

# ENFERMEDADES METABOLICAS CONGÉNITAS EN EL PERIODO NEONATAL

Dr.Oscar Pizarro

## Introducción

Las Enfermedades Metabólicas (EM) o Errores Congénitos del Metabolismo (ECM), son trastornos producidos por una variación en la secuencia codificadora del DNA (Genética Bioquímica), manifestándose en un daño que tiene consecuencias desadaptativas para el individuo ; son, por consiguiente, enfermedades monogénicas debidas a deficiencias o ausencia de una proteína, que generalmente es una **enzima**, produciéndose bloqueos metabólicos que se traducen en acumulación o disminución de ciertos metabolitos.

La gran mayoría de estas enfermedades tienen una herencia **autosómica recesiva** ( AR ), con riesgo alto de recurrencia, por lo que no es infrecuente encontrar afectados dos o más hijos, u otros miembros, en una familia.

Su incidencia se estima en 1 por cada 5.000 recién nacidos (RN) y en países desarrollados constituye el 10% de las hospitalizaciones pediátricas. Se han descrito más de 1.000 ECM. El **95%** de esta patología se manifiesta en los primeros años de la vida , siendo el **37%** en el período neonatal.

Los ECM son de compromiso multisistémico pero es el **sistema nervioso central** (SNC) el órgano más comprometido (34%), de ahí que un diagnóstico precoz puede evitar graves secuelas neurológicas, en especial el retardo mental (RM).

## Clínica.

En la práctica, no hay signos específicos que los diferencien de otras enfermedades mas comunes pero hay algunas instancias que orientan al diagnóstico :

- A. Historia de muertes neonatales inexplicables en la familia.
- B. Síntomas y signos neonatales como pérdida de peso, succión débil, compromiso de conciencia progresivo hasta llegar a coma, convulsiones, ictericia, hepatomegalia, orina de color u olor inusual, algunas dismorfias faciales y anomalías de la piel, pelo, ojos, articulaciones y huesos. Pueden presentarse síntomas agudos de tipo catastrófico como sepsis, insuficiencia cardiorrespiratoria o enfermedad del sistema nervioso central (SNC). Las formas crónicas (niño mayor), se presentan como degeneración neurológica, retraso en el desarrollo pondoestatural y sicomotor.
- C. Aparición de los síntomas y signos anteriores después de un intervalo de buena salud, especialmente en el RNTAEG o después de un cambio en la dieta.
- D. Progresión de los síntomas y signos, ya mencionados, en ausencia de infección, hemorragia del SNC y de otros defectos congénitos o adquiridos.
- E. Falta de respuesta a las terapias habituales.
- F. Pesquisa de acidosis metabólica, hiperamonemia, hipoglicemia, acidosis láctica, cuerpos cetónicos o sustancias reductoras en orina, o pruebas hepáticas alteradas.

El diagnóstico se basa en la búsqueda de los metabolitos que se acumulan en la sangre y que se excretan en forma exagerada vía urinaria por los bloqueos metabólicos.

En general, el tratamiento de los ECM es poco beneficioso. El 75% de las que no son mortales, alteran el desarrollo pondoestatural, el rendimiento escolar posterior o las capacidades de integración laboral productiva ; sin embargo, en algunos casos se pueden obtener logros importantes. En la actualidad, la **prevención** parece ser la manera más eficaz de enfrentar estas enfermedades metabólicas, desarrollando el consejo genético, la detección de heterocigotos, programas de búsqueda precoz en RN y el diagnóstico prenatal. En Chile, el Ministerio de Salud patrocina el programa de búsqueda masiva de Fenilquetonuria e hipotiroidismo congénito neonatal.

Los recientes y progresivos avances en el estudio del DNA recombinante, han permitido avanzar en el conocimiento de las bases moleculares de muchas enfermedades genéticas . El beneficio potencial de la ingeniería genética ha generado interés, pero también controversias ; se espera que en un plazo no muy lejano, este sea un método inocuo y efectivo de tratamiento de los ECM.

### **Manejo de un RN con sospecha de ECM.**

#### **Prenatal**

- Screening a los padres y familiares directos
- Estudio de líquido amniótico para pesquisar metabolitos o estudio enzimático en fibroblastos.
- Revisar fichas antiguas de familiares fallecidos, sobre todo si son hermanos.
- Nacimiento en centro equipado y con laboratorio adecuado

#### **Evaluación Neonatal**

- Examen físico
- Exámenes de laboratorio : glucosa, pH y gases, electrolitos, amonio, lactato, piruvato, cuerpos cetónicos, cloruro férrico y cuerpos reductores en orina.
- Exámenes más sofisticados : aminoacidemia y aminoaciduria, estudios enzimáticos hepáticos, de fibroblastos y eritrocitos.

#### **Alimentación inicial :**

1. En las primeras 24 horas, sólo suero glucosado al 5 o 10% endovenoso.
2. Segundo día, aportar triglicéridos de cadena media para prevenir catabolismo proteico.
3. Si los exámenes permanecen negativos, a las 48 horas aportar leche materna o fórmula láctea de bajo contenido proteico.
4. Si la repetición de los exámenes, a las 48 horas de la ingesta láctea, siguen negativos, se puede continuar con lento aumento de aporte proteico.

### **Manejo de un RN con clínica sugerente de ECM.**

- Practicar exámenes generales y sofisticados.

- Evaluar necesidad de corrección ácido-base, electrolítica y eventual diálisis peritoneal o exanguíneotransfusión.
- Iniciar dieta adecuada según diagnóstico confirmado.

### Postmortem

- Estudio anatómo patológico.
- De no ser posible lo anterior (negativa familiar), procurar muestras de sangre (congelar el plasma centrifugado), orina y LCR refrigerados. También hacer biopsia de piel para cultivo de fibroblastos (cromosomas y enzimas), hígado, músculo estriado, riñón y otros.

Los ECM se clasifican de acuerdo a la vía metabólica comprometida, así se tienen Trastornos de los Aminoácidos ( fenilalanina, tirosina, de cadena ramificada, etc.), de los Hidratos de Carbono (galactosa, fructosa, glicógeno, etc.), de los Acidos Orgánicos (metilmalónico, propiónico, etc.), de los Lípidos (lipidosis, gangliosidosis), del Amonio (trastornos del ciclo de la urea, etc.), etc..

A continuación se esquematizarán los ECM más frecuentes de ver en RN.

ENFERMEDAD	CLINICA	ENZIMA COMPROMETIDA	DIAGNOSTICO	TRATAMIENTO
E. de la orina olor a jarabe de arce	Vómitos, mala alimentación hiporreflexia arcaica, convulsiones, coma, orina olor azúcar quemada, hiperamonemia, hipoglicemia	Alfa cetoácido Decarboxilasa	> valina, isoleucina, leucina (VIL) plasma-orina. > cetoácidos plasma-orina. < actividad enzimática en leucocitos y fibroblastos	Diálisis peritoneal Dieta pobre en VIL (incluye leche)
Acidemia isovalérica	Vómitos, mala alimentación, cetoacidosis, letargia, coma, orina olor pie sudado	Isovaleril CoA Deshidrogenasa	> ácido isovalérico sangre-orina. < actividad enzimática en leucocitos y fibroblastos	Corregir acidosis,+E26 Dieta hipoproteica.
Acidemia Metilmalónica	Vómitos, letargia, coma cetoacidosis, neutropenia,, hiperamonemia, hipoglicemia, cetoacidosis, anemia tipo megaloblástica	Metilmalonato CoA Mutasa	> ácido metilmalónico sangre-orina < actividad enzimática en leucocitos	Dieta hipoproteica,+E3 vitamina B12
Glicinosis (hiperglicinemia Idiopática)	Vómitos, letargia, coma, deshidratación, hipotonía cetoacidosis, trombocitopenia, neutropenia, hiperamonemia	Propionil CoA Carboxilasa	> glicina sangre-orina y LCR, > ácido propiónico en sangre-orina < actividad enzimática en leucocitos, cultivo de amniocitos	Corregir acidosis,+E39 hidratación, dieta hipoproteica
Tirosinemia	Vómitos, diarrea, ictericia, hepatoesplenomegalia, ascitis, insuficiencia hepática,	Fumarilacetooxidasa	> tirosina y metionina sangre-orina > succinilacetona en orina,	Dieta restringida en Tirosina y fenilalanina Fierro y minerales

	nefropatía tipo Fanconi, diátesis hemorrágica		> fímvilacetona sangre < actividad enzimática hepática	traza
Galactosemia	Vómitos y diarrea en relación a ingestión láctea. Luego cataratas, hipotonía, ictericia, hepatomegalia y cirrosis	Galactosa -1- fosfato Uridiltransferasa	Hipoglicemia con cuerpos reductores + en orina > galactosa sangre-orina < actividad enzimática en eritrocitos e hígado.	Dieta sin lactosa (soya)
Alteraciones del Ciclo de la Urea	Vómitos, letargia, coma, mal alimentación, hipotonía, polipnea, convulsiones	Carbamil fosfato sintetasa I y II. Ornitina Transcarbamilasa Arginino succincoliasa Arginino succínico Sintetasa	Hiperamonemia, > ácido argininosuccínico orina, > citrulina sangre-orina < actividad enzimática en hígado, fibroblasto y eritrocitos	Diálisis peritoneal, benzoato de sodio o fenilacetilglutamina. Dieta hipoproteica, fierro, arginina
Piridoxina dependencia	Convulsiones refractarias terapia habitual	Glutámico Decarboxilasa	Respuesta terapia	Piridoxina

### BIBLIOGRAFIA

- 1.- Colombo C. Marta : Enfermedades metabólicas hereditarias. En : Herrera Jaime, Manual de Genética Clínica, de Mediterráneo, 1992 ; 147 - 170.
- 2.- Colombo C. Marta : Enfermedades metabólicas. Rev. Chil. Pediatr. 64 (1) ; 30 - 33, 1993.
- 3.- Thomson Melnes Willard : Genetics in Medicine. W. B. Saunders Company, 1991.