



INTRODUCCIÓN A LAS ENFERMEDADES METABÓLICAS HEREDITARIAS: SOSPECHA CLÍNICA

Dra. M^ª Concepción García Jiménez. Servicio de Pediatría. Unidad de Enfermedades Metabólicas. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza

INTRODUCCIÓN

Diapositiva 1.

El campo de las EMH ha cambiado su panorama en los últimos años y ha pasado de ser un grupo de enfermedades raras, intratables y a menudo letales, a ser una causa importante de enfermedades que pueden poner en peligro la vida de forma aguda pero con posibilidades terapéuticas cada vez mayores.

Las EMH suelen considerarse trastornos que sólo el especialista puede comprender debido a su rareza y a la presentación clínica inespecífica la mayor parte de las veces. Este es, no obstante, una idea inadecuada porque las EMH pueden estructurarse en grupos clínicos distintos, de trastornos que requieren investigaciones y estrategias terapéuticas similares, para poder comprenderse y recordarse mejor.

Diapositiva 2.

La reciente aplicación de la espectrometría de masas en tándem al cribado de recién nacidos ha permitido el diagnóstico en fase presintomática de algunas EMH. Sin embargo, en algunas ocasiones las pruebas de cribado neonatal son lentas para el debut de alguna de estas enfermedades, y por otro lado queda toda la población que no ha sido cribada y que es susceptible de padecer una EMH que puede debutar en cualquier momento de la vida

Diapositiva 3.

El objetivo de esta sesión es posibilitar que las EMH sean un tema accesible para los clínicos no especialistas, y ayudar en el diagnóstico diferencial inicial, ya que el paciente no acude al médico con el diagnóstico, sino que viene con una historia clínica, síntomas y signos que tendremos que investigar.

El diagnóstico de la mayor parte de EMH se basa en un elevado índice de sospecha. Es importante por ello efectuar esquemas diagnósticos en los que, a partir de determinados síntomas clínicos y a través de ciertos filtros, se llegue a la orientación de la enfermedad.

Diapositiva 4

El diagnóstico clínico de las EMH se basa en un número limitado de principios:

- Dentro del contexto clínico adecuada considerar la EMH en paralelo con otros proceso más comunes
- Permanecer atentos a síntomas que persisten y permanecen inexplicados después del tratamiento inicial y las investigaciones más usuales
- Una muerte en periodo neonatal puede ser debida a una EMH, principalmente si se ha atribuido a sepsis
- No confundir síntoma o síndrome con etiología; la causa subyacente puede ser una EMH todavía no identificada
- Una EMH se puede presentar a cualquier edad: desde la vida fetal hasta la vejez
- La mayoría son hereditarios pero pueden aparecer de forma esporádica
- Hay que considerar inicialmente las EMH asequibles al tratamiento, sobre todo en la situación urgente aguda
- Solicitar la colaboración de centros especializados

Diapositiva 5

Algunos puntos claves para esquematizar la actuación son:

- El mejor método para alcanzar un diagnóstico es realizar una adecuada y cuidadosa historia clínica y familiar, examen físico repetido y una aproximación diagnóstica mediante exámenes rutinarios de laboratorio.

Antecedentes familiares

En su mayor parte, los trastornos metabólicos se heredan de forma autosómica recesiva, que pueden sospecharse si los padres son consanguíneos o si la familia tiene una base étnica o geográfica determinada. Valorar muertes en hermanos por enfermedad “inexplicada”.

Desarrollo prenatal y complicaciones del embarazo

Las moléculas pequeñas tóxicas que aumentan en muchos trastornos del metabolismo intermediario no dañan al feto, ya que son eliminadas por la placenta. Estos niños suelen tener un desarrollo intrauterino normal. Por el contrario los trastornos que interfieren en el metabolismo de la energía celular (p. ej. Mitocondriales) pueden afectar el desarrollo orgánico fetal y el crecimiento prenatal, lo que produce anomalías estructurales (en particular cerebrales), características dismórficas y distrofia. Los trastornos que afectan la degradación de las moléculas

complejas, causan características dismórficas específicas, y cuando son graves pueden estar presentes al nacimiento.

Las madres de un feto afectado por algún defecto de la betaoxidación de los ácidos grasos, corren mayor riesgo de desarrollar hígado graso, preeclampsia o hemólisis, elevación de las enzimas hepáticas y disminución de las plaquetas (síndrome HELLP).

Examen físico

Las siguientes características sugieren la posibilidad de una ECM subyacente: Afectación de múltiples órganos, organomegalia, características dismórficas o malformaciones.

- Resultados inesperados en el laboratorio "rutinario" en pacientes con síntomas insólitos e inexplicados pueden ser indicativos de un error innato de metabolismo.
- Aunque es imperativo excluir enfermedades para las cuales existen tratamientos eficaces, en casos de evolución lentamente progresiva, y que generalmente corresponden a enfermedades a menudo incurables, los procedimientos diagnósticos deberían ser realizados de forma gradual.
- Los niños en los que se sospeche un EMH requieren una evaluación cuidadosa de los distintos órganos, ayudada por las determinaciones bioquímicas rutinarias y pruebas de imagen. La participación de múltiples sistemas y órganos es un dato importante de sospecha de padecer un EMH.
- El reconocimiento de una constelación de signos y síntomas puede ser difícil cuando no se tiene experiencia, por ello debe solicitarse una segunda opinión en caso de síntomas o evolución de la enfermedad inexplicados.
- Investigaciones metabólicas no están indicadas por lo general en niños con retraso moderado del desarrollo, retraso aislado del lenguaje, fallo de medro moderado, infecciones frecuentes, crisis convulsivas ocasionales (fiebre) o síndromes epilépticos bien definidos.

Diapositiva 6, 7, 8, 9

CLASIFICACIÓN

Desde una perspectiva fisiopatológica, las EMH se pueden dividir en los siguientes tres grupos:

Grupo 1: trastornos que dan lugar a intoxicación. Este grupo abarca EMH que conducen a intoxicación aguda o progresiva por la acumulación de sustancias tóxicas proximales al

bloqueo enzimático. En este grupo se incluyen los ECM del catabolismo de los AA, la mayoría de las acidurias orgánicas, las intoxicaciones por metales y las porfirias.

Todos los procesos de este grupo comparten semejanzas clínicas: no interfieren con el desarrollo embrionario y se presentan con un intervalo libre de síntomas y con signos clínicos de “intoxicación” que pueden ser agudos (vómitos, coma, insuficiencia hepática..) o crónicos (fallo de medro, retraso del desarrollo. Cardiomiopatía..). Las crisis metabólicas se pueden producir tras diferentes circunstancias que incluyen fiebre, catabolismo, proceso intercurrente e ingesta de alimentos. La mayor parte de estos trastornos son tratables y requieren la eliminación urgente de la toxina. El diagnóstico se basa en la cromatografía de AA, ácidos orgánicos en orina y acilcarnitinas en plasma o sangre seca.

Grupo 2: Trastornos que afectan al metabolismo de la energía. Síntomas debidos a una deficiencia de la utilización o producción de la energía dentro del hígado, miocardio, músculo, cerebro u otros tejidos. El grupo se divide en defectos de la energía mitocondrial o citoplasmática. Los defectos de la energía mitocondrial abarcan las acidemias lácticas congénitas, trastornos de la cadena respiratoria mitocondrial, y defectos de la betaoxidación de los ácidos grasos y los cuerpos cetónicos. Son en general más graves y muy pocos son tratables. Los defectos de la energía citoplasmática son en general menos graves y comprenden los trastornos de la glucólisis, metabolismo del glucógeno y la glucogénesis, hiperinsulinismos, defectos del metabolismo de la creatina y los defectos de la vía de las pentosas-fosfato. Los síntomas más frecuentes comprenden hipoglucemia, hiperlactacidemia, hepatomegalia, hipotonía, miopatía, cardiomiopatía, insuficiencia cardíaca, colapso circulatorio, muerte súbita y afectación encefálica.

Algunos defectos pueden interferir con el desarrollo embrionario (algunos trastornos mitocondriales, pentosas-fosfato), dando lugar a dismorfias, displasia y malformaciones. El diagnóstico es difícil y se basa en pruebas funcionales, análisis enzimáticos en tejidos y estudios moleculares.

Grupo 3: trastornos que afectan a moléculas complejas. Afecta a las organelas celulares e incluye enfermedades que trastornan la síntesis o el catabolismo de moléculas complejas. (lisosomales, peroxisomales, defectos congénitos de la glicosilación, síntesis del colesterol). Síntomas permanentes, progresivos, independientes de acontecimientos intercurrentes, y no relacionados con la ingesta de alimentos. Este grupo está en constante aumento de enfermedades debido a mutaciones que producen afectación de proteínas estructurales y cuyo diagnóstico es siempre molecular. No tratables a corto plazo. Algunas disponen de terapia enzimática sustitutiva.

Diapositiva 10

Desde el punto de vista clínico, existen cuatro grupos de circunstancias que pueden sugerir una EMH. Diferencia a las enfermedades según el tipo de sintomatología

(neurrológicos agudos, vómitos, fallo órganos, neurrológicos crónicos, específicos de órganos) y la forma de presentación (síntomas agudos tempranos, crisis aguda intermitente, formas crónicas progresivas), y el momento del debut clínico (periodo neonatal, lactancia temprana, infancia y adulto).

Diapositiva 11

La gran diversidad de trastornos englobados dentro de los EMH, origina asimismo una gran variedad de presentaciones clínicas, que afectarán a muy diversos órganos y sistemas. Por ello, vamos a esquematizar dichas presentaciones en base a:

- Sintomatología característica del periodo neonatal sospechosa de EMH
- Formas clínicas más frecuentes en los tipos de presentación agudo-intermitentes
- Síntomas bioquímicos (acidosis, cetosis, hipoglucemia, hiperlactacidemia)
- Síndrome clínico: neurosensorial, hepáticos, renales, cardiológicos, y otros menos frecuentes (hematológicos, óseos, piel y faneras).

Diapositiva 12

Sintomatología característica de las EMH de presentación neonatal aguda tipo intoxicación.

En este periodo de la vida, el debut clínico suele secuenciarse en tres fases. La primera de ellas, generalmente tras un intervalo libre de horas o días, se caracteriza por la inespecificidad sintomatológica, debida a las limitadas respuestas clínicas del recién nacido. Síntomas inespecíficos: succión débil, hipotonía, vómitos, letargia, problemas respiratorios, convulsiones. La aparición además de CETOSIS, acidosis, hipoglucemia o coagulopatía es muy evocador de metabolopatía. Se debe de establecer el diagnóstico diferencial con: sepsis, insuficiencia cardiaca, hemorragia IV.

En la segunda fase es característico un agravamiento “inesperado” de un recién nacido con gestación y parto normal, y en la tercera, el recién nacido entra en una situación clínica con problemas neurovegetativos (hipotermia, bradicardia, anomalías respiratorias, hipo, apnea), cambios característicos en el tono muscular (hipertonía EE) y movimientos involuntarios, que obliga a una intervención terapéutica urgente (síndrome bioquímico y clínico) y a un intento diagnóstico específico.

Todos los tipos de presentación clínica, combinados con datos bioquímicos básicos, pueden orientar hacia un diagnóstico etiológico inicial.

Diapositiva 13

Las urgencias metabólicas tipo déficit de energía presentan una clínica menos evocadora, y una gravedad variable. En general se caracterizan por las siguientes características:

- NO INTERVALO LIBRE
- Presentación clínica menos evocadora
- Hipotonía generalizada
- Deterioro neurológico rápidamente progresivo
- Posibles dismorfismos
- Letargia y coma no son síntoma inicial
- Común afectación hepática y cardiaca
- Hiperlactacidemia con/sin acidosis metabólica

Diapositiva 14

En un niño o adulto con crisis agudas, inexplicadas, recurrentes o refractarias se ha de considerar la existencia de una EMH. El periodo libre de síntomas es con frecuencia más largo de un año de edad y se puede extender hasta la niñez tardía, la adolescencia o la vida adulta. Cada crisis puede tener un curso rápido para acabar en mejoría espontánea o muerte inexplicada a pesar de medidas de soporte. El paciente puede parecer normal entre las crisis. El comienzo de la enfermedad aguda puede ser precipitado por un acontecimiento intercurrente o sin causa franca. La ingesta excesiva de proteínas, el ayuno prolongado, el ejercicio extenuador y todas aquellas situaciones que potencian el catabolismo proteico pueden agravar tales descompensaciones. Algunas de estas entidades pueden tener un buen pronóstico a largo plazo si se tratan y previenen de forma adecuada las descompensaciones, durante la cual el paciente puede incluso fallecer. Desde el punto de vista clínico los tipos de presentación son: coma metabólico, neurológico o hepático, episodios de ataxia aguda o cuadros de sintomatología de tipo psiquiátrico.

Diapositiva 15

Algunos desencadenantes de las crisis metabólicas son

Diapositiva 16

Sintomatología característica tras el periodo neonatal

En el lactante que después del periodo neonatal se presenta una urgencia metabólica se puede observar falta de crecimiento durante algunos meses; vómitos recurrentes, pero no presenta una crisis metabólica hasta que se produce un proceso intercurrente o hay un cambio de leche materna a la de vaca. La crisis metabólica se presentará con letargia que puede progresar hasta el coma sin signos de focalidad neurológica o afectación típica de los diferentes órganos.



Diapositiva 17

Presentación tipo neurológico

Los síntomas neurológicos son sin lugar a dudas los más omnipresentes. Las formas clínicas de presentación pueden ser: edema cerebral, hemiplejía, síndrome extrapiramidal, “Stroke-like”, tromboembolismo, deterioro mental y neurológico progresivo, hipotonía, sordera o hipoventilación.

Diapositiva 18

Presentación coma hepático

Los síntomas clínicos son esteatosis, insuficiencia hepática y cirrosis; desde el punto de vista bioquímico se produce elevación de transaminasas, de ácido láctico e ictericia hemolítica.

Diapositiva 19

Crisis recurrente de ataxia, pueden ser síntoma de presentación tardía.

Síntomas psiquiátricos agudos, son típicos de la hiperamoniemia, las porfirias y los defectos de la remetilación de la homocisteinemia.

Diapositiva 20

Presentación coma metabólico

Se asocia a las siguientes situaciones bioquímicas: acidosis ($\text{pH} < 7,20$), hiperamoniemia, hipoglucemia e hiperlactacidemia. La combinación de cualquiera de estos datos junto con otros, como la cetosis, nos conducirán a la sospecha de determinados EMH.

Diapositiva 21

CUANDO SOSPECHAR UNA ENFERMEDAD METABÓLICA

- Neonatos con enfermedad devastadora, inexplicada, especialmente tras embarazo y parto normal
- Todo niño con deterioro agudo del estado general y/o disminución del nivel de conciencia, especialmente si precedido de vómitos, fiebre o ayuno
- Todo niño con síntomas y signos de acidosis o hipoglucemia

Diapositiva 22

CUANDO NO SOSPECHAR UNA ENFERMEDAD METABÓLICA



Los EMH deben ser considerados en el diagnóstico diferencial de una gran variedad de problemas clínicos y en algunas ocasiones puede ser difícil decidir en qué casos están o no indicadas la realización de investigaciones metabólicas.

En general, no están indicadas investigaciones metabólicas especiales en niños con retraso mental moderado retraso aislado del lenguaje en la infancia temprana, fallo de medro moderado, infecciones frecuentes, convulsiones aisladas (por ejemplo durante la fiebre), o síndromes epilépticos definidos.

Factores clave en la evaluación de los síntomas son su presencia aislada frente a la presentación de patología adicional, aunque sea sutil (por ejemplo la falta o presencia de anomalías neurológicas o sistémicas); y el curso clínico estático frente al progresivo. Los cuadros multisistémicos y/o progresivos es mucho más probable que sean causados por EMH.