



diagnóstico y tratamiento de las  
**enfermedades metabólicas hereditarias**

5ª EDICION

Editores  
M<sup>a</sup> Luz Couce  
Luis Aldámiz-Echevarría  
M<sup>a</sup> Concepción García-Jiménez  
Domingo González-Lamuño



# Introducción a las enfermedades metabólicas hereditarias: sospecha clínica

María Concepción García Jiménez, Raquel Pérez Delgado, Esperanza Castejón Ponce

## 1. INTRODUCCIÓN

Las enfermedades metabólicas hereditarias (EMH) son individualmente raras, pero colectivamente numerosas. La aplicación de la espectrometría de masas en tándem al cribado neonatal y el diagnóstico prenatal han permitido el diagnóstico presintomático de algunas EMH.

Hasta ahora, se han descrito más de 1.400 EMH. A pesar de que en la última década se han comunicado más de 400 “nuevas” enfermedades, existe evidencia de que muchos trastornos metabólicos hereditarios permanecen sin diagnosticar o erróneamente diagnosticados<sup>(1)</sup>. Una de las razones más importantes de ello es el desconocimiento en los ámbitos médicos, fuera de los expertos en este tipo de patología, de la mayoría de los síntomas o síndromes altamente específicos de una EMH que son claves para la sospecha clínica y el diagnóstico, ya que los síntomas iniciales de una EMH de debut agudo son de difícil diferenciación, sobre todo en el periodo neonatal o del lactante, con los de otras enfermedades más frecuentes (sepsis, hemorragia cerebral, insuficiencia cardiaca...), debido al escaso repertorio de síntomas característico de esta época de la vida.

La presentación clínica de una enfermedad metabólica en el periodo neonatal y del lactante suele conllevar una necesidad diagnóstica inmediata y, a la vez, una terapéutica urgente que pueden originar ansiedad al profesional, de cuya única pericia y sentido clínico van a depender en algunas ocasiones el porvenir del paciente. Las EMH tratables requieren una actuación precoz y urgente para prevenir secuelas permanentes. La mayoría de las EMH tratables pueden identificarse mediante el cribado neonatal ampliado.

Las EMH pueden presentarse con síntomas y signos muy variados, afectando a cualquier órgano, en cualquier etapa de la vida y en cualquier escenario clínico. Algunas de ellas se presentan de forma aguda y se pueden diagnosticar “fácilmente” con ciertas determinaciones metabólicas en plasma y/o orina. Otros trastornos pueden presentarse con una sintomatología más indolente afectando a distintos órganos; dentro de estos, el sistema nervioso central (SNC) es uno de los órganos principalmente afectado en las EMH.

Aunque pueden debutar a cualquier edad, cerca del 80% de ellas lo hacen durante la infancia, por lo que el pediatra debe tener los conocimientos y aptitudes necesarios para atender adecuadamente una patología que se ha convertido en prevalente en esta época de la vida. Para que los clínicos que trabajan en primera línea sean capaces de reconocer una enfermedad metabólica, especialmente

las potencialmente tratables, el diagnóstico clínico de una EMH debe basarse en algunos principios importantes<sup>(1,2)</sup>:

- Considerar la posibilidad de una EMH en paralelo con otros procesos más comunes.
- Prestar especial atención a síntomas que persisten y permanecen inexplicados después del tratamiento inicial y las investigaciones usuales para procesos más comunes.
- Una muerte en periodo neonatal, especialmente si ha sido atribuida a una sepsis, puede ser debida a una EMH.
- No confundir síntoma o síndrome con etiología, ya que la causa subyacente puede ser una EMH.
- Una EMH se puede presentar a cualquier edad, desde el feto hasta la vejez.
- Si se busca una conexión familiar en una EMH, hay que recordar que los errores metabólicos son hereditarios, pero, a menudo, se transmiten de forma recesiva, por lo que la mayoría de los casos individuales parecen ser esporádicos.
- Considerar de manera inicial las EMH asequibles al tratamiento, principalmente las que de tipo “intoxicación”.
- Solicitar colaboración con centros expertos.
- En situaciones de urgencia, primero prestar atención al individuo afectado (tratamiento de emergencia) y luego a la familia (asesoramiento genético).

## 2. CLASIFICACIÓN DE LAS ENFERMEDADES METABÓLICAS HEREDITARIAS

Dada la rápida expansión de las EMH que se han ido describiendo mediante las técnicas de secuenciación masiva, se ha propuesto una clasificación simplificada de las EMH en tres grandes categorías, que combina elementos desde una perspectiva de diagnóstico clínico y un enfoque fisiopatológico, basado en el tamaño de las moléculas (“pequeñas” o “complejas”) y su implicación en el metabolismo energético<sup>(3)</sup>. En esta nueva clasificación han aparecido algunos conceptos nuevos, ya que la descripción de nuevas EMH ha ampliado los conceptos de la clasificación clásica (Tablas 1 a 3).

Otra aproximación a las EMH es dividir las en dos grupos según su forma de presentación: las que se pueden presentar de forma aguda (muchas veces produciendo encefalopatía aguda) o de forma subaguda/crónica.

La agrupación cuidadosa de pacientes en entidades clínicas bien definidas puede proporcionar algoritmos para orientar las investigaciones metabólicas.

**TABLA 1.** Aproximación a la clasificación de las EMH: moléculas pequeñas.

Acumulo: intoxicación	Deficiencia
<b>Características</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Acúmulo de sustancias. Los síntomas pueden revertir al disminuir el acúmulo</li> <li>• Desarrollo fetal normal</li> <li>• Intervalo libre síntomas (de días a años)</li> <li>• Síntomas clínicos de intoxicación (agudos, intermitentes, crónicos e incluso progresivos)</li> <li>• Desencadenados por factores externos, incluida dieta</li> <li>• <b>Mayoría tratables</b></li> </ul>	<b>Características</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Deficiencia de síntesis o transporte de moléculas esenciales</li> <li>• Puede afectar al desarrollo fetal con signos y síntomas congénitos</li> <li>• Comparten características con alteraciones de moléculas complejas</li> <li>• Pocos marcadores metabólicos para el diagnóstico</li> <li>• <b>Pocos tratables</b></li> </ul>
<b>EMH implicadas</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Catabolismo aminoácidos</li> <li>• Defectos del ciclo urea</li> <li>• Acidurias orgánicas</li> <li>• Alteración carbohidratos (galactosemia, fructosemia)</li> <li>• Acumulación de metales (Cu, Fe, Mn)</li> <li>• Defectos de la reparación de metabolitos (aciduria 2-OH glutárica, déficit NAXE)</li> <li>• Purinas/pirimidinas</li> </ul>	<b>EMH implicadas</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Defectos de síntesis de aminoácidos (serina, glutamina, asparragina, glutatión)</li> <li>• Defectos de transporte de aminoácidos (SLC7A5, SLC7A7, SLC6A19)</li> <li>• Deficiencia de aminoácidos de cadena ramificada</li> <li>• Defectos lipídicos de la oxidación, transporte y elongación de ácidos grasos</li> <li>• Deficiencia de vitaminas, metales</li> <li>• Deficiencia de síntesis de purinas y pirimidinas</li> <li>• Deficiencia de síntesis de neurotransmisores</li> </ul>
<b>Principales presentaciones neurológicas</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Intoxicación neurológica aguda: encefalitis-like, ataxia, alteraciones del movimiento, convulsiones</li> <li>• Síntomas crónicos: dificultades de aprendizaje, síntomas psiquiátricos, paraparesia espática</li> <li>• <b>Neurodegeneración</b> en algunas ocasiones</li> </ul>	<b>Principales presentaciones neurológicas</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Encefalopatía precoz compleja</b> (simulan enfermedades neurológicas no metabólicas): microcefalia, discapacidad intelectual, alteraciones motoras y epilepsia</li> </ul>

## 2.1. Defectos del metabolismo intermediario: moléculas pequeñas (Tabla 1)

En este grupo se encuentran los errores innatos del metabolismo intermedio (EIMI) que conducen a una intoxicación aguda o progresiva por acumulación de pequeñas moléculas proximales al bloqueo metabólico. Se incluyen los errores innatos del catabolismo de los aminoácidos (AA) (fenilcetonuria, enfermedad de la orina del jarabe de arce, homocistinuria, tirosinemia, etc.), la mayoría de las acidurias orgánicas (AO) (metilmalónico, propiónico, isovalérico, etc.), defectos congénitos del ciclo de la urea (DCU), intolerancias al azúcar (galactosemia, intolerancia hereditaria a la fructosa), intoxicación por metales (Wilson, Menkes, hemocromatosis...) y porfirias.

Casi todos estas EMH tienen marcadores metabólicos en orina y/o plasma que se pueden determinar fácil y rápidamente en caso de urgencia, como son los aminoácidos en plasma, ácidos orgánicos en orina, acilcarnitinas en sangre seca o en plasma, porfirinas, ácidos grasos, purinas, pirimidinas, etc.; o mediante métodos específicos (como metales o metabolitos de galactosa). Estos marcadores también son útiles para la monitorización del tratamiento, ya que la mayoría de estas EMH son susceptibles de tratamiento. Este grupo se puede dividir en dos subcategorías.

### 2.1.1. Acúmulo de moléculas pequeñas

El acúmulo de moléculas pequeñas causa trastornos agudos o progresivos tipo "intoxicación". Los signos y síntomas resultan principalmente del acúmulo anormal de los compuestos proximales al bloqueo y pueden potencialmente revertirse cuando se eliminan estos compuestos. Estos trastornos no interfieren en el desarrollo embrionario, por lo que el recién nacido es normal al nacimiento y tras un intervalo libre de síntomas (días, semanas, meses o, más raramente, años) se manifiestan los signos y síntomas de intoxicación (agudos, intermitentes, crónicos e incluso progresivos, que condu-

cen a neurodegeneración). Son trastornos dinámicos, fluctuantes que suelen debutar como crisis metabólicas, desencadenadas por algunas situaciones que provocan aumento del catabolismo como el ayuno, la fiebre, procesos intercurrentes, una intervención quirúrgica, y, en otras ocasiones, la ingesta de determinados alimentos que desencadena la crisis. En esas crisis, algunas determinaciones bioquímicas simples permiten una aproximación al diagnóstico: amonio, aminoácidos en plasma, ácidos orgánicos en orina y acilcarnitinas en plasma o sangre seca. La mayoría de estas situaciones son susceptibles de intervención terapéutica y requieren la eliminación de la sustancia "tóxica" mediante dietas especiales, sustancias depuradoras y cofactores (especialmente, vitaminas).

### 2.1.2. Deficiencia de moléculas pequeñas

Los síntomas resultan principalmente de la síntesis defectuosa de compuestos que son distales al bloqueo o del transporte defectuoso de una molécula esencial a través de las membranas celulares u orgánicas. Se incluyen los errores innatos de síntesis y catabolismo de neurotransmisores (monoaminas, GABA y glicina) y los errores innatos de síntesis de AA (serina, glutamina, prolina / ornitina y asparragina). Los signos clínicos son, al menos en teoría, tratables al proporcionar el compuesto que falta. La mayoría de estos defectos afectan el desarrollo neurológico, tienen una presentación congénita (prenatal) y pueden presentarse con defectos al nacimiento. Comparten muchas características con trastornos del grupo de moléculas complejas.

En resumen, la mayoría de los trastornos relacionados con deficiencias de moléculas pequeñas producen importantes alteraciones del desarrollo neurológico, lo que conduce a encefalopatías globales graves donde casi todas las funciones neurológicas se alteran crónicamente. En las presentaciones de inicio temprano, los pacientes muestran retraso psicomotor severos que concierne a los hitos mo-

**TABLA 2.** Aproximación a la clasificación de las EMH: moléculas complejas.

<b>Moléculas complejas</b>		
Las moléculas complejas no son solubles en agua ni difunden. Involucran todas las organelas (mitocondria, lisosomas, peroxisomas, retículo endoplásmico, aparato de Golgi, lípidos y vesículas sinápticas). Síntomas son permanentes, progresivos, sin relación con eventos desencadenantes. La mayoría no presenta crisis metabólicas. Afectación del neurodesarrollo y neurodegenerativas		
Acúmulo	Deficiencia	Defectos procesamiento y tráfico celular
<b>EMH involucradas</b>	<b>EMH involucradas</b>	<b>EMH involucradas</b>
<b>Depósito</b> de sustancias:	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Depleción de glucógeno</li> <li>• Defectos de la O-glicosilación</li> <li>• Defectos de oxidación, síntesis y transporte de lípidos</li> <li>• Defectos de síntesis de GAG y OLG</li> <li>• Defectos de ácidos nucleicos</li> <li>• Enfermedades peroxisomales</li> <li>• Defectos de síntesis de colesterol y ácidos biliares</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Síndromes DCG</li> <li>• Defectos de la vesiculación intracelular, tráfico y procesamiento de moléculas complejas y de los procesos de control de calidad</li> <li>• Defectos de las vesículas del ciclo sináptico y deficiencias de aminoacil-ARNt sintetetasas</li> </ul>
<b>Características</b>	<b>Características</b>	<b>Características</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Multisistémicos</b> con o sin signos de depósito visceral</li> <li>• <b>Neurodegeneración</b> En general no hay síntomas prenatales</li> <li>• <b>Terapias emergentes</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Neurodegeneración.</b> Con signos motores prominentes</li> <li>• Afectación <b>multisistémica</b></li> <li>• Piel, ojos, hueso, músculo, corazón</li> <li>• Signos prenatales y malformaciones</li> <li>• Solo algunas tienen marcadores bioquímicos. El resto precisa NGS para el diagnóstico</li> </ul> En general <b>no tratamiento</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Multisistémicas</b> Con afectación neurológica prominente Simulan EDL y mitocondriales <i>Continuum</i> síntomas: DI-psiquiátricos-epilepsia El diagnóstico se basa en la secuenciación del exoma</li> <li>• <b>No tratamiento</b></li> </ul>

tores y cognitivos. Estos defectos imitan las encefalopatías genéticas “no metabólicas” tempranas que afectan las funciones cruciales del desarrollo neurológico. Las formas de inicio tardío se presentan como trastornos neurodegenerativos, lo que refleja los diferentes papeles del metabolismo a medida que el cerebro envejece.

## 2.2. Alteraciones en el metabolismo: moléculas grandes (Tabla 2)

Este grupo involucra orgánulos celulares (lisosomas, peroxisomas, retículo endoplásmico, aparato de Golgi y mitocondrias) e incluye enfermedades que alteran la síntesis, remodelación, reciclaje, tráfico y catabolismo de moléculas complejas. Incluyen alteraciones en fosfolípidos (PL), glicoesfingolípidos (GSL), ácidos grasos (de cadena larga, muy larga y ultra larga), colesterol, ácidos biliares, glucosaminoglicanos (GAGs), oligosacáridos, glucoproteínas, glucolípidos y ácidos nucleicos.

En este grupo, los síntomas clínicos son permanentes, muy a menudo, progresivos e independientes de eventos intercurrentes, no relacionados con la ingesta de alimentos. La mayoría de las enfermedades no se presentan con crisis metabólicas. De manera similar al grupo de moléculas pequeñas, también hay varias subcategorías de trastornos de moléculas complejas.

### 2.2.1. Acúmulo de moléculas complejas

Los defectos del catabolismo conducen típicamente al almacenamiento de un compuesto visible que se acumula en el citoplasma (p. ej., glucogenosis, esteatosis) o en los lisosomas (p. ej., enfermedades de depósito lisosomal). Son el grupo más típico (esfingolipidosis, mucopolisacaridosis o glucoproteinopatías) en el que los signos y síntomas resultan principalmente de la acumulación anormal de compuestos proximales al bloqueo y potencialmente reversibles al eliminar el producto acumulado. En general, no hay manifestaciones prenatales, aunque, en algunas formas graves, puede haber alguna, como hidrops o malformaciones<sup>(4)</sup>. Las presentaciones neurológicas muestran trastornos progresivos con neurodegeneración de inicio tardío con o sin signos evidentes de “almacenamiento”. El diagnós-

tico se basa principalmente en la detección en orina de sustancias de acúmulo (mucopolisacáridos, oligosacáridos, sulfatidas, ácido siálico) y análisis de enzimas leucocitarias.

Algunas enfermedades que pertenecen a este grupo dan lugar a otro tipo de síntomas como, por ejemplo, los trastornos de fosfoglicéridos del citoplasma intracelular que producen presentaciones no cerebrales, que incluyen esteatosis hepática con hipertrigliceridemia, trastornos de almacenamiento de lípidos neutros (como el síndrome de Chanarin Dorfman) y lipodistrofia congénita con resistencia a la insulina y diabetes<sup>(5)</sup>. Los defectos del catabolismo del glucógeno se presentan con afectación hepática, muscular/cardiaca o cerebral.

Alguna de las enfermedades de este grupo dispone de tratamiento.

Se están describiendo nuevos defectos, todos ellos diagnosticados mediante secuenciación del exoma y sin marcadores metabólicos evidentes, que están ampliando la definición de enfermedades de depósito lisosomal (EDL) con la acumulación de material no digerible en el sistema endosomal/lisosomal. Es de destacar que estos defectos de síntesis y remodelación de moléculas complejas se encuentran en la encrucijada de la EMH clásica, debido a un bloqueo enzimático en una vía catabólica y la EMH que afecta la síntesis y estabilidad de las moléculas estructurales<sup>(6,7)</sup>.

### 2.2.2. Deficiencia de moléculas complejas

En general, van a producir clínica de neurodegeneración con signos motores prominentes y afectación multisistémica (ojos, piel, hueso, músculos y corazón). Suele haber signos antenatales con malformaciones. Por lo regular, son enfermedades no tratables.

### 2.2.3. Defectos del tráfico y procesamiento celular

Engloba los defectos congénitos de la glicosilación de las proteínas, otros defectos que afectan a los sistemas involucrados en la vesiculación intracelular, tráfico y procesamiento de moléculas complejas y los procesos de control de calidad (plegamiento de proteínas y autofagia), defectos de las vesículas del ciclo sináptico y deficiencias de aminoacil-ARNt sintetetasas. Producen afectación multisistémica