

BOLETÍN

ERRORES INNATOS DEL METABOLISMO (EIM)

INTRODUCCIÓN:

Los trastornos genéticos se clasifican tradicionalmente en tres categorías (1):

- a. Los relacionados con genes mutantes de amplio efecto.
- b. Las enfermedades de herencia multifactorial o poligénicas.
- c. Los trastornos cromosómicos.

En el presente documento abordaremos los trastornos genéticos del inciso a, también denominados Errores Innatos del Metabolismo o Trastornos Mendelianos de un sólo Gen y enfocaremos la detección temprana de estas enfermedades con el objeto de evitar las complicaciones y secuelas que dejan en aquellos infantes que no son diagnosticados a tiempo o cuyo diagnóstico es falsamente negativo.

1. Definición: Los EIM son anomalías genéticas, generalmente de herencia autosómica recesiva, que alteran la estructura o la cantidad que se sintetiza de una proteína. Se enfatiza la alteración de proteínas con actividad enzimática, pero se pueden afectar otras con actividad diferente como:

- Proteínas de transporte
- Inhibidores enzimáticos
- Hemostasia
- Función de receptor
- Bomba de membrana
- Proteínas estructurales

McKusik ha descrito más de 4,500 trastornos (2). El compromiso de la capacidad funcional puede ser bajo o alto y la afectación de la salud dependerá de lo esencial que ésta sea para la vida.

2. Epidemiología: La Dra. Vela (Instituto de Investigaciones Biomédicas) (3) reporta como resultado de realizar tamiz neonatal para Hipotiroidismo congénito 270 casos detectados por 640,000 estudios realizados cada año en México (1 de cada 2,370 nacidos vivos). Además, calcula que 1 de cada 15,000 nacidos vivos sufrirá de Fenilcetonuria en toda la Republica Mexicana, sin embargo, se han detectado zonas de mayor incidencia y riesgo como son los altos de Jalisco, donde ocurre con mayor frecuencia. Otro autor (4) comenta que la incidencia acumulada de EIM es de 1/5000 nacidos vivos. En México se menciona una Tasa de 22 por 10,000 nacidos vivos (5), más frecuente de lo que se esperaba.

3. Causas: Los EIM tienen su origen en las mutaciones de genes relacionados con la producción de proteínas (1), la mayoría de actividad enzimática. Sólo se heredan las mutaciones que suceden en las células germinales. Habitualmente son autosómicas recesivas y se requiere que los dos progenitores hereden la alteración. Se calcula que cada persona es portadora de 5 a 8 genes nocivos, la mayoría de ellos recesivos. Entre el 80 al 85% son de carácter familiar.

4. Patogenia y Fisiopatología: Se han descrito más de 4,500 procesos bioquímicos alterados. Se clasifican en Trastorno en el metabolismo de los Aminoácidos; de los Ácidos Grasos, y de los Carbohidratos.

Las alteraciones metabólicas relacionadas (4) se han estratificado como:

- a. Intoxicación celular
- b. Deficiencia de energía
- c. Tipos Mixtos

Intoxicación celular; se sub-clasifica en pequeñas (acidurias amínicas y orgánicas) y grandes (de depósito) moléculas.

Deficiencia energética; las producidas por alteraciones mitocondriales y por la oxidación de ácidos grasos.

Tipos mixtos; alteraciones peroxisomales.

CUADRO CLÍNICO:

Los EIM son inicialmente silenciosos, cuando hay sintomatología, las manifestaciones clínicas son poco específicas;

1. Enfermedad aguda que sigue a un periodo de normalidad.
2. Letargo y coma.
3. Hipotonía, convulsiones (sobretudo si son de difícil control), el hipo rebelde.
4. Apnea o distress respiratorio.
5. Sepsis
6. Olor "raro"
7. Ictericia
8. Características dismórficas
9. Organomegalias
10. Historia familiar positiva o consanguinidad de los padres.

Y conducen a errores de diagnóstico.

DIAGNÓSTICO CLÍNICO:

El primer paso para el diagnóstico es pensar en los EIM, las características clínicas son inespecíficas, pero permitirán al Médico abrir esa posibilidad. Se ha descrito ampliamente la observación clínica del peculiar olor de algunos enfermos con éstas patologías:

TABLA 1: DIAGNÓSTICO CLÍNICO

OLOR	ENFERMEDAD
Jarabe de Arce	Enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce.
Moho	Fenilcetonuria
Orina de Gato	Deficiencia de 3-methylcrotonyl carboxilasa CoA y las de Carboxilasa múltiple.
Pie Sudado	Acidemia Isovalérica, Acidemia Glutárica tipo II.
Repollo	Tirosinemia

Modificado de Rodríguez Lanza

El abordaje inicial es a través de la prueba de búsqueda denominada Tamiz Metabólico Básico y que ha evolucionado al Ampliado (Tabla II).

TABLA 2: TAMIZ METABÓLICO AMPLIADO

Enfermedad	Tamiz Metabólico Ampliado Pruebas	Limites de Referencia	Prueba(s) confirmatoria(s) Sugeridas en caso de Tamiz anormal.
Hipotiroidismo congénito	TSH	Edad del RN De 12 a 24hrs. <37 mUI/mL de suero De 24hrs. A 14 días <30mUI/mL. >14 días <20mUI/mL.	Perfil tiroideo completo en suero. Gammagrama tiroideo.
Hiperplasia suprarrenal congénita	Primera prueba: 17-hidroxiprogesterona Segunda prueba: 17-hidroxiprogesterona extraída	Basada en el peso al nacer: Peso ng/ml de sangre. >3,000g < de 17.3 2,500-3,000g < de 22.7 1,500-2,500g < de 27.3 < 1,500g < de 45.5	Cuantificación plasmática de 17-hidroxiprogesterona.
Fibrosis quística (No valida después de los 3 meses de edad).	Primera prueba: Tripsinógeno Inmuno-reactivo (TIR).	Normal si: 1. TIR <90ng/mL de sangre ó 2. TIR <130ng/mL de sangre y no se detectan copias en la mutación.	Análisis de ADN para las mutaciones de la Fibrosis quística en la misma muestra inicial. Electrolitos en sudor.
Trastornos del metabolismo de AÁ	Espectrometría de masa en tandem.	Ácido glutámico 5-150 mM Arginina 10-140 mM Citrulina 1-46 mM Fenilalanina 26-91 mM Isoleucina 22-107 mM Leucina 49-216 mM Metionina 7-47 mM Ornitina 10-163 mM Valina 74-321 mM	Cromatografía de líquidos de alta resolución para cuantificación de AÁ. Pruebas enzimáticas específicas. Análisis mutacional del ADN.
Diferentes trastornos del metabolismo de Ac. Grasos y Ac. Orgánicos.	Perfil de Acilcarnitinas por espectrometría de masas en tandem.	No se detectan picos anormales de acilcarnitinas: Carnitina libre 20-125 mM Acilcarnitina total 5-20 mM Carnitina total 25-125 mM	Análisis de ácidos orgánicos mediante cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas. Análisis de AÁ en suero. Cuantificación de actividad enzimática específica. Genotipificación.
Galactosemia	1. Galactosa total 2. Actividad de	Menos de 10mg/dL de sangre. Prueba cualitativa.	Análisis de ADN para las mutaciones de la galactosemia en la misma muestra inicial. Medición de galactosa total

	uridiltransferasa		en suero. Actividad de gal-I-P-uridil transferasa en eritrocitos.
Deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD)	Actividad de G6PD	Actividad presente, prueba cualitativa.	Medición de la actividad de la enzima (G6PD) en eritrocitos.
Deficiencia de Biotinidasa	Actividad de Biotinidasa Prueba cualitativa	Actividad Presente	Medición de la actividad de biotinidasa en suero.

Modificado de Velázquez A. Y cols. (5).

Además de otras pruebas generales como:

- a. Biometría hemática; Neutropenia (acidemias orgánicas, Trombocitopenia (tirosinemia).
- b. Electrolitos y Equilibrio Ácido-Base; acidosis y anion gap.
- c. Glucemia; Hipoglucemia.
- d. Amoniaco; hiperamonemia (en anomalías del ciclo de la urea y algunas acidemias orgánicas).
- e. Ácido úrico; Bajo con alteraciones neurológicas (sugestivo de deficiencia de cofactor de molibdeno).
- f. Examen general de orina; Cetonas (acidemias orgánicas).

El tamiz metabólico es “un procedimiento para descubrir a aquellos recién nacidos, aparentemente sanos, antes de que se manifieste una enfermedad que con el tiempo puede ocasionar al niño daños graves, irreversibles, con objeto de iniciar su tratamiento en forma oportuna”(5).

Esta prueba se debe realizar 24hrs. Después de que el recién nacido haya iniciado la dieta para evitar los falsos negativos por ausencia de acumulación de productos metabólicos anormales.

En caso de transfusión sanguínea, la muestra se debe tomar antes de iniciarla o 72 hrs. Después de ella, y realizar una nueva prueba 60 días posteriores para el estudio de enzimas eritrocíticas.

En los casos de pacientes graves es conveniente realizar el tamiz. En algunas ocasiones las graves alteraciones de neonatos se relacionan a EIM no diagnosticados.

En Carpermor se realizan las pruebas mencionadas:

1. Tamiz Metabólico (ver Tabla III)
2. Biometría hemática completa (17002)
3. Química sanguínea de 12 y 24 elementos. 12- (16140)
24- (16139)
4. Examen general de orina (23006)

TABLA 3: TAMIZ METABÓLICO CARPERMOR

9231 Tamiz metabólico neonatal I	9232 Tamiz metabólico neonatal II	16335 Errores Innatos del Metabolismo 3	16336 Errores Innatos del Metabolismo 4
Errores innatos del metabolismo 2: Fenilalanina Tirosina Leucina Metionina Histidina Galactosa 1 Fosfouridil transferasa Hormona estimulante de tiroides neonatal-TSH neonatal.	Errores innatos del metabolismo 1: Fenilalanina Tirosina Leucina Metionina Histidina Hormona estimulante de tiroides neonatal-TSH neonatal.	Ácido metil malónico Sustancias reductoras Aminoácidos sulfurados Mucopolisacaridos cualitativo Alfa-cetoácidos Tirosinuria Cromatografía aminoácidos en orina y plasma.	Ácido metil malónico Sustancias reductoras Aminoácidos sulfurados Mucopolisacaridos cualitativo Alfa-cetoácidos Tirosinuria Cromatografía aminoácidos en orina y plasma. Cromatografía de azúcares en orina y plasma.

TRATAMIENTO:

El tratamiento de los EIM dependerá de la forma de presentación y afectación de la salud del infante. En los casos de presentación aguda se estratifica en tres apartados y deberá realizarse por médicos especialistas, nutricionistas y psicólogos;

1. Estabilización y Diagnóstico específico.
2. Tratamiento específico
3. Consejo genético.

En los casos asintomáticos la sospecha diagnóstica acompañada del Tamiz Metabólico Ampliado y otras pruebas de búsqueda general (BH, QS, EGO, etc.) permitirán la detección temprana de los casos de EIM, y la prevención de las complicaciones y secuelas de estas enfermedades.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Cottran R.S., Robbins Patología Estructural y Funcional, 5a. Edición, 1995. Edit. McGraw-Hill Interamericana. Capítulo 5 "Trastornos Genéticos", pag. 137-190.
2. McKusic, V.A.: Mendelian Inheritance in Man. 10th ed. Baltimore, Johns Hopkins University Press, 1992.
3. IntraMed. Entrevista a la Dra. Marcela Vela, 2002.
4. Rodríguez M. Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas, 1999.
5. Velázquez A., Resultados del Tamiz Neonatal Ampliado, como nueva estrategia para la prevención de los defectos al nacimiento. Rev Mex Ped Sep-Oct 2000;67(5):206-13.