



**7º Congreso Argentino
de Emergencias y
Cuidados Críticos en
Pediatria
Tucumán Septiembre
de 2014**

Dra. María Gabriela Pacheco HPMI Salta

Sospecha de Errores innatos del metabolismo

**“No se diagnostica lo que no se piensa
y no se piensa lo que no se conoce”**

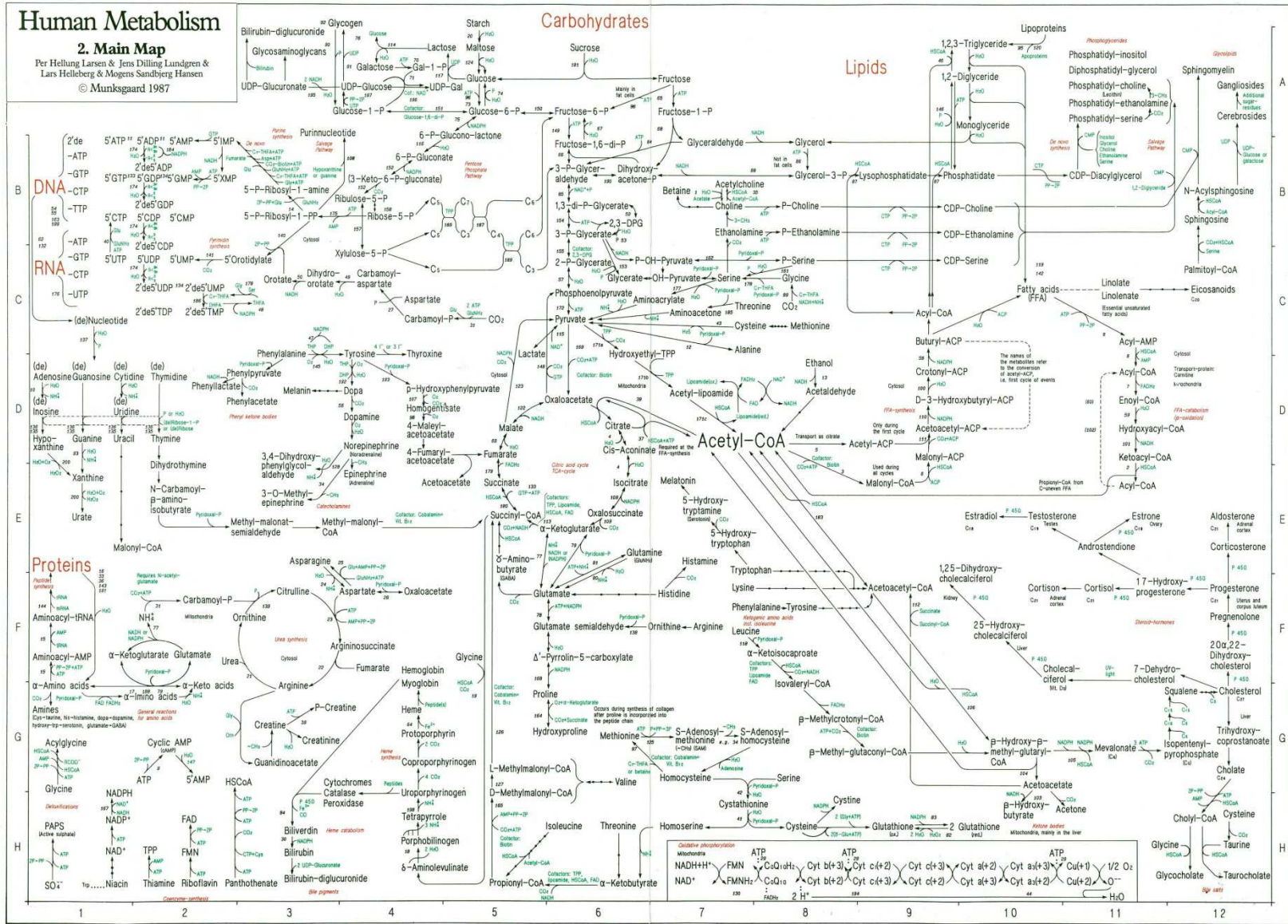


Cono de Arita Tolar Grande Salta

Human Metabolism

2. Main Map

Per Helling Larsen & Jens Dilling Lundgren & Lars Helleberg & Mogens Sandberg Hansen
© Munksgaard 1987



Un gran desafío

- Diagnóstico diferencial entre muchas enfermedades no metabólicas y raros ECM
- diferentes enfermedades similares manifestaciones.
- una misma enfermedad diferentes presentaciones

Edad de presentación de los EIM

- Cada EIM tiene una edad de inicio característico; los congénitos, presentes al nacimiento, se asocian con retardo del crecimiento intrauterino.
- Los posnatales se presentan después de un periodo asintomático que puede ser: neonatal, antes de los 30 días de vida del lactante
- del primer hasta los 12 meses de edad,
- del preescolar, de uno a cinco años
- del escolar, de seis a 12 años
- del adolescente, de 13 a 15 años de edad.

Errores innatos del metabolismo

- Enfermedades genéticas basadas en una alteración de una proteína o de una enzima que hacen que un proceso metabólico quede bloqueado.
- Existe una extraordinaria heterogeneidad clínica y genética
- Incidencia individual baja, uno de cada 800 RN vivos nace con un EIM y 50% de ellos desarrollan enfermedad en el periodo neonatal.

Clasificación General de los ECM

Grupo 1



Moléculas complejas

Grupo 2



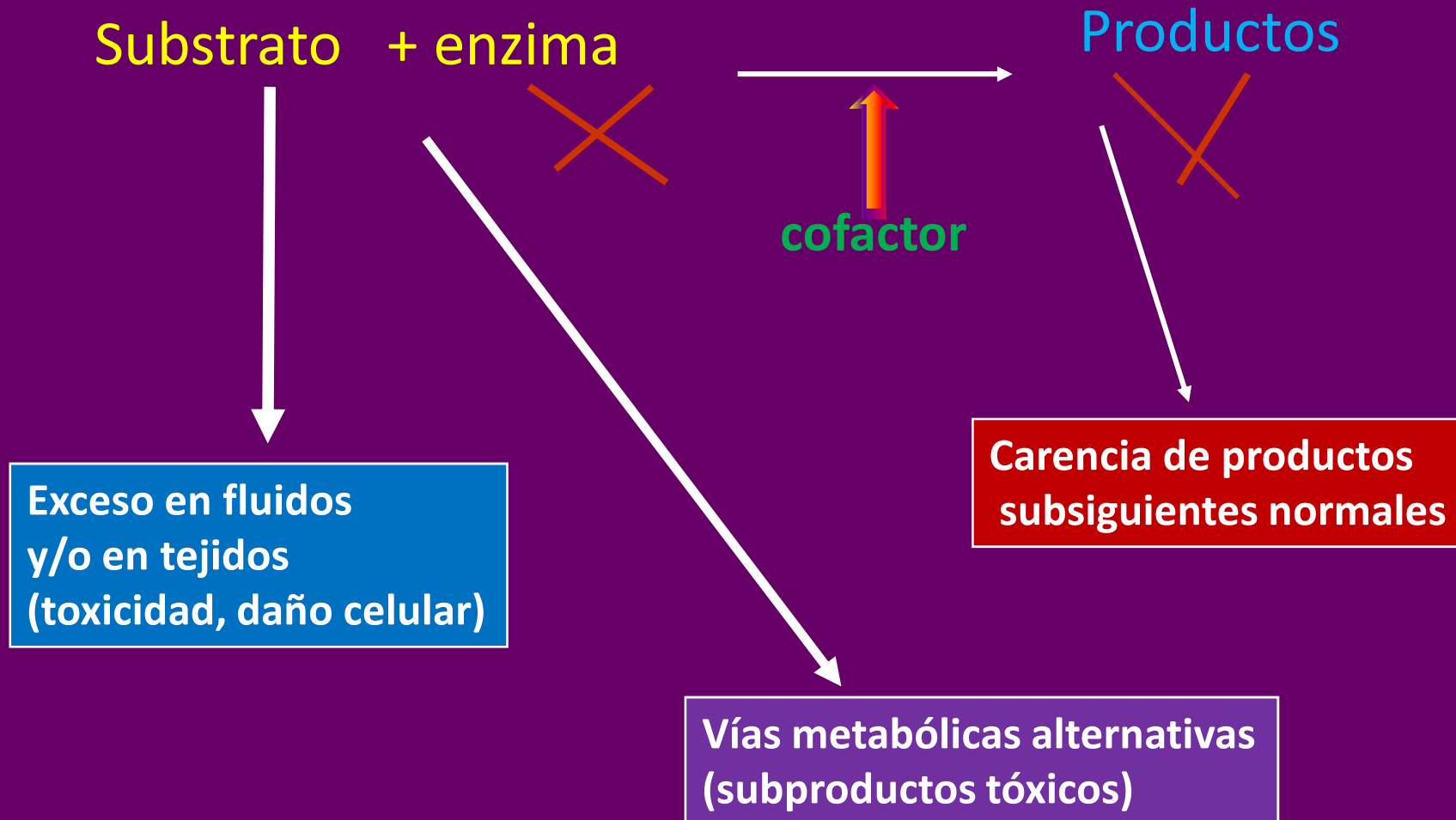
Tipo intoxicación aguda

Grupo 3



Déficit energético

Fisiopatología general de los EIM



Caso clínico

Paciente de sexo femenino F. Nac. 9/03/2013 Edad 2meses

Procedencia Chaco.

Derivada del Hospital de J. V. González por dificultad respiratoria, cianosis, irritabilidad.

- **Enf. Actual:** comenzó 48 hs previas al ingreso con cuadro de tos y dificultad respiratoria , luego, cianosis , letargo, hipotonía, mayor dificultad respiratoria se deriva a centro de mayor complejidad.

Evolución: Aguda

Examen Físico Observaciones: eutrófica, reactiva, irritable, reticulado marmóreo generalizado, sin cianosis, con O2 por cánula nasal satura 96%, con dificultad respiratorio espiración prolongada, disminución de EA en ambas base pulmonares, afebril, hidratado, impresiona aspecto toxico infeccioso, compensado hemodinámicamente, suficiente cardiovascular aunque con SS 2/6, abdomen leve distensión, blando, hernia umbilical, hígado a 2 cm del reborde costal, RHA+, y SNC fontanela deprimida, sin signos meníngeos evidentes, irritable, pupilas isocóricas y reactivas , sin signos de HTE.

-

Indicaciones:

Policultivos

Rx de tórax

Evolución:

Rx tórax con signos de atrapamiento aéreo.

Madre refiere epidemiología viral +

Examen Físico Observaciones: REG, afebril 36,1 ° C, hidratada. Reticulada, FC 140 x min. taquipneica con tirajes generalizados, BEAB sin ruidos agregados.

Evolución:

Presento tres episodios convulsivos de corta duración, TCG.

Diagnóstico inicial: Sepsis.

Laboratorio

GLUCEMIA	72 mg%	70-110
NA+	145.0 mEq/l	Adultos 135-146 RN 134-150
K+	5.9 mEq/L	Adultos 3.5-5.5 RN 3.8-5.8
PH	7.09	Gas venoso
PCO2	20.0 mmHG	
PO2	51.7 mmHg	
HCO3-	6.3	
LEUCOCITOS	14,73 Kxml (K=1000)	
HEMATIES	2,98 Mxul (M=1.000.000)	
HEMOGLOBINA	9,9 gr%	
HEMATOCRITO	30,4 %	
PROTEINA C REACTIVA	2,0 mgr/l	< de 6
UREA	13.0 mg/ dl	Hombre: 19- 43 mg/ dl Mujer: 15- 37 mg/ dl
ACIDO LÁCTICO	13,9 mmol/l	V. Referencia: 0.7 - 2.1
AMONIO	43 UMOL/L	umol/l 1-12 meses 18-74

Laboratorio

ORINA COMPLETA		
EXAMEN QUIMICO	PROTEINAS	(++)
	CETONAS	(++)
	GLUCOSA	NO CONTIENE mgr/dl
	UROBILINA	NO CONTIENE
	BILIRRUBINA	NO CONTIENE
	HEMOGLOBINA	(+)

Que Hacemos?



Que datos son útiles?

Diagnóstico y Tratamiento



Motivo Consulta: acidosis metabólica

Enf. actual: paciente de 2 meses de vida que ingresa con taquipnea, letargo, hipotonía, acidosis metabólica severa que requiere múltiples correcciones con bicarbonato en:

•NORMO GLUCEMIA

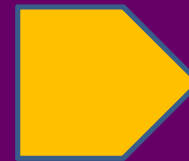
•CETONURIA +

•ANIÓN GAP 19.7 (VN 12 +-4).

•SEVERA LÁCTICO ACIDOSIS (13, MMOL/L)

+

CLÍNICA



SOSPECHA DE ECM

Antecedentes:

- Gesta 3 Para 3 PAEG 3,2 kg
- Internación en neonatología en la provincia de chaco lugar donde nació 15 días por dificultad respiratoria.
- Pareja no consanguínea, 2 hermanas mujeres sanas de 7 y 3 años.

Otros Estudios:

Hemocultivos x2= negativos

Urocultivo = negativo

Cultivo de LCR= negativo

Eco cerebral : quiste porencefálico

Iono urinario : normal

Muestra para: Aminoácidos plasmáticos, ácidos orgánicos urinarios, acilcarnitinas.

RNM Cerebro se solicita

Encefalopatía Aguda

Rechazo del alimento

- Irritabilidad
- Letargo
- Coma
- Cambios del tono muscular
- Temblores, mioclonias
- Problemas Neurovegetativos
 - Hipo
 - Apneas
 - Bradicardia
 - Hipotermia

Acidemias Orgánicas

Enfermedad de Jarabe de Arce
Trastornos del Ciclo de la Urea
Defectos en la producción de energía
Enfermedades peroxisomales

DIAGNÓSTICO DE ENFERMEDADES NEUROMETABÓLICAS

TABLA 2.– Signos clínicos sugestivos de presentación aguda de los ECM

Intoxicación	Defecto energía	Signos hepáticos
Signos digestivos	Signos neurológicos	Disfunción hepática
- rechazo alimento	- hipotonía	- hipo/normoglucemia
- vómitos	- debilidad muscular	- síndrome hemorrágico
- deshidratación	- fatigabilidad	- necrosis hepatocelular
	- ataxia	- ascitis
Signos neurológicos:	- accidente cerebrovascular	- edema
- hipotonía	- mioglobinuria	- hepatomegalia
- episodios hipertensión		- hipoglucemia
- convulsiones		- ictericia colestática
- mioclonías	Signos multisistémicos:	
- letargia	- cardiomiopatía hipertrófica	
- coma	- fallo hepático agudo	
	- fallo renal agudo	

Los ECM que producen una clínica aguda y que necesita UTI, corresponden a los ECM intermedio

Grupo 1

1) Intoxicación aguda o progresiva secundaria al acúmulo de productos tóxicos :

- Aminoácidos Fenilcetonuria, Tirosinemia, Enfermedad de la orina de Jarabe de Arce, Homocistinuria
- –Ácidos Orgánicos
- –Ciclo de la Urea
- –Intolerancia a azúcares
- –Intoxicaciones por metales
- –Porfirias

- No interfieren con el desarrollo embrio-fetal
- Tienen un intervalo libre de síntomas
- La aparición de los síntomas es desencadenada por fiebre, cambios en la alimentación, catabolismo, enfermedad intercurrente.
- Se presenta con síntomas que simulan intoxicación, aguda (vómitos, coma, insuficiencia hepática) ó crónica (falla de crecimiento, retraso madurativo, miocardiopatía)

Grupo 2

2) Enfermedades por **déficit energético:**

- Mitocondriales:
- Acidosis Lácticas
- PC (Piruvato Carboxila), PDH (Piruvato Deshidrogenasa), Transporte piruvato, ciclo de Krebs
- Defectos de la Cadena respiratoria mitocondrial
- Desórdenes en la oxidación de ácidos grasos
- Defectos en los cuerpos cetónicos–Citoplasmáticos:
- Glucogenosis
- Hiperinsulinismo
- –Defecto en hígado, miocardio, cerebro, músculo
- Suelen presentar una afectación multiorgánica en forma de crisis con hipotonía, miopatía, fallo cardíaco y hepático generalmente, con factores desencadenantes como infecciones, **ayuno**, intervenciones quirúrgicas u otras situaciones estresantes.

Grupo 3

•3) Defectos que se manifiestan principalmente como hepatopatías agudas

- Glucogenosis hepáticas I-III, VI y IX,
- Tirosinemia I, galactosemia
- Intolerancia a la fructosa,
- Deficiencia de fructosa 1-6 Difosfatasa,
- Defectos de la beta-oxidación de ácidos grasos,
- Deficiencia de alfa-1 antitripsina
- Defectos de la cadena respiratoria

Enfermedad hepática

Hepatomegalia con hipoglucemia

- –Glucogenosis
- –Intolerancia hereditaria a la fructosa
- –Deficiencia de fructosa 1-6 difosfatasa
- –Hiperinsulinismo

Insuficiencia hepática

- –Galactosemia
- –Hemosiderosis
- Enfermedad Mitocondrial
- –Tirosinemia
- –Intolerancia hereditaria a la fructosa

Colestasis

- Deficiencia alfa-1-antitripsina
- Nieman Pick C
- Trastornos del metabolismo o secreción de sales biliares
- Fibrosis quística
- Enfermedad peroxisomal
- Aciduria mevalónica

Hepato-esplenomegalia

- Enfermedades lisosomales

Anamnesis Sospechosa

Hermanos fallecidos de muerte dudosa/súbita / sepsis	SI	NO
Consanguinidad de los padres	SI	NO
Hígado graso materno en el embarazo	SI	NO
Presencia de síntomas graves frente a una intercurencia leve o ayuno	SI	NO
Niño sin antecedentes que presenta una enfermedad sobreaguda o progresiva inexplicable	SI	NO
Vómitos reiterados	SI	NO
Rechazo a un alimento específico	SI	NO
Cambio reciente alimentación: carne, azúcar, fruta, leche de vaca	SI	NO
Cual:		

Signos Clínico Sospechoso

Enfermedad sobre-aguda		
Reye-like : Vómitos, Encefalopatía, Hipoglucemia, Aumento de transaminasas, Hiperamonemia (Defectos de la Beta Oxidación)		
Encefalopatía aguda		
Enfermedad hepática		
Miocardopatía		
Encefalopatía epiléptica		
Retardo mental		
Dismorfia		
Niño Hipotónico		

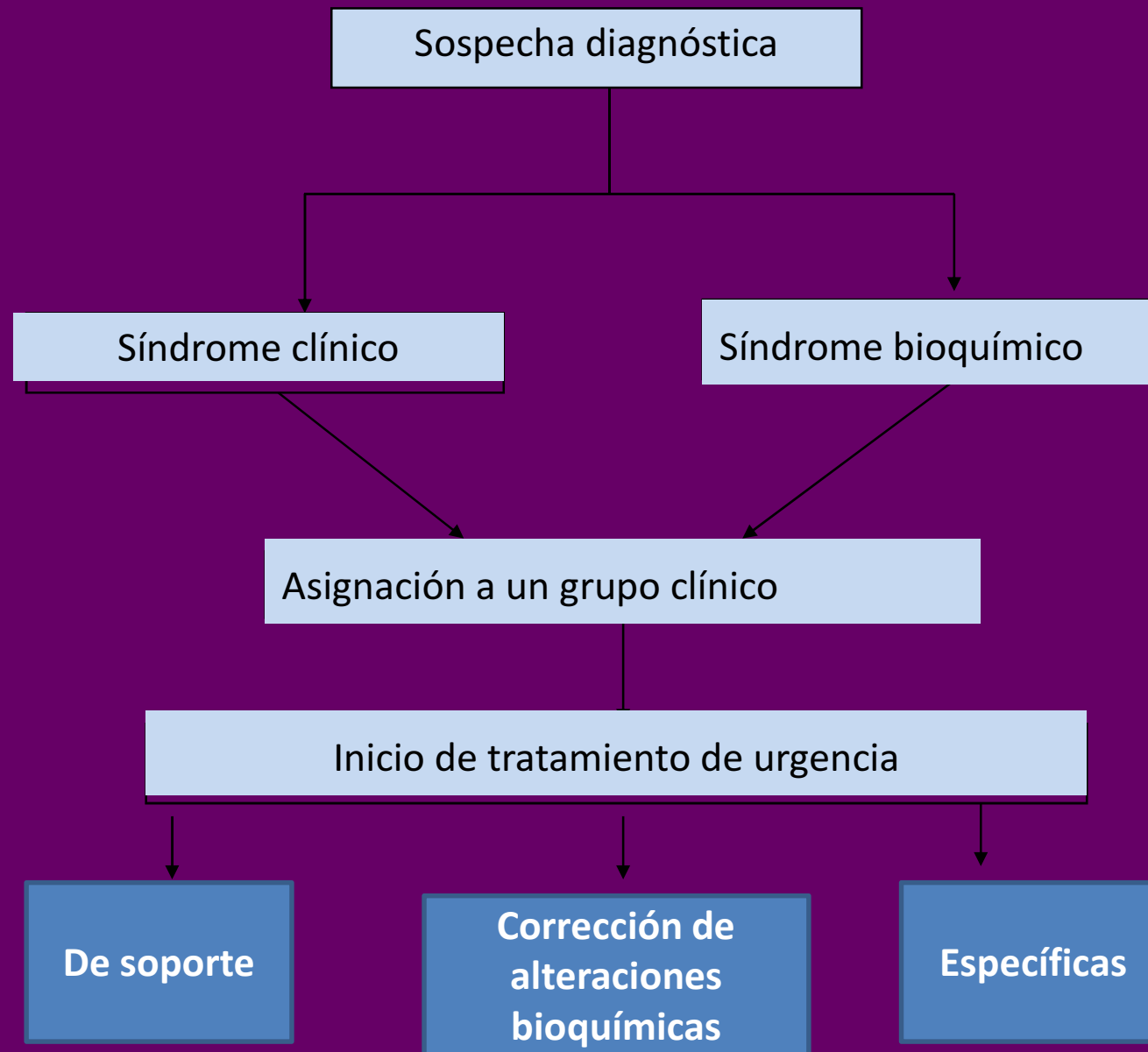
Signos Clínico Sospechosos

Vómitos cíclicos	SI	NO
Hiperventilación	SI	NO
Síntomas neurológicos intermitentes: trastorno del sensorio y o convulsiones, ataxia	SI	NO
Insuficiencia hepática	SI	NO
Fallo multisistémico	SI	NO
Apneas	SI	NO
Algias en miembros	SI	NO
Intolerancia al ejercicio	SI	NO
Apnea	SI	NO
Ictericia (colestática)	SI	NO
Accidente cerebro-vascular inexplicables	SI	NO

Examen Clínico Sospechoso

Talla baja, retraso de crecimiento	SI	NO
Hepatomegalia	SI	NO
Esplenomegalia	SI	NO
Olor peculiar (pies sudados, orina de gato, azúcar quemada, moho)	SI	NO
Retraso Madurativo evolutivo	SI	NO
Convulsiones (no se corresponde con síndrome epiléptico clásico)	SI	NO
Trastorno del Sensorio	SI	NO
Ataxia	SI	NO
Hipotonía	SI	NO
Espasticidad	SI	NO
Macrocefalia	SI	NO
Dismorfia, macroglosia	SI	NO
Facie tosca	SI	NO
Disostosis	SI	NO
Hernias	SI	NO
Luxación de caderas	SI	NO
Miocardopatía	SI	NO
Cataratas, luxación del cristalino, opacidad corneal, manchas en el fondo de ojo	SI	NO
Alopecia	SI	NO
Angioqueratoma	SI	NO
Hidrops	SI	NO

Laboratorio sospechoso			Valor	Unidades
Hipoglucemia, hiperglucemia	SI	NO		
Aumento de TGO/TGP	SI	NO		
Anemia/ Plaquetopenia y/o Neutropenia	SI	NO		
Gases en sangre Bicarbonato plasmático, pH, acidosis o alcalosis metabólica				
Anión restante elevado [Na- (CL + CO3H)] normal 12 +- 4				
Tiempo de Protrombina alterado	SI	NO		
Cetonuria	SI	NO		
Signos de tubulopatía				
Colesterol				
Triglicéridos				
Albúmina				
Ac. Úricos				
Amonio Plasmático				
Ac. Láctico Plasmático				
CPK				



Muestra crítica

Condiciones a consignar sobre el paciente en el momento de la toma de muestras:

- 1) Horas de ayuno.
- 2) ¿Qué fue lo último que comió o bebió?
- 3) Cambios recientes en la alimentación.
- 4) Infección reciente o actual.
- 5) ¿Recibe glucosa EV en el momento de la toma de las muestras?
- 6) Medicación que reciben el paciente y la madre.
- 7) Historia Clínica detallada.
- 8) ¿Transfusión en los últimos 3 meses?
- 9) ¿Exanguinotransfusión en los últimos 3 meses?

Es muy importante que las muestras, se tomen en períodos de descompensación especialmente antes de comenzar cualquier tratamiento.

Que muestras tomar?

- 1) Gotas de sangre en papel de filtro (el que se utiliza para la pesquisa neonatal).



- 2) Sangre (5- 10 ml) con una gota de heparina, separar el plasma por centrifugación y conservarlo a -20° C o en un tubo seco, esperar que coagule y separar el suero que se guarda en frío.
- 3) LCR centrifugar y congelar. (1 ml)
- 4) Orina: primera muestra emitida por el paciente. (10 ml)
- Realizar una prueba con tirilla reactiva en orina estándar (importa conocer el pH y la presencia o no de cetonas o glucosa) luego congelar la muestra en un tubo rotulado.
- Las muestras se guardan en tubos rotulados con: nombre del paciente, fecha y horario de la toma de muestra.

Tratamiento

- ENFERMEDAD CONOCIDA

- SOSPECHA DE ENFERMEDAD METABOLICA

OBJETIVOS

- LOGRAR LA SOBREVIVENCIA DEL PACIENTE
- EVITAR SECUELAS
- COLABORAR EN EL DX

PRIMERA ETAPA INESPECIFICA



SOSTEN

- SUSPENDER LA INGESTA DE CUALQ. PROD POT. TOXICO (GALACTOSA, PROTEINAS, FRUCTOSA, GRASAS)
- COLOCAR:
 - flujo de glucosa de 7 a 10 mg/kg/min (glucosa al 10% + electrolitos)
- Calorías : 60 y100cal/kg/día y progresar a 120-150
- 1.Aumentar el flujo de glucosa hasta 15/mg/kg/minuto.
- 2.Si es necesario (generalmente si) agregar insulina humana corriente a 0.05u/kg/h
- 3.Si fueron descartados los defectos de la b oxidación: agregar grasa1 -2gr/kg/día.

- **SEGUNDA ETAPA DIRIGIDA**




- **TRATAMIENTO ESPECIFICO**

Detoxificar

Amonio:

- Benzoato de Na al 20%
250 mg/kg dosis de carga a pasar en 1 a 2 hs. Ev.,
luego 250 mg/kg/día c 8hs.
- Fenilbutirato dosis de carga y mantenimiento
- L-arginina al 20% (clorhidrato de arginina) 250 mg/kg/día
- Hipernatremia!!!!
- Medidas cuando amonio mas de 600 mmol/L: hemodialisis,
dialisis periotoneal, hemofiltracion

Aciduria orgánica

- Carnitina ev 200 a 300 mg/kg y luego 100mg/kg vía oral.
- •Cetoacidosis masiva (ac. propiónica o metil malónica)
Perdida de electrolitos (Na y Hco₃,ppalmente) chequear para reponer
-  Volumen de infusión y furosemida para forzar diuresis
- GLICINA 150mg/kg/d.

Metabolismo energético alterado

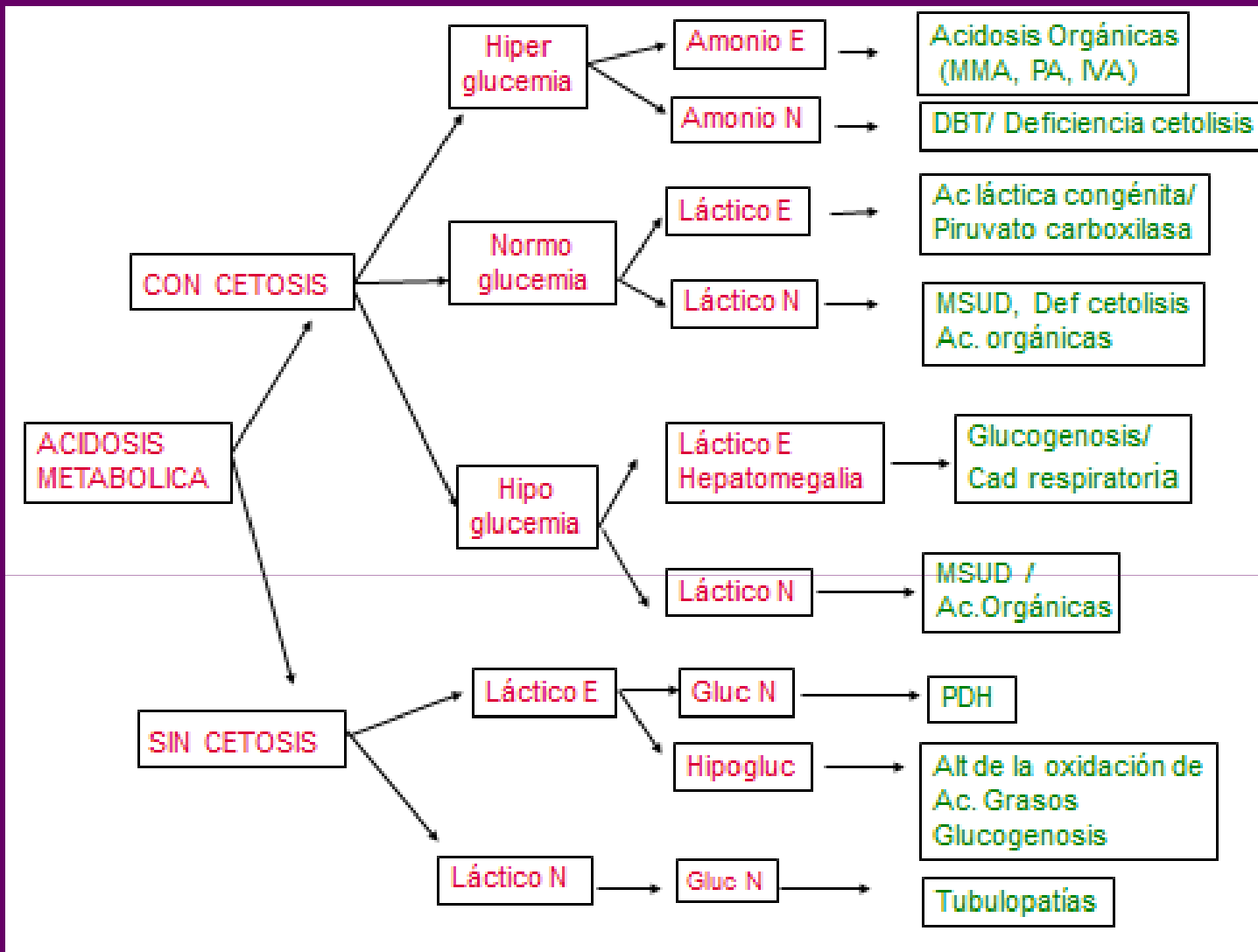
- Déficit del complejo de piruvato dehidrogenasa
- Mala respuesta a altos flujos de glucosa: ↑ el Láctico.
- Hay que aportar 3 a 5 mg/kg/min.
- Grasas 2 a 4 gr/kg/día

Drogas adicionales

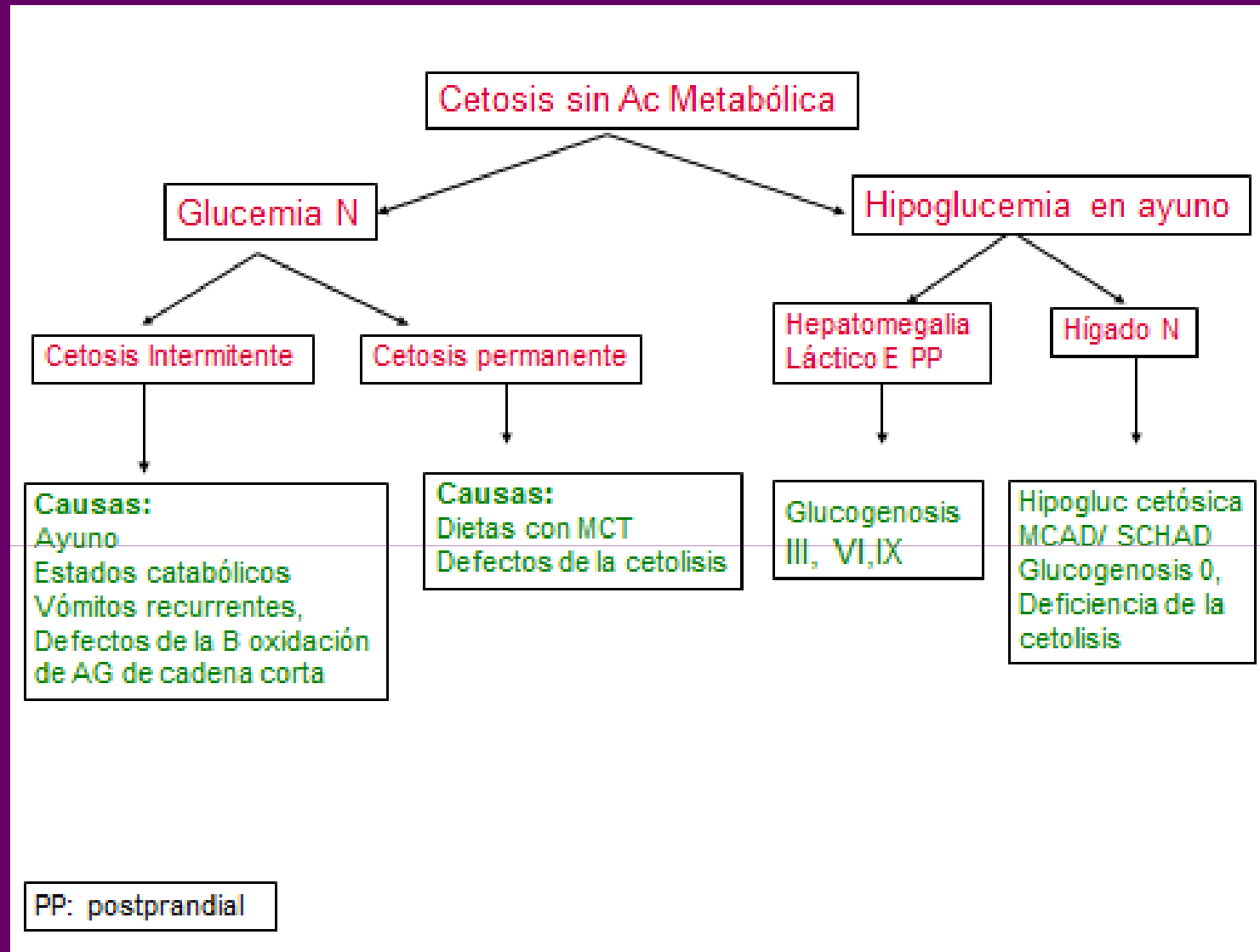
Biotina	Holocarboxilasa def. Biotinidasa Hiperlactacidemia (pcoarboxilasa)	10 a 15 mg/dia
Ac.Folico	Metab homocisteina	15 mg/dia
Ac.Folinico	Conv.respondedoras a folinico	3 a 5 mg/kg/dia ev
Piridoxina	Conv.respondedoras a piridoxina	50 mg ev X 1
Riboflabina (B2)	Aciduria glutarica Hiperlactacidemia (Comp I)	150 mg/dia Ev x 3
Tiamina (B1)	Hiperlactacidemia (PDH) MSUD	150-300 mg/dia ev x 3
B12	MMA	1 a 5 mg/dia I.v.

Drogas adicionales

diazoxido	hiperinsulinismo	15 mg/kg/dia
glucagon		15 mg/dia
insulina		0.05 a 0.1 ui/kg/h ev
ntbc	Tirosinemia I	1 mg/kg /dia

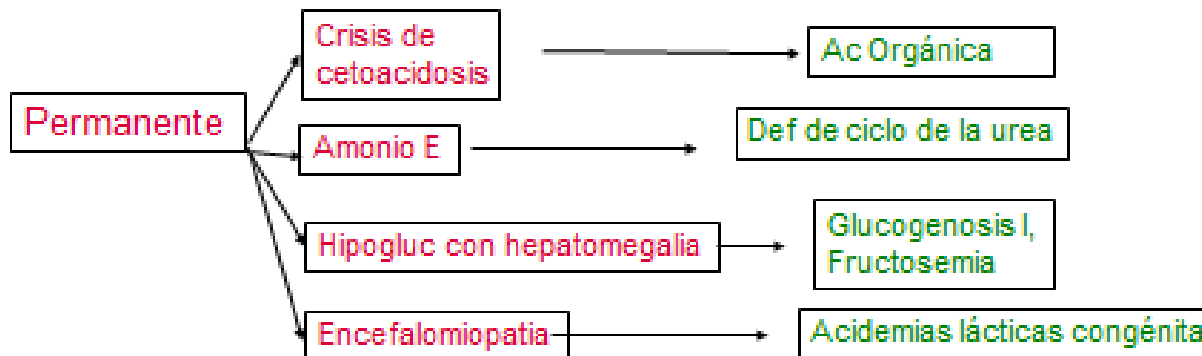
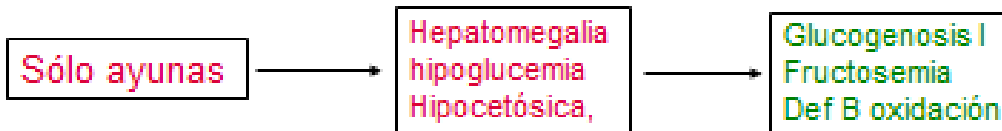
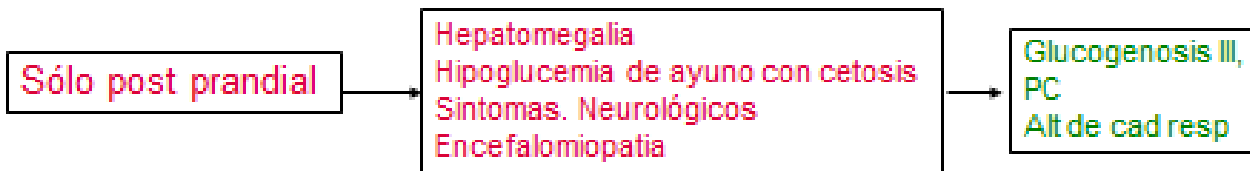


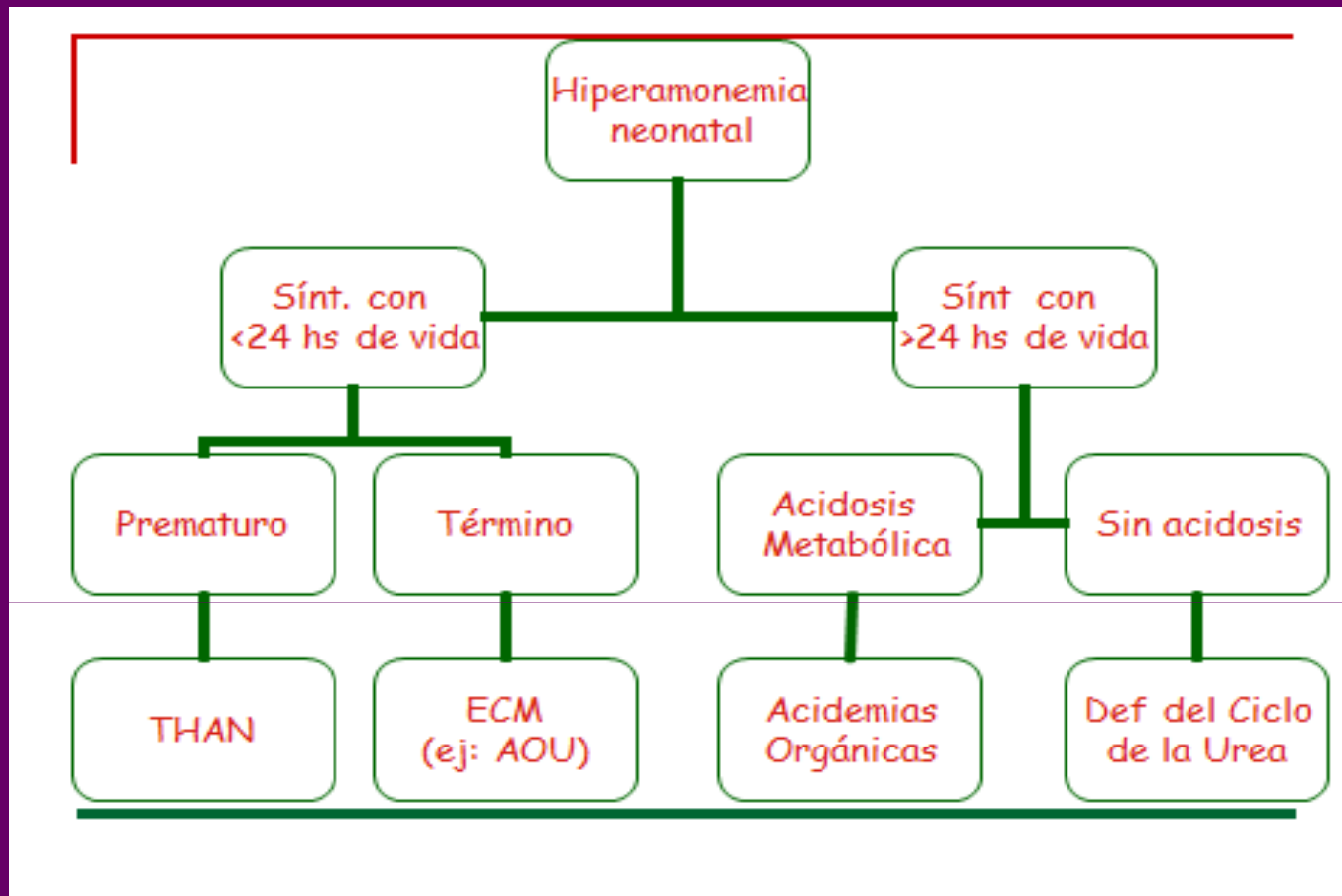
E: elevado
 N: normal
 MSUD: Enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce
 PDH: Piruvatodehidrogenasa
 MMA: Aciduriametilmalonica
 PA: AciduriaPropiónica
 IVA: Aciduriaisovalerica



MCT: triglicéridos de cadena media
 MCAD: Defectos de la oxidación de los ácidos grasos de cadena media
 SCHAD: Defecto de la oxidación de los ácidos grasos de cadena corta

Hiperlactacidemia



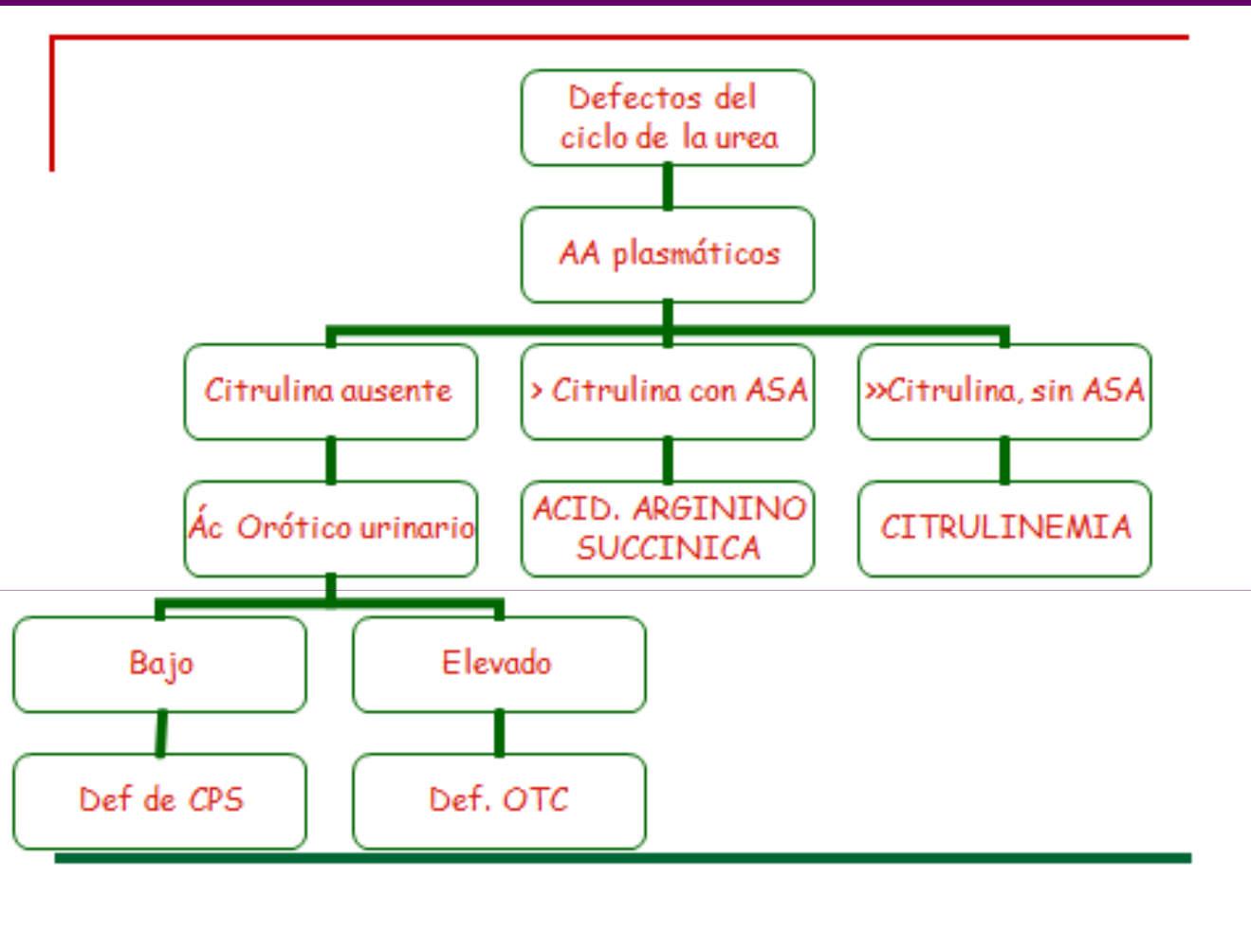


Hiperamonemia neonatal:

THAN: Hiperamonemia neonatal transitoria

EIM: Errores innatos del metabolismo

AOU: Acidurias orgánicas transitoria



Defectos del ciclo de la urea

AA: Aminoácidos

CPS: carbamilfosfato sintetasa

OTC: ornitintrascarbamilasa

ASA: Acido argininosuccínico

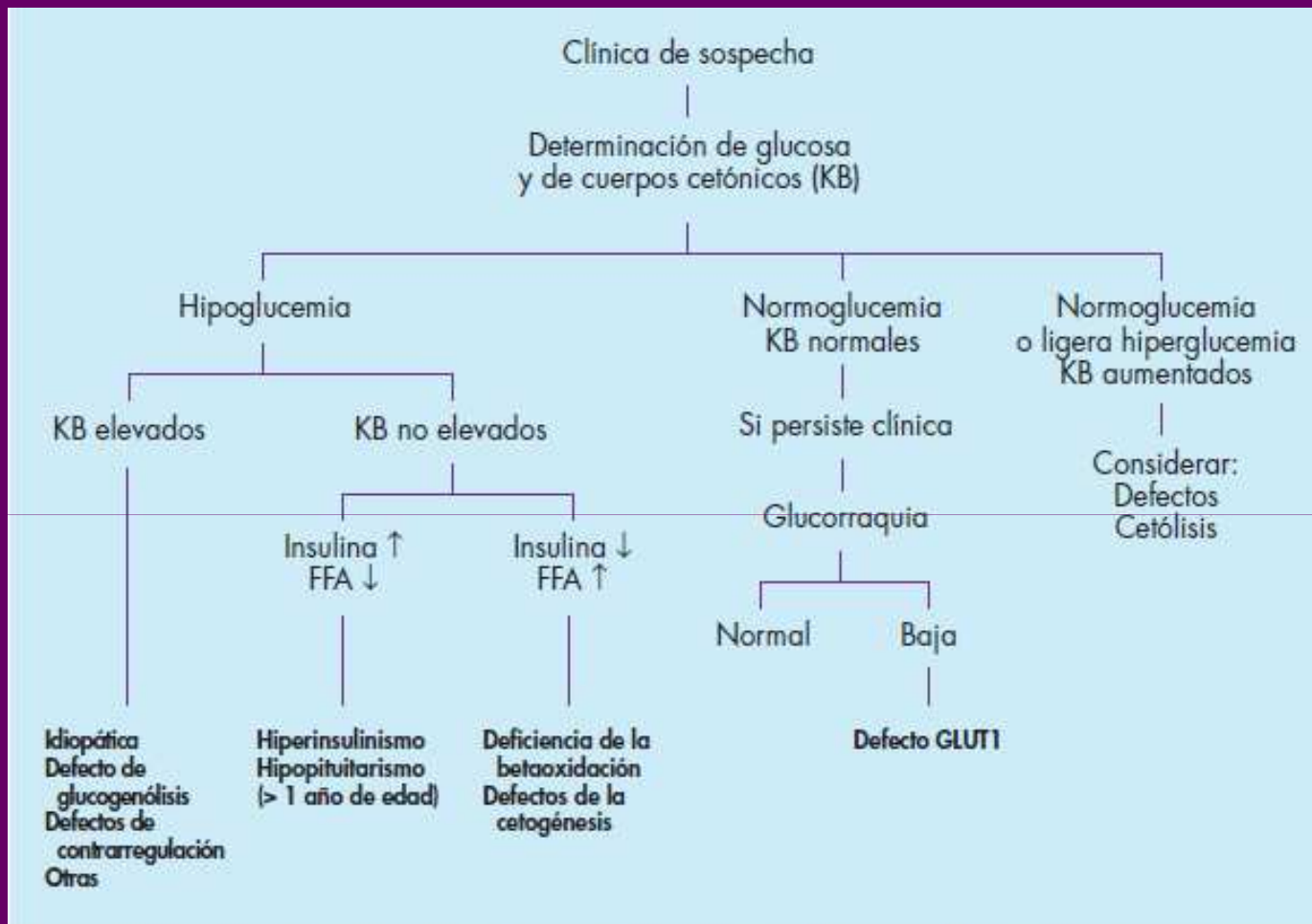
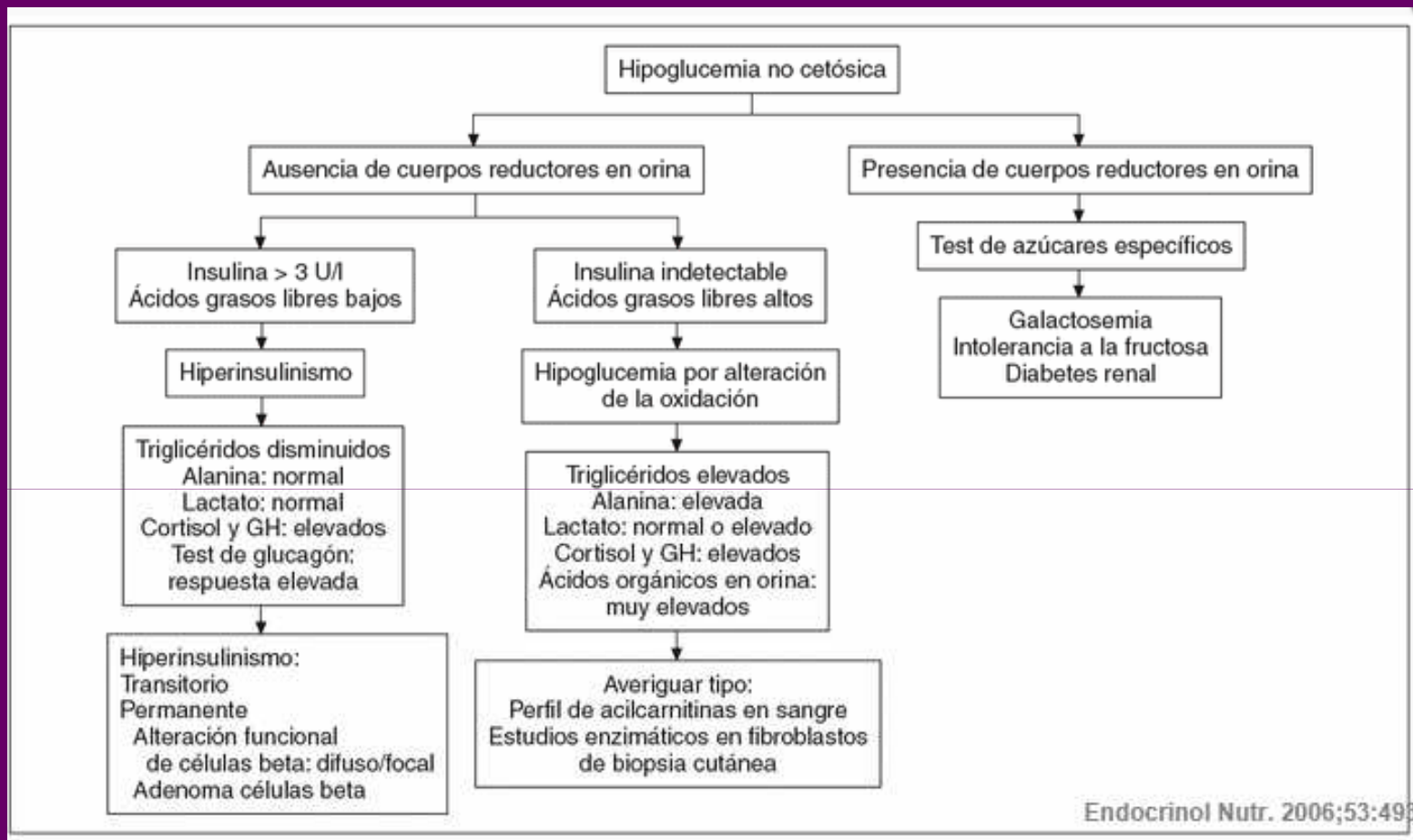
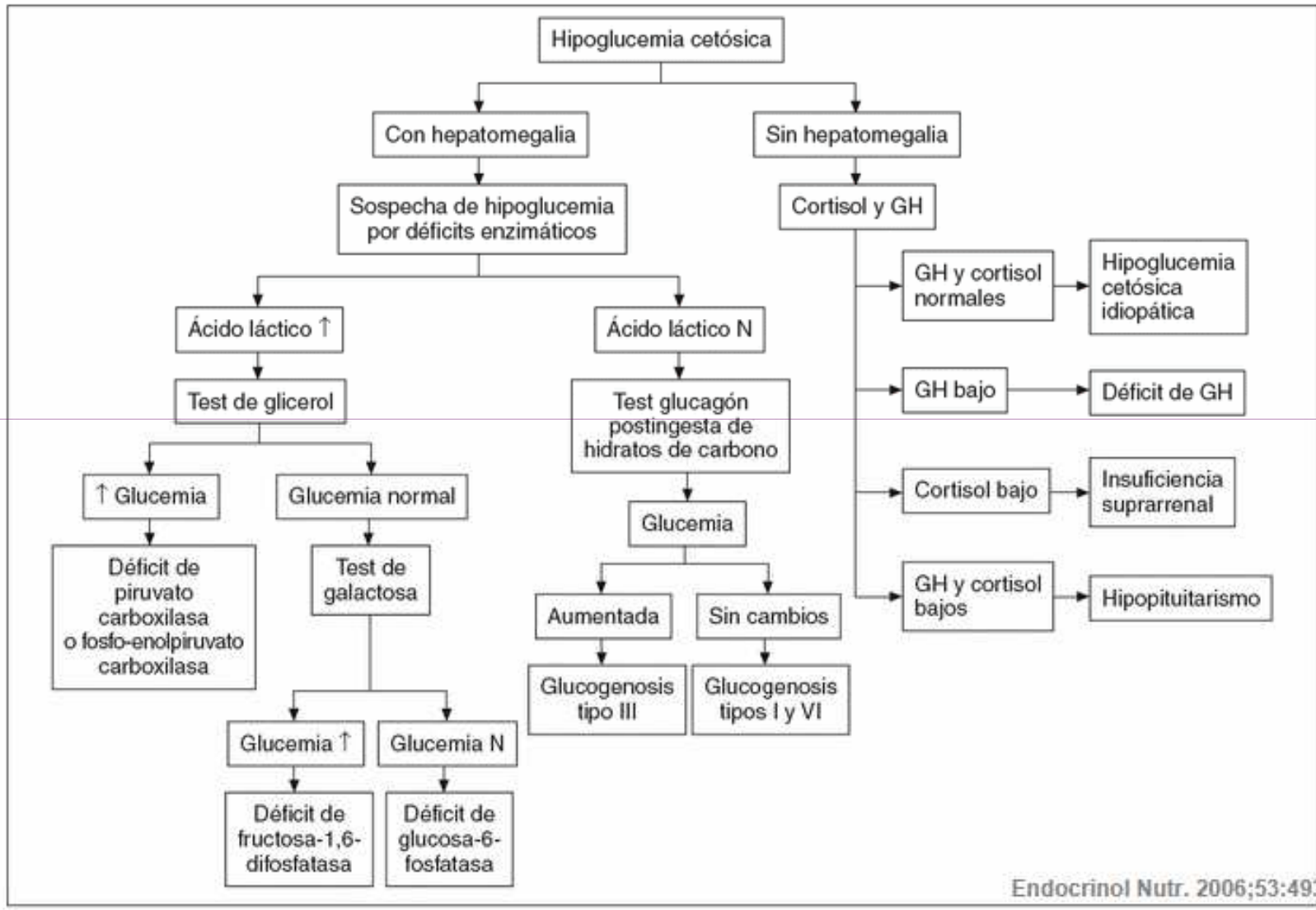


Figura 1. Algoritmo diagnóstico de las hipoglucemias metabólicas. FFA: ácidos grasos libres.



MARÍA VICTORIA BORRÁS PÉREZa
Y JUAN PEDRO LÓPEZ SIGUEROEndocrinol Nutr. 2006;53(8):493-509



Defecto en la síntesis o el catabolismo de moléculas complejas

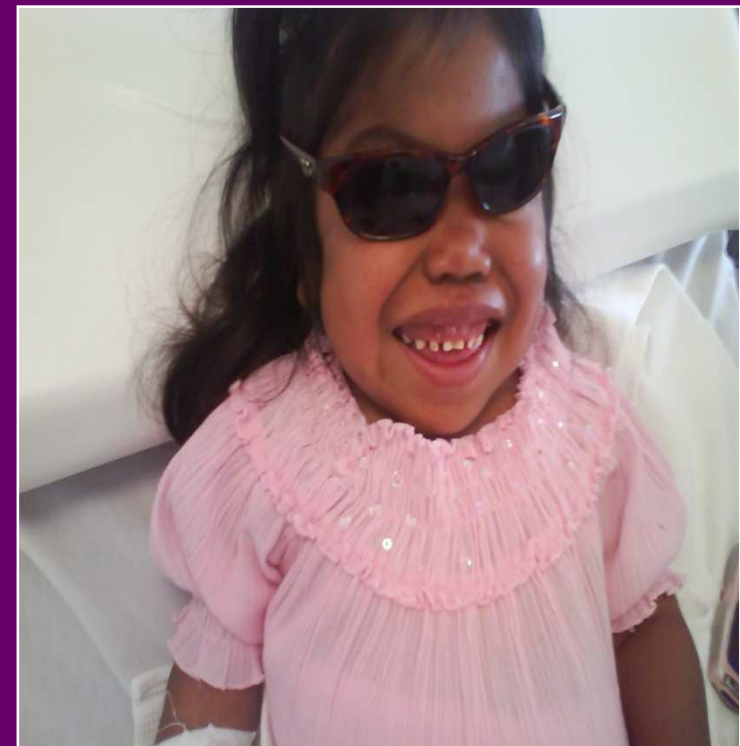
Lisosomales y peroxisomales:

- Mucopolisacaridosis
- Esfingolipidosis: Gaucher, Nieman Pick, Gangliosidosis, Tay Sachs
- **Las enfermedades de transporte y procesamiento intracelular.**
 - Déficit de alfa 1 – antitripsina
 - síndrome de Fanconi
 - Fibrosis Quística del Páncreas
 - hemocromatosis
- **Síndrome de deficiencia de glicosilación proteica (CDG)**
- **Defectos en la síntesis del colesterol**

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 hígado, bazo, riñón, SNC, músculo esquelético y miocárdico.

Moléculas complejas enf. Lisosomales : MPS



Segundo grupo

Tipo intoxicación aguda Se producen por acúmulo de sustancias tóxicas, sintomatología (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:

- Aminoacidopatías: Fenilcetonuria, Tirosinemia, Enfermedad de la orina de Jarabe de Arce, Homocistinuria.
- Acidurias orgánicas
- Trastornos del ciclo de la urea y
- Intolerancia a azúcares: Galactosemia, Fructosemia.

Grupo 3

2) Enfermedades por **déficit energético:**

- Mitocondriales:
- Acidosis Lácticas
- –PC (Piruvato Carboxila), PDH (Piruvato Deshidrogenasa), Transporte piruvato, ciclo de Krebs
- Defectos de la Cadena respiratoria mitocondrial
- Desórdenes en la oxidación de ácidos grasos
- Defectos en los cuerpos cetónicos–Citoplasmáticos:
- Glucogenosis
- Hiperinsulinismo
- –Defecto en hígado, miocardio, cerebro, músculo
- Suelen presentar una afectación multiorgánica en forma de crisis con hipotonía, miopatía, fallo cardíaco y hepático generalmente, con factores desencadenantes como infecciones, **ayuno**, intervenciones quirúrgicas u otras situaciones estresantes.

Gracias!!