



SERIE/ ENFERMEDADES RARAS

Cuando las enfermedades raras se convierten en algo urgente: los errores innatos del metabolismo en atención primaria

When rare diseases become urgent: inborn errors of metabolism in primary care

Domingo González-Lamuño^{a,*}, María Luz Couce^b, María Amor Bueno^c y Luis Aldámiz-Echevarría^d

^aHospital M. Valdecilla, Universidad de Cantabria, Santander, España

^bHospital de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, A Coruña, España

^cHospital Virgen del Rocío, Sevilla, España

^dHospital de Cruces, Baracaldo, Vizcaya, España

Disponible en Internet el 27 de marzo de 2009

Introducción

En los últimos años el campo de los errores innatos del metabolismo (EIM) ha evolucionado desde lo que constituía un grupo limitado de enfermedades raras (ER), poco frecuentes, desconocidas y a menudo fatales, hacia una serie de enfermedades graves pero tratables. Dadas la diversidad y la baja frecuencia de cada uno de los EIM, su seguimiento se realiza habitualmente en centros de referencia, con la precisión de que en los demás escalones asistenciales pudieran iniciarse investigaciones y/o tratamientos antes de referir al paciente. Los responsables de la atención de pacientes afectados de un EIM deben conocer las características básicas de cada enfermedad, los alimentos permitidos y prohibidos, las posibles complicaciones y las intervenciones ante descompensaciones agudas a las que idealmente debieran anticiparse.

Los EIM son enzimopatías que afectan al metabolismo intermediario de los aminoácidos, los hidratos de carbono o los ácidos grasos o al metabolismo energético mitocondrial o del tráfico intracelular. La mayoría se diagnostica con investigaciones metabólicas básicas: lactato, amonio,

aminoácidos y perfil de acilcarnitinas plasmáticos y los ácidos orgánicos urinarios. Los EIM son individualmente raros, pero colectivamente numerosos, y constituyen un grupo amplio de enfermedades (se conocen más de 500), con una prevalencia estimada de 1/1.000 recién nacidos. El diagnóstico prenatal y la reciente aplicación de la espectrometría de masas en tándem al cribado neonatal permiten el diagnóstico presintomático de muchos EIM. Su carácter hereditario hace que tengan repercusión familiar, aunque no haya antecedentes que lo indiquen, salvo la cosanguineidad, ya que la mayoría son autosómico recesivas¹.

Un número significativo de EIM aparecen en el periodo neonatal o en la primera infancia, pero muchos lo hacen en edades posteriores acompañando a procesos intercurrentes. Como otras ER, los EIM se caracterizan por su heterogeneidad y su dificultad diagnóstica, pues precisan de estudios complejos, de difícil acceso y habitualmente caros. Están infradiagnosticados, sobre todo en adultos, en quienes las deficiencias enzimáticas parciales pueden dar lugar a cuadros clínicos muy variados, habitualmente con manifestaciones digestivas, episodios psiquiátricos o retraso mental (tabla 1).

Para muchos EIM existen tratamientos eficaces, en ocasiones basados en estrictas medidas dietéticas, cuya eficacia depende del momento en que se inician². Su diagnóstico preciso permite emitir un consejo genético y

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: pedgld@humv.es (D. González-Lamuño).

Tabla 1 Aproximación diagnóstica según síntomas predominantes*Síntomas neurológicos*

Deterioro neurológico y mental progresivo: + síntomas extrapiramidales: Lesh-Nyhan (lactante) homocistinuria, PKU; + deterioro mental/convulsiones: Niemann-Pick, Gaucher, PKU, homocistinuria; + ataxia cerebelosa: abetalipoproteinemia, Refsum, Gaucher, Niemann-Pick, PKU, homocistinuria; + autismo: alteración del metabolismo de las purinas-pirimidinas, PKU, homocistinuria; + signos psiquiátricos: alteración del ciclo de la urea, alteración del catabolismo de las purinas-pirimidinas, PKU; + opistótonos: Gaucher II (lactante); + macrocefalia: aciduria glutárica I (lactante)
 Hipotonía: + dismorfia, alteraciones viscerales y óseas: enfermedades peroxisomales; + enfermedad aguda: jarabe de arce, acidurias orgánicas, enfermedades peroxisomales
 Sordera: síndrome de Zellweger (lactantes), Refsum infantil, deficiencia de biotinidasa, mucopolisacaridosis, alteración del metabolismo de las purinas-pirimidinas
 Insuficiencia hepática (*pueden asociar síntomas neurológicos): galactosemia; fructosemia; tirosinemia I; glucogenosis*; mucopolisacaridosis*; Niemann-Pick*

Hepatoesplenomegalia

Necrosis hepatocelular: galactosemia, fructosemia, tirosinemia
 Colestasis: Niemann-Pick, Zellweger, Refsum, alteración de la síntesis de ácidos biliares
 Poca disfunción: tirosinemia II, glucogenosis, Niemann-Pick, Gaucher, mucopolisacaridosis

Síntomas renales

Tubulopatía (Fanconi): galactosemia, tirosinemia, cistinosis
 Litiasis: cistinuria, oxaluria, alteración del metabolismo de las purinas-pirimidinas
 Quistes renales: Zellweger, déficit de carnitin-palmitoil transferasa
 Orina particular: color negro (alcaptonuria); rojo (mioglobulinuria, porfiria). Olor a gato (3-OH3-crotonilglicinuria); a pies sudados (aciduria isovalérica y glutárica tipo II); a pescado (trimetilaminuria); a curry (jarabe de arce); a col cocida (tirosinemia); a ratón (fenilcetonuria)

Cardiovascular

Enfermedad tromboembólica: homocistinuria
 Insuficiencia cardíaca/arritmias: alteración de la betaoxidación de ácidos grasos
 Cardiomiopatía dilatada: alteración de la betaoxidación de ácidos grasos
 Síndrome de muerte súbita del lactante: alteración de la betaoxidación de ácidos grasos; alteración del ciclo de la urea; acidemias orgánicas; acidosis láctica
 Síndrome de Reye: alteración del ciclo de la urea; alteración de la betaoxidación 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, alteración del metabolismo del colesterciferol
 Hiperqueratosis: tirosinemia II
 Facies tosca: mucopolisacaridosis

Síntomas oculares

Cataratas: galactosemia, enfermedades peroxisomales, aciduria mevalónica, mannosidosis
 Retinitis pigmentosa: enfermedades peroxisomales, abetalipoproteinemia
 Opacidades corneales: mucopolisacaridosis, tirosinemia II, cistinosis, mucopolisacaridosis, Fabry
 Mancha rojo-cereza: gangliosidosis, galactosidosis, Niemann-Pick, Tay-Sachs, sialidosis
 Ectopia lentis: homocistinuria, Marfan
 Queratitis: tirosinemia II, Fabry
 Ptosis, oftalmoplejía, movimientos anormales: Niemann-Pick, Gaucher

Trastornos hemáticos

Anemia megaloblástica: errores innatos del metabolismo de ácido fólico y B₁₂, aciduria orótica, homocistinuria
 Pancitopenia: Gaucher, enfermedad de Pearson, errores innatos del metabolismo de ácido fólico y B₁₂

Tabla 1 (continuación)

Hemorragia: Gaucher (por trombocitopenia), glucogenosis I, galactosemia, fructosemia, tirosinemia (por insuficiencia hepática)

Crisis recurrentes de dolor abdominal

Vómitos, letargia, cetoacidosis: alteración del ciclo de la urea, acidurias orgánicas
 Síntomas neurológicos/psiquiátricos: tirosinemia I, porfirias, alteración del ciclo de la urea
 Hepatoesplenomegalia: déficit de lipoproteinlipasa, déficit de colesterolasa
 Dolor de extremidades: Fabry
 Anemia hemolítica: porfiria

Alteraciones óseas

Osteoporosis: homocistinuria
 Crisis de dolor óseo: + crisis hemolíticas (dolor abdominal): porfirias, tirosinemia I; + enfermedad neurológica progresiva: Krabbe, Fabry, leucodistrofia metacromática; + hepatoesplenomegalia: Gaucher
 Artritis, contracturas articulares, necrosis óseas: Gaucher, Farber, mucopolisacaridosis

Alteraciones musculares

Intolerancia al ejercicio y mioglobinuria recurrente: alteración de la betaoxidación de ácidos grasos, alteración de la glucólisis, glucogenosis
 Miopatía (progresiva): glucogenosis, alteración de la betaoxidación de ácidos grasos

un diagnóstico prenatal. En caso de muerte inexplicada, puede ser importante recoger muestras biológicas para la realización de una «autopsia metabólica» en busca de un EIM.

Resulta pues necesario que el médico de atención primaria posea los conocimientos y las habilidades necesarios que le permitan colaborar en el tratamiento de los pacientes con un EIM, así como detectar o prevenir las situaciones de riesgo de descompensación, con el objetivo de lograr que el enfermo pueda integrarse y desarrollarse en su medio familiar, escolar o laboral³.

Cuándo sospechar una enfermedad metabólica

Historia familiar

Una cuidadosa historia familiar puede revelar claves que orienten hacia el diagnóstico de un EIM. La mayoría se hereda con carácter recesivo, lo que obliga a sospecharlos si los padres son consanguíneos o tienen antecedentes de confinamiento étnico o geográfico. Muy a menudo las investigaciones especializadas comienzan cuando aparece un segundo individuo afecto en una misma familia. Otros miembros de la familia pudieran haber sido diagnosticados de un proceso similar al del caso índice o haber fallecido por una enfermedad inexplicada o calificada como «sepsis clínica», «encefalopatía» o «síndrome de muerte súbita del lactante». Este último diagnóstico es habitual en los trastornos de desintoxicación del amonio, acidurias orgánicas o trastornos de la oxidación de los ácidos grasos.

En ocasiones, las historias clínicas de familiares previamente afectados pero sin diagnóstico son incoherentes y los informes clínicos, poco informativos. Dependiendo de los diagnósticos de presunción que se establecieran en su

momento, algunas claves diagnósticas pudieran haberse perdido, en cuyo caso son los padres la fuente de información más fiable. Debe considerarse también que la expresión clínica de un mismo EIM puede variar incluso dentro de una misma familia y sea difícil establecer una asociación clínica.

Como consecuencia del éxito terapéutico de muchos EIM, más mujeres relativamente sanas llegan a la edad reproductiva y sus fetos pudieran estar amenazados por acumulaciones tóxicas. Así, la fenilcetonuria (PKU) presumiblemente va a convertirse en un problema de salud que afecte a la atención de la mujer en edad fértil con PKU. Algunas pueden incluso no reconocer su condición de PKU si tienen formas moderadas o abandonaron el seguimiento en la infancia tardía. Sin embargo, sí recordarán que llevaron en su día una dieta especial, hecho que debiera ser investigado siempre por su médico de atención primaria.

Examen físico

Todo paciente en el que se sospeche un EIM requiere un cuidadoso examen físico y sensorial, así como una evaluación clínica y analítica de la función de órganos específicos. La identificación precoz de determinados signos pudiera ser determinante para obtener el diagnóstico de un EIM con opciones terapéuticas (tabla 1). La afección de múltiples órganos o sistemas en un mismo individuo orientaría hacia un posible EIM de organelas (mitocondrias o peroxisomas) o un trastorno de glucosilación. Las anomalías estructurales o malformaciones pueden deberse a alteraciones tanto mitocondriales como del metabolismo de moléculas complejas. Sin embargo, otras alteraciones del metabolismo intermediario no suelen causar malformaciones evidentes. La organomegalia generalizada a menudo indica una

enfermedad de depósito lisosomal, mientras que la hepatomegalia aislada ocurre en gran variedad de enzimopatías. El color de la orina y el olor corporal pueden ser la clave para iniciar un estudio metabólico⁴; olores inhabituales pueden indicar un diagnóstico u orientar hacia un test específico, aunque su ausencia no descarta un diagnóstico potencial de EIM (tabla 1). El olor más habitual es el dulzón, propio de las cetoacidosis de las acidemias orgánicas; otros olores característicos serían el de la orina a jarabe de arce o a pies mojados y el olor a fenilacético en la fenilcetonuria. La trimetilaminuria tiene un desagradable olor a pescado.

Exámenes de laboratorio

Determinaciones de laboratorio habituales pueden ofrecer resultados inesperados que pudieran indicar ciertos EIM, particularmente en los pacientes con síntomas poco habituales o inexplicables. Ante la sospecha de un EIM en fase de descompensación, cuando menos, deben congelarse muestras de orina y suero para potenciales estudios posteriores. Disponer de muestras biológicas obtenidas durante un episodio de descompensación puede resultar vital a la hora de identificar un EIM⁴.

Síntomas

Debe considerarse un EIM en paralelo a otros trastornos más habituales, como la sepsis o encefalopatías hipoxicoisquémicas en recién nacidos, e intoxicación, encefalitis o tumor cerebral en pacientes mayores⁵. Debe mantenerse una alerta especial ante síntomas que persisten o permanecen inexplicados tras un tratamiento inicial habitual. Basándose en el tipo de síntomas y de los desencadenantes, hay EIM con comportamiento crónico o agudo. A su vez pueden ser intermitentes o progresivos y recordarán un cuadro clínico de intoxicación o de déficit energético (tabla 2). En otras ocasiones, la «pista de la sospecha» se establece por la identificación de un factor desencadenante (introducción de un alimento, administración de un fármaco o proceso intercurrente). Determinados síntomas —neuropatías periféricas, retinitis pigmentosa o cardiomiopatía— o síndromes —Reye, Leigh o muerte súbita del lactante— pueden deberse a un EIM.

Los EIM pueden presentarse a cualquier edad, desde la vida fetal hasta edades maduras. Las enfermedades metabólicas de aparición neonatal suelen tener elementos comunes como un intervalo libre de síntomas y lo inesperado de su presentación, esto es, empeoramiento progresivo de un recién nacido sin riesgo aparente. Las llamadas formas «agudas intermitentes», como los trastornos de la betaoxidación de ácidos grasos, son de especial interés, puesto que de su presunción diagnóstica puede depender la vida del enfermo. El paciente puede estar asintomático entre crisis y sin embargo fallecer en un episodio agudo. La detección de una hipoglucemia sin cetosis desencadenada por el ayuno o una enfermedad intercurrente orientaría a este diagnóstico. En las enfermedades de comienzo más tardío el papel del médico de atención primaria también puede ser fundamental, ya que el momento del diagnóstico puede marcar el pronóstico definitivo de la enfermedad⁶.

Tabla 2 Clasificación fisiopatológica de los errores innatos del metabolismo

<p>Grupo 1: enfermedades por acumulación de sustancias tóxicas</p> <p>Aminoacidopatías: fenilcetonuria, tirosinemia, jarabe de arce, homocistinuria</p> <p>Acidurias orgánicas</p> <p>Trastornos del ciclo de la urea</p> <p>Intolerancia a azúcares: galactosemia, fructosemia</p>
<p>Grupo 2: enfermedades por déficit energético</p> <p>Glucogenosis</p> <p>Acidemias lácticas congénitas</p> <p>Trastornos de la betaoxidación</p> <p>Enfermedades de la cadena respiratoria mitocondrial</p>
<p>Grupo 3: defectos en la síntesis o el catabolismo de moléculas complejas</p> <p>Enfermedades lisosomales y peroxisomales: mucopolisacaridosis, esfingolipidosis (Gaucher, Niemann-Pick, gangliosidosis [Tay-Sachs])</p> <p>Enfermedades por alteraciones del transporte y procesamiento intracelular: déficit de alfa-1-antitripsina, síndrome de Fanconi, fibrosis quística del páncreas, hemocromatosis</p>

Cuidados del paciente y tratamiento

Para el cuidado de pacientes con EIM se requiere conocer la historia natural de la enfermedad y cierta comprensión de su bases moleculares y fisiopatológicas. Al ser condiciones crónicas que afectan a varios órganos y a menudo son progresivas, es preciso además una buena sintonía con los pacientes y sus familias. Tratándose de enfermedades genéticas, debe considerarse que los padres pueden culpabilizarse de haber transmitido la enfermedad que padecen sus hijos y que existen opciones de detección de portadores y de diagnóstico pregestacional y prenatal. Por ello, es necesaria una aproximación multidisciplinaria al manejo de estos pacientes, en el que el médico de atención primaria debe tener un papel relevante como persona cercana, y en ocasiones el primero en atender futuros embarazos.

Dado que la corrección de los defectos genéticos (terapia genética o molecular) aún no ha sido establecida, los tratamientos van dirigidos a circunvalar o neutralizar el bloqueo genético o bien a aportar cofactores o la enzima ausente. La nutrición tiene un papel relevante y se debe considerar tanto el método de administración como la composición de los alimentos. La nutrición oral es siempre preferible si las condiciones del paciente lo permiten; en ocasiones es necesario utilizar alimentación enteral mediante sonda nasogástrica o gastrostomía. El tratamiento dietético busca la supresión del compuesto tóxico y favorecer la recuperación del anabolismo en las enfermedades por intoxicación, o aportar cofactores que puedan paliar la deficiencia. En todos los casos se evitará el ayuno y

Tabla 3 Aproximación terapéutica general a los errores innatos del metabolismo

Tratamiento dietético con supresión de una sustancia que el organismo no puede utilizar
Aporte del cofactor que el paciente no pueda sintetizar o que pueda paliar la deficiencia enzimática
Aporte calórico suficiente para favorecer la recuperación del anabolismo en las enfermedades por intoxicación
Enzimoterapia, aportando la enzima ausente
Evitar el ayuno prolongado
Vigilancia de las circunstancias que conducen a la descompensación del paciente (fiebre, infección, anestesia general, etc.)

las circunstancias que conducen a la descompensación del paciente.

Los tratamientos sintomáticos como medicaciones anti-epilépticas o la utilización de sillas para desplazarse, también pueden ser medidas esenciales para la salud o la calidad de vida de estos pacientes. El objetivo terapéutico general es conseguir el desarrollo óptimo durante la infancia y las máximas independencia, integración social y auto-estima durante la adolescencia y la vida adulta, objetivos que únicamente pueden alcanzarse con la aproximación multidisciplinaria involucrando a diferentes especialistas, dietistas, enfermeras, psicólogos, fisioterapeutas, trabajadores sociales, foniatras y maestros. Además las familias pueden encontrar apoyo emocional y consejos prácticos conociendo a familias con problemas similares. Los aspectos específicos del tratamiento y los cuidados de los diferentes EIM exceden este artículo, que únicamente trata de sensibilizar sobre la relevancia del médico de atención primaria en este tipo de pacientes (tabla 3).

Prevención y tratamiento de las situaciones de riesgo

El médico enfrentado al cuidado de pacientes afectados de EIM debe conocer la existencia de algunas situaciones que, habituales en la vida diaria, representan un riesgo específico para muchos pacientes. Se trata del embarazo, el período neonatal, las situaciones de catabolismo metabólico y la situación de portador para familiares de los niños afectados. Durante el embarazo puede ocurrir que un desequilibrio bioquímico inocuo para la madre (p. ej., hiperfenilalaninemia) pueda dar lugar a graves defectos en el feto. Por otro lado, fetos afectados de algunas enfermedades, como ciertos defectos de la betaoxidación de las grasas, pueden ser capaces de trasladar al torrente circulatorio de la madre metabolitos que resultan tóxicos y derivar en una eclampsia o un síndrome HELLP (hemólisis, elevación de enzimas hepáticas y descenso de las plaquetas).

Situaciones frecuentes en la infancia (enfermedades intercurrentes, trastorno de la ingesta, traumatismos, cirugía, etc.) en las que se produce una disminución en el aporte calórico-energético o un aumento de los requerimientos, deben ser prevenidas cuidadosamente y, en el caso de que no puedan evitarse, ser tratadas precozmente en el domicilio del paciente y hospitalariamente si la respuesta no

es adecuada. El objetivo es en todos los casos, evitar la descompensación metabólica que se produce por falta de síntesis proteínica, por movilización de los depósitos de glucógeno y consumo de glucosa, aumento de la lipólisis y la proteinólisis, y llegada al torrente circulatorio de un exceso de metabolitos no deseados. Asimismo, debe considerarse que muchos familiares de pacientes con un ECM son portadores heterocigotos de una mutación patógena, y aunque en la mayoría de las ocasiones esto no supone ningún trastorno, en otras hay riesgo de que aparezcan síntomas clínicos que requieran medidas de prevención y tratamiento⁷.

Tratamientos de emergencia

Tan pronto como se sospeche el diagnóstico de un EIM debe establecerse un plan de emergencia. Cualquier síntoma agudo puede ser el signo de presentación de un EIM, como los episodios recurrentes de deshidratación no explicada, dolores abdominales y musculares, miólisis o neuropatías periféricas.

De modo general, las actuaciones ante el riesgo de descompensación obligan al aumento de la ingesta calórica en un 25–30% sobre el aporte que venía recibiendo el paciente, aporte de líquidos suficientes para evitar la deshidratación y disminución de la ingesta proteínica en los sometidos a dieta de restricción de proteínas. Estas medidas deben ser siempre temporales y deben ser cuidadosamente evaluadas en cada paciente y situación; además pueden requerir de investigaciones bioquímicas urgentes⁸.

Puntos clave

- Debe evitarse la falta de diagnóstico de los EIM potencialmente tratables. Su diagnóstico es difícil y constituye un reto importante para el médico de atención primaria.
- Se descartarán las situaciones clínicas que con más frecuencia puedan ocasionar la anomalía detectada (clínica o bioquímica) y pensar en la posibilidad de un EIM cuando la evolución no sea la esperada.
- En las situaciones de emergencia, hay que investigar los EIM tratables, procediendo a congelar muestras de orina y plasma para potenciales estudios ulteriores. Disponer de muestras obtenidas durante un episodio de descompensación puede resultar vital para identificar un EIM.
- El médico de atención primaria debe conocer las características básicas de los pacientes afectados de un EIM y sus posibles complicaciones.
- Cualquiera que sea la enfermedad de la que se trate, la nutrición y el aporte de energía tienen un papel relevante en el manejo de los EIM.

Bibliografía

1. 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, editores. *Inborn metabolic diseases. Diagnosis and treatment*. 4.^a ed. Wurzberg: Springer; 2006. p. 3–48.
2. Ruiz M, Sánchez-Valverde F, Dalmau J. *Tratamiento nutricional de los errores innatos del metabolismo*. Madrid: Ergón; 2004.
 3. Martín MJ, Legrada M, Dalmau J. Errores innatos del metabolismo: aproximación diagnóstica en Atención Primaria. *Bol Pediatr*. 2007;47:111–5.
 4. Sanjurjo P, Aldámiz-Echevarría L, Ojembarrena E, Aquino L. Enfermedades congénitas del metabolismo: generalidades, grupos clínicos y algoritmos diagnósticos. En: Sanjurjo P, Baldellou A, editores. *Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias*. 2.^a ed. Madrid: Ergón; 2006. p. 63–98.
 5. Sanjurjo P, Baldellou A, Aldámiz-Echevarría L. Introducción. Algoritmos Neonatales. En: Sanjurjo P, Baldellou A, Aldámiz-Echevarría L, editores. *Enfermedades congénitas del metabolismo: bases diagnósticas para el pediatra*. Madrid: Ergón; 2003. p. 7–25.
 6. Sanjurjo P, Baldellou A, Aldámiz-Echevarría L. Algoritmos neurológicos. En: Sanjurjo P, Baldellou A, Aldámiz-Echevarría L, editores. *Enfermedades congénitas del metabolismo: bases diagnósticas para el pediatra*. Madrid: Ergón; 2003. p. 39–54.
 7. Ruiz M, Santana C, Trujillo R, Sánchez-Valverde F, Dalmau J. Aproximación al tratamiento nutricional de los errores innatos del metabolismo (I). *Acta Pediatr Esp*. 2001;59:424–35.
 8. Baldellou A. Presente y futuro en el tratamiento de los errores congénitos del metabolismo. *Pediatr Integral*. 2002;6:721–31.