

# Error innato del metabolismo: presentación de un caso.

*Drs. Said Smaili, Lourdes Limardo, Alberto Ramos, Lourdes Carvajal.*

*Departamento de Pediatría. Maternidad "Concepción Palacios". Caracas.*

*RESUMEN: Presentamos los hallazgos clínicos patológicos de un caso de error innato del metabolismo: tipo intoxicación celular, su diagnóstico y tratamiento.*

*Palabras clave: Error innato del metabolismo. Aciduria. Intoxicación celular. Déficit de energía.*

*SUMMARY: We present a revision of existent information in the literature, as well as the pathological clinical features of a case of "inborn error of metabolism: Cellular intoxication", diagnosis and treatment.*

*Key words: Inborn error of metabolism. Cellular intoxication. Energy deficiency.*

## INTRODUCCIÓN

Los infantes que presentan en forma aguda un error innato del metabolismo (EIM) frecuentemente permanecen sin diagnóstico hasta muy tardíamente en el curso de la enfermedad. Lo tardío en su reconocimiento y en el tratamiento, puede traer consecuencias trágicas; a nuestro pesar la presentación aguda de los EIM tienen hallazgos comunes con otros desórdenes como la sepsis (1).

En este artículo, reportamos el caso de un recién nacido (RN), quien presentó toda una variedad de entidades clínicas, algunas sólo sospechadas, que fueron tratadas separadamente, hasta que pensamos en el EIM como causa primaria y retrospectivamente se analizaron cada una de ellas, se encontraron puntos comunes que dificultaron el diagnóstico precoz y por ende el tratamiento oportuno.

### Descripción

RN masculino pretérmino, pequeño para la edad de gestación, con peso al nacer de 2 000 g, talla de 44 cm, producto de madre de 20 años, I gesta, con

embarazo de 37 semanas por fecha de última menstruación, mal controlado, grupo sanguíneo ARh (+), VDRL: no reactivo, ruptura prematura de membranas (RPM) de 18 horas, complicado con preeclampsia leve e infección urinaria en el tercer trimestre del embarazo, no tratada; obtenido por parto eutócico simple, respiró y lloró al nacer. Se le indicó doble antibióticoterapia, por el antecedente infeccioso (ampicilina y gentamicina) y se trasladó a su madre. A las 57 horas de nacido, presenta decaimiento, somnolencia y rechazo al alimento, deterioro progresivo y paro cardiorrespiratorio que cedió con maniobras de reanimación cardiopulmonar, cifras bajas de glicemia y hematocrito elevado, se indicó hidratación parenteral con velocidades de infusión de glucosa elevadas mejorando estas cifras, y disminuyó el hematocrito, clínica inestable, deterioro importante con sospecha de enterocolitis necrozante (ECN), evolución tórpida, trombocitopenia. Se realizaron cultivos de sangre, líquido cefalorraquídeo y serología para infecciones intrauterinas (TORCHS), que resultaron todos negativos.

*Recibido: 26-04-00*

*Aceptado para publicación: 28-08-00*

Al tercer día de nacido aparece ictericia, de origen no inmunológico, al séptimo día aumenta la bilirrubina directa y las transaminasas; clínicamente aparece hepatoesplenomegalia que fue aumentando progresivamente. En vista de hallazgos clínicos y paraclínicos múltiples como: inicio de síntomas y signos a las 48 horas de nacido, hipoglicemia persistente, colestasis intrahepática, hepatoesplenomegalia y signos compatibles con cuadro séptico sin poder determinar etiología bacteriana; se realizaron exámenes de descarte de error innato del metabolismo los cuales reportaron ácidos orgánicos bajos en plasma y elevados en orina, con hipoglicemia e hipocetosis, lo que nos hace sospechar su diagnóstico de tipo mixto, porque hay intoxicación celular (amino y orgánico aciduria) y déficit de energía (beta oxidación de ácidos grasos deficiente), aunque el diagnóstico definitivo necesita de determinaciones que no se llevan a cabo en el país de forma rutinaria, sino en el exterior y muy costoso, se inició tratamiento por sospecha clínica, evidenciándose mejoría lenta y progresiva. Se comenzó dieta hipercalórica e hipoproteica a base de glucomaltosa y leche materna, se usaron vitaminas liposolubles (A, D, E, K), carnitina y esteroides, inicialmente por vía parenteral y luego vía oral. Mejora de manera importante y es trasladado a otro centro luego de 93 días de hospitalización en la maternidad, donde recibió apoyo dietético específico y entrenamiento a la madre para tratamiento al egresar.

Hallazgos de laboratorio y exámenes complementarios:

- Cromatografía en capa fina: aminoácidos en sangre: niveles normales.
- Actividad enzimática de galactosa 1 P uridil-transferasa: presente.
- Actividad enzimática de biotinidasa: deficiente.
- Cromatografía de gases/espectrometría para determinar ácidos orgánicos en orina: P- OH-fenil acético: elevado, P-OH-fenil láctico: elevado; y en plasma: lactato, piruvato, acetoacetato y 3 OH butirato: disminuidos; glicemia: 27 mg/dl; TSH, T<sub>3</sub> y T<sub>4</sub>: niveles normales.
- Transaminasas TGO/TGP con nivel máximo de 801 u/l y 507 u/l respectivamente.
- Fosfatasa alcalina: nivel máximo 132 u/l.
- Deshidrogenasa láctica: nivel máximo 568 u/l.
- Ecosonograma abdominal: riñones e hígado normal, vesícula biliar de paredes refringentes, barro biliar presente.

- Ecosonograma cerebral: normal.

## DISCUSIÓN

Los EIM tienen en EE.UU. una incidencia de 1/5 000 RN vivos y se estima que el 20% de ellos con clínica de sepsis en ausencia de antecedentes y factores de riesgo, tienen EIM (1,2) causados por mutaciones que afectan la síntesis de proteínas (2-5) con propiedades específicas, generando una deficiencia funcional (transitoria o permanente) que se manifiesta por un estado de enfermedad que puede ir desde leve a letal, esto se podría expresar como: aumento de los precursores y sello del producto final, aumento de productos de vías alternas. De aquí parte el origen de cada una de estas alteraciones, que pueden ser mixtas, ocurrir simultáneamente en un mismo paciente, como en nuestro caso. Las pruebas de investigación de trastornos metabólicos, universales y obligatorias, han sido un recurso eficaz para la identificación temprana de lactantes con dicho trastornos, en especial de aquellos en quienes hay probabilidades de mejor resultado con tratamiento dietético y farmacoterapia (6). Existen varias y diversas clasificaciones cada una con sus propias limitaciones, la más popular la divide en tres categorías: (2)

### 1. Tipo intoxicación celular:

- 1.1. Desórdenes moleculares pequeños (amino y orgánico acidurias)
- 1.2. Desórdenes moleculares grandes (enfermedades de almacenamiento).

### 2. Tipo deficiencia de energía (desórdenes en la oxidación de ácidos grasos y mitocondrias).

### 3. Tipos mixtos (enfermedades peroxisomales).

Para el diagnóstico se debe establecer:

- A. Sospecha: pensar en la enfermedad a pesar de que los síntomas y signos son comunes a otras patologías, como lo es el inicio agudo luego de un período de normalidad, letargo, coma, hipotonía, convulsiones de difícil tratamiento, apnea, olores inusuales, ictericia, fascies dismórfica, visceromegalias, historia familiar positiva o consanguinidad.
- B. Evaluación: historia familiar, aunque muchos

son autosómicos recesivos, algunos tienen rasgos similares a muerte por sepsis, al examen físico no dejar de evaluar el dismorfismo facial, retinopatías, cataratas, anomalías cerebrales estructurales, cardiomiopatía, hepatomegalia, riñones multiquísticos y olores particulares. Realizar pruebas iniciales o de descartar como lo son: conteo de glóbulos blancos buscando neutropenia; equilibrio ácido base y electrolitos, acidosis y anión gap; amonio, ácido úrico, lactato, piruvato, aminoácidos plasmáticos, ácidos orgánicos urinarios. Luego de pruebas iniciales existen pruebas avanzadas como la determinación de carnitina y acylcarnitinas, ácidos grasos de cadena larga y enzimas lisosomales; las pruebas definitivas que son las más costosas y las que tardan más en dar resultados incluyen análisis específicos o pruebas de DNA (biopsia de tejidos como hígado o músculo) (7-10).

- C. Estabilización: los principios básicos para el tratamiento de los EIM: prevenir el catabolismo con aporte adecuado de calorías; limitar el ingreso de ciertos principios básicos, como los acumulables según la patología; aumentar la excreción de metabolitos tóxicos; si es posible aumentar la actividad enzimática residual; trasplantes y terapia genética (11,12).
- D. Tratamiento específico: depende de cada desorden en particular y debe ser supervisado por expertos en EIM incluyen al médico tratante, dietista y trabajadora social.
- E. Consejo genético: por existir rasgos heredables, la familia debe ser sometida a estudios que incluyan: pronóstico, riesgos de recurrencia, posibilidad de diagnóstico prenatal y despistaje en otros miembros de la familia.

Como hemos podido observar el evento más importante para llegar a un diagnóstico precoz, definitivo y poder instaurar un tratamiento efectivo es la sospecha clínica, los bajos índices de diagnóstico nacional probablemente sean por los casos no diagnosticados, los casos que se diagnostican como falsas sepsis sin corroboración bacteriológica y hasta por los casos con desenlace fatal en que nunca pensamos en un EIM como causal de estas muertes.

#### REFERENCIAS

1. Wilcox W. Inborn errors of metabolism of acute onset in infancy. <http://www.NeonatologyontheWeb.com>. 1995.
2. Balistreri W. Bile acid therapy in pediatric hepatobiliary disease: The role of ursodeoxycholic acid. *Pediatr Gastroenterol* 1997;24:573-589.
3. Burton BK. Inborn errors of metabolism: The clinical diagnosis in early infancy. *Pediatrics* 1987;79:359-369.
4. Arn PH. Inborn errors of metabolism: Not rare, not hopeless. *Contemp Pediat* 1988;21:47-63.
5. Burton BK. Errores congénitos del metabolismo (de comienzo agudo en el período neonatal). *Neonatología: manuales clínicos Editorial Médica Panamericana*, 1998.p. 415-424.
6. Brown E. Investigación de trastornos metabólicos. *Clin Perinatol* 1998;2:409-426.
7. Allen DB, Farrell PM. Newborn screening: Principles and practice. *Pediatr* 1996;43:231.
8. Goodman SL. Inherited metabolic disease in the newborn. *Adv Pediat* 1986;33:197-224.
9. Lafolla AK. Prenatal diagnosis of metabolic disease. *Clin Perinatol* 1990;17:761-777.
10. Ward JC. Inborn errors of metabolism of acute onset in infancy. *Pediatr Rev* 1990;11:205-216.



## CURSO PROPEDÉUTICO PARA ASPIRANTES A POSGRADO EN OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA

La Junta Directiva de FUNDASOG de Venezuela, desea reconocer la labor de los distinguidos profesores que colaboraron en nuestro segundo Curso Propedéutico, llevado a cabo en la Maternidad "Concepción Palacios" los meses de junio y julio de 2000.

### Obstetricia

Junio 2000

Coordinadora: Dra. Judith Toro Merlo

- Historia obstétrica. Consulta prenatal. Alto riesgo.
- Trabajo de parto normal. Atención del parto normal
- Parto instrumental
- Puerperio normal y patológico (incluye hemorragia posparto)
- Manejo del parto pretérmino.
- Sufrimiento fetal agudo
- Rotura prematura de membranas
- Inducción-conducción del parto
- Aborto. Embarazo ectópico
- Enfermedad trofoblástica gestacional
- Pérdida fetal recurrente
- Incompatibilidad de grupo y de Rh
- Placenta previa. Desprendimiento prematuro de placenta
- Rotura uterina
- Atención de partos distócicos
- Hipertensión inducida por el embarazo
- Embarazo múltiple
- Infecciones y sépsis en Obstetricia
- Embarazo cronológicamente prolongado
- Cirugía obstétrica
- Drogas y fármacos en el embarazo
- Patología médica en el embarazo

### Ginecología

Julio 2000

Coordinador: Dr. Francisco Loreto González.

- Historia y examen ginecológico.
- Exploraciones especiales en Ginecología
- Amenorreas.
- Infecciones vulvo-vaginales.
- Enfermedad inflamatoria pelviana
- Hemorragias genitales
- Dolor pélvico
- Tumor pelviano
- Prolapso genital
- Anticonceptivos
- Ultrasonido
- Laparoscopia
- Histeroscopia
- Historia clínica de la pareja infértil. Exploraciones especiales.
- Anomalías genitales congénitas
- Cirugía ginecológica abdominal
- Cirugía vaginal
- Historia y exploraciones de la mujer menopáusica
- Exploraciones de la glándula mamaria
- Consulta de patología cervical
- Lesiones vulvares
- Enfermedades de transmisión sexual

### PROFESORES PARTICIPANTES

Dr. Enrique Abache  
Dr. Humberto Acosta  
Dra. Hélène Arechavaleta  
Dra. Mariella Bajares de Lilue  
Dr. Eduardo Casanova  
Dra. Fanny Ceballos  
Dra. Ana Marisela Díaz  
Dra. Doris Di Gianmarco  
Dra. Fanny Fleitas  
Dra. Anita Ghetea  
Dra. Mireya González Blanco

Dr. Domenico Guariglia  
Dra. Carmen Hernández  
Dr. Saúl Kízer  
Dra. Mayra León  
Dr. Alfredo Levy  
Dr. Pablo López Herrera  
Dr. Francisco Loreto  
Dr. Jesús Martínez  
Dr. Franklin Mendoza  
Dr. Rogelio Perez D'Gregorio  
Dr. Alex Pinzón  
Dr. Otto Rodríguez Armas

Dra. Bestalia Sánchez de La Cruz  
Dr. Guillermo Santana  
Dr. Rafael Santana  
Dr. Ismael Silva  
Dra. Sonia Sosa  
Dr. José Teppa  
Dra. Judith Toro Merlo  
Dra. Ofelia Uzcátegui  
Dra. Nelly Vásquez de Martínez  
Dr. Juan Yabur  
Dra. Leonor Zapata  
Dr. Itic Zighelboim