Errores Innatos del Metabolismo

en el RN

Dra. Paulina Mabe

- Pediatra – Especialista en Enf. Metabólicas
- Hospital Exequiel González Cortés
- Clínica Santa María

GENERALIDADES

0**

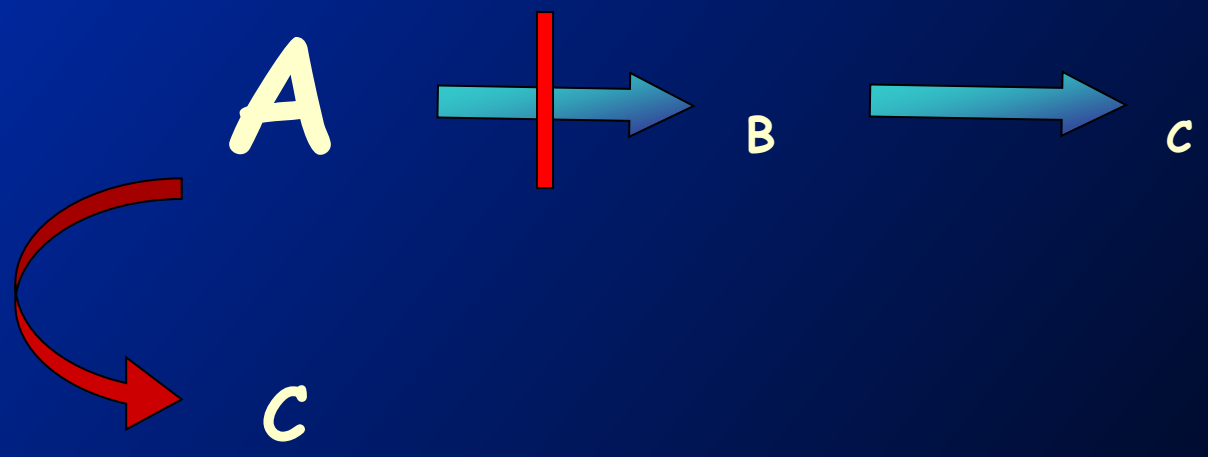
- **Definición**
  - Más de 500 patologías
  - Producidas por el bloqueo de diferentes vías metabólicas
    - Por defectos enzimáticos
    - Por deficiencia de síntesis o transporte de cofactores enzimáticos
  - Etiología monogénica

- **Síntomas**
  - Por acumulación de metabolitos tóxicos
  - ↓ de sustratos importantes en funciones normales del organismo

GENERALIDADES

0**

- Síntomas
  - Por acumulación de metabolitos tóxicos
  - ↓ de sustratos importantes en las funciones normales del organismo



GENERALIDADES

0**

- Frecuencia
  - aproximadamente 1: 3 000 RN vivos
  - 1 : 2 000 – 900 en lugares con pesquisa neonatal ampliada
- Herencia
  - autosómicos recesivos
  - menos frecuentemente ligados al cromosoma X
  - herencia mitocondrial materna
- Diagnóstico y tratamiento precoz evitan secuelas neurológicas y muerte en mayor parte de los EIM

Formas de Presentación en RN

0**

- Tipo intoxicación aguda
- Encefalopatía epiléptica
- Disfunción hepática
- Hipoglicemia
- Hidrops no inmunológico

Formas de Presentación

0**

- Tipo intoxicación aguda
- Encefalopatía epiléptica
- Disfunción hepática
- Hipoglicemia
- Hidrops no inmunológico

Formas de Presentación

0**

- Tipo intoxicación aguda
- Encefalopatía epiléptica
- Disfunción hepática
- Hipoglicemia
- Hidrops no inmunológico

Tipo intoxicación aguda : Cuadro clínico

0**

- RN aparentemente sano, con compromiso repentino y progresivo del estado general, sin etiología clara, que evoluciona hacia sopor y coma

- *Diagnóstico diferencial:* Sepsis

- Los exámenes pueden revelar signos de infección, pero con alteraciones metabólicas desproporcionadas

  - *Descompensación puede ser desencadenada por infección*

CASO CLÍNICO

0**

- RNT – PEG, masc., 1er hijo padres no consanguíneos
- Desde el 3er día hipotonía, hiporreflexia, trast. deglución
- Hipoglicemia 30 mg/ dl
- Se trasladó a Hosp. Rancagua
- Acidosis metabólica con ↑ AGap, Na+ 163 – 149
- 7° día vida amonio 556 mM/L (VN 100 mM/L)
- Trombocitopenia

TIPO INTOXICACIÓN AGUDA

0**

DIAGNÓSTICOS DIFERENCIALES

- Defectos del ciclo de úrea
- Acidurias orgánicas
- Enf. de la orina olor a jarabe de arce (MSUD)
- Def. de oxidación de los ácidos grasos y def. de carnitina
- Enfermedades mitocondriales

TIPO INTOXICACIÓN AGUDA: Exámenes generales

0**

Defectos del ciclo de úrea

Acidurias orgánicas

Enf. de la orina olor a jarabe de arce (MSUD)

Def. de oxidación de los ácidos grasos y def. de carnitina

Enfermedades mitocondriales

- Gases venosos
- Na-K-Cl (cálculo a. gap)
- Glicemia
- Cetonemia, cetonuria
- Amonio
- Láctico
- Perfil hepático

TIPO INTOXICACIÓN AGUDA: Exámenes generales

0**

	Gases / ELP	Amonio µg/dl	Láctico	Glicemia	C. cetónicos	F. hepática
Acidurias orgánicas	Ac. Metab.	> 500	↑	N, ↓, ↑	↑ ↑	N
Enf. de la orina olor a jarabe de arce	Ac. Metab.	N	N, ↑	N, ↓, ↑	↑ ↑	N
Def. de oxidación de ácidos grasos y def. de carnitina	Ac. Metab.	< 500	↑	↓	(-)	↓
Enf. mitocondriales	Ac. Metab.	< 500	↑ ↑	N, ↓	N	N, ↓
Def. del ciclo de la úrea	Alc. Resp.	> 500	N	N	N	↓

TIPO INTOXICACIÓN AGUDA: Exámenes generales

0**

	Gases / ELP	Amonio µg/dl	Láctico	Glicemia	C. cetónicos	F. hepática
Acidurias orgánicas	Ac. Metab.	> 500	↑	N, ↓, ↑	↑ ↑	N
Enf. de la orina olor a jarabe de arce	Ac. Metab.	N	N, ↑	N, ↓, ↑	↑ ↑	N
Def. de oxidación de ácidos grasos y def. de carnitina	Ac. Metab.	< 500	↑	↓	(-)	↓
Enf. mitocondriales	Ac. Metab.	< 500	↑ ↑	N, ↓	N	N, ↓
Alt. del ciclo de la úrea	Alc. Resp.	> 500	N	N	N	↓

TIPO INTOXICACIÓN AGUDA: Exámenes específicos

0**

Defectos del ciclo de úrea

Acidurias orgánicas

Enf. de la orina olor a jarabe de arce (MSUD)

Def. de oxidación de los ácidos grasos y def. de carnitina

Enfermedades mitocondriales

- Espectrometría de masas en tandem (tandem mass o IVX) en sangre
- Perfil de aminoácidos
- Perfil de acilcarnitinas
- Aminoácidos en orina
- Ácidos orgánicos en orina
- Á. Láctico / A. pirúvico

Muestra crítica

- 3 – 4 gotas de sangre en tarjeta papel filtro (screening neonatal)
- 1 cc plasma congelado
- 20 cc orina congelada

0**

Acidosis metabólica con a. gap ≥ 16

↑↑ ácido láctico

Enf. Mitocondriales, acidurias orgánicas,

def. beta-oxidación a. grasos

Hipoxia, sepsis, etc

↑ cetoácidos

Jarabe de arce, acidurias orgánicas, def. cetolisis

Cetoacidoisis diabética

↑ ácidos orgánicos

Acidurias orgánicas

↑ ácidos grasos

Def. oxidación a. grasos

Tóxicos (etanol, a. salicílico, etc)

Tandem mass

Ácidos orgánicos en orina

Anion gap: sodio – (cloro + bicarbonato)

Crisis metabólica : Principios del tratamiento

0**

- *Suspender el aporte de sustrato tóxico*
  - Suspender alimentación
- *Frenar catabolismo endógeno*
  - Aporte calorías según recomendaciones
- *Promover eliminación de metabolito tóxico*
  - L-Carnitina
  - Quelantes de amonio : Benzoato de sodio, fenilbutirato
  - Diálisis
- *Inducir actividad enzimática residual con cofactores*

Acidosis metabólica : Tratamiento en crisis

0**

- Suspender de inmediato el aporte de alimentación oral
- Aportar calorías 100 % con glucosa por vía venosa (central)
- En caso de hiperglucosuria usar insulina, que además induce anabolismo
- Lípidos 1 – 2 %
  - Contraindicados ante sospecha de defectos de oxidación de los ácidos grasos
- Si está disponible vía enteral complementar con solución de dextrinomaltosa
- Reiniciar proteínas 0.3 – 0.5 gr/ Kg/d no más allá del 3er día

Acidosis metabólica : Tratamiento en crisis

0**

- No sobrecorregir acidosis si hay hiperamonemia (objetivo es llegar a pH 7.25)
- Corregir alt. electrolitos (hipoNa^+ en Jarabe de Arce)
- L-Carnitina 100 – 200 mg/kg/d fraccionada en 4 dosis por vía enteral (solución al 10%)
- <u>Cofactores:</u>
  - Sospecha de aciduria orgánica: Hidroxicobalamina 1 mg/d im y biotina 10 mg/d vo
  - Sospecha Jarabe de Arce : Tiamina 100 mg/d vo
- Considerar la diálisis (peritoneodiálisis, hemofiltración, hemodiálisis) con pH $\leq$ 7.1

0**

MUY IMPORTANTE TOMAR MUESTRAS CRÍTICAS ANTES DE INICIAR TRATAMIENTO:

- 3 – 4 gotas de sangre en tarjeta papel filtro (screening neonatal)
- 1 cc plasma congelado
- 20 cc orina congelada

CASO CLÍNICO

0**

- RNT – AEG, sexo masc., 1er hijo padres no consanguíneos
- 36 hrs. rechazo alimentario, decaimiento progresivo, hipotonía
- Exámenes sin evidencias de infección
- Eco cerebral normal
- Exámenes metabólicos iniciales
  - Gases venosos pH 7.49 – pCO_2 30 – bic 24
  - ELP normales
  - Glicemia normal
  - A. láctico normal

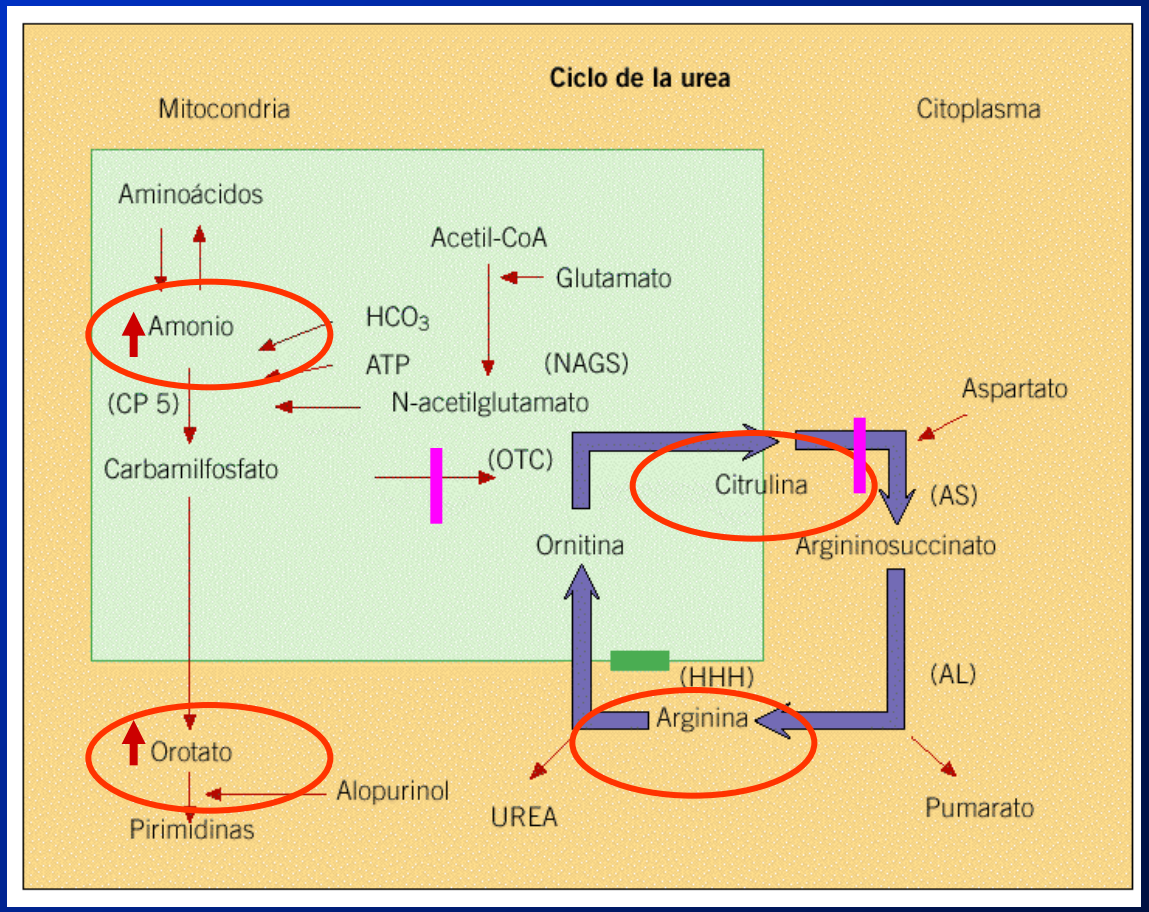
CASO CLÍNICO

0**

- AMONIO 730 µg / dl (VN ≤ 180 µg / dl o 100 mM / L)
- GOT 120 , GPT 90
- Protrombina 35 %
- Diagnóstico : *Defecto del ciclo de la úrea*
- Tratamiento:
  - Régimen 0 por 48 hrs.
  - Aporte 100 % calorías recomendadas en base a glucosa y lípidos
  - Peritoneodiálisis 12 hrs
  - Benzoato de sodio 250 mg/ Kg/ d
  - L – Arginina 250 mg/ Kg/ d
  - L – Carnitina 150 mg/ Kg/ d ( )

Defectos del ciclo de la úrea

0**



- **OTC:** Ornitina transcarbamilasa
  - ↓ Citrulina
  - ↓ Arginina
  - ↑↑ ácido orótico
- **AS:** Argininosuccinato sintetasa
  - ↑↑ Citrulina
  - ↓ Arginina
  - ↑ ácido orótico

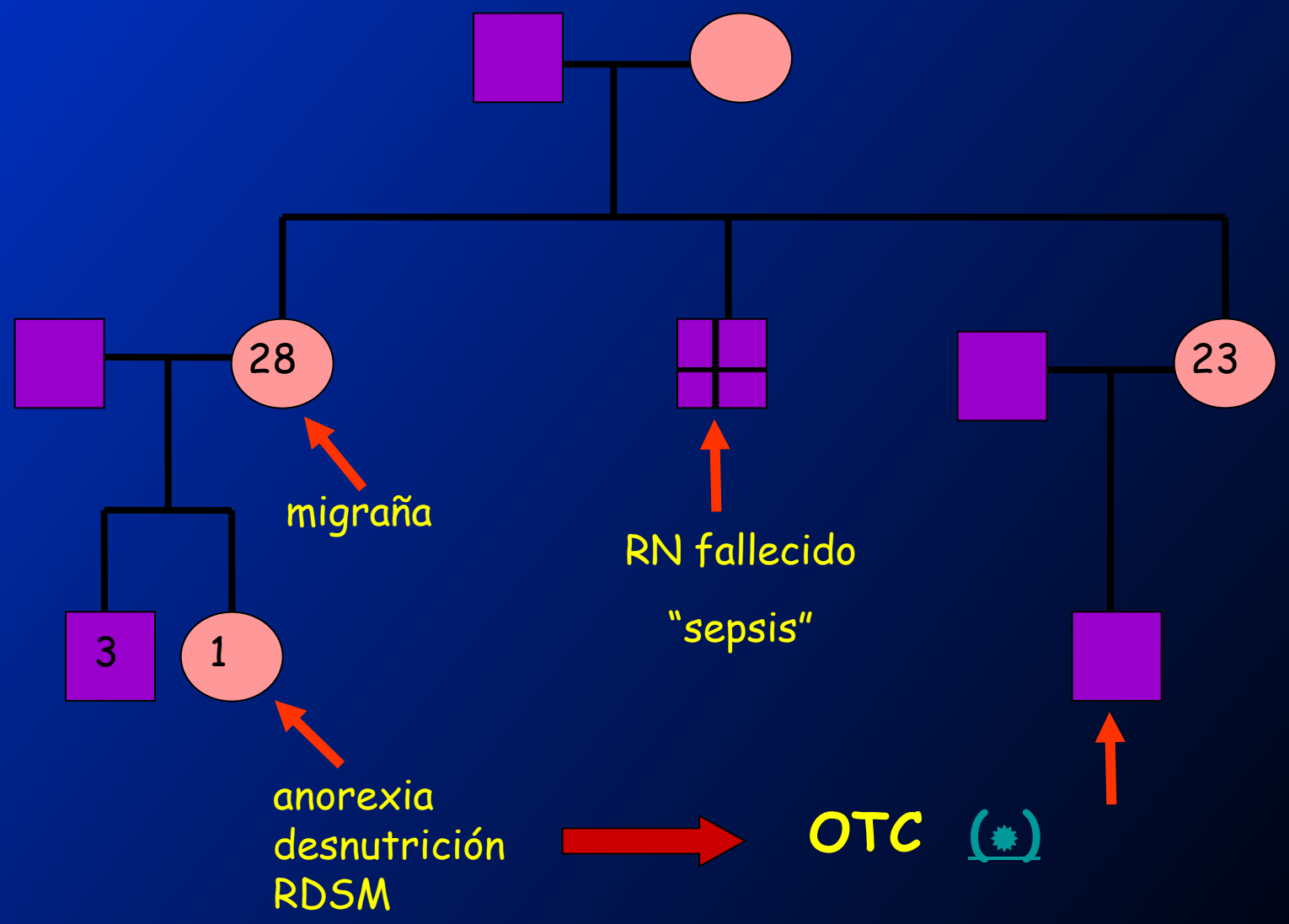
CASO CLÍNICO : Evolución

0**

- AMONIO 12 hrs. post diálisis 250 µg / dl (VN ≤ 180 µg / dl) (✹)
- Alta a los 15 d de vida
  - Amonio 120 µg / dl
  - GOT 40, GPT 38
  - Protrombina 80 %
  - Ex. físico y neurológico normal
- Tratamiento mantención:
  - Dieta restringida en proteínas
  - L – Arginina 250 mg/ Kg/ d
  - L – Carnitina 100 mg/ Kg/ d
- Evolución :
  - 3 a: Eutrofia, leve retraso lenguaje expresivo (✹)

Defecto de Ornitina Transcarbamilasa

0**



Defectos del Ciclo de la Urea: Fisiopatología

- Hiperamonemia y aumento glutamina
  - Edema cerebral
  - Acción sobre receptores benzodiazepínicos y serotoninérgicos
  - Inhibición de producción de energía cerebral

- Ácido orótico
  - Acción hepatotóxica aguda
  - Fibrosis periportal

0**

Amonio ↑

≥ 500 µg/dl

- acidosis metabólica (-) → Def. ciclo de la úrea
- acidosis metabólica (+) → Acidurias orgánicas,

≤ 500 µg/dl

- acidosis metabólica (+) + hipoglicemia no cetósica → Def. oxidación a. grasos
- acidosis metabólica (+) + ↑ a. láctico → Enf. mitocondriales
- acidosis metabólica (-) → Hiperamonemia idiopática del RN
- ↑ GOT, GPT → Hepatitis de diversas etiologías

Hiperamonemia : Tratamiento en crisis

0**

- Amonemia 200 – 300 µg/dl
  - Suspender el aporte de proteínas por 24 a 48 hrs.
  - Aporte de calorías de 100% de las recomendaciones en base a glucosa iv y/o solución de dextrinomaltosa por vía enteral
- Amonemia 300 - 600 µg/dl
  - L-Carnitina 100 – 200 mg/kg/d fraccionada en 4 dosis por vía enteral (solución al 10%)
  - Benzoato de sodio 250-500 mg/kg/d por vía enteral continua o fraccionada en 4 dosis (solución 18%)
- Amonemia > 600 µg/dl
  - Considerar la diálisis (peritoneodiálisis, hemofiltración, hemodiálisis)

CASO CLÍNICO

0**

- RNT – PEG, sexo masc., 1er hijo padres no consanguíneos
- Desde el 3er día hipotonía, hiporreflexia, trast. deglución
- Hipoglicemia 30 mg/ dl
- Se trasladó a Hosp. Rancagua
- Acidosis metabólica con ↑ AGap, Na+ 163 – 149
- 7° día vida amonio 556 mM/L (VN 100 mM/L)
- Trombocitopenia
- *Diagnóstico más probable:* Aciduria orgánica
- *Exámenes específicos a solicitar:* Tandem mass, ácidos orgánicos
- *Diagnóstico final:* Aciduria metilmalónica

Formas de Presentación en RN

0**

- Tipo intoxicación aguda
- Encefalopatía epiléptica
- Disfunción hepática
- Hipoglicemia
- Hidrops no inmunológico

DISFUNCIÓN HEPÁTICA

0**

DIAGNÓSTICOS DIFERENCIALES

- Galactosemia clásica
- Tirosinemia tipo 1
- Def. del ciclo de úrea
- Def. de oxidación de los ácidos grasos y def. de carnitina
- Enfermedades mitocondriales
- Def. a 1 antitripsina
- Niemann Pick C
- Defectos de glicosilación

DISFUNCIÓN HEPÁTICA : Exámenes generales

0**

- Galactosemia clásica
- Tirosinemia tipo 1
- Def. del ciclo de úrea
- Def. de oxidación de los ácidos grasos y def. de carnitina
- Enfermedades mitocondriales
- Def. a 1 antitripsina
- Niemann Pick C
- Defectos de glicosilación

- Transaminasas, protrombinemia, bilirrubinemia
- Glicemia
- Cetonemia, cetonuria
- Gases venosos
- Na+, K+, Cl-
- A. láctico
- Amonemia
- Ecografía abdominal

DISFUNCIÓN HEPÁTICA : Exámenes específicos

0**

- Galactosemia clásica
- Tirosinemia tipo 1
- Def. del ciclo de úrea
- Def. de oxidación de los ácidos grasos y def. de carnitina
- Enfermedades mitocondriales
- Def. a 1 antitripsina
- Niemann Pick C
- Defectos de glicosilación

- Espectrometría de masas en tandem :
  - Perfil de aminoácidos y acilcarnitinas
- Niveles de carnitina
- Galactosemia (IVX la incluye)
- Electroforesis de proteínas
- Mielograma
- Bx hepática (ME, enzimas)
- Perfil sialotransferrina (plasma)

Formas de Presentación en RN

0**

- Tipo intoxicación aguda
- Encefalopatía epiléptica
- Disfunción hepática
- Hipoglicemia
- Hidrops no inmunológico

CASO CLÍNICO

0**

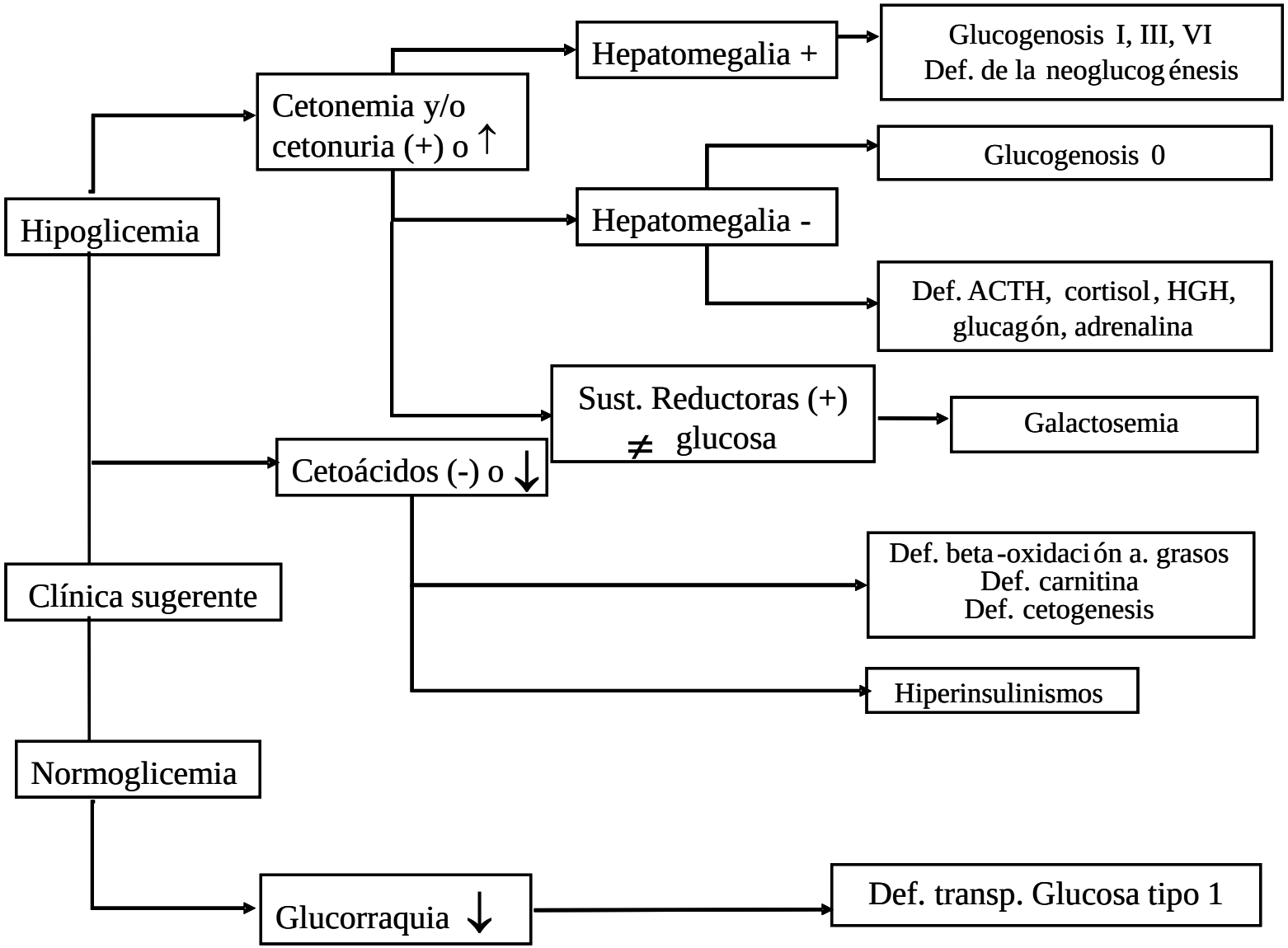
- RNT – PEG (2300 gr), embarazo con sind. hipertensivo
- Sexo masc., 1er hijo padres no consanguíneos
- 36 hrs. presenta hipoglicemia; se atribuye a bajo PN
- Requiere carga de glucosa 3 – 4 mg/ Kg/ min por una semana
- Desde la 2da semana se suspende glucosa iv y tolera ayuno de 2 hrs
- 3era semana: Persiste hipoglicemia con ayuno de 3 hrs., predominio nocturno
- Se inicia estudio etiológico por hipoglicemia persistente

CASO CLÍNICO

0**

- GLICEMIA 36 mg/ dl
- Cetonemia (-) ; cetonuria (-)
- Insulina normal
- Perfil tiroídeo normal
- Cortisol normal
- Hormona crecimiento normal
- Diagnóstico : Hipoglicemia persistente, no cetósica

  Obs. Enf. metabólica


Hepatomegalia +
Glucogenosis I, III, VI
Def. de la neoglucogénesis
Cetonemia y/o
cetonuria (+) o ↑
Glucogenosis 0
Hipoglicemia
Hepatomegalia -
Def. ACTH, cortisol, HGH,
glucagón, adrenalina
Sust. Reductoras (+)
≠ glucosa
Galactosemia
Cetoácidos (-) o ↓
Def. beta-oxidación a. grasos
Def. carnitina
Def. cetogenesis
Clínica sugerente
Hiperinsulinismos
Normoglicemia
Glucorraquia ↓
Def. transp. Glucosa tipo 1

HIPOGLICEMIA : Exámenes generales

0**

Glicogenosis I, III, VI, 0

Galactosemia

Def. de la neoglucogénesis

Def. de oxidación de los ácidos grasos

Def. de carnitina

Def. de cetogénesis

- Glicemia
- Cetonemia, cetonuria
- Gases venosos
- Na+, K+, Cl-
- Transaminasas, protrombinemia, bilirrubinemia
- Perfil lipídico, uricemia
- A. láctico
- Amonemia
- Ecografía abdominal

HIPOGLICEMIA : Exámenes específicos

0**

Glicogenosis I, III, VI, 0

Galactosemia

Def. de la neoglucogénesis

Def. de oxidación de los ácidos grasos

Def. de carnitina

Def. de cetogénesis

- Espectrometría de masas en tandem
  - Acilcarnitinas
- Niveles de carnitina en plasma
- Galactosemia (IVX la incluye)
- A. orgánicos en orina

CASO CLÍNICO

0**

- Gases venosos y ELP normales
- Perfil hepático normal
- Perfil lipídico normal
- Uricemia normal
- A. láctico y amonemia normales
- Ecografía abdominal normal
- Perfil de acilcarnitinas y nivel de carnitina normales
- *Ácidos orgánicos en orina:* deficiencia de 3-OH-3-metilglutaril-CoA liasa (defecto de cetogénesis)
- *Tratamiento:*
  - LM con dextrinomaltosa 3% c/ 3 hrs
  - L-Carnitina 100 mg/ Kg/ d

En resumen…..

0**

- Sospechar EIM en todo RN con
  - CEG progresivo, sin signos de infección o alt. bioquímicas desproporcionadas
  - Epilepsia
  - Hipoglicemia persistente
  - Disfunción hepática
  - Hidrops fetal no inmunológico
- No olvidar tomar amonio y cetonemia – cetonuria en hipoglicemia
- No olvidar muestras críticas
- En fase aguda:
  - Reg 0
  - Frenar catabolismo con aporte de calorías según recomendaciones
  - L-Carnitina 150 mg/ Kg/d

0**

¡ GRACIAS !