ENCEFALOPATÍAS METABÓLICAS

Antonio Martínez Bermejo

CONCEPTO

Comprende aquellos procesos en los que el sistema nervioso central (SNC) o periférico (SNP) se afecta de forma preeminente como consecuencia de un error congénito del metabolismo (ECM): metabolismo intermediario (aminoacidopatías, acidurias orgánicas, trastornos del ciclo de la urea e intolerancia a los azúcares), enfermedades lisosomales (esfingolipidosis, glucoproteinosis, mucopolisacaridosis) y peroxisomales y los trastornos en la producción de energía (glucogenosis, defectos en la oxidación de los ácidos grasos y enfermedades mitocondriales)[1,2].

ETIOLOGÍA

Una falta o déficit enzimático específico, genéticamente determinado, induce el fallo en la secuencia bioquímica. En la mayor parte de las encefalopatías metabólicas es posible reconocer el enzima afectado, su nivel de actividad y en muchos procesos, la mutación responsable en el ADN.

PATOGENIA

Al interrumpirse la reacción metabólica puede producirse alguno de los siguientes procesos: acumulo en el medio interno de metabolitos tóxicos para el sistema nervioso, acumulo intracelular de productos no metabolizados, carencia de producción de otros metabolitos necesarios o falta de producción de energía celular.

CLÍNICA[3]

Es muy variable y va a depender del tipo de ECM de que se trate. En ocasiones la afectación del sistema nervioso puede ser aislada o puede tener lugar únicamente en fases iniciales del proceso. En otras ocasiones se asocian a otras manifestaciones clínicas extraneurológicas (piel, pelo, hígado, ojos, huesos, corazón)[2,4,5].

La edad de presentación puede variar y aunque su incidencia es más elevada en el periodo neonatal, no es infrecuente que debuten en periodos muy posteriores. Su presentación suele ser aguda, intermitente o de forma lentamente progresiva.

Formas de presentación [3-8].

- En el periodo neonatal se sospechará un ECM cuando el neonato presente de forma no justificada (hipoxia, infección o hemorragia cerebral, patología cardiopulmonar) signos tales como irritabilidad, letargia o coma, rechazo del alimento o vómitos, convulsiones, hipotonía/hipertonía, respiración irregular o taquipnea. Antecedentes familiares de muertes inexplicadas en neonatos o lactantes o la existencia de consanguinidad en los padres deben ser

datos de sospecha así como también la aparición de estos síntomas o su empeoramiento tras la ingesta de alimento. En los dos primeros días de vida suelen debutar los trastornos del ciclo de la urea, ciertos defectos de la b-oxidación y la deficiencia de piruvato deshidrogenasa; entre el 2º y 4º día las acidurias orgánicas y entre el 5º y 10º día la enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce y las aminoacidopatías[3,6,7].

- Alteración del nivel de conciencia. Suele estar precedido de una fase de irritabilidad o estupor. Puede presentarse en forma de episodios intermitentes de alteración del nivel de conciencia, aislada o asociada a ataxia y vómitos, de 2-4 días de duración, a veces en relación con fiebre u otros procesos intercurrentes.
- Síndrome de Reye
- Crisis convulsivas, habitualmente clónicas y/o mioclónicas generalizadas, constantes y resistentes al tratamiento anticonvulsivo.
- Retraso psicomotor, habitualmente asociado a crisis y alteraciones motoras y del tono muscular. El retraso suele ser global afectando a todas las esferas del desarrollo. Retraso aislado del lenguaje también puede observarse.
- Alteraciones de la conducta (autismo, agresividad, irritabilidad).
- Regresión psicomotriz en un niño previamente normal. Puede predominar el deterioro mental, crisis o ceguera en los ECM con acumulo lisosomal y las alteraciones motrices, del tono y del movimiento en los procesos desmielinizantes .
- Espasticidad o hipotonía central. Hemiplejía aguda. Ataxia aguda o progresiva.
- Manifestaciones extrapiramidales (coreoatetosis, distonía)
- Afectación de la neurona motora, nervios periféricos y músculo
- Alteraciones en los movimientos oculares y la visión

DIAGNÓSTICO [3-8]

Debe sospecharse en todo niño con alguno de los siguientes cuadros:

- Deterioro neurológico progresivo o estático de causa no aclarada
- Cuadro neurológico agudo con afectación de la conciencia, vómitos y crisis
- Epilepsia resistente de causa no determinada
- Retraso madurativo o alteración de las funciones cognitivas asociado a hepatoesplenomegalia, facciones toscas, hipoacusia, cifoescoliosis, insuficiencia cardiaca, dificultad para la marcha, ataxia y alteraciones de la conducta.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

- Encefalopatía hipóxico-isquémica, patología pulmonar, intoxicaciones incluido síndrome de Munchausen, procesos infecciosos (sepsis, meningoencefalitis)
- Enfermedades extrapiramidales de causa no metabólica
- Encefalopatías estáticas (malformaciones, postinfecciosas, posthipóxicas)
- Procesos heredodegenerativos del S.N. periférico de base genética no metabólica

EXAMEN CLÍNICO [3]

Básicamente va a depender del trastorno metabólico concreto por lo que la exploración neurológica puede mostrar una gran variabilidad dado que suelen afectarse tanto el SNC como el SNP. La afectación suele ser global y simétrica. El examen de fondo de ojo es fundamental para descartar degeneración retiniana (mancha rojo cereza, etc.).

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS [2-8]

En el recién nacido la sospecha de un ECM precisa el estudio urgente de:

- Orina: olor, cuerpos cetónicos, sustancias reductoras, pH, sulfitos, aminoácidos y ácidos orgánicos.
- Sangre: hemograma, función hepática, pH y gases, electrolitos, anion gap, glucosa, amonio, lactato y piruvato, ácido 3-OH butírico, acetoácidos, ácido úrico, carnitina, acilcarnitina, glicina y aminoácidos.
- LCR: proteínas, glucosa, recuento celular, lactato, aminoácidos y ácidos orgánicos
- Recoger muestras para su envío a un laboratorio especializado en el diagnóstico de ECM . Previamente es importante ponerse en contacto con el laboratorio, el cual nos aconsejará el tipo de muestra y la forma más conveniente de envío. Existen centros de referencia de alta calidad especializados en ECM*.

En el niño mayor, además de los estudios anteriores en orina, sangre y LCR, especialmente si el proceso es agudo o intermitente, será necesario realizar según la sospecha clínica alguna de los siguientes tests:

- Radiología de esqueleto, Ecografía renal, cardiaca y hepática
- Neuroimágen (TAC y especialmente resonancia magnética)
- Cromatografía de aminoácidos en sangre, orina y L.C.R.
- Cromatografía de gases y espectrometría de masas de ácidos orgánicos en orina
- Pruebas de sobrecarga o de ayuno dependiendo del proceso (alteración del ciclo de la urea, enfermedades mitocondriales, forma intermitente del jarabe de arce)
- Determinación de carnitina libre y esterificada y acilcarnitinas séricas y urinarias en sospecha de defectos de la b-oxidación y acidurias orgánicas
- Acido láctico y pirúvico en sangre (y ocasionalmente en LCR) en la sospecha de una acidosis láctica o una enfermedad mitocondrial. Una proporción entre ambos superior a 25 es sugestiva de una alteración en la cadena respiratoria mitocondrial .
- Acidos grasos de cadena larga en sangre así como ácidos fitánico, pipecólico y plasmalógenos de los hematíes con la sospecha de procesos peroxisomales
- Oligosacáridos, sulfátidos y mucopolisacáridos en orina (queratán, dermatán y heparán sulfato) en la sospecha de enfermedades lisosomales.
- Sialotransferrina sérica en la sospecha del síndrome de glicoproteínas deficientes en carbohidratos

* Centro de Diagnóstico de Enfermedades Moleculares. Universidad Autónoma de Madrid. (Tfno. 91 397 41 78) e Institut de Bioquímica Clínica de Barcelona. (Tfno. 93 227 56 00).

- Acido úrico en sangre y orina en los trastornos de las purinas y pirimidinas
- Cobre y ceruloplasmina séricos en sospecha de enfermedad de Menkes y Wilson
- Exploración oftamológica (córnea, fondo de ojo)
- Estudio neurofisiológico (EEG, ERG, vel. conducción, potenciales evocados, EMG)
- Estudio histopatológico (biopsia de piel, hígado, médula ósea, nervio periférico)
- Estudio del déficit enzimático específico a través de cultivo de fibroblastos, leucocitos, tejido hepático o vellosidad intestinal en dependencia del proceso. También será necesario realizar estudio de genética molecular del paciente y portadores. Si el niño falleciese antes del inicio del estudio bioquímico, la obtención post-mortem de pequeñas cantidades de orina, plasma, piel y tejidos hepáticos y muscular, congelados a –80º, es muy útil para estudios ulteriores.

EVOLUCIÓN

Va a depender de la enfermedad concreta. En las enfermedades lisosomales de depósito y en las leucodistrofias el curso será inexorablemente progresivo hasta el éxitus. En las enfermedades mitocondriales es variable aunque el pronóstico final no es bueno. El diagnóstico y tratamiento precoz en los trastornos del metabolismo intermediario condicionan una evolución favorable.

TRATAMIENTO[6,7,9,10]

En los trastornos del metabolismo intermediario la descompensación metabólica aguda debe ser rápidamente corregida y debe iniciarse antes incluso de conocer el diagnóstico específico. En este sentido, sin menoscabo del traslado del paciente a una unidad especializada en esta patología, será necesario:

- Suspender alimentación oral de toda ingesta proteica. Más tarde iniciar una dieta con alto aporte energético (dextrinomaltosa, grasas) restringiendo la ingesta proteica a 1,4 gr/100 Kcal
- Corrección de la acidosis y del balance hidroelectrolítico con alto aporte de líquidos en sospecha de una acidemia orgánica y 3/4 de las necesidades basales en hiperamoniemias que producen edema cerebral que habrá que tratar.
- Apoyo cardio-respiratorio. Tratamiento enérgico de factores de estrés (infección,etc)
- Infusión endovenosa de glucosa al 10% (10-15 mg/Kg/min) combinada con insulina rápida (0,05-0,2 U/Kg/h manteniendo cifras de glucemia altas (>120 mg/dl)
- Eliminación del tóxico (diálisis peritoneal o especialmente hemodiálisis)
- Vitaminas y cofactores para estimular cualquier actividad enzimática residual. Dependerá del ECM concreto. Si éste se desconoce en la fase aguda, se aplicarán todos ellos hasta conocer la patología exacta: Vitamina B12, preferiblemente hidroxicobalamina (en la acid.metilmalónica) (1-2 mg/día); Biotina (acid. propiónica, defic. piruvato carboxilasa, defic múltiple de carboxilasas) (50 mg/d); Tiamina (ac. láctica) (50-200 mg/d); Piridoxina (defic. carboxilasa, homocistinuria) (50-500 mg/d); vitamina C (500 mg/d) y Riboflavina (acid. glutárica tipo I :200-300 mg/d ; acid.glutárica tipo II: 100-300 mg/d) distribuidos cada 8 h.

- Detoxicación. En las alteraciones del ciclo de la urea usar fenilbutirato 500 mg/kg/d o benzoato sódico 250 mg/kg/d iv o por sonda gástrica continua, suplementados con arginina 200 mg/kg/día. En las acidurias orgánicas o en los defectos de la oxidación de los ácidos grasos: carnitina 100 mg/kg/d iv o por vía oral dependiendo de los niveles séricos de la misma. En la hiperglicinemia no cetósica: diazepam 3-6 mg/kg/día, dextrometorfano 20-35 mg/kg/d y benzoato 500-750 mg/kg/d. En la acidemia isovalérica: glicina 100-250 mg/kg/d iv.
- Tratamiento metabólico de mantenimiento. Requerirá la colaboración de un especialista en nutrición. Será necesario suprimir o limitar a cantidades muy precisas el sustrato cuya vía metabólica está afectada (galactosa en la galactosemia; fructosa, sorbitol y sacarosa en la fructosemia; fenilalanina en la fenilcetonuria; leucina, isoleucina y valina en el jarabe de arce, etc). Junto a ello, cada proceso va a requerir suplementos farmacológicos (d-penicilamina en la enf. de Wilson; alopurinol en la enf de Lesch-Nyhan; vigabatrina y baclofen en la aciduria glutárica tipo I, etc), nutrientes y detoxicantes así como una dieta vigilada.
- Tratamiento sintomático: fisioterapia, antiepilépticos, antiespásticos, etc.
- Terapia enzimática. Encaminada a suplir la falta enzimática, aún se encuentra en sus primera etapas. Trasplante de médula ósea es útil en las enfermedades lisosomales con acumulo especialmente en las mucopolisacaridosis. Estabiliza la enfermedad en la leucodistrofia metacromática, adrenoleucodistrofia ligada al X y en la forma tardía de la enfermedad de Krabbe, especialmente en fases precoces o presintomáticas del proceso. El trasplante hepático resulta útil en las formas severas de enfermedad de Wilson y en otros ECM intermediario de difícil control metabólico (jarabe de arce, deficiencia en ornitina transcarbamilasa). Finalmente, la terapia génica, a través de la introducción intracelular de la enzima deficiente, tiene un futuro prometedor y ya se ha utilizado en algún proceso.

INFORMACIÓN A LOS PADRES

- Cualquier información deberá basarse en la certeza del diagnóstico exacto de la encefalopatía metabólica, dada la implicación que va a tener en el pronóstico y tratamiento de por vida en aquellas entidades en que ello sea posible. Una explicación sencilla de la fisiopatología de la enfermedad del niño resulta útil.
- La información ha de ser simple y clara, enfatizando en los aspectos positivos que cada una de estas enfermedades pueda presentar en su evolución. Una información que sea totalmente pesimista, puede inducir en los padres una incredulidad y abandono del tratamiento o la búsqueda de terapias inadecuadas en aquellos procesos de lenta evolución.
- Se deberá informar de las consecuencias para futuros hijos dado el carácter hereditario de estos procesos. La herencia suele ser mendeliana (la mayoría son recesivos) o materna (en los defectos de la cadena mitocondrial). Informar de la posibilidad, si la hubiese, de diagnóstico prenatal y de portadores heterozigotos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Pérez Cerdá C, Ugarte M. Bases moleculares de los errores congénitos del metabolismo. Ponencia al XX Congreso Español Extraordinario de Pediatría. Málaga. An Esp Ped junio 1999; 15-19.

2. Pàmpols T. Conceptos generales sobre las enfermedades metabólicas hereditarias y su diagnóstico, tratamiento y prevención. En: Pàmpols T. Del Cromosoma al Gen. Diputación de Barcelona, Institut de Bioquímica Clínica. Barcelona, 1995:173-230.

3. Martínez Bermejo A. Errores Congénitos del Metabolismo. Aspectos neurológicos. Ponencia al XX Congreso Español Extraordinario de Pediatría. Málaga. An Esp Ped junio 1999; 1-7.

4. Saudubray JM, Charpentier Ch. Clinical phenotypes: Diagnosis/Algorithms. En: Scriver Ch, Beaudet AL, Sly WS, Valle D. The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease. 7th ed. New York. McGraw-Hill, 1995: 327-400.

5. Martínez Bermejo A, Pascual-Castroviejo I. Mucopolisacaridosis. En: Pascual Gómez E, Rodriguez Valverde V, Carbonell J, Gómez-Reino JJ, ed. Tratado de Reumatología. Madrid. Arán Ediciones, 1998:1201-1206.

6. Campistol J, Ribes A. Acidurias orgánicas. Formas de presentación y tratamiento. An Esp Pediatr 1986;24(4):232-240.

7. Lyon G, Adams RD, Kolodny EH. Neurology of Hereditary Metabolic Diseases of Children. 2nd ed. McGraw-Hill. New York, 1996.

8. Castro-Gago M, Novo Rodríguez M I, Eirís Puñal J. Encefalomiopatías mitocondriales de comienzo en la infancia y adolescencia. Rev Neurol 1998; 26 (Supl 1): S 61-71.

9. Martínez Pardo M. Errores Congénitos del Metabolismo. Avances en el tratamiento. Ponencia al XX Congreso Español Extraordinario de Pediatría. Málaga. An Esp Ped junio 1999; 8-14.

10. Baldellou A. Tratamiento de los errores congénitos del metabolismo. An Esp Ped 1997; 47: 563-567.

NOTAS