

# Síndromes metabólicos hereditarios

Enni Carolina Vera Díaz, Marialejandra Solano Vergara

Residentes de Postgrado. Servicio de Dermatología. Hospital Universitario de Caracas. ennicarolina@hotmail.com

## Resumen:

Los errores innatos del metabolismo (EIM) son enfermedades genéticas basadas en una alteración de una proteína o de una enzima que hace que un proceso metabólico quede bloqueado. Son un grupo muy amplio de enfermedades (se conocen más de 500). Actualmente gracias al test de cribado neonatal se está viendo que la prevalencia probablemente sea mayor. La continua descripción de nuevas enfermedades hace que consideradas en conjunto sean frecuentes, estimándose su incidencia global en 1/800 a 1/2000 nacidos vivos y el 50% de ellos desarrollan la enfermedad en el período neonatal. Se revisan las bases fisiopatológicas para su clasificación general y de las más frecuentes (Fenilcetonuria, Tirosinosis, Enfermedad de Fabry, Síndrome de Hurler) al igual que las bases diagnósticas y enfoques terapéuticos más conocidos. No se debe desechar el diagnóstico en función de una falta de padecimiento familiar puesto que la mayor parte de estas enfermedades son autosómico-recesivas. El diagnóstico preciso es indispensable para un adecuado asesoramiento genético a la familia.

**Palabras clave:** errores innatos del metabolismo-enfermedades genéticas

## Abstrac:

Innate metabolism errors (IME) are genetic diseases based on a protein or an enzyme alteration that results in a metabolic process being blocked. They are a very large group of diseases (over 500 are known). At present, due to neonatal screening tests it is being shown that prevalence is probably higher. The continuous description of new diseases results in their being considered in general as frequent, and their global incidence has been estimated between 1/800 and 1/2000 live newborns, and 50% of them develop the disease during the neonatal period. The physiopathological bases for their general classification are revised, as well as the most frequent ones (Phenylacetoneuria, Tyrosinosis, Fabry's disease, Hurler's syndrome), and also the most widely known diagnostic aspects and therapeutic approaches. A diagnosis due to the absence of a family history should not be discarded, since most of these diseases are autosomic-recessive. A precise diagnosis is mandatory for the adequate genetic advice to the family.

**Key words:** *innate metabolism errors – genetic diseases*

## Introducción

El término error innato del metabolismo (EIM), fue introducido por Garrod en 1908, al definirlo como "trastornos bioquímicos, determinados genéticamente, en la estructura y/o función de las moléculas proteicas

y describió la alteración enzimática propia de la alcaptonuria. Su hipótesis se basaba en la herencia recesiva y sus investigaciones concluyeron que existía una relación entre la consanguinidad y la expresión del fenotipo<sup>(1)</sup>. Garrod explicó que la enfermedad era

congénita y que no se debía a influencias ejercidas por el medio ambiente. En 1909 en su libro "Errores innatos del metabolismo" describe también el albinismo y la cistinuria<sup>(1)</sup>.

Los errores innatos del metabolismo (EIM) son enfermedades genéticas basadas en una alteración de una proteína o de una enzima que hace que un proceso metabólico quede bloqueado<sup>(2)</sup>. Son un grupo muy amplio de enfermedades (se conocen más de 500). Actualmente gracias al test de cribado neonatal se está viendo que la prevalencia probablemente sea mayor. Son patologías con un tratamiento eficaz en muchos casos, lo que va a determinar el pronóstico y la calidad de vida de estos pacientes<sup>(3)</sup>.

Las enfermedades metabólicas son raras, su prevalencia varía según la población de estudio. Aunque su incidencia individual es baja, como grupo constituyen una causa importante de morbi-mortalidad en la edad pediátrica. La continua descripción de nuevas enfermedades hace que consideradas en conjunto sean frecuentes, estimándose su incidencia global en 1/800 a 1/2000 nacidos vivos y el 50% de ellos desarrollan la enfermedad en el período neonatal. Estas estimaciones corresponden a los errores más diagnosticados, tales como las aminoacidopatías, acidurias orgánicas, alteraciones en la oxidación de ácidos grasos y desórdenes peroxisomales entre otros<sup>(4)</sup>.

Las Enfermedades Congénitas del Metabolismo (ECM) son consecuencia de alteraciones bioquímicas de origen genético en la estructura o función de una proteína. La diversidad de estas enfermedades proviene, no sólo del grado de afectación del gen, sino también del tipo y función de la proteína cuya síntesis queda alterada. De esta forma, en función de que ésta actúe como un enzima, como una hormona, como un receptor-transportador de membrana celular o formando parte de una organela celular (lisosoma, peroxisoma, por ejemplo) surgen diferentes grupos de muy variadas enfermedades, lo cual origina la característica más destacada de los errores innatos del metabolismo (EIM) que es su gran heterogeneidad clínica.<sup>(5)</sup>

### **Bases fisiopatológicas para la clasificación de los errores innatos del metabolismo**

Las enfermedades congénitas del metabolismo se producen por un defecto genético que afecta a la función de una proteína, lo que conlleva a la alteración de la vía metabólica regulada por dicha proteína.<sup>(3)</sup>

Cuando la alteración genética determina el defecto

de un enzima situado en la membrana celular, la fisiopatología se centra en la alteración de los mecanismos de membrana, originando una pérdida renal, intestinal o combinada de determinadas sustancias. Cuando da lugar a un defecto de síntesis de un enzima situado en una organela celular (lisosoma, peroxisoma), la consecuencia fundamental será el acumulo intracelular de determinadas sustancias, que pueden o no ser detectadas con análisis efectuados en líquidos orgánicos (plasma, orina). Si el defecto enzimático está situado en la vía de activación de una vitamina (coenzima) se originarán problemas metabólicos que en ocasiones pueden solucionarse con el aporte de megadosis de la vitamina correspondiente, pero dado que su activación está comprometida, se requieren dosis "farmacológicas" de la forma inactiva para que posean un efecto similar. Finalmente, cuando la alteración corresponde a la proteína de un receptor-transportador de membrana, se producirán unas manifestaciones clínicas que dependerán en cada caso del transporte que se halla alterado y del órgano o célula en el que esa proteína esté alterada.<sup>(5)</sup> Como consecuencia, se van a producir tres posibles efectos:

- un acúmulo del sustrato,
- un déficit del producto,
- o una activación de rutas metabólicas alternativas con producción de metabolitos tóxicos.<sup>(3)(5)</sup>

En base a estos acontecimientos fisiopatológicos, se pueden clasificar estas enfermedades en tres grupos:

*El primer grupo comprende a los EIM por defecto en la síntesis o el catabolismo de moléculas complejas y forman parte de él las enfermedades lisosomales, peroxisomales y las enfermedades de transporte y procesamiento intracelular. Se caracterizan por presentar una clínica progresiva y permanente, que no depende de la dieta ni de la existencia de procesos intercurrentes. Son las enfermedades "por depósito" y afectan principalmente a hígado, bazo, riñón, SNC, músculo esquelético y miocárdico.<sup>(3)</sup>*

*Las enfermedades del segundo grupo se producen por acúmulo de sustancias tóxicas, caracterizándose por presentar una sintomatología de tipo intoxicación aguda (vómitos, fallo hepático, convulsiones, coma) y progresiva (retraso psicomotor progresivo, miocardiopatía). Se produce una afectación principalmente hepática, muscular y neurológica (la más importante) de debut en el neonato, lactante o escolar tras un periodo libre de síntomas. Pertenecen a este grupo las aminoacidopatías, las acidurias orgánicas, los trastornos del ciclo de la urea y la intolerancia a azúcares.<sup>(3)</sup>*

En el tercer grupo se incluyen las *metabolopatías por déficit energético*, como las glucogenosis, defectos de la gluconeogénesis, acidemias lácticas congénitas, trastornos de la oxidación de los ácidos grasos y las enfermedades de la cadena respiratoria mitocondrial. Suelen presentar una afectación multiorgánica en forma de crisis con hipotonía, miopatía, fallo cardíaco y hepático generalmente en relación con factores desencadenantes como infecciones, ayuno, intervenciones quirúrgicas u otras situaciones estresantes.<sup>(3)</sup>

### Clasificación fisiopatológica

#### Grupo 1: Enfermedades por defecto en la síntesis o catabolismo de moléculas complejas

- Enfermedades lisosomales y peroxisomales:
  - Mucopolisacaridosis
  - Esfingolipidosis: Gaucher, Niemann-Pick, Gangliosidosis (Tay Sachs)
- Enfermedades por alteraciones del transporte y procesamiento intracelular:
  - Déficit de alfa-1-antitripsina
  - Síndrome de Fanconi
  - Fibrosis quística del páncreas
  - Hemocromatosis

#### Grupo 2: Enfermedades por acúmulo de sustancias tóxicas

- Aminoacidopatías:
  - Fenilcetonuria
  - Tirosinemia
  - Enfermedad de la orina de jarabe de arce
  - Homocistinuria
  - Acidurias orgánicas
  - Trastornos del ciclo de la urea
  - Intolerancia a azúcares:
    - Galactosemia
    - Fructosemia

#### Grupo 3: Enfermedades por déficit energético

##### Glucogenosis

- Acidemias lácticas congénitas
- Trastornos de la beta-oxidación
- Enfermedades de la cadena respiratoria mitocondrial<sup>(3)</sup>

##### Clínica

La sospecha de una enfermedad metabólica debe realizarse ante unos síntomas y signos, muchas veces inespecíficos, que aparecen de manera progresiva o repetitiva y tras haberse descartado otras causas más frecuentes (infecciones, tumores, traumatismos, etc.). La historia familiar debe reflejar la existencia o no de consanguinidad así como de casos con síntomas

similares. Búsqueda de síntomas/signos acompañantes. En ocasiones la asociación de dos o más síntomas y signos puede sugerir un EIM.<sup>(3)</sup>

Así por ejemplo:

- Hábito Marfanoide y ectopia lentis: homocistinuria. Facies tosca y opacidades corneales: mucopolisacaridosis.
- Alta ingesta proteica (por ejemplo en fiestas) que precede a precoma e hipertransaminasemia: alteraciones del ciclo de la urea.
- Decaimiento progresivo y aversión a las proteínas: Aminoaciduria.
- Decaimiento tras periodos de ayuno: alteraciones de la beta-oxidación de ácidos grasos

#### Alteraciones de piel y anexos

- Fotosensibilidad: porfirias, aciduria mevalónica
- Hiperlaxitud: homocistinuria
- Alopecia: acidurias orgánicas, Menkes, porfirias, alteraciones del metabolismo del colecálciferol
- Hiperqueratosis: tirosinemia tipo II<sup>(3)</sup>

No obstante, las formas de presentación más comunes de los EIM en esta edad se orientan hacia el área neurológica, hepática, cardíaca y multisistémica (2), a saber:

- *Sintomatología neurológica o neuromuscular*: es la manifestación más frecuente en el neonato. Presenta trastornos de la succión y deglución, vómitos, hipotonía, alteraciones respiratorias, letargia, convulsiones, coma, tendencia a opistótonos y malformaciones del SNC.<sup>(2)</sup>
- *Sintomatología hepática*: el fallo hepático fulminante en el RN es debido generalmente a un error congénito del metabolismo intermediario.<sup>(2)</sup>
- *Síntomas cardíacos*: fundamentalmente los trastornos del ritmo o una cardiomiopatía progresiva.
- Otras manifestaciones: el fallo multisistémico progresivo, síndromes dismórficos, alteraciones hematológicas, renales, cutáneas, etc., pueden ser igualmente expresión de un EIM neonatal.<sup>(2)</sup>
- Ante la sospecha clínica de un EIM hay que iniciar un estudio de pruebas complementarias que permitan confirmar la sospecha y orienten el diagnóstico de los pacientes.<sup>(2)</sup>

A continuación abordamos los EIM más frecuentes reportados:

#### FENILCETONURIA

Enfermedad hereditaria autosómica recesiva, origina un déficit de una enzima hepática, concretamente de la Fenilalanina hidroxilasa, 12q24, que va a provocar la

acumulación de fenilalanina en el organismo y el déficit de tiroxina, ya que la enzima deficitaria es la responsable de la transformación del aminoácido fenilalanina en tiroxina. Con una frecuencia de un caso por cada veinte mil nacimientos. La Fenilalanina es un aminoácido cuya acumulación es altamente nociva para el cerebro. Por su parte la tiroxina es esencial para la formación de melanina de forma que su déficit va a provocar una reducción pigmentaria en determinadas zonas del cerebro y otras áreas corporales. <sup>(6)(7)(8)</sup>

Se caracteriza por no presentar un aspecto físico característico, no hay defectos estructurales tan sólo destacar que presentan el pelo rubio, ojos azules sin alteraciones oculares y la piel muy clara, aunque pueden broncearse algo. Olor corporal especial. <sup>(5)(6)</sup> (Foto 1)

Foto 1. Fenilcetonuria



Cortesía de la Dra Clement C. Hospital Militar Carlos Arvelo

Las manifestaciones clásicas de la fenilcetonuria en forma de retraso mental profundo, alteraciones de la conducta, microcefalia, hipsarritmia, trastornos del tono y la coordinación motora, irritabilidad, alteraciones cutáneas con hipopigmentación y tendencia a eczemas son las más notorias <sup>(5)(6)</sup>

El diagnóstico generalmente se realiza en el momento del nacimiento del niño ya que nace afectado. A través de la prueba del talón se registrará el déficit enzimático. La determinación de los metabolitos de este aminoácido en orina (fenilacético y fenilpirúvico) es la otra prueba confirmatoria <sup>(5)(6)</sup>

El tratamiento es el aporte de la enzima deficitaria más educación especial si el diagnóstico es tardío. <sup>(7)(8)</sup>

## TIROSINOSIS

Constituye un grupo de trastornos de carácter hereditario con alteración del metabolismo de la tirosina que ocasiona niveles elevados de ésta y sus metabolitos, lo cual inhibe varias funciones de transporte y actividad enzimática. Con una incidencia en la población general de 1 por cada 100.000 recién nacidos vivos. No existen diferencias de género y es más frecuente en raza blanca (Canadá y norte de Europa). <sup>(9)</sup> Existen varios tipos de tirosinosis de acuerdo con la enzima deficitaria, a saber:

*La tirosinosis tipo I o tirosinemia hereditaria* (hepatorrenal), causada por mutación del gen que codifica la enzima fumaril acetoacetatohidrolasa (15q23-q25). Con una incidencia de 1/100.000 RN vivos. Comprende distintas manifestaciones clínico-patológicas que involucran hígado, riñón y nervios periféricos. Los hallazgos clínicos varían desde hepatopatía severa en etapa del lactante hasta cirrosis hepática en el niño de mayor edad, dependiendo del grado de actividad funcional de la enzima deficitaria. Este tipo de tirosinosis es la que está más frecuentemente asociada al desarrollo de carcinoma hepatocelular como consecuencia de acumulación de metabolitos tóxicos, graves alteraciones con mutación genética e influencias en el ciclo celular. El diagnóstico se basa en el hallazgo de hipertirosinemia (puede existir también hiperfenilalaninemia) y aumento de succinilacetona y sus metabolitos (OH-fenilacético y OH-fenil-láctico) en plasma y orina. <sup>(8)(9)(10)</sup>

*Tirosinosis tipo II, o tirosinosis con compromiso oculocutáneo o síndrome de Richner- Hanhart:* se produce por deficiencia de tirosina aminotransferasa, enzima que limita la tasa de catabolismo de la tirosina (mutación del gen localizado en 16q22-q24). Esta afección está caracterizada por déficit mental, hiperqueratosis punteada palmoplantar y úlceras corneales herpetiformes. El déficit mental no se observa en la totalidad de los pacientes y por lo general es leve a moderado <sup>(9)</sup>. Las manifestaciones clínicas de la tirosinosis tipo II incluyen desde erosiones herpetiformes corneales leves y úlceras dendríticas, hasta placas corneales y conjuntivales. La neovascularización puede ser marcada y a largo plazo se pueden observar cicatrices corneales, nistagmo y glaucoma. Inicialmente aparece con epífora, fotofobia, dolor y enrojecimiento ocular por depósito de tirosina, y posteriormente aparecen las lesiones cutáneas. Estas se pueden iniciar como pápulas no pruriginosas, dolorosas o erosiones descamativas que luego se vuelven hiperqueratósicas, usualmente confinadas a palmas y plantas, en la punta de los dedos y en las eminencias tenar e hipotenar. <sup>(9)</sup>

La *tirosinosis tipo III* es causada por déficit de 4 hidroxifenilpiruvato dioxigenasa. Se han descrito pocos casos en la literatura. Determina diversos grados de afección neurológica, especialmente el desarrollo de conducta autodestructiva. No presenta lesiones renales ni hepáticas.<sup>(9)</sup>

Los exámenes paraclínicos en tirosinosis pueden revelar: disminución de la albúmina sérica, prolongación de los tiempos de coagulación, y leve aumento de las transaminasas. La ecografía abdominal y biopsia hepática se realizan en sospecha de cirrosis o carcinoma. La electromiografía es muy importante para la evaluación y evolución del compromiso neurológico. Utilizando la Espectrometría de Masa en Tándem (ETM), se logra realizar tamizaje de manera más completa y eficiente.<sup>(9)</sup> Se confirma por la evidencia de ácido delta aminolevulínico (en cromatografía de aminoácidos o por técnicas de medición específicas), por la cromatografía de gases en orina mostrando la presencia típica de succinil-acetona, succinilacetato, ácido parahidroxi-fenil-láctico, ácido parahidroxi-fenil-acético y ácido parahidroxi-fenil-pirúvico; el aumento de tirosina y metionina en sangre, determinación de alfa-fetoproteína, y por la determinación de la actividad enzimática en fibroblastos y en muestras de biopsia hepática (diagnóstico definitivo).<sup>(9)(10)</sup>

Se puede realizar diagnóstico prenatal midiendo la elevación de la succinilacetona en el líquido amniótico, mediante análisis de la fumarilacetato hidrolasa en células amnióticas o en vellosidades coriónicas.<sup>(9)(10)</sup>

El tratamiento dietético puede prevenir ó mejorar la afectación renal y el crecimiento, aunque no evita la progresión de la afectación hepática ni la evolución a carcinoma hepatocelular.<sup>(8)</sup>

- Dieta baja en Phe (fenilalanina) y tirosina restringiendo el aporte de proteínas naturales de la dieta a 0.5-1 g/kg/día. En la tirosinemia tipo 2 se toleran cantidades mayores.<sup>(9)(10)</sup>
- Suplementos dietéticos exentos de Phe y tirosina para asegurar el aporte proteico necesario para el crecimiento.<sup>(8)</sup>
- Productos manufacturados bajos en proteínas que aseguren el aporte energético.

Otros tratamientos coadyuvantes: como la nitro-trifluorometilbenzoil- ciclohexanediona (NTBC) que frena la degradación de la tirosina evitando la formación de metabolitos hepato y nefrotóxicos han mejorado mucho el pronóstico de la enfermedad.<sup>(8)</sup>

El trasplante hepático queda reservado para pacientes críticamente enfermos que no responden a

NTBC o con carcinoma hepatocelular.<sup>(8)(9)(10)</sup>

### ENFERMEDAD DE FABRY

Es una enfermedad genética poco frecuente, herencia recesiva ligada al cromosoma X, en la cual existe una alteración del metabolismo glucoesfingolípido, por un déficit de la hidrolasa lisosomal,  $\alpha$ -galactosidasa A (ceramida trihexosidasa). Existe acúmulo de ceramida trihexosa en varios tejidos del organismo, principalmente en elementos vasculares y de soporte, lo que lleva al compromiso multiorgánico.<sup>(11)</sup>

Se presenta habitualmente en la adolescencia tardía con fiebre recidivante asociada a acroparestesias y edema intermitente. Se observa opacidad corneal en espiral característica. Las causas de muerte son: falla renal, enfermedad cerebrovascular y enfermedad cardíaca (compromiso coronario) y ocurren generalmente en la cuarta o quinta década de la vida.<sup>(11)</sup>

Las manifestaciones dermatológicas más frecuentes son: angioqueratomas, hipohidrosis, telangiectasias y linfedema. Los angioqueratomas son el sello de la enfermedad de Fabry. En el angioqueratoma corporal difuso se observan pápulas hiperqueratósicas rojo-azuladas localizadas principalmente en abdomen bajo, zona glútea y área genital, en forma simétrica. Normalmente la cara y el cuello cabelludo son respetados. Las lesiones cutáneas ocasionalmente están ausentes.

Histopatológicamente se observan vasos de pequeño y gran calibre en la dermis papilar. La epidermis cercana se encuentra a menudo adelgazada, con hiperqueratosis superficial variable. Suelen existir porciones acantóticas y elongadas de las crestas interpapilares en la periferia de las lesiones. Los vasos son angiectásicos y no hay neoformación. En ocasiones se pueden ver trombos de fibrina en la luz de los vasos. Puede haber una vacuolización focal de la media de los vasos en la dermis profunda, tanto en la piel sana como en la afectada. Si se analizan cortes por congelación, se puede observar un material birrefringente en la vecindad de estas vacuolas. Este material se tiñe tanto con Sudán negro como con PAS. Con ME, pueden observarse inclusiones intracitoplasmáticas diagnósticas con estructura lamelar en las células endoteliales, pericitos, fibroblastos, células mioepiteliales de las glándulas sudoríparas y macrófagos.<sup>(11)</sup>

### SÍNDROME DE HURLER O GARGOLISMO

Es una enfermedad hereditaria, de tipo autosómica recesiva, alcanza una incidencia de 1 en 100.000 niños a nivel mundial, el defecto metabólico está en

la incapacidad de formar la enzima alfa-L-ioduronidasa produciéndose una acumulación de mucopolisacáridos en los diferentes órganos y excreción de dermatán sulfato y heparán sulfato en orina. <sup>(12)</sup>

Clínicamente se manifiesta con: baja estatura, retardo mental, córneas opacas, hernia umbilical, sordera, dificultad respiratoria, soplos cardiacos, alteraciones en columna, mano en garra, rigidez de las articulaciones, hepatomegalia, esplenomegalia y anomalías dentarias <sup>(12)</sup>

Manifestaciones dermatológicas usuales: piel gruesa, inelástica, hiperpigmentada, rasgos faciales toscos (puente nasal bajo), cejas oscuras prominentes, fosas nasales ensanchadas, labios gruesos, lengua grande e hipertrichosis. <sup>(12)</sup>

El laboratorio que se realiza es la determinación de dermatan- sulfato y heparan-sulfato en orina, ausencia de alfa L-ioduronidasa en cultivo de fi broblastos, cultivo de células del líquido amniótico, radiografía de esqueleto, ECG. <sup>(12)</sup>

**DIAGNOSTICO DE LOS EIM**

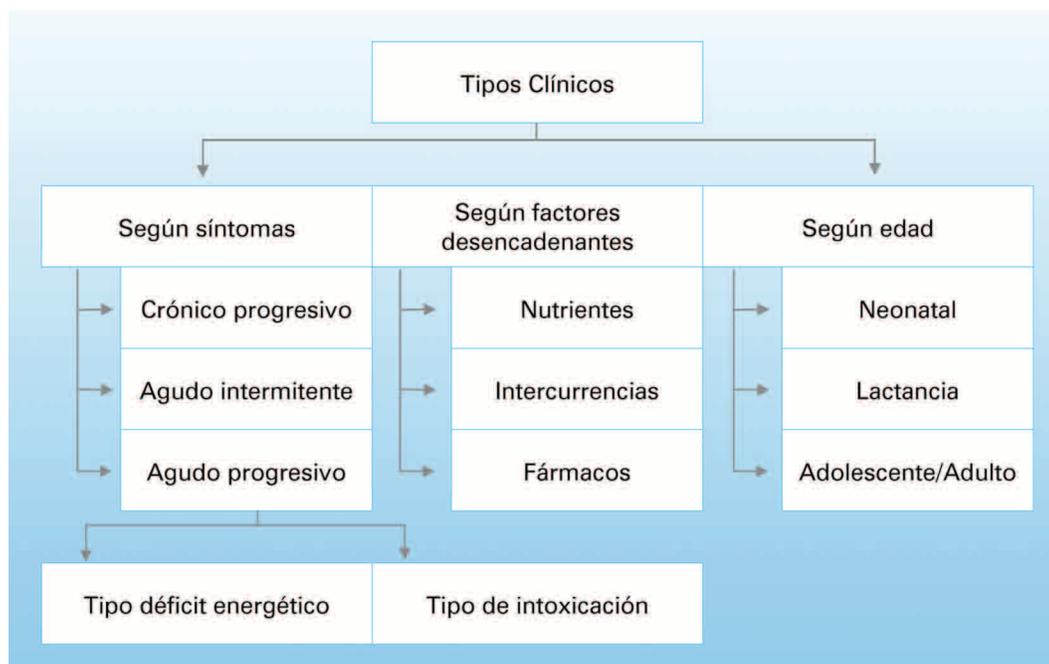
- Sospecha clínica (Tabla I) <sup>(13)</sup>
- Anamnesis de embarazos y parto normales

- Periodo neonatal, más o menos corto, libre de síntomas
- Deterioro clínico más o menos rápido sin causa aparente y que no responde totalmente a la terapia sintomática
- Evolución clínica "típica"
  - Disminución de la succión y de la toma de alimentos
  - Hipotonía
  - Síntomas de dificultad respiratoria
  - Apneas
  - Bradicardia
  - Episodios de hipo
  - Hipotermia
  - Movimientos anormales de las extremidades
  - Episodios de hipertonía y/u opistótonos
  - Coma <sup>(2)</sup>

**Hallazgos clínicos**

- Fotosensibilidad, pensar en porfirias, aciduria mevalónica
- Hiperlaxitud, pensar en homocistinuria
- Alopecia, recordar acidurias orgánicas, Menkes, porfirias
- Alteraciones del metabolismo del colecalciferol
- Hiperqueratosis palmar, pensar en tirosinemia tipo II <sup>(3)</sup>

Tabla I. Tipos Clínicos



Tomado de Sanjurjo P, Baldellou A, Aldamiz K et al. Anales Sis San Navarra 2008;31:5

Diferentes autores reportan variabilidad de olores que presenta la orina en diversas enfermedades genéticas<sup>(2)(3)</sup>:

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

Entre los análisis basales que se deben realizar ante la sospecha de enfermedad metabólica sugerida por los datos obtenidos en los apartados anteriores debe realizarse estudio analítico basal: Hemograma, glicemia, transaminasas, ácido úrico, pH, gases, iones, anion GAP, hemostasia y sedimento de orina. Estos pueden orientar en muchas ocasiones el diagnóstico de sospecha que se tiene a partir de los síntomas.<sup>(3)</sup>

La persistencia de una determinada alteración analítica (hipoglicemia relativa, hipertransaminasemia, aumento del anion GAP, acidosis mantenida, cetosis, etc.) en la que se han descartado otras causas, debe ser orientadora de EIM, por lo que se debe iniciar estudio metabólico basal. Dicho estudio basal incluye: amonio, aminoácidos en sangre y orina, carnitina, ácido láctico y pirúvico, acetoacetato e hidroxibutirato. Para el correcto manejo de los EIM, es fundamental su sospecha. Los pacientes con sintomatología sugestiva de carácter progresivo y persistente, afectación multiorgánica y no atribuible a otras causas, deben ser remitidos a un centro especializado para su estudio más amplio y tratamiento<sup>(3)</sup>. El diagnóstico diferencial con enfermedades carenciales nutricionales es de gran importancia en nuestro medio y se resume en la Tabla II.<sup>(14)</sup>

### Tratamiento de los errores innatos del metabolismo

En muchas ocasiones, el tratamiento inicial requiere únicamente medidas dietéticas o farmacológicas de carácter general y existe además, una relación directa entre su inicio precoz y un mejor pronóstico para los pacientes. Es necesario establecer las medidas terapéuticas generales que permitan la supervivencia de los pacientes sospechosos de padecer un error congénito del metabolismo; organizar el tratamiento sindrómico más adecuado en función de la clínica y hallazgos de laboratorios del paciente, que incluyan unas medidas de soporte en caso de intoxicación, tratamiento sindrómico, así como un tratamiento específico al determinar la etiología del mismo, y la identificación de casos de riesgos para su prevención a través de estudios génicos y tratamiento precoz.<sup>(15)(16)</sup>

### Conclusiones

Los EIM son enfermedades infrecuentes tomadas aisladamente, pero su enorme diversidad hace que no lo sean en su conjunto. No se debe desechar el diagnóstico en función de una falta de padecimiento familiar, puesto que la mayor parte de estas enfermedades son autosómico-recesivas.

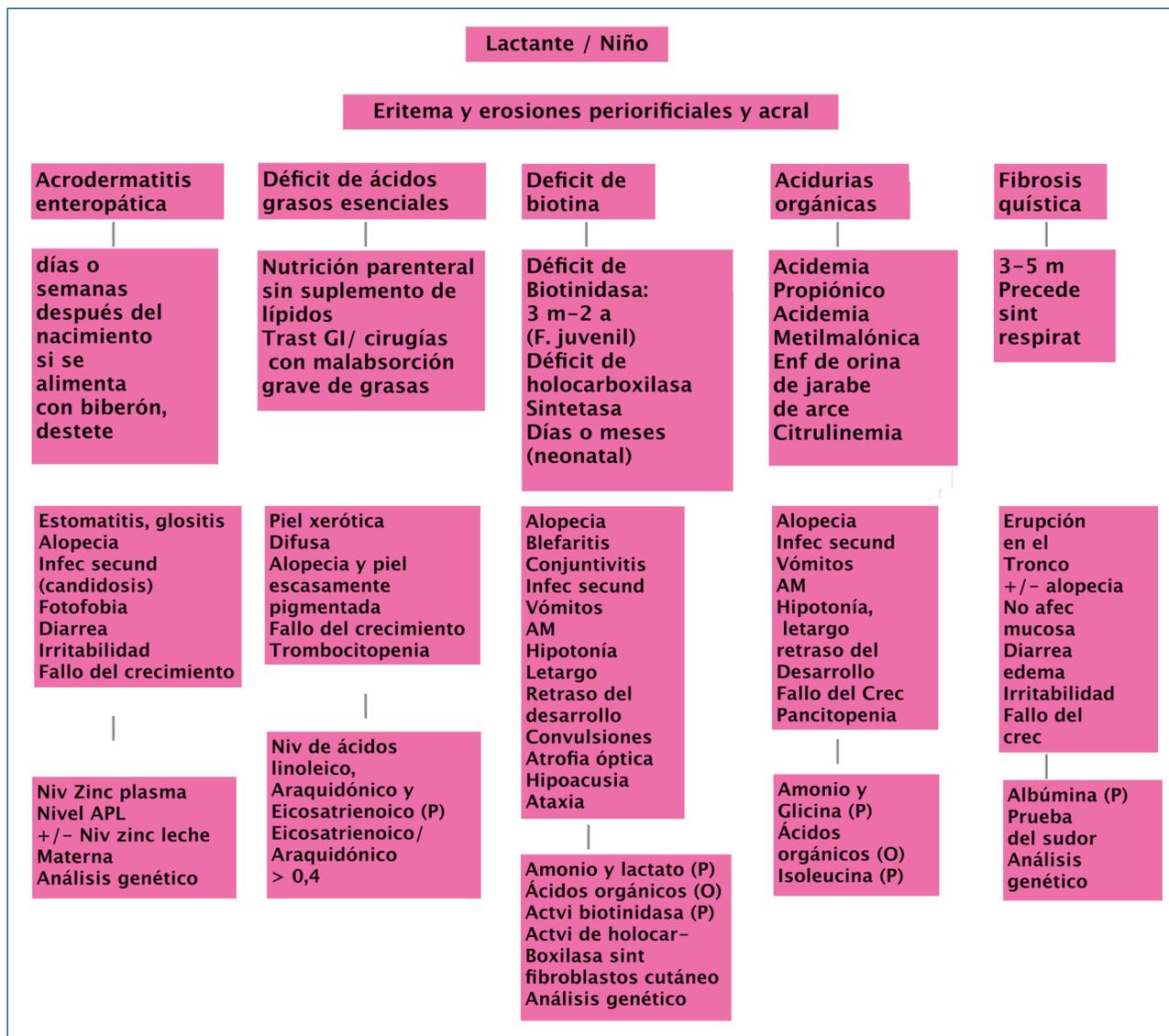
EIM por su gran diversidad y baja frecuencia individual, determinan una problemática diagnóstico-terapéutica que podría resumirse:

- Son muy pocos los pediatras interesados en esta patología.
- Se requiere una dedicación permanente y duradera para adquirir cierta experiencia en esta temática.<sup>(15)</sup>  
<sup>(16)</sup>

El estado debe coordinar un sistema de prevención, diagnóstico y tratamiento de niños identificados con desórdenes del metabolismo, pues requieren especial cuidado. Anticipar al desorden metabólico con tamizaje presintomático, diagnóstico y manejo temprano para evitar y/o disminuir eventuales secuelas, es la mejor forma de manejo.

En todos los casos, por tratarse de enfermedades hereditarias, el diagnóstico preciso es indispensable para un adecuado asesoramiento genético a la familia. Para los padres del enfermo hay hasta un 25% de riesgo de recurrencia. Para aquellos EIM con tratamiento específico, el diagnóstico preciso es fundamental para poder ofrecer a la pareja el diagnóstico prenatal en los embarazos subsecuentes.<sup>(17)</sup>

TABLA II  
Diagnóstico diferencial con dermatitis nutricional



Tomado de Bayliss SJ. En: Bologna JL, Jorizzo J, Rapini RP, et al. Dermatología. Elsevier Editorial. 2004;887-914.

### Referencias Bibliográficas

1. Cederbaum S. New frontiers in hereditary metabolic disease: An historical perspective. *Molecular genetics and Metabolism* 2006; 87:184-189.
2. Couce M, Fernández J y Fraga J. Manifestaciones en el periodo neonatal de los errores innatos del metabolismo. *Protocolos diagnósticos y terapéuticos en pediatría*. 2003.197-208
3. Martín M, Legarda M, Dalmau J. Errores innatos del metabolismo: aproximación diagnóstica en Atención Primaria *Bol Pediatr* 2007; 47: 111-115
4. Raghuvveer T., Garg U., Graf W. Inborn errors of metabolism in Infancy and early childhood: An update. *American Academy of Family Physicians*. 2006; 73:1981-1990.
5. Sanjurjo P, Baldellou A, Aldámiz K, et al.. Los errores congénitos del metabolismo como enfermedades raras con un planteamiento global específico. *An Sist Sanit Navar* 2008;31 (Supl.2):55-73
6. Pacharromán García Carlos. Tema 43: Alteraciones de la pigmentación. Universidad de las Palmas de Gran Canaria. Disponible: [http://www.ulpgc.es/descargadirecta.php?codigo\\_archivo=4149](http://www.ulpgc.es/descargadirecta.php?codigo_archivo=4149)
7. Universidad del Valle de México. Sinopsis Conceptual. Disponible: <http://www.olaestudiantil.com.mx/tareasyapuntes/biologia/biopatologia.doc>
8. Ramos E, Pascual J. Tratamiento dietético de las enfermedades metabólicas. *Inf Ter Sist Nac Salud* 2005; 29: 81-95
9. Cabeza L, Barbosa M, Alvear C. Tirosinosis. Reporte de un caso. *Rev Colomb Pediat*. On line: <http://www.encolombia.com/medicina/pediatrica/pediatrica39404-tirosinosis.htm>
10. Rodríguez L,M. Tirosinemia. Disponible en:<http://cyberpediatria.com/marl2.htm>
11. Sáenz M, Rubio R L, González S. Correlación Clínico-Patológica de Enfermedades Cutáneas de Depósito Lisosomal (I Parte). *Rev Chilena Dermatol*. 2008; 24(1):42-48
12. Blacutt S, Gutiérrez M. Síndrome de Hurler o Gargolismo. *Rev Boli Dermatol* 2008. 5(1):39-40.
13. Sanjurjo P. Aproximación clínica a los errores innatos del metabolismo (EIM). ¿Qué manifestaciones clínicas deben hacer sospechar un EIM? *Pediatr Integral* 2002;6(8):671-682
14. Bayliss SJ. Otras genodermatosis. En: Bologna JL, Jorizzo J, Rapini RP., et al. *Dermatología*. Primera ed. Vol.I. Elsevier Editorial. 2004; 887-914.
15. Zurita R y col. Trabajo especial de grado: Errores innatos del metabolismo en una población pediátrica que acude a la Unidad de Estudios de Errores Innatos del Metabolismo, UCV. 2009; 1-68.
16. Baldellou A. Presente y futuro en el tratamiento de los errores congénitos del metabolismo. *Pediatr Integral* 2002;6(8):721-731
17. Infogen. A.C. Enfermedades metabólicas en el bebé II. Disponible: <http://www.infogen.org.mx/Infogen1/servlet/CtrlImpArt?clvarticulo=9198> Publicada 2008

### Colega Dermatólogo:

La Revista Dermatología Venezolana representa el medio donde podemos compartir nuestras experiencias profesionales con el resto de la comunidad científica.

Por ello, te invitamos a participar a participar enviándonos tus trabajos, libres o de revisión, comunicaciones breves o cualquier material que consideres útil para la comunidad dermatológica... **¡Contamos con tu apoyo!**

Más información en la página 2, también puedes entrar en

**[www.svdcd.org.ve](http://www.svdcd.org.ve)**

o envíanos tus trabajos o comentarios a la dirección de correo electrónico **[editor.revista@gmail.com](mailto:editor.revista@gmail.com)**