

ERRORES INNATOS DEL METABOLISMO

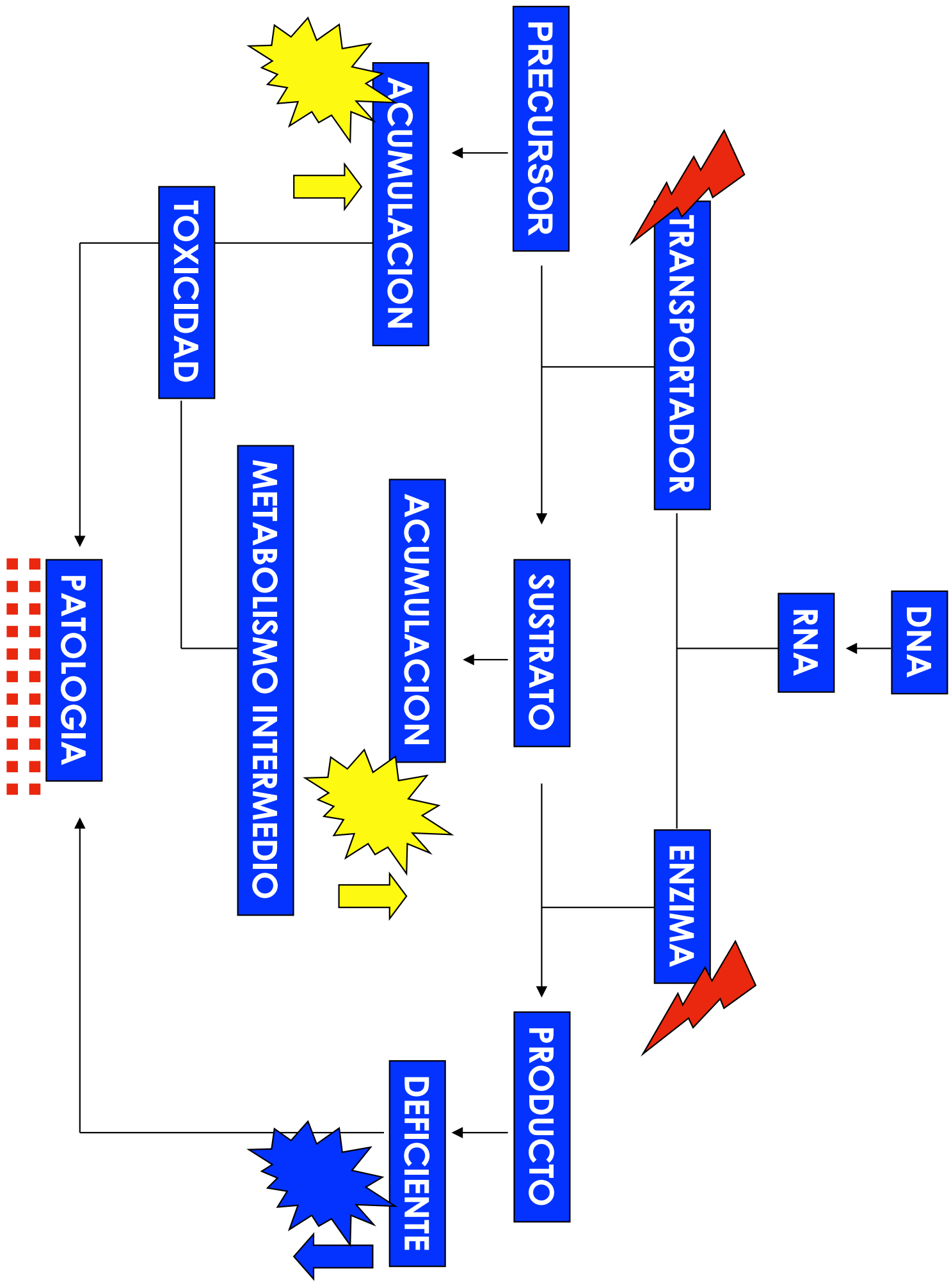
APROXIMACIÓN CLÍNICA Y
DIAGNÓSTICA

ASPECTOS GENERALES

- Son por definición defectos en la actividad de proteínas que ejercen funciones *irreemplazables* en el metabolismo celular.
- Los errores innatos del metabolismo (EIM) son eventos raros por separados pero comunes en conjunto.
- La frecuencia es de 1 en 800.

FISIOPATOLOGÍA

- No hay síntesis de un compuesto esencial para el organismo.
- Acumulación de compuestos intermedarios (Tóxicos para SNC)
- Acumulación de compuestos que producen daño a la célula que la produce
- Estimulación de vías alternas con producción de sustancias no deseadas
- **ALTERACION EN LA SÍNTESIS DE ENERGIA**



MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones pueden ser:

DEVASTADORAS (Recién Nacido)

MODERADAS (Recién Nacido-Infancia)

*PASAR DESAPERCIBIDAS DURANTE LA
VIDA*

MANIFESTACIONES CLÍNICAS: Recién

Nacido

Ø Normales al nacimiento

Ø Relacionado con la ingestión de alimento (leche-proteínas)

Ø Sin relación con ingesta de proteínas pero con un cuadro neurológico, convulsiones, mioclonias, características faciales o esqueléticas y alteraciones estructurales del SNC

MANIFESTACIONES CLÍNICAS: Recién Nacido

- Los diagnósticos iniciales en la URN serán:
 - Hipoglicemia del RN
 - Sepsis Neonatal
 - Hemorragias Intraventriculares
 - Acidosis Láctica secundaria

MANIFESTACIONES CLINICAS

ENCEFALOPATIA METABOLICA AGUDA

- Letargo*
- Inapetencia*
- Debilidad*
- Síntomas que semejan sepsis que progresa hasta el coma*
- Convulsiones*
- Vómito*
- Trastornos del tono muscular (**Hipotonía/Hipertonía**)*
- Edema cerebral*
- Acidosis con alcalosis compensatoria*

MANIFESTACIONES CLINICAS

• OLOR ANORMAL

- Percibido por las madres o el personal de salud.
 - Moho
 - Caramelo quemado
 - Repollo
 - Pies sudados

MANIFESTACIONES CLINICAS

ODISMORFISMOS

Ø En los EIM la mayoría no presenta características físicas, sin embargo existen algunas entidades que si las presentan y por esta razón si van acompañadas de un cuadro metabólico claro debe sospecharse un EIM

MANIFESTACIONES CLINICAS

HERENCIA

- La mayoría de los EIM son Autosómicos Recesivos.
- Es importante preguntar sobre consanguinidad de los padres
- Si existe una historia de la madre de pérdidas recurrentes

PARA RECORDAR

- Los errores innatos del metabolismo son entidades que no tienen características específicas.
- Por lo tanto si existe la sospecha hay que descartarlos.

FASES DE DIAGNÓSTICO

- Inicialmente se pensará en las patologías más frecuentes.
- De todas maneras se solicitarán paraclínicos de rutina que pueden ayudar a enfocar el cuadro.
- Por lo tanto el estudio se hará en 3 fases principales.

PARACLÍNICOS

- **PRIMERA FASE**
(Rutina)
 - Glicemia
 - Gases Arteriales
 - Sodio
 - Potasio
 - Bicarbonato
 - Cuadro Hemático
 - Parcial de Orina
 - *Tirilla reactiva*

PARACLÍNICOS

- **PRIMERA FASE (Rutina)**
 - Hipoglicemia
 - Anion GAP
 - Hipo/Hiper Natremia-Kalemia
 - Infección
 - Acidosis
 - Cetonas, Glucosa, Nitritos en orina etc

PARACLÍNICOS

◊SEGUNDA FASE

◊Pruebas colorimétricas (orina)

◊DNP_H (*Presencia de alfa cetoácidos*)

◊Azúcares Reductores (*Glucosa-Fructosa*)

◊Cloruro Férrico (*sustancia aromáticas*)

◊Nitrosonaf_{tol} (*fenoles*)

◊Nitroprusiato de Sodio (*cistina*)

◊Nitroprusiato de Plata (*homocistina*)

PARACLÍNICOS

◊SEGUNDA FASE

◊Acetest (Cuerpos cetónicos en orina)

◊Amonio

◊Lactato / Piruvato

◊Calcio

◊Pruebas de función hepática GOT, GPT

◊Ácidos Grasos Libres

PARACLÍNICOS

- **TERCERA FASE**
 - Cromatografía de aminoácidos en sangre y orina
 - Cromatografía de carbohidratos en sangre y orina
 - Cromatografía de gases de ácidos orgánicos
 - Medición enzimática
 - Eritrocitos
 - Leucocitos
 - Fibroblastos

PARACLÍNICOS

- **OTROS PARACLÍNICOS**
 - Neuroimágenes
 - RX Huesos
 - Ecocardiograma
 - EEG
 - Biopsia de piel
 - Punción Lumbar : Muestra de LCR
 - Biopsia Hepática
 - Biopsia Muscular

PARACLÍNICOS

- Como parte del protocolo, ante la sospecha de un EIM a todo recién nacido debe tomarse después de las 48 horas de vida :
 - 10 cc de orina
 - 4 gotas de sangre
- **RECOLECTADAS EN PAPEL DE FILTRO**
 - Cromatografía de gases y espectrometría de masas en tandem.

TIPO I (NEUROLOGICO) CETOSIS

- DIFICULTAD ALIMENTACION
- EPISODIOS DE HIPERTONIA
- OPISTOTONOS
- COMA

TIPO I (NEUROLOGICO) CETOSIS

• PARACLINICOS

- ~~DNPHI~~ ++
- ~~ACETEST~~ ++
- ACIDOSIS 0
- AMONIO +/-N
- LACTATO N
- GLUCOSA N
- Ca N
- Orina: Con olor característico caramelo quemado. (Sirope)



TIPO I (NEUROLOGICO) CETOSIS

- **DESCARTAR**
 - ENFERMEDAD DE ORINA CON OLOR A JARABE DE ARCE

TIPO II NEUROLOGICO (INTOXICACION)

- ~~DIFICULTAD~~ ~~ACIDOSIS~~ ~~HIPERAMONEMIA~~
- DESHIDRATACION
- **ACIDOSIS**
- INCREMENTO Anion Gap
- **HIPERAMONEMIA**

TIPO II NEUROLÓGICO (INTOXICACION CON CETOSIS-HIPERAMONEMIA)

- **PARACLINICOS**

- ACIDOSIS	++
- ACETEST	++
- DNPH	+
- AMONIO	E
- LACTATO	E/N
- LEUCOPENIA	
- CALCIO	N/B
- GLUCOSA	E/N



**TIPO II NEUROLOGICO (INTOXICACION CON
CETOSIS-HIPERAMONEMIA)**

- **DESCARTAR ACIDEMIAS ORGÁNICAS**
 - A. METILMALONICA
 - A. ISOVALERICA
 - A. PROPIONICA
 - DEF CARBOXILASA MULTIPLE

TIPO III NEUROLOGICO (DEF ENERGIA)

- POLIPNEA
- HIPOTONIA
- RDPM
- CONVULSIONES
- ATAXIA

TIPO III NEUROLOGICO (DEF ENERGIA)

- **PARACLINICOS**

- ACIDOSIS	++
- ACETEST	++
- LACTATO	+++
- AMONIO	N/E
- GLUCOSA	N/B
- CALCIO	N

TIPO III NEUROLÓGICO (DEF ENERGIA)

- **DESCARTAR**
 - **ACIDOSIS CONGÉNITA**
 - Piruvato Deshidrogenasa
 - Piruvato Carboxilasa

TIPO IVa TIPO NEUROLOGICO (SIGNOS HEPATICOS-
HIPERAMONEMIA SIN CETOSIS)

ØHIPOTONIA SEVERA

ØCOMA

ØALCALOSIS RESPIRATORIA

ØHIPERAMONEMIA

**TIPO IVa TIPO NEUROLOGICO (SIGNOS
HEPATICOS- HIPERAMONEMIA SIN CETOSIS)**

• **PARACLINICOS**

- ACIDOSIS 0
- ACETEST 0
- DNPH 0
- AMONIO E
- GLUCOSA N
- CALCIO N

**TIPO IVª TIPO NEUROLOGICO (SIGNOS HEPATICOS-
HIPERAMONEMIA SIN CETOSIS)**

- **DESCARTAR**
 - DEFECTOS CICLO DE LA UREA
 - DEFECTOS OXIDACION DE ACIDOS GRASOS

**TIPO IVb TIPO NEUROLOGICO (DEF. ENERGETICA SIN
CETOSIS NI HIPERAMONEMIA)**

OCOMA

OHIPOTONIA

OMIOCLONIAS

OCONVULSIONES

TIPO IVb TIPO NEUROLOGICO (DEF. ENERGETICA SIN CETOSIS NI HIPERAMONEMIA)

• **PARACLINICOS**

- ACIDOSIS 0
- ACETEST 0
- DNPH 0
- AMONIO N
- LACTATO N
- GLUCOSA N



TIPO IVb TIPO NEUROLOGICO (DEF.

**ENERGÉTICA SIN CETOSIS NI HIPERAMONEMIA)
DESCARTAR**

ØHIPERGLICINEMIA NO CETÓSICA

**ØMUESTRA DE GLICINA EN PLASMA Y LCR PARA
COMPARAR NIVELES**

ØENFERMEDAD PEROXISOMAL

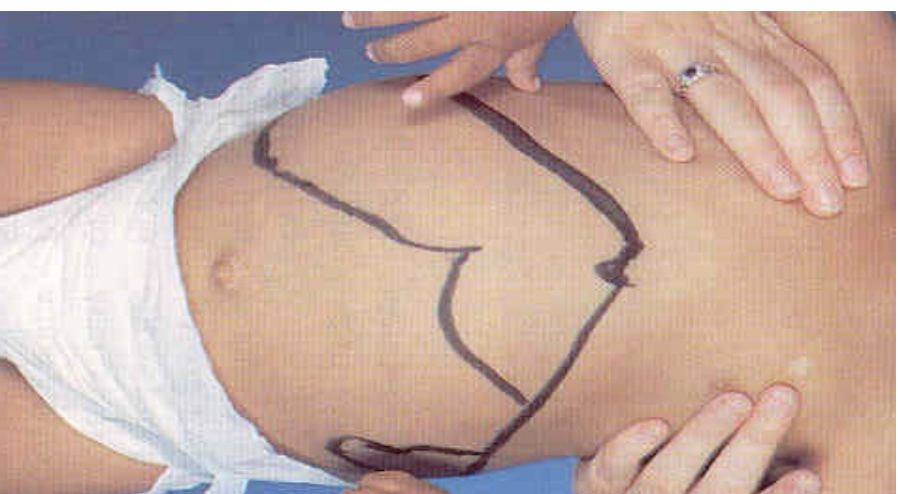
TIPO IVc ENFERMEDAD DE DEPÓSITO

- FASCIES TOSCAS
- HEPATOEESPLENOMEGALIA
- ASCITIS
- HIDROPS FETAL
- DISPLASIA OSEA

TIPO IVc ENFERMEDAD DE DEPÓSITO

- **PARACLINICOS**

- ACIDOSIS 0
- ACETEST 0
- DNPH 0 0
- AMONIO N
- LACTATO N
- GLUCOSA N
- SIGNOS HEPATICOS



TIPO IV_c ENFERMEDAD DE DEPÓSITO



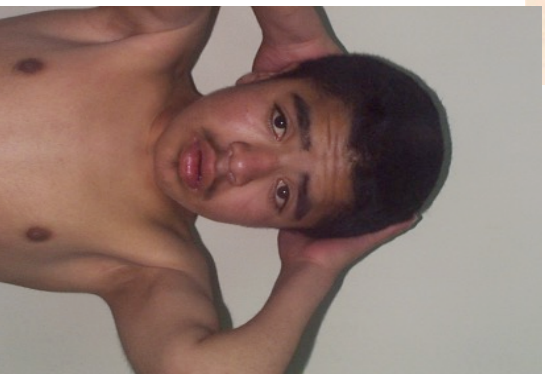
HURLER



HUNTER



MORQUIO



SANFILLIPO



MAROTEAUX-LAMY

TIPO V HIPOGLICEMIA CON

- **HEPATOMEGALIA Y DISFUNCIÓN HEPÁTICA**
 - HEPATOMEGALIA
 - HIPOGLICEMIA
- **GRUPO Vb**
 - HEPATOMEGALIA
 - ICTERICIA
 - FALLA HEPÁTICA

TIPO V HIPOGLICEMIA CON HEPATOMEGALIA Y DISFUNCIÓN HEPATICA

- **TIPO Va**

- ACIDOSIS	+	
- ACETEST	+	
- LACTATO		E
- GLUCOSA		B

- **TIPO Vb**

- ACIDOSIS		
	0/+	
- ACETEST		+ /
	0	
- LACTATO		E
- GLUCOSA		N /
		B

**TIPO V HIPOGLICEMIA CON HEPATOMEGALIA
Y DISFUNCIÓN HEPÁTICA**

- **TIPO Va**
- **DESCARTAR**
- **GLICOGENOSIS I-III**



TIPO V HIPOGLICEMIA CON HEPATOMEGALIA

- TIPO Vb Y DISFUNCIÓN HEPÁTICA
- **DESCARTAR**
 - GALACTOSEMIA
 - ENF. WILSON
 - ENF. MITOCONDRIAL



ENCEFALOPATIA CRÓNICA

- Clasificando los EIM en aquellos en donde las manifestaciones son menos severas, es decir que no comprometen la vida de forma tan aguda, encontramos las siguientes manifestaciones clínicas.

ENCEFALOPATIA CRÓNICA

ØRETARDO PSICOMOTOR-RETARDO MENTAL

ØIRRITABILIDAD-IMPULSIVIDAD-AGRESIVIDAD E
HIPERACTIVIDAD

ØPROGRESION

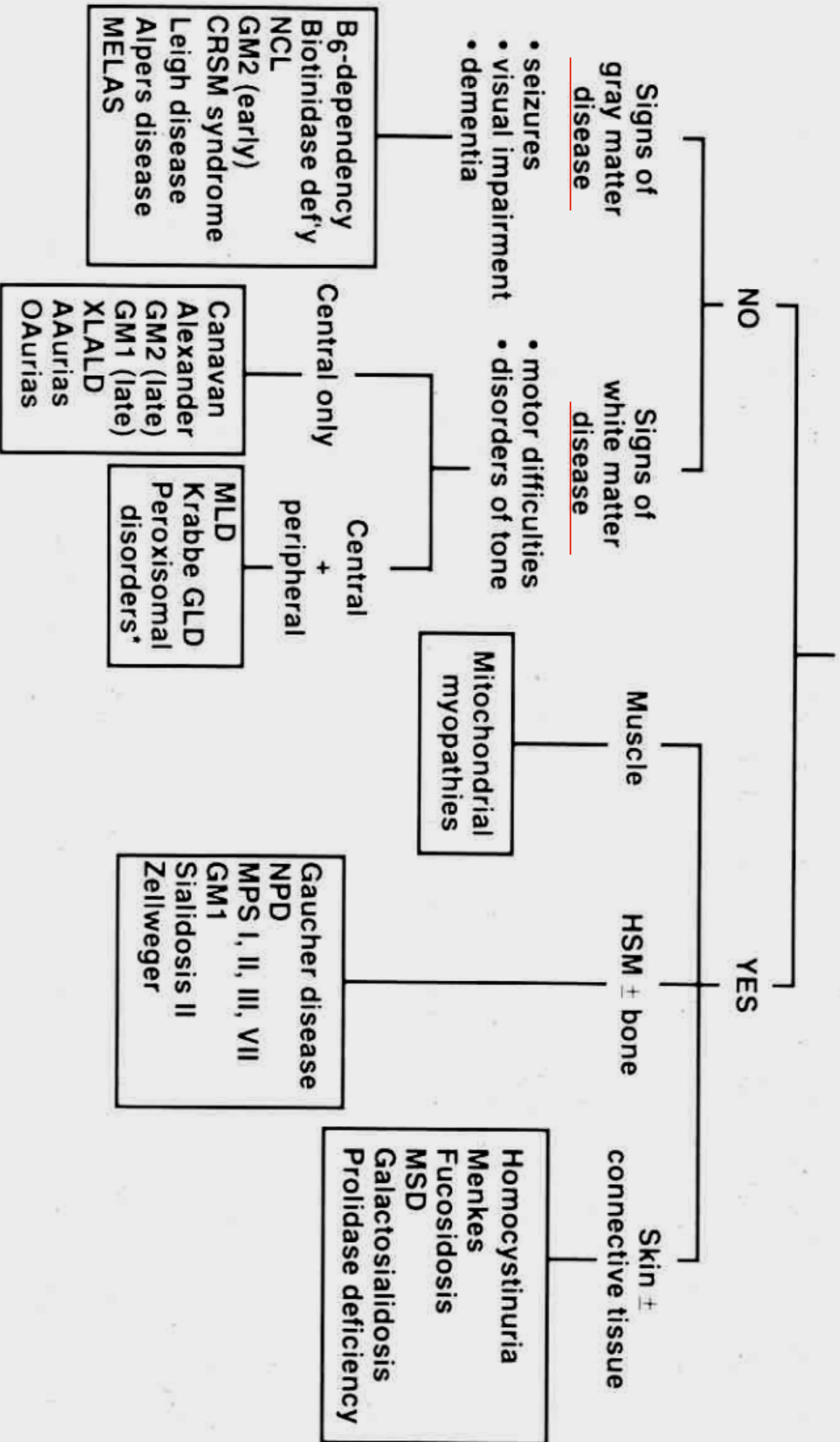
ØCOMPROMISO SNC

ØCONVULSIONES, PIRAMIDALISMO Y EXTRAPIRAMIDALISMO,
ALTERACION PARES CRANNEANOS

CHRONIC ENCEPHALOPATHY

ABNORMALITIES OUTSIDE THE CNS

- developmental regression
- seizures
- "hard" neurological signs



ENFERMEDADES DE DEPOSITO LISOSOMAL

- Terapia de Reemplazo Enzimático
 - Gaucher
 - MPS II-V
 - Fabry

PARACLÍNICOS

◊EXAMEN CLINICO Y NEUROLOGICO

◊TAC/RNM

◊RX DE HUESO LARGOS

◊AMINOACIDOS EN PLASMA Y ORINA

◊ACIDOS ORGANICOS

◊LACTATO/PIRUVATO

◊MUCOPOLISACARIDOS EN ORINA

◊OLIGOSACARIDOS EN ORINA

DIAGNÓSTICO TEMPRANO DE EIM

- Los EIM hacen parte de los programas de tamizaje neonatal mediante una tecnología denominada Espectrometría de Masas en Tandem.

DIAGNÓSTICO TEMPRANO DE EIM

- Es una técnica analítica, que se usa para identificar errores innatos del metabolismo.
- Se detectan cerca de 300 enfermedades metabólicas
- Se utiliza una muestra pequeña de sangre en papel de filtro

DIAGNÓSTICO TEMPRANO DE EIM

10534416

+TN11D437356

INFEANTS INFORMATION

ALL INFORMATION MUST BE PRINTED

*GALACTOSE RESULTS ARE BASED UPON THE ASSUMPTION THAT THE INFANT HAS HAD LACTOSE FEEDING.
*UNLESS THE TRANSFUSION IS MARKED, THE ASSUMPTION IS THAT THE INFANT HAS NOT BEEN TRANSFUSED.

HEARING SCREENING COPY (See back for instructions)

WHATMAN 903® LOT # W-041 EX 9/2007

HEARING RISK FACTORS

1 2 3 4 5

Not performed
Declined
Discharged

0
3
4

ABR OAE
R Ear L Ear
Pass Pass 1
Refer Refer 2

Date: _____

MOTHERS INFORMATION

Current Weight: _____ Grams
*Feeding: () 1. Breast () 2. Soy () 3. I.V. () 4. Lactose () 5. Other

ETHNICITY: () 1. Hispanic () 2. Nonhispanic () 3. Asian

RACE: () 1. White () 2. Black () 3. Other () 4. Am. Ind. () 5. Other

SEX: () 1. Male () 2. Female

STATUS OF INFANT AT TIME OF COLLECTION
*Transfused: () Yes () No
If Yes Date of Last: _____
Gestational Age: _____

CAHI () NSMS () BIO ()
Abnormal () Transfused ()

Unsatisfactory ()
Hgb () Gal () Gal (Enz) ()
TSH ()

Reason: () 24 hr. ()
Test: ()

Previous TDH# _____

Specimen First Repeat

Infant's Last Name _____ First _____ Previous Last Name _____
Birth Date: ____/____/____ Time of Birth: ____:____:____ MLL () TIME ()
Date Collected: ____/____/____ Time Collected: ____:____:____ MLL () TIME () 2. Twin () A or () B 3. Other _____

Hospital of Birth _____ Hospital Collected _____ Medical Record Number _____
Use Code Use Code

Phone _____ Spec. Collected By _____
Name _____
Address _____
City _____ State _____ Zip Code _____

Mother's Current Last Name _____ First _____ Age _____
Address _____
City _____ State _____ Zip Code _____
Phone _____
TemCare: () 1. Yes () 2. No

Mother's Social Security No. _____
LAB UNSAT _____
County of Resid. _____
Use 2 Digit County Code _____

DATE REC'D/LAB NO. _____
SPECIMEN CONTROL NUMBER | D-437356

TENNESSEE DEPT. OF HEALTH LABORATORY SERVICES | 630 HART LANE, NASHVILLE, TENNESSEE | MICHAEL W. KIMBERLY, DR. PH., DIRECTOR

DO NOT WRITE IN THIS AREA

Exp. 9/2007

PARA PENSAR

Es necesario “PENSAR” en los EIM dentro de los diagnósticos diferenciales de acuerdo a lo expuesto anteriormente.

Si los protocolos se cumplen, se tienen en cuenta la HC y los antecedentes, la asesoría genética probablemente será la adecuada .

Las instituciones de salud y las familias serán beneficiadas.