

# Encefalopatías metabólicas

Antonio Martínez Bermejo, Ramón Velázquez, Carmen Roche

Servicio de Neurología Pediátrica.  
Hospital Infantil Universitario “La Paz”, Madrid

## 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 intermedio (aminoacidopatías, acidurias orgánicas, trastornos del ciclo de la urea e intolerancia a los azúcares), enfermedades lisosomales (esfingolipidosis, glucoproteinosis, mucopolisacáridosis), trastornos peroxisomales y los trastornos en la producción de energía (glucogenosis, defectos en la oxidación de los ácidos grasos y enfermedades mitocondriales)<sup>1,2</sup>.

## 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, falta de producción

de energía celular o anomalías en el metabolismo de los neurotransmisores.

## CLÍNICA

Es muy variable y va a depender del tipo de ECM de que se trate<sup>3</sup>. En ocasiones la afectación del sistema nervioso puede ser aislada o puede tener lugar únicamente en fases iniciales del proceso. En otras ocasiones se asocia a otras manifestaciones clínicas extraneurológicas (piel, pelo, hígado, ojos, huesos, corazón)<sup>2,4,5</sup>.

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<sup>3,8</sup>

- *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  $\beta$ -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<sup>3,6,7</sup>.

- **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. Son numerosas las entidades que producen crisis incluidos el síndrome de DeVivo, errores del metabolismo de los neurotransmisores, serina, creatina, folatos, biotina y purinas.
- **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.

- **Trastornos de vías motoras.** 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 <sup>3-8</sup>

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, hipacusia, 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<sup>3-5</sup>

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<sup>2-11</sup>

**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, ácidos orgánicos y metabolitos de monoaminas, GABA, aminos biógenas y pterinas.
- **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.
- **Neuroimagen** (TAC, resonancia magnética convencional y espectroscópica).
- **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  $\beta$ -oxidación y acidurias orgánicas.
- **Ácido 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.
- **Ácidos 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.
- **Ácido 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 oftalmológica** (córnea, fondo de ojo).

\* Centro de Diagnóstico de Enfermedades Moleculares. Universidad Autónoma Madrid. Tfno 913974178 e Institut de Bioquímica Clínica. Barcelona. Tfno 932275600.

- *Estudios neurofisiológicos* (EEG, ERG, vel. conducción, potenciales evocados, EMG).
- *Estudios histopatológicos* (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  $-80^{\circ}$ , 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<sup>4,12,13,14</sup>

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 (dextrino-maltosa, 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 cobertura de las necesidades basales en hiperamoniemias que producen edema cerebral que habrá que tratar.
- *Apoyo cardio-respiratorio*. Tratamiento energético 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 hidroxocobalamina 1-2 mg/día (en la acid.metilmalónica); biotina 50 mg/d (acid. propiónica, defic. piruvato carboxilasa, defic múltiple de carboxilasas); tiamina 50-200 mg/d (ac. láctica); piridoxina 50-500 mg/d (defic. carboxilasa, homocistinuria) ; vitamina C 500 mg/d y riboflavina 200-300 mg/d (acid. glutárica tipo I) ó 100-300 mg/d (acid. glutárica tipo II) 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 de-

fectos 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, antiépilépticos, antiespásticos, etc.
- **Terapia enzimática.** Encaminada a suplir la falta enzimática. 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, en ciertas enfer-

medades lisosomales (Gaucher, Fabry, Pompe, Hurler, Hunter y Maroteaux-Lamy, leucodistrofia metacromática) se dispone de nuevos tratamientos como el trasplante de precursores hematopoyéticos, terapia de reemplazamiento enzimático, terapia de reducción de sustrato y terapia de mejora enzimática.

- **Terapia génica,** mediante la introducción intracelular de ácidos nucleicos a través de vectores retrovirales, se halla todavía en fase preclínica experimental.

## 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 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 heterocigotos

## 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 1999 (Supl. 1); 15-19.
2. Pàmpol T. Conceptos generales sobre las enfermedades metabólicas hereditarias y su diagnóstico, tratamiento y prevención. En: Pàmpol 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 1999 (Supl. 1); s1-s7.
4. Fernandes J, Saudubray JM, Van den Berghe G, Walter JH. Inborn Metabolic Diseases: Diagnosis and Treatment. 4th ed. Berlin: Springer; 2006.
5. Saudubray JM, Charpentier Ch. Clinical phenotypes: Diagnosis/Algorithms. En: Scriver Ch, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (eds.). The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease. 7ª edición. New York: McGraw-Hill, 1995. p. 327-400.
6. Pearl PL, Gibson KM. Clinical aspects of the disorders of GABA metabolism in children. Curr Opin Neurol 2004; 17: 107-113.
7. Martínez Bermejo A, Pascual-Castroviejo I. Mucopolisacaridosis. En: Pascual Gómez E, Rodríguez Valverde V, Carbonell J, Gómez-Reino JJ, (eds.). Tratado de Reumatología. Madrid : Arán Ed., 1998:1201-1206.
8. Campistol J, Málaga I, García Cazorla A, Krauel Vidal X, Vilaseca MA. Errores congénitos del metabolismo con sintomatología en el periodo neonatal. Rev Neurol 2005; 40: 321-326.
9. Lyon G, Kolodny EH, Pastores G. Neurology of Hereditary Metabolic Diseases of Children. 3ª ed. McGraw-Hill: New York; 2006.
10. 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): s61-s71.
11. Puche Mira A, Domingo Jiménez R. Protocolo de actuación ante la sospecha de una encefalopatía metabólica en la infancia. Rev Neurol 2006; 43 (Supl 1): S209-16.
12. Sanjurjo P, Baldellou A. Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias. Madrid: Ergon; 2001.
13. Martínez Pardo M. Errores Congénitos del Metabolismo. Avances en el tratamiento. Ponencia al XX Congreso Español Extraordinario de Pediatría. Málaga. An Esp Ped 1999 (Supl. 1); 8-14.
14. Gutiérrez-Solana LG. Avances en el tratamiento de las enfermedades lisosomales en la infancia. Rev Neurol 2006; 43 (Supl 1): S137-44.