

Generalidades de los errores innatos del metabolismo

Curso Integral de Genética Médica en la Atención Primaria a la Salud - 25 de noviembre del 2020

Ponente: *Dr. Moreno-Salgado Herbey Rodrigo*

Redactó: *Rodríguez-Contreras Marla Lourdes*

Los errores innatos del metabolismo o enfermedades metabólicas hereditarias son un grupo de enfermedades de etiología genética en la que existe una deficiencia en la actividad o en la cantidad de una enzima, proteína o molécula transportadora, y que resulta en la acumulación o deficiencia de un metabolito específico. Esto se traduce en una deficiencia de una enzima que provoca acumulación de un sustrato o poca cantidad de un producto, lo cual va a ser responsable de los signos y síntomas. Estas enfermedades involucran a todos los órganos y sistemas, y los síntomas son generalmente inespecíficos.

Existen aproximadamente 1,050 enfermedades metabólicas hereditarias y por cada 800-2,500 recién nacidos vivos existe uno que padece una de estas enfermedades. El 85% de estas enfermedades tienen una presentación neurológica en la edad pediátrica, sin embargo, existen algunas que tienen inicio en la edad adulta.

Tamizaje

En la actualidad se tamizan alrededor de 67 enfermedades. Se debe de tener en cuenta que no todas las enfermedades metabólicas hereditarias se tamizan. Para determinar esto existen criterios específicos (criterios de Wilson y Jugner) que guían las políticas para el tamizaje de una enfermedad.

Existe una gran variabilidad en cuanto a la prevalencia de estas enfermedades entre países e inclusive entre estados. Actualmente, en Estados Unidos se realiza el

tamiz a 4-5 millones de niños al año y se detectan alrededor de 6,000 niños con alguna de las más de 60 enfermedades estudiadas, de las cuales las últimas en agregarse fueron las enfermedades lisosomales.

En México el tamizaje se realizó por primera vez en 1974 exclusivamente para fenilcetonuria y con el paso de los años se ha ido ampliando cada vez más. En la actualidad, la NOM-034 “para la prevención y control de enfermedades al nacimiento” dicta que es obligatorio que el tamiz incluya hipotiroidismo congénito, galactosemia, fenilcetonuria, hiperplasia suprarrenal congénita y deficiencia de biotinidasa, ya que son enfermedades que si se detectan de manera oportuna tienen un gran impacto en la salud del paciente.

El tamiz neonatal debe de realizarse preferentemente entre las primeras 48 a 72 horas de vida y nunca se debe de realizar antes de las primeras 24 horas.



Figura 1. Prueba del talón en recién nacido (tamiz neonatal) (Autor: Stevenfruitsmaak).

Se prefieren esas horas ya que es cuando el neonato comienza a utilizar su propio metabolismo y ya no depende del metabolismo materno. Los recién nacidos prematuros son un caso especial puesto que muchas veces requieren transfusiones, que en algunas ocasiones alteran el tamiz neonatal. Las guías americanas recomiendan realizar 4 tamices en estos bebés: al nacimiento, a las 48-72 horas, a los 7 días y al egreso o los 28 días de hospitalización, debido a que existen enfermedades metabólicas que no se alteran con la transfusión y que se detectarán de forma temprana. En caso de que se haya realizado transfusión se debe de repetir el tamiz neonatal 3 meses después, en especial para ciertas enfermedades como galactosemia y hemoglobinopatías.

El primer paso cuando se obtiene un tamiz anormal es realizar el tamiz nuevamente para descartar falsos positivos, ya que existe variabilidad en cuanto a la calidad de los diversos laboratorios. En caso de que la segunda prueba resulte positiva se debe contactar inmediatamente al especialista en enfermedades metabólicas para abordar el caso de manera adecuada. De igual forma se pueden consultar los algoritmos del Colegio Americano de Genética Médica para revisar el correcto abordaje de cada una de las enfermedades.

¿Cuándo sospechar un error innato del metabolismo?

Se sospecha en diversas situaciones, tales como: recién nacido en estado grave, vómitos recurrentes, acidosis metabólica con anión gap elevado, cetosis masiva, coagulopatías, estados de alteración de la conciencia, crisis convulsivas (principalmente las mioclónicas), dermatosis extensa, citopenias, historia familiar de hermanos fallecidos prematuramente, entre otras.



Figura 2. Prueba del talón realizada a un recién nacido en el Servicio de Salud de Castilla - La Mancha (Autor: Alejandro Navarro López).

Clasificación

Existen diversas clasificaciones que son muy complejas. Las formas más adecuadas de clasificar estas enfermedades son las formas clínicas, y la que resulta más útil es la clasificación que agrupa las enfermedades metabólicas hereditarias en 5 grupos:

- Presentación como intoxicación aguda
- Presentación como tolerancia disminuida al ayuno
- Enfermedades metabólicas de moléculas complejas
- Enfermedades mitocondriales
- Alteraciones en los neurotransmisores

Hay una gran cantidad de déficits que causan intoxicación, la cual se da por acumulación de moléculas pequeñas previo al defecto enzimático. Las intoxicaciones suelen ser de inicio temprano y con síntomas inespecíficos (letargia, vómitos, crisis convulsivas, etc.). Dentro de este grupo de enfermedades es importante tener en mente la enfermedad con orina de jarabe de maple o leucinosia, la cual es una enfermedad autosómica recesiva que es causada por una deficiencia en el complejo deshidrogenasa de alfa-cetoácidos de cadena ramificada (BCKD). La presentación clínica más común es la clásica (75%) que tiene comienzo en la etapa neonatal, es

de inicio súbito sin desencadenante aparente, suelen presentar letargia e irritabilidad (crisis convulsivas), vómito, hipotonía axial y espasticidad apendicular, y orina de olor característico. Existen otras variantes de esta enfermedad, pero son poco frecuentes.

También se encuentran las enfermedades metabólicas en las que se presenta tolerancia disminuida al ayuno. Dicho ayuno es no prolongado, el cual en condiciones normales debería ser tolerado; sin embargo, en estos casos los pacientes inician con síntomas de hipoglucemia y para su estudio es de suma importancia la toma de una muestra crítica para identificar dónde se encuentra el error en el metabolismo.

Las enfermedades de moléculas complejas son de fenotipo muy variable y usualmente no se tamizan. La presentación clínica generalmente es en la infancia y suelen tener deterioro lentamente progresivo e incluso algunos niños pueden presentar defectos congénitos. Existen muchas enfermedades de este tipo como la enfermedad de Gaucher, enfermedad de Fabry, displasia de Greenberg, por mencionar algunas.

En cuanto a las enfermedades mitocondriales, estas son bastante complejas y por lo regular se manifiestan por trastornos en órganos y sistemas que requieren un alto nivel energético, como el sistema nervioso central, la retina, los músculos extraoculares, sistema músculoesquelético y el corazón. Estos pacientes usualmente se presentan con ceguera nocturna, debilidad, crisis convulsivas, oftalmoplejías, cardiomiopatías hipertróficas, entre otras.

Los trastornos de neurotransmisores son muy poco frecuentes. Pueden presentarse en la etapa neonatal, generalmente se manifiestan con crisis epilépticas de causa desconocida, o pueden tener un inicio tardío con distonía y alteraciones psiquiátricas.

Los errores innatos del metabolismo cuentan con una amplia variabilidad de presentaciones clínicas y es de suma importancia tener en mente estos padecimientos que, aunque se presentan con poca frecuencia, si se detectan a tiempo tienen gran impacto en la salud de los pacientes. El tamiz neonatal es una gran herramienta para la detección de estas enfermedades de manera que es de vital importancia llevarlo a cabo invariablemente en todos los recién nacidos con el fin de realizar diagnósticos oportunos.

