



UNIVERSIDAD  
SAN SEBASTIAN

**HPM**  
HOSPITAL PUERTO MONTT



# Errores innatos del metabolismo

Nataly Henríquez / Gabriela vera

Internas de Pediatría, rotación Neonatología, USS, Puerto Montt,  
17/12/2020

Tutora: Dra Constanza Herrera. Docente : Dr Gerardo Flores



---

# Hoja de Ruta

01

Introducción

02

Definición

03

Fisiopatología

04

Clasificación

05

Diagnóstico

06

Manejo

07

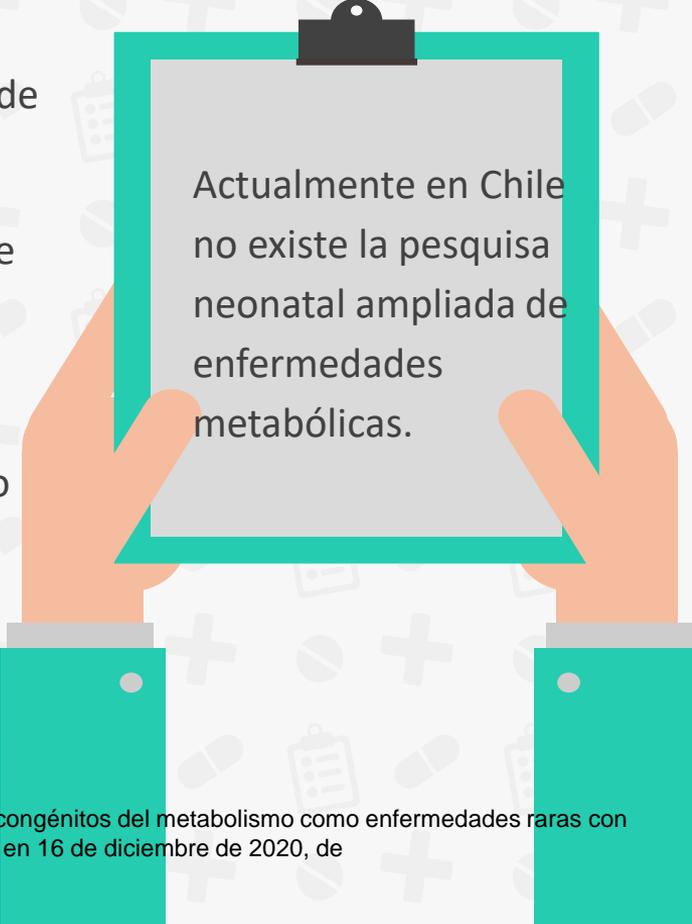
Laboratorio

08

Tratamiento

# Introducción

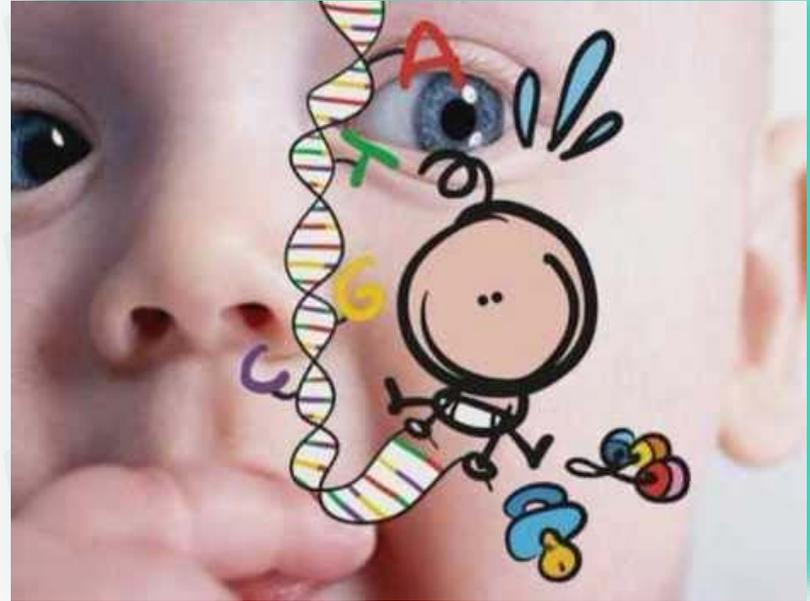
- ❖ **Los errores innatos del metabolismo (EIM)** son un conjunto de enfermedades de poca frecuencia individual, producidos por un defecto genético, habitualmente autosómico recesivo, que afecta la función de una enzima de una vía metabólica
- ❖ Se han reconocido en la edad pediátrica más de 500 trastornos, con un 25% que presentan síntomas en el periodo neonatal.
- ❖ Tomadas en conjunto: Incidencia de 1:1000 RNV



Actualmente en Chile no existe la pesquisa neonatal ampliada de enfermedades metabólicas.

## Definicion

- Los EIM son enfermedades monogénicas
- Herencia AR en su mayoría
- La mutación en un gen produce un defecto en una proteína, generalmente una enzima, que conduce a las alteraciones bioquímicas características y a un fenotipo desadaptativo



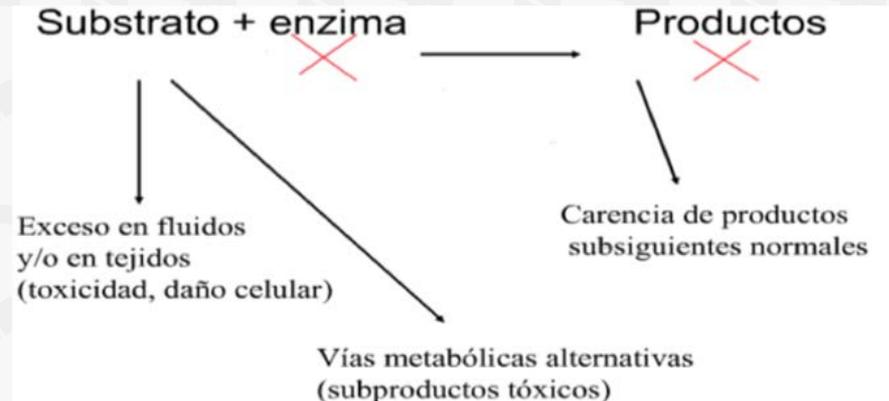
# Fisiopatología

Los EIM son producidos por un defecto genético, habitualmente autosómico recesivo, que afecta la función de una enzima de una vía metabólica, produciendo tres efectos fisiopatológicos:

1) Acúmulo de sustrato

2) Déficit del producto

3) Activación de vías alternativas con producción de metabolitos tóxicos



# Clasificación

Se puede dividir la presentación clínica de los errores innatos del metabolismo en 4 grandes grupos:

Síntomas agudos y  
recurrentes de inicio más  
tardío

Síntomas específicos y  
permanentes  
característicos de los EIM:

Síntomas crónicos y  
progresivos

Síntomas agudos en el  
período neonatal



# Síntomas agudo en periodo neonatal

- Rechazo alimentario
- Vómitos explosivos
- Apneas centrales
- Compromiso de conciencia
- Convulsiones
- Compromiso hemodinámico
- Muerte
- Edema cerebral
- HIC



Pueden ser EIM como:

- Enfermedad de la orina olor a jarabe de arce
- Acidurias orgánicas Alteraciones del ciclo de la urea
- Galactosemia

# Síntomas agudo y recurrentes de inicio más tardío

- Enfermedad infecciosa
- Fiebre
- Constipación
- Ingestas excesivas de proteínas
- Compromiso de conciencia
  - Coma con acidosis Met.
- Hipoglicemia
- Cetoacidosis
- Hiperamonemia
- Signos hepáticos, digestivos, neurológicos o psicológicos



Pueden ser EIM como:

- Enfermedad de la orina olor a jarabe de arce
- Acidurias orgánicas Alteraciones del ciclo de la urea
- Galactosemia

# Síntomas crónicos y progresivos

- Síntomas digestivos
  - Anorexia
  - Vómitos
  - Retardo crecimiento
  - Infecciones
- Síntomas neurológicos
  - RDPM
  - Convulsiones
  - Alteraciones neurológicas (centrales o periféricas)
- Síntomas musculares
  - Hipotonía
  - Debilidad muscular
  - Disminución de la masa muscular

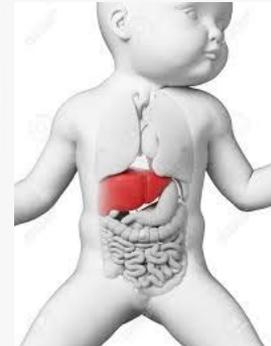
Pueden ser EIM como:

- Fenilcetonuria
- Acidurias orgánicas
- Defectos ciclo urea (citrulinemia)
- Defecto de piruvato deshidrogenasa

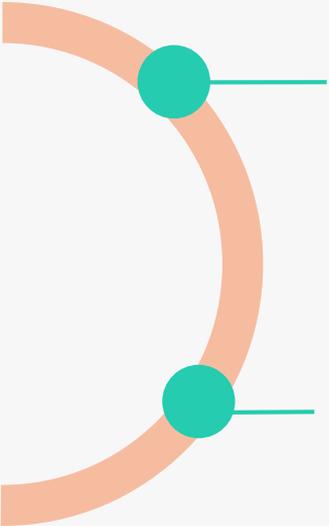


# Síntomas específicos y permanentes característicos de los EIM

- Miocardiopatía dilatada o hipertrofica
  - Defectos de oxidación de AG
  - Enfermedad de pompe
  - Acidurias organicas
- Hepatoesplenomegalia
  - Enfermedades de depósito lisosomal
  - Mucopolisacaridosis
- Alteraciones del cristalino
  - Tirosinemia -> hiperqueratosis
- Dismorfias



# Enfoque Diagnóstico



## Investigar la historia familiar

- consanguinidad familiar,
- enfermedades metabólicas en otros miembros
- muertes inexplicadas, sobre todo en hermanos.
- Muertes infantiles prematuras
- Deficit intelectual en familia

## Investigar la historia obstétrica

- Aborto
- Hidrops fetal: en enfermedades lisosomales
- Defectos del crecimiento y/o morfogénesis: pueden presentar un cuadro sindrómico (Smith-Lemli-Opitz o Zellweger)
- macrocefalia puede ser secundaria a un EIM (aciduria glutárica tipo I)
- movimientos fetales anormales: Convulsiones intrauterinas

## Síntomas/ signos sugerentes

- Hepatoesplenomegalia
- Alteraciones del cristalino
- Dismorfias pueden orientar a EIM específicos
- Encefalopatía aguda.
- Disfunción neurológica.
- Falla hepática.
- Disfunción cardíaca.
- Compromiso hemodinámico.
- Hipoglicemia refractaria.
- Orina de color u olor peculiar.
- Acidosis metabólica y láctica.
- Hiperamonemia.
- Dismorfias
- Signos inespecíficos como succión débil, vómitos, letargia, hipotonía, apneas
- Convulsión del 7 día



Enfermedad	Olor
Enfermedad de la Orina jarabe de arce (MSUD)	Jarabe de arce o azúcar quemada
Acidemia isovalérica y glutárica tipo II	Pies sudados
Fenilcetonuria	Olor rancio (cueva de ratón)
Deficiencia múltiple de carboxilasas 3- etilcrotonilglicinuria	Orina de gato
Tirosinemia tipo I, malabsorción de metionina	Repollo cocido
Trimetilaminuria, dimetilglicinuria	Pescado podrido

# Laboratorio

Examen de laboratorio	Hallazgo	Patología posible
Hemograma	Neutropenia y/o trombocitopenia	Acidurias orgánicas
Orina completa + cetonuria	cuerpos cetónicos (+) en RN	Acidurias orgánicas
Gases venosos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Acidosis metabólica con Aumento de AG (&gt;16)</li> <li>• Alcalosis respiratoria</li> </ul>	Acidurias orgánicas (asociado a hiperamonemia, lactacidemia, neutropenia, y trombocitopenia) Defectos del metabolismo de piruvato y de la cadena respiratoria (asociado a aumento de lactato)  Defectos del ciclo de la urea
Ácido láctico	Elevado	Acidurias orgánicas, enfermedades mitocondriales, glucogenosis tipo I
Nitrógeno ureico	Hipoglicemia	Glucogenosis, galactosemias, trastorno de la betaoxidación de los ácidos grasos.
Amonio	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aumento periodo Rn inmediato</li> <li>• Aumento &gt; 24 horas de vida.</li> </ul>	Déficit piruvato carboxilasa, aciduria glutárica tipo II, hiperamonemia transitoria del RN  Defectos del ciclo de la urea, Ac. orgánicas (asociado a Ac. metabólica)

Tabla 2: Muestra crítica (Bravo P.)

Muestra	Cantidad	Conservación
Sangre para obtener suero	2-5 ml	Congelar a -20°C
Gotas de sangre en papel filtro	1 tarjeta	Secar a 1° ambiente, guardar en bolsa plástica y congelar a -20°C.
Orina	5-15 ml	Congelar a -20°C
LCR	1 ml	Congelar a -20°C
Post mortem: Biopsia de hígado y músculo	1 muestra	Congelar a -70°C (hielo seco)

# Orientación diagnóstica

Delimitación de un síndrome Clínico-bioquímico: En función de la presentación clínica y de las alteraciones bioquímicas predominantes

Cuerpos Cetónicos en orina (+)  
Hiperamonemia  
Glicemia y Ácido Láctico normales

Enfermedad Orina Olor a Jarabe de Arce

Cuerpos Cetónicos en orina (+)  
Hiperamonemia marcada  
Normo o Hipoglicemia  
Acidosis y Neutropenia

Acidurias Orgánicas

Hiperamonemia marcada  
Sin otros signos

Defectos del Ciclo de la Urea

Falla Hepática  
Hipoglicemia marcada

Glicogenosis, Galactosemia o Intolerancia Hereditaria a la Fructosa

Hipoglicemia  
Cuerpos Cetónicos (-)

Defecto de Beta Oxidación de Ácidos Grasos

Hiperlactacidemia

Aciduria Orgánica, Enfermedades Mitocondriales, Glicogenosis tipo I

- Síndrome neurológico hiperamonemia
- Sd neurológico + acidosis metabólica
- Acidosis láctica
- Afectación neurológica sin hiperamonemia ni acidosis metabólica
- Hipoglicemia neonatal persistente
- ECM con compromiso hepático
- ECM con compromiso cardíaco del RN

## Manejo inmediato

- Practicar exámenes generales y tomar muestra crítica
- Soporte vital y estabilización clínica
- Mantención hidroelectrolítica y del equilibrio ácido-base: corregir la acidosis metabólica con bicarbonato si el pH es  $< 7,10$  o bicarbonato  $< 10$  mEq/l



## Evitar producción endógena de metabolitos tóxicos y favorecer anabolismo

- Régimen cero en las primeras 24 horas, suero glucosado 10%
- Aportar triglicéridos de cadena mediana para prevenir catabolismo protéico -> si amonio  $> 300$  ug% y si hay una acidosis metabólica con grave cetoacidosis
- Carbohidratos y lípidos -> Inicialmente por vía endovenosa. Vía enteral lo más pronto

*-Ayuno prolongado es perjudicial en la mayoría de los EIM -*

## Suplemento de sustratos

- L-Carnitina a todos los pacientes, en dosis de 150-300 mg/kg/día por vía endovenosa u oral-
- Clorhidrato de arginina al 10% también se prescribe en todos los casos de hiperamonemia hasta no aclarar etiología (dosis: 0,6 g/kg a pasar en 90 minutos endovenoso).
- Las vitaminas se suplementarán con biotina (10mg/día oral o por SNG) Tiamina (50 mg/día), Riboflavina (100 mg/ día).
- **Terapias mas específicas de la enfermedad se inician cuando se tenga diagnóstico definitivo** y consisten básicamente en restringir los compuestos específicos involucrados en el defecto enzimático. Si los exámenes fueran negativos, a las 48 horas aportar leche materna o fórmula de bajo contenido proteico.

## Remoción de sustancias tóxicas

### Indicación de diálisis

- Amonemia > 500 ug/dl (hiperamonemia severa)
- Compromiso de conciencia progresivo
- Convulsiones
- Coma

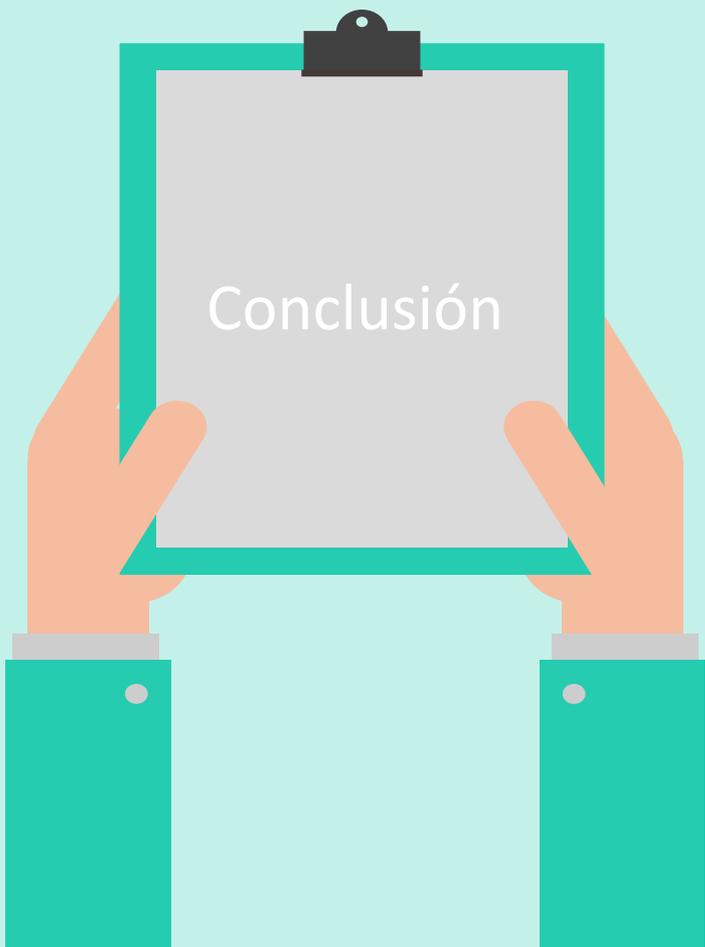
## DERIVACIÓN A ESPECIALISTA

**Se debe solicitar evaluación por especialista en Enfermedades Metabólicas a todo niño en quien se considere un EIM.**

La sospecha clínica precoz por parte del médico general es fundamental, así como la instauración de Programas de Pesquisa Neonatal Ampliada, que permitan extender los beneficios del programa hoy existente en Chile para fenilcetonuria.

Solo algunos Centros Privados de Salud ofrecen el envío de exámenes a laboratorios de referencia para la realización de una pesquisa ampliada.





- **RN con presentación aguda, la presencia de infección no descarta un EIM**
- **Reconocer patrones de síntomas, variables de paciente a paciente**
- **Alto nivel de sospecha clínica; no considerar EIM como un diagnóstico de descarte.**

# Caso clínico

- RNPT 36 semanas AEG (2750grs)
  - Masculino
- Antecedentes perinatales:
  - G2P1AO (PV) , Controles prenatales (N)
  - Diabetes Gestacional
  - PHA severo
- Cesarea por MCO
  - Induccion fracasada
- Monitores pre partos
  - Categoria 1

# Caso clínico

- APGAR -> 1-3-4
  - RN flacido
  - LCF disminuidos
  - No responde a estímulos
  - Sin respuesta a VPP
  - Se realiza masaje cardíaco
  - O2 al 100%
  - Se realiza IET
  - Posteriormente recupera latidos
  - UCIN

# Caso clínico

- Examen físico
- Hipoactivo, palido, mal perfundido
- Macrocefalia
- Sin ventilación espontánea
- Extremidades con escasa movilidad
- Hipotonía generalizada, sin reactividad

## Exámenes:

### Gases del cordón

- pH: 7.321
- pCO<sub>2</sub>: 59 mm/Hg
- pO<sub>2</sub>: 15 mm/Hg
- Bicarbonato: 25 mmol / L
- Sat O<sub>2</sub>: 21.50 mmol/L
- EB: -1.7 %

### Gases venosos

- pH: 7.24
- pCO<sub>2</sub>: 55.6 mm/Hg
- pO<sub>2</sub>: 55.2 mm/Hg
- Bicarbonato: 23 mmol/L
- EB: -5,0
- Saturación oxígeno: 81.5 mmol/L

### P. bioquímico

- Glucosa 113 mg/dL
- Creatinina 0,69 mg/dL
- Bili Total: 2.9 mg/dL
- FA: 150 U/l
- Calcio 132 mg/dL
- Sodio 132 mmol/L
- Potasio 103,0
- PCR: 0,02
- Amoníaco: 47 umol/L
- Ác. Láctico: 9.8 mg/dL

## Hemograma

Hcto: 62% / Hb: 20.6  
VCM 100  
CHCM 33.2  
HCM 33.2  
RDW.CV 25.10  
Rcto. leucocitario 14.400  
-segmentados 57%  
Rcto Plaquetario 187.000

## Exámenes controles en días posteriores:

- Sodio 123 mmol/L
- Ck MB 69 U/L

**Eco cerebral:** Ventriculomegalia supratentorial.

## Solicitudes:

- Interconsulta a Neurología
- Interconsulta a genetista

# Caso clínico

- Dg
  - RNPT AEG 36 sem
  - Asfixia perinatal en evolución
  - Hipotonía congénita (sospecha)
  - Hidrocefalia congénita
  - Ventriculomegalia congénita
  - Infección congénita sin agente confirmado
  - Error innato del metabolismo (sospecha)



**¿Error innato del  
metabolismo?**

# Referencias

1. Ayman W. et al. Inborn Errors of Metabolism. Clin Perinatol 42(2015): 413-439.
2. Bravo P. et al. Actualización en el manejo agudo de errores congénitos del metabolismo. Rev Chil Pediatr 2014; 85 (4): 421-427.
3. Vernon H. et al. Inborn Errors of Metabolism Advances in Diagnosis and therapy. JAMA Pediatrics.2015.0754
4. MacDonald A. Inborn Errors of Metabolism. World Rev Nutr Diet. Basel (2015) vol 113, pp 226–233
5. Inborn Metabolic Diseases Jean-Marie Saudubray Diagnosis and Treatment 6th edition.junio 2016