma de crisis con hipotonía, miopatía, fallo cardíaco y hepático generalmente en relación con factores desencadenantes como infecciones, ayuno, intervenciones quirúrgicas u otras situaciones estresantes.

En la tabla I se muestran las enfermedades más frecuentes de cada uno de los tres grupos.

## CLÍNICA<sup>(5,6)</sup>

La sospecha de una enfermedad metabólica debe realizarse ante unos síntomas y signos; muchas veces inespecíficos, que aparecen de manera progresiva o repetitiva, y tras haberse descartado otras causas más frecuentes (infecciones, tumores, traumatismos, etc.).

**TABLA I.** ERRORES INNATOS DEL METABOLISMO. CLASIFICACIÓN FISIOPATOLÓGICA

**Grupo 1: Enfermedades por defecto en la síntesis o catabolismo de moléculas complejas**

- Enfermedades lisosomales y peroxisomales:
  - Mucopolisacaridosis
  - Esfingolipidosis: Gaucher, Niemann-Pick, Gangliosidosis (Tay Sachs)
- Enfermedades por alteraciones del transporte y procesamiento intracelular:
  - Déficit de alfa-1-antitripsina
  - Síndrome de Fanconi
  - Fibrosis quística del páncreas
  - Hemocromatosis

**Grupo 2: Enfermedades por acúmulo de sustancias tóxicas**

- Aminoacidopatías:
  - Fenilcetonuria
  - Tirosinemia
  - Enfermedad de la orina de jarabe de arce
  - Homocistinuria
- Acidurias orgánicas
- Trastornos del ciclo de la urea
- Intolerancia a azúcares:
  - Galactosemia
  - Fructosemia

**Grupo 3: Enfermedades por déficit energético**

- Glucogenosis
- Acidemias lácticas congénitas
- Trastornos de la beta-oxidación
- Enfermedades de la cadena respiratoria mitocondrial

La historia clínica debe comprender:

1. Síntoma/signo predominante: en la tabla II se muestra un ejemplo de los síntomas y signos más frecuentes que pueden ser causados por un error innato del metabolismo. Esta tabla se ha confeccionado tomando la alteración principal que ocurre en un órgano o aparato junto con otro síntoma o signo que puede ser indicativo de la existencia de una metabolopatía. Estas tablas siempre son incompletas pues sólo recogen aquellos EIM más frecuentes en nuestro entorno, puesto que otra característica de estas enfermedades, es que la incidencia de cada una de forma aislada varía entre los diferentes países. Revisiones más completas se encuentran en monografías y libros de metabolopatías<sup>(2,6)</sup>.

2. Historia familiar: reflejar la existencia o no de consanguinidad así como de casos con síntomas similares.
3. Búsqueda de síntomas/signos acompañantes. En ocasiones la asociación de dos o más síntomas y signos puede sugerir un EIM. Así por ejemplo:
  - Hábito Marfanoide y ectopia lentis: homocistinuria.
  - Facies tosca y opacidades corneales: mucopolisacaridosis.
  - Alta ingesta proteica (por ejemplo en fiestas) que precede a precoma e hipertransaminasemia: alteraciones del ciclo de la urea.
  - Decaimiento progresivo y aversión a las proteínas: Aminoaciduria.
  - Decaimiento tras periodos de ayuno: alteraciones de la beta-oxidación de ácidos grasos.
4. Análisis basales: ante la sospecha de enfermedad metabólica sugerida por los datos obtenidos en los apartados anteriores debe realizarse estudio analítico basal: Hemograma, glucemia, transaminasas, ácido úrico, pH, gases, iones, anion GAP, hemostasia y sedimento de orina. Estos pueden orientar en muchas ocasiones el diagnóstico de sospecha que se tiene a partir de los síntomas. La persistencia de una determinada alteración analítica (hipoglucemia relativa, hipertransaminasemia, aumento del anion GAP, acidosis mantenida, cetosis, etc.) en la que se han descartado otras causas, debe ser orientadora de EIM, por lo que se debe iniciar estudio metabólico basal. Dependiendo de la disponibilidad del laboratorio, este estudio basal puede realizarse en el Centro de Atención Primaria o remitir ya al paciente a una Unidad Especializada. Dicho estudio basal incluye: amonio, aminoácidos en sangre y orina, carnitina, Ácido láctico y pirúvico, acetoacetato e hidroxibutirato.

**MANEJO<sup>(7)</sup>**

Para el correcto manejo de los EIM, es fundamental su sospecha. Los pacientes con sintomatología sugestiva de carácter progresivo, persistente, afectación multiorgánica y no atribuible a otras causas, deben ser remitidos a un centro especializado para su estudio más amplio y tratamiento. No obstante, si el estado clínico del paciente lo permi-

TABLA II. APROXIMACIÓN DIAGNÓSTICA SEGÚN SÍNTOMAS PREDOMINANTES

**Síntomas neurológicos**

1. Deterioro neurológico y mental progresivo:
  - Lactante:
    - Opistótonos: Gaucher tipo II
    - Signos extrapiramidales: Lesh-Nyhan
    - Macrocefalia: aciduria glutárica tipo I
  - Preescolar:
    - Retraso/hipotonía/autismo/ataxia: fenilcetonuria, homocistinuria
  - Escolar-Adolescente:
    - Síntomas extrapiramidales: homocistinuria
    - Deterioro mental/convulsiones: Niemann-Pick C, Gaucher tipo III
    - Ataxia cerebelosa: abetalipoproteinemia, Refsum, Gaucher, Niemann-Pick C
    - Autismo: alt. Metabolismo purinas-pirimidinas
    - Signos psiquiátricos: alt. Ciclo de la urea, alt. Metabolismo purinas-pirimidinas, fenilcetonuria
2. Hipotonía:
  - Dismorfia, Alt. Viscerales y óseas: Enfermedades Peroxisomales Enfermedad Metabólica aguda: Enf. Jarabe de Arce, Acidurias orgánicas, enf. Peroxisomales
3. Sordera:
  - Lactante: Síndrome de Zellweger
  - Preescolar: Refsum infantil, Deficiencia de biotinidasa, mucopolisacaridosis, Alt. Metabolismo Purinas-Pirimidinas
  - Escolar: Refsum, Alt. Metabolismo Purinas-Pirimidinas

**Insuficiencia hepática**

- Galactosemia
- Fructosemia
- Tirosinemia tipo I
- Glucogenosis\*
- Mucopolisacaridosis\*
- Niemann-Pick\*

\* pueden asociar síntomas neurológicos

**Hepatoesplenomegalia**

- Necrosis hepatocelular: galactosemia, fructosemia, tirosinemia
- Colestasis: Niemann-Pick, Zellweger, Refsum, defectos en la biosíntesis de ácidos biliares
- Poca disfunción: tirosinemia (tipo II), glucogenosis, Niemann-Pick, Gaucher, mucopolisacaridosis

**Sintomatología renal**

- Tubulopatía: Síndrome de Fanconi: Galactosemia, Tirosinemia, Cistinosis
- Litiasis: Cistinuria, oxaluria, alteraciones del metabolismo de purinas-pirimidinas
- Quistes renales: Zellweger, Déficit de carnitina palmitoil transferasa II
- Orina:
  - Color: Negro: alcaptonuria
  - Rojo: mioglobinuria, porfiria

- Olor: Gato: aciduria 3-OH3-crotonílglicinuria
- Pies sudados: aciduria isovalénica y glutárica tipo IV
- Pescado: trimetilaminuria
- Curry: jarabe de Arce
- Col cocida: tirosinemia
- Ratón: fenilcetonuria

**Cardiovascular**

- Enfermedad tromboembólica: homocistinuria
- Insuficiencia cardíaca/arritmias: trastornos de la  $\beta$ -oxidación de ácidos grasos
- Cardiomiopatía dilatada: trastornos de la  $\beta$ -oxidación de ácidos grasos

**Síndrome de muerte súbita del lactante**

- Trastornos de la  $\beta$ -oxidación de ácidos grasos
- Alteraciones del ciclo de la urea
- Acidosis orgánicas
- Acidosis láctica

**Síndrome de Reye**

- Alteraciones del ciclo de la urea
- Trastornos de la  $\beta$ -oxidación de ácidos grasos

**Crisis de deshidratación frecuentes**

- Con cetoacidosis: acidurias orgánicas
- Con disfunción renal: cistinosis

**Alteraciones de piel y anejos**

- Fotosensibilidad: porfirias, aciduria mevalónica
- Hiperlaxitud: homocistinuria
- Alopecia: acidurias orgánicas, Menkes, porfirias, alteraciones del metabolismo del colecalciferol
- Hiperqueratosis: tirosinemia tipo II

**Facies tosca**

- Mucopolisacaridosis

**Síntomas oculares**

- Cataratas: galactosemia, enfermedades peroxisomales, aciduria mevalónica, manosidosis
- Retinitis pigmentosa: enfermedades peroxisomales, abetalipoproteinemia
- Opacidades corneales: mucopolisacaridosis, tirosinemia tipo II, cistinosis, mucopolipidosis, Fabry
- Mancha rojo-cereza: gangliosidosis GM1, galactosidosis, Niemann-Pick A,C y D, Tay-Sachs, sialidosis
- Ectopia lentis: homocistinuria, Marfán
- Queratitis: tirosinemia tipo II, Fabry
- Ptosis, oftalmoplejia externa, movimientos oculares anormales: Niemann-Pick C y D, Gaucher tipo III

.../...

TABLA II. (CONTINUACIÓN) APROXIMACIÓN DIAGNÓSTICA SEGÚN SÍNTOMAS PREDOMINANTES

Trastornos hematológicos	Alteraciones óseas
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Anemia megaloblástica: errores congénitos del metabolismo de ácido fólico y B12, aciduria orótica hereditaria, homocistinuria</li> <li>- Pancitopenia: Gaucher, enfermedad de Pearson, errores congénitos del metabolismo de ácido fólico y B12</li> <li>- Hemorragia: Gaucher (por trombopenia), glucogenosis tipo I, galactosemia, fructosemia, tirosinemia (por fallo hepático)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Osteoporosis: homocistinuria</li> <li>- Crisis de dolor óseo:               <ul style="list-style-type: none"> <li>- Con crisis hemolíticas(dolor abdominal): porfirias, tirosinemia tipo I</li> <li>- Enfermedad neurológica progresiva: Krabbe, Fabry, leucodistrofia metacromática</li> <li>- Hepatoesplenomegalia: Gaucher</li> </ul> </li> <li>- Artritis, contracturas articulares, necrosis óseas: Gaucher, Faber, mucopolisacaridosis IS</li> </ul>
Crisis recurrentes de dolor abdominal	Alteraciones musculares
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Vómitos, letargia, cetoacidosis: alteraciones del ciclo de la urea, acidurias orgánicas</li> <li>- Síntomas neurológicos/psiquiátricos: tirosinemia tipo I, porfirias, alteraciones del ciclo de la urea</li> <li>- Hepatoesplenomegalia: déficit de lipoproteinlipasa, déficit de colesteroles</li> <li>- Dolor de extremidades: Fabry</li> <li>- Anemia hemolítica: porfiria</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Intolerancia al ejercicio y mioglobinuria recurrente: Trastornos de la <math>\beta</math>-oxidación de ácidos grasos, defectos de la glicólisis, glucogenosis V</li> <li>- Miopatía (progresiva): glucogenosis II y III, trastornos de la <math>\beta</math>-oxidación de ácidos grasos</li> </ul>

te, es conveniente realizar el estudio bioquímico antes referido con el fin de orientar en lo posible el diagnóstico.

El tratamiento de los EIM se realiza desde los centros de referencia, aunque debe existir una conexión entre éstos y el pediatra de Atención Primaria puesto que en casos de descompensación de un paciente en ocasiones se puede iniciar el tratamiento antes de referirlo al hospital. Por ello el pediatra de Atención Primaria debe conocer las características clínicas básicas de los pacientes afectados de EIM (alimentos permitidos y prohibidos, tratamiento de urgencia inicial en las descompensaciones, posibles complicaciones clínicas, etc.). Esta conexión entre centros especializados y Atención Primaria facilita el trabajo de ambos y por tanto redundará en el beneficio del paciente.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Sanjurjo P, Baldellou A, Aldámiz-Echevarría L. Introducción. Algoritmos Neonatales. En: Sanjurjo P, Baldellou A, Aldámiz-Echevarría L (eds). Enfermedades congénitas del metabolismo: bases diagnósticas para el pediatra. Madrid: Ergon; 2003. p. 7-25.
2. Sanjurjo Crespo P, Aldámiz-Echevarría L, Ojembarrena Martínez E, Aquino Fariña L. Enfermedades congénitas del metabolismo: generalidades, grupos clínicos y algoritmos diagnósticos. En: Sanjurjo P, Baldellou A (eds). Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias. 2ª edición. Madrid: Ergon; 2006. p. 63-98.
3. Ruiz Pons M, Sánchez-Valverde Visus F, Dalmau Serra J. Tratamiento nutricional de los errores innatos del metabolismo. Madrid: Ergon; 2004.
4. Chin-To Fong. Principles of Inborn Errors of Metabolism: An Exercise. *Pediatr Rev* 1995; 16: 390-395.
5. Sanjurjo P, Baldellou A, Aldámiz-Echevarría L. Algoritmos neurológicos. En: Sanjurjo P, Baldellou A, Aldámiz-Echevarría L (eds). Enfermedades congénitas del metabolismo: bases diagnósticas para el pediatra. Madrid: Ergon; 2003. p. 39-54.
6. Saudubray JM, Desguerre I, Sedel F, Charpentier C. A clinical approach to inherited metabolic disease. En: Fernandes J, Saudubray JM, Van den Berghe G, Walter JM (eds). Inborn metabolic diseases. Diagnosis and treatment. 4th edition. Wurzburg: Springer; 2006. p. 3-48.
7. Ruiz Pons M, Santana Vega C, Trujillo Armas R, Sánchez Valverde F, Dalmau Serra J. Aproximación al tratamiento nutricional de los errores innatos del metabolismo (I). *Acta Pediatr Esp* 2001; 59: 424-435.