

ENFERMEDADES METABOLICAS EN EL PERIODO NEONATAL CON PRESENTACION NEUROLOGICA

JAUME CAMPISTOL

Servicio de Neurología, Hospital San Juan de Dios, Universidad de Barcelona, España

Resumen Los errores congénitos del metabolismo (ECM) son considerados dentro del grupo de las enfermedades raras por su baja incidencia y por su forma de presentación. En ocasiones pueden ya manifestarse en el período neonatal. Los progresos en su conocimiento y el disponer de métodos bioquímicos más precisos están permitiendo diagnosticar muchos ECM que hace un tiempo pasaban absolutamente desapercibidos. Hemos revisado los 52 pacientes con ECM de debut neonatal diagnosticados en los últimos 25 años en nuestro centro, valorando la forma de presentación, las manifestaciones neurológicas, los exámenes complementarios y la evolución. La edad media de inicio de los síntomas fue de 5 días, y de confirmación del diagnóstico de 88 días. Destacamos un primer grupo formado por 36 pacientes con defectos del metabolismo intermedio en los que predominaba la hipotonía, estancamiento ponderal y convulsiones. Un segundo grupo formado por 8 pacientes con defectos del metabolismo energético que manifestaban trastornos del ritmo respiratorio e hipotonía y finalmente 8 pacientes dentro del subgrupo de los trastornos de las moléculas complejas en los que destacaba la hipotonía y cataratas como síntomas más frecuentes de debut. Los síntomas neurológicos más comunes en este período fueron la hipotonía (60%), afectación del sensorio (35%) y convulsiones rebeldes (23%). Los exámenes complementarios de laboratorio en las primeras fases de la enfermedad orientaron hacia un ECM, especialmente en los trastornos del metabolismo intermedio y energético. Por su parte el registro EEG y el estudio del LCR fueron importantes para el diagnóstico en muchos trastornos del metabolismo intermedio. La neuroimagen inicial fue menos orientadora, sin embargo permitió descartar otras patologías. Más de la mitad de los pacientes con ECM de debut neonatal habían fallecido a los 24 meses de vida. Es importante sospechar estas enfermedades en período neonatal para mejorar la precocidad diagnóstica y terapéutica, especialmente con cofactores para reducir la morbimortalidad.

Palabras clave: error congénito del metabolismo, neonatal, hipotonía, convulsiones, trastornos respiratorios

Abstract *Inborn errors of metabolism with neurological manifestations in the neonatal period.* Congenital metabolic diseases are considered as rare diseases because of their low incidence and their clinical symptoms at onset. Sometimes they can just begin in the neonatal period. Their progressive knowledge and the availability of specific and sensitive biochemical procedures allow us to diagnose many congenital metabolic diseases, which were not recognized some years ago. We reviewed the 52 patients with congenital metabolic diseases diagnosed during the last 25 years in our centre, evaluating the clinical presentation, neurological symptoms, complementary exams and clinical evolution. The mean age at onset of symptoms was 5 days and the mean age at diagnosis was 88 days of age. We considered a first group of 36 patients with inborn errors of intermediary metabolism, in whom hypotonia, weight loss and seizures are the main symptoms. The second group was composed of 8 patients with defective energy metabolism, who showed abnormal respiratory rhythm and hypotonia. Finally, we considered 8 patients with diseases of the complex molecules, who presented with hypotonia and cataracts as common symptoms at onset. The more common neurological symptoms in this period were hypotonia (60%), sensorial deficit (35%) and refractory seizures (23%). The complementary laboratory tests in the first phases of the diseases allowed us to suspect a congenital metabolic disease especially among intermediary and energy defects. EEG and CSF samples were important to diagnose some inborn errors of intermediary metabolism. In the first steps, the neuroimaging was less orientative, even if it allow the exclusion of other diseases. More than half of the patients with inborn errors of metabolism with onset in the neonatal period died within the first two years of life. It is really important to suspect these diseases in the neonatal period so as to achieve an early diagnosis and prompt therapy, specially with cofactors, that can reduce the morbimortality.

Key words: congenital metabolic diseases, inborn errors of metabolism, hypotonia, convulsions, respiratory problems

Los errores congénitos del metabolismo (ECM) están causados por mutaciones del ADN que producen proteínas anómalas en las que la estructura proteica y por tanto la función están alteradas. Su incidencia real es poco conocida ya que los estudios epidemiológicos resultan complicados por varios motivos: escasa prevalencia de algunas enfermedades, limitaciones tecnológicas, heterogeneidad genética y formas de presentación a distintas edades. Por ejemplo, se conoce bien la incidencia de la PKU en el período neonatal (1:12000) o del hipotiroidismo (1:2000), e incluso de algunas acidurias orgánicas gracias a los programas de pesquisa; pero mucho menos de todas las enfermedades metabólicas^{1, 2, 3}. La incidencia de presentación de todos los ECM en la población general se considera para algunos autores de 1:1000 recién nacidos vivos².

Los ECM aun a pesar de ser consideradas enfermedades raras por su escasa incidencia y por su forma de presentación, pueden ya manifestarse en el período neonatal. Se calcula que existen más de 100 ECM que pueden debutar en el período neonatal y de ellos solamente una quinta parte tienen un tratamiento más o menos efectivo^{1, 2, 3}.

Los progresos en su conocimiento y el disponer de métodos bioquímicos más precisos están permitiendo diagnosticar muchos ECM que hace un tiempo pasaban absolutamente desapercibidos e insospechados y se incluían dentro del cajón de sastre del sufrimiento fetal, fallo multiorgánico, encefalopatía hipóxica, paro cardiorrespiratorio, aspiración meconial, muerte súbita neonatal, infección o coagulopatía, a las que finalmente se atribuía la causa del éxitus^{4, 5, 6}. Cuando se efectuaban estudios patológicos tampoco se identificaba una causa concreta, con lo cual no se modificaban los diagnósticos. Unos años más tarde aparecía otro hermano con la misma forma de presentación y evolución, y era entonces cuando se planteaba la posibilidad de un ECM¹.

No se trata de que los ECM hayan aumentado como un brote epidémico, simplemente que se diagnostican más³. Todo ello es atribuible a que se piensa más en ellos, se conocen mejor y se dispone de más medios para el diagnóstico.

Muy pocos ECM pueden ser identificados mediante los programas de cribaje, al ser enfermedades extremadamente raras, que requieren para su detección técnicas de elevado coste y además muchas de ellas no disponen de tratamiento y por tanto son difícilmente aplicables como pesquisa poblacional. Sin embargo, en algunos centros mediante tecnología de Tandem Masas se pueden ya diagnosticar 53 EMC en el período neonatal, incluyendo acidurias orgánicas, defectos de la beta oxidación, de los hidratos de carbono, fibrosis quística de páncreas y hemoglobinopatías, entre otros. En un futuro se podrán diagnosticar también con esta técnica algunas enfermedades lisosomales ya en el período neonatal.

Sin embargo, unos pocos y cualificados centros disponen de ellas y en general seguirá siendo el neonatólogo o pediatra a cargo del recién nacido quien deberá pensar en estas enfermedades y orientar de entrada este problema. Frente a un neonato enfermo se deben plantear muchas opciones diagnósticas inicialmente y, como es lógico, las más comunes. Sin embargo, es importante que el neonatólogo las conozca, esté sensibilizado con estas enfermedades y dentro del abanico de hipótesis diagnósticas, tenga en cuenta que existen los ECM. Además, debe conocer que los signos y síntomas de presentación inicial de estos problemas son absolutamente inespecíficos, como por ejemplo, rechazo del alimento, vómitos, letargia y falta de medro. Cuando aparecen otros síntomas como las convulsiones, hipotonía o la depresión inexplicada del sensorio ya se establecen otras hipótesis diagnósticas una vez descartadas las patologías más comunes (hipoxia, hemorragia, infección)^{7, 8, 9}.

En esta revisión expondremos nuestra experiencia basada en una serie de 400 ECM diagnosticados en nuestro Centro en los últimos 25 años, excluyendo las hiperfenilalaninemias, analizando los casos de presentación neonatal y centrándonos especialmente en las manifestaciones neurológicas.

Formas de presentación

Las formas de presentación son muy variadas y van desde manifestaciones absolutamente inespecíficas a síntomas cardíacos, respiratorios, hepáticos, digestivos, renales o hematológicos, que pueden conducir al éxito¹⁰. Existen ECM que se manifiestan predominantemente con síntomas neurológicos, como depresión del sensorio, convulsiones, hipotonía o dismorfia y a ellos nos vamos a referir. No incluiremos aquí las enfermedades neurometabólicas de presentación neonatal que pueden diagnosticarse en nuestra área mediante pesquisa neonatal y que responden al tratamiento como la fenilcetonuria o el hipotiroidismo.

Existen signos y síntomas evocadores de un ECM en el período neonatal, como pueden ser los antecedentes de consanguinidad, muchos ECM se heredan con carácter autosómico recesivo, muertes neonatales inexplicadas en hermanos, abortos repetidos, infertilidad, etc⁷. Otro signo clave es el intervalo libre de síntomas y la aparición y posterior agravación de los mismos sin causa justificada; cuando además no responden a la terapia habitual, situación que se da mayoritariamente en los trastornos del metabolismo intermedio¹¹. Finalmente, existen otros síntomas bastante específicos de los ECM de presentación neonatal y que se deben conocer e identificar para así poder diagnosticarlos^{1, 3}. El deterioro neurológico rápido y progresivo sin causa aparente (en ausencia de infección, de pérdida del bienestar fetal, de distocia del

parto o de prematuridad). La aparición de manifestaciones neurológicas progresivas que se van instaurando en pocos días (hipotonía especialmente, convulsiones, apnea, movimientos anormales o incluso la aparición de ciertas alteraciones en el EEG fuertemente evocadoras de un grave sufrimiento neuronal). Otro dato de interés puede ser un olor especial corporal o de los líquidos biológicos, que nos puede orientar hacia un tipo concreto de enfermedades (Tabla 1)^{1, 3, 6}. La presencia de afectación hepática, hepato-esplenomegalia, disfunción renal o cardíaca, coagulopatía, cataratas o simplemente la dismorfia facial.

En ocasiones el primer síntoma es una infección y toda la sintomatología se atribuye erróneamente a ésta, cuando en realidad el ECM desencadena como primera manifestación una sepsis y una vez resuelta ésta se mantienen/incrementan los signos y síntomas del ECM, como por ejemplo, en la galactosemia clásica con la infección por *E. coli*, como primera manifestación.

Teniendo en cuenta que los ECM de presentación neonatal son muy numerosos y variados en su forma de presentación no puede simplificarse en un solo tipo de manifestaciones. Clásicamente se dividen en tres grandes subgrupos basados en las manifestaciones clínicas. Un grupo de recién nacidos inicia los primeros síntomas en forma de intoxicación (70%), un segundo grupo ya menos numeroso manifiesta un alarmante déficit energético (15%) y finalmente un grupo de miscelánea, con manifestaciones clínicas muy variadas y que mayoritariamente comprometen el metabolismo de las moléculas complejas (15%).

En el primer grupo, con clínica de intoxicación, se trata en general de recién nacidos aparentemente sanos, que tras un intervalo libre de pocas horas a varios días, inician una clínica de deterioro neurológico progresivo, lento al inicio con rechazo de alimento, vómitos, fallo de medro y muy especialmente alteraciones del tono muscular con manifiesta y casi constante hipotonía. Rápidamente se instaura un grave deterioro neurológico (convulsiones, depresión del sensorio y coma), con una "catástrofe" metabólica (acidosis metabólica, cetosis,

hipoglucemia, aumento del ácido láctico, hiperamonemia, trombopenia, coagulopatía) y evolución fatal si no se sospecha la enfermedad y se inicia un tratamiento precoz. En este grupo se incluyen básicamente los ECM del metabolismo intermediario: aminoacidopatías, defectos del ciclo de la urea, galactosemia y acidemias orgánicas. Muchas de estas enfermedades son tratables, siempre que la sospecha diagnóstica se efectúe con prontitud, al tiempo que se instaura el tratamiento para evitar/eliminar una mayor acumulación del tóxico, bien mediante dieta especial y administración de cofactores, bien mediante exanguinotransfusión, diálisis peritoneal o hemofiltración¹².

El segundo grupo incluye los defectos del metabolismo energético con síntomas debidos a la deficiente producción o utilización de la energía. Se manifiesta entonces un fallo agudo hepático, miocárdico, muscular, renal o del sistema nervioso. Lógicamente, las manifestaciones pueden ser tan variadas como retardo, estancamiento ponderal, alteraciones del ritmo respiratorio, convulsiones, hipotonía, miopatía, cardiomiopatía, fallo cardíaco o renal, arritmias, defectos de conducción, colapso circulatorio, muerte súbita, dismorfia e incluso malformaciones. En estas circunstancias suelen existir manifestaciones bioquímicas más o menos constantes como hipoglucemia severa, acidosis metabólica y aumento del ácido láctico¹⁰. Dentro de este grupo se incluyen los defectos del transporte de sustratos energéticos en la mitocondria, los defectos del metabolismo del piruvato, del ciclo de Krebs, defectos de la cadena respiratoria, oxidación de los ácidos grasos o finalmente los defectos de la gluconeogénesis o glucogenólisis¹³. Algunas formas tienen tratamiento, especialmente cuando predomina la hipoglucemia; en las demás, si predomina el aumento del ácido láctico el tratamiento es más difícil y tiene menos éxito¹².

El tercer grupo son los ECM en los cuales existe un trastorno en la síntesis o catabolismo de las moléculas complejas. En estas circunstancias las manifestaciones suelen ser más permanentes, pueden evolucionar lentamente e incluso aparecer coincidiendo con procesos intercurrentes. Lógicamente, en este grupo las manifestaciones son aún más variadas e inespecíficas como por ejemplo cataratas, hidrops fetal, anemia, ictericia colestática, ascitis, edema, trastornos de coagulación, hepatoesplenomegalia o manifestaciones neurológicas como un retardo del desarrollo, micro/macrocefalia, trastornos de la migración neuronal o dismorfia facial^{7, 14}.

TABLA 1.— ECM que pueden cursar con olor especial

Enfermedades	Tipo de olor
Leucinosis	Jarabe de Arce/azúcar quemado
Fenilcetonuria	Orina de ratón
Tirosinemia	Col
Déficit de carboxilasas	Orina de gato
Aciduria isovalérica	Pies sudados
Hawkinsinuria	Piscina
Aciduria glutárica II	Agrio

Clínica neurológica de los ECM

Si analizamos con más detalle las manifestaciones neurológicas de los ECM en el período neonatal, podemos a su vez establecer cuatro grandes síndromes neurológicos: hipotonía, depresión del sensorio con de-

terio neurológico, convulsiones y finalmente las malformaciones.

En nuestra serie la hipotonía era el síntoma neurológico más común como forma de presentación de un ECM. De hecho muchas enfermedades del neonato se pueden manifestar con hipotonía^{1,6,7}. Sin embargo, creemos que es de destacar que casi el 60% de los neonatos con un ECM manifiestan hipotonía. También señalar que ésta no se presenta de entrada y se va instaurando en los primeros días de vida y, en general, se acompaña de otros síntomas generales como el rechazo del alimento, vómitos o un estancamiento ponderal y posteriormente depresión del sensorio y postración. Algunas enfermedades metabólicas tienen como rasgo más común la hipotonía como el Síndrome de Lowe o de Zellweger. En los defectos energéticos y del metabolismo intermedio cabría esperar la hipotonía como un rasgo común, sin embargo la presentaban solamente la mitad de los pacientes afectos¹³. El deterioro neurológico con afectación del sensorio era otra de las manifestaciones comunes de los ECM, especialmente en el grupo del metabolismo intermedio y con síntomas de intoxicación⁷. Después de un intervalo libre de pocos días debutaban con síntomas gastrointestinales más o menos banales y rápidamente entraban en una situación de deterioro del nivel de conciencia con alteración del ritmo respiratorio, apneas, pérdida de la termorregulación con tendencia a la hipotermia, pobre contacto visual, depresión del sensorio y finalmente coma.

Las convulsiones en el período neonatal como forma de expresión de una disfunción neurológica son una de las manifestaciones neurológicas más comunes en los ECM. Algunos pacientes debutan con crisis en los primeros días y en general éstas se van instaurando junto a otras manifestaciones sistémicas. Predominaban las crisis generalizadas, seguidas de las mioclonías y finalmente del estado de mal convulsivo neonatal^{1,6,16}. En los pacientes con hiperglicemia no cetósica y con el déficit del cofactor molibdeno, las convulsiones generalizadas y la mioclonías no respondían a los diferentes fármacos antiepilépticos ni a los cofactores empleados. En estos casos el trazado EEG evidenciaba un patrón de salvadas supresión, que traducían una grave disfunción cerebral. En los demás trastornos del metabolismo intermedio, una vez sospechado el diagnóstico e instaurado el tratamiento etiológico, la buena respuesta de las crisis era habitual. En general los fármacos antiepilépticos con mejor respuesta en el neonato con ECM son el fenobarbital, la difenilhidantoína y el clonazepam. Lógicamente ante la mínima sospecha de ECM no se debe iniciar valproato sódico^{1,12}.

Insistir en este punto en un grupo de ECM de presentación neonatal con convulsiones refractarias como manifestación principal. Existe un grupo de ECM del período neonatal que dan lugar a crisis convulsivas refracta-

TABLA 2.- ECM que pueden manifestar convulsiones y epilepsias en el período neonatal y que no responden a FAEs

-
- déficit biotinidasa
 - déficit holocarboxilasa
 - dependencia a la piridoxina
 - convulsiones sensibles al ácido fólico
 - dependencia al piridoxal 5- fosfato
 - defectos tetrahidrobiopterina
 - déficit de serina
 - acidurias orgánicas (AIV, AP, AMM)
 - enf. Menkes
-

rias a la medicación habitual y cuyo tratamiento es muy distinto al de una epilepsia (convulsiones sensibles a la piridoxina, al piridoxal 5-fosfato, a la biotina). En estos casos el empleo de fármacos antiepilépticos (FAE) no suele tener éxito y deberemos recurrir a otras opciones terapéuticas distintas, como son los cofactores. El tratamiento de la enfermedad de base nos puede permitir en algunos casos concretos una mejor opción de abordaje terapéutico (Tabla 2).

Convulsiones piridoxina dependientes

Se trata de una enfermedad autosómica recesiva debida a una anomalía de actividad de la decarboxilasa del ácido glutámico en su acople con el coenzima piridoxal fosfato, lo que da lugar a un descenso del GABA cerebral. En su forma neonatal clásica las convulsiones se inician ya intraútero o inmediatamente después del parto con espasmos o crisis generalizadas que evolucionan a crisis más largas e incluso verdaderos estados de mal convulsivo del neonato. Entre los episodios el paciente aparece hipotónico, con pobre contacto, con movimientos oculares erráticos y mioclonías ante estímulos acústicos¹⁷⁻¹⁹.

Existen casos atípicos de convulsiones piridoxina dependientes que pueden debutar más tardíamente del período neonatal, incluso con un Síndrome de West como primera manifestación y de aquí el interés en conocer este síndrome y de buscarlo ante todo paciente con convulsiones neonatales rebeldes, cualquier epilepsia del primer año o incluso ante un Síndrome de West de etiología poco clara. El trazado EEG puede ayudar al diagnóstico con paroxismos generalizados de elevado voltaje asíncronos o bien anomalías paroxísticas multifocales e incluso complejos punta onda lenta o incluso un trazado hipsarrítmico. En algunos casos podemos encontrar una disminución del GABA con elevación del glutamato en LCR, sin embargo se trata de unos metabolitos muy difíciles de identificar aun con las técnicas adecuadas^{17,20,21}. En ocasiones se puede detectar elevación del ácido pipercolico en LCR, que para algunos autores podría cons-

tituir un marcador biológico de la enfermedad, incluso ser de utilidad para monitorizar el tratamiento. La neuroimagen es variable y puede evidenciar desde una agenesia del cuerpo calloso o hipoplasia del cerebelo hasta una atrofia cortical, hidrocefalia o incluso la presencia de una hemorragia intraparenquimatosas¹⁷⁻¹⁹. El déficit enzimático puede confirmarse en fibroblastos y se ha localizado el gen 2q31. La respuesta a la piridoxina endovenosa (50-100mg) es espectacular en pocos minutos (5') y va seguida de depresión neurológica, hipotermia, hipotensión e incluso paro cardiorrespiratorio que puede requerir ventilación asistida, pero con desaparición de las convulsiones y normalización del EEG en 24-48h. Cuando responden a la piridoxina se debe mantener el tratamiento de por vida (15 mg/kg/d) siendo preciso incrementar las dosis coincidiendo con infecciones o la edad. También tener presente que la piridoxina a dosis altas puede producir neuropatía periférica.

En algunos pacientes las crisis ceden inicialmente con los FAE y después manifiestan una epilepsia rebelde que solamente se controlará con piridoxina por vía oral toda la vida, con excelente respuesta y tolerancia. La supresión brusca de la medicación da lugar a la reaparición de crisis, en 5-7 días, en ocasiones de difícil control. Existen otras formas atípicas, incluidas dentro de los errores del metabolismo del GABA que precisan de dosis más altas de piridoxina¹⁹.

Convulsiones sensibles al piridoxal fosfato

Recientemente se ha descrito por Meng-Fai²² y Mills²³ un grupo de recién nacidos que manifiestan convulsiones rebeldes a los FAE's y a la piridoxina y que conducen al éxitus en pocas semanas^{22, 23}. Se lo ha denominado encefalopatía epiléptica neonatal²⁴. Los análisis bioquímicos detectan una elevación de la glicina y treonina y 3 metoxitirosina, junto al descenso del hidroxindol acético en LCR, con disminución de las concentraciones de piridoxal-5-fosfato a nivel cerebral y en otros tejidos. El perfil bioquímico en LCR recuerda un poco el defecto de la L-aromático decarboxilasa. Existe otro marcador bioquímico en orina: la elevación del ácido vanil-láctico²⁴.

Se postula un defecto a nivel de la enzima piridoxina-5'-fosfato oxidasa responsable de la conversión del piridoxol fosfato en piridoxal fosfato, que es la única forma de vitamina B6 que puede actuar como cofactor en más de 100 reacciones enzimáticas dependientes del piridoxal fosfato y que incluyen entre otros la síntesis del glutamato, la conversión del glutamato en GABA, la degradación del ácido pipecólico y la formación de serina entre otros.

Posteriormente se identificó el gen (PNPO) y se ha realizado ya con éxito el diagnóstico prenatal en dos familias^{23, 24}.

Lo más interesante de esta entidad por el momento es su reconocimiento, pues se trata de convulsiones neonatales que si bien no responden a la vitamina B6, sí lo hacen rápidamente al piridoxal-5-fosfato (50 mg) por vía oral o endovenosa²⁴. En 60 minutos ceden las crisis, aparece hipotonía y depresión respiratoria y neurológica, pero en pocos días recuperan la normalidad y desaparecen definitivamente las convulsiones, siempre que se mantenga la terapia (30-50 mg/kg/d por vía oral). Se debe tener la precaución de no emplearlo inmediatamente después de la piridoxina para no incrementar los posibles efectos negativos inmediatos de ambos fármacos. Es un tratamiento fácil de aplicar, una vez han fracasado las medidas habituales (incluyendo la piridoxina) en un neonato/lactante joven con convulsiones rebeldes y debería incorporarse en la pauta terapéutica de las convulsiones en este grupo de edad^{23, 24}.

Convulsiones folínico sensibles

Torres y cols reportaron en 1999 tres pacientes con convulsiones neonatales rebeldes a toda medicación²⁵. Estas crisis se iniciaban en los primeros días de vida y no respondían al PB, piridoxina, VPA y solamente cedían después de un tiempo con ácido folínico. Una vez controladas las crisis se podían eliminar los FAEs y mantener el ácido folínico, sin embargo el retardo de desarrollo era manifiesto. Destacar que el análisis de aminas biógenas en LCR por cromatografía de alta resolución con detección electroquímica demostraba un componente no identificado que quizás podría emplearse como marcador en esta entidad. Por ello frente a un neonato con crisis rebeldes, aparte de descartar las entidades más comunes, no debemos olvidar esta patología que además de un marcador bioquímico en LCR tiene una posibilidad terapéutica (ácido folínico 5-10 mg/d). Se han reportado muy pocos casos del síndrome y algunos autores cuestionan su existencia^{17, 21, 25}.

Deficiencia de holocarboxilasa sintetasa

Se han descrito cuadros rebeldes de epilepsia presentes en los primeros días de vida relacionados con el defecto de holocarboxilasas. Bioquímicamente este defecto se caracteriza por la presencia de aumento del ácido láctico, acidosis metabólica y un nivel normal de biotina plasmática. El perfil de ácidos orgánicos es el propio de los 4 defectos enzimáticos, observándose principalmente un elevado nivel de 3-hidroxi-isovalérico, así como lactaturia. El defecto de actividad de las carboxilasas es demostrable en fibroblastos cultivados en un medio con bajo contenido en biotina^{17, 26}. La respuesta a la biotina suele ser favorable a nivel clínico, metabólico y en el control de las crisis.

Deficiencia de biotinidasa

En general, la sintomatología clínica se pone de manifiesto en los primeros meses de vida y consiste en un conjunto de signos dermatológicos (dermatitis y alopecia), anomalías neurológicas (convulsiones en forma de epilepsia generalizada o epilepsia mioclónica de inicio en los primeros meses de vida o Síndrome de West, hipotonía, ataxia, sordera, defectos visuales y retraso mental) e infecciones recurrentes, aunque no todos ellos concurren en cada paciente^{17, 26}. Bioquímicamente se caracteriza por acidosis metabólica, hiperamonemia, acidosis láctica y el perfil de ácidos orgánicos propio de la deficiencia múltiple de carboxilasas. El nivel de biotina sérica suele ser bajo y se detecta la presencia de biocitina en orina²⁶. La actividad de las carboxilasas en fibroblastos es normal, lo que los diferencia de la deficiencia de holocarboxilasa, pero en leucocitos obtenidos antes del tratamiento con biotina se observan unos valores reducidos, que se normalizan después del tratamiento o incluso después de ser preincubados con biotina^{18, 26}.

El tratamiento se realiza con la administración de biotina y aunque los pacientes responden habitualmente con 10-30 mg/d, la sintomatología clínica sólo se resuelve en parte se frena el deterioro neurológico. La sordera y la atrofia óptica ya establecidas permanecen inmodificadas, pero no aumentan. Es importante conocer que las convulsiones suelen desaparecer al instaurar el tratamiento con biotina y en general no precisan después de FAEs^{18, 26}. Una vez controladas las crisis con biotina, la supresión brusca de la vitamina conlleva la reaparición casi inmediata de la sintomatología. Es espectacular la respuesta clínica y EEG a la administración de biotina y en este momento y dada la excelente respuesta creemos que el ensayo terapéutico con una-dos dosis de biotina (20 mg/d) se debe plantear frente a un paciente con cualquier tipo de epilepsia que no responda a las medidas habituales, o cuando estemos en un contexto clínico y bioquímico adecuado. De otra manera si no lo intentamos, en caso existir la enfermedad, los demás FAE empleados tendrán escasa-nula respuesta con el consiguiente déficit neurológico y sensorial que una vez instaurado será permanente^{17, 18, 26}.

Otra forma de presentación de los ECM en el período neonatal es en forma de malformaciones del sistema nervioso central, dismorfia, o malformaciones sistémicas, especialmente evidentes en el grupo de los defectos de las moléculas complejas (Síndrome de Lowe, enfermedades peroxisomales en nuestro caso Zellweger neonatal y trastornos de la glicosilación). Otras ECM que clásicamente se presentan con dismorfia son el Síndrome de Smith-Lemli-Opitz, aciduria glutárica tipo II, condrodísplosia punctata rizomélica, aciduria mevalónica o algunas enfermedades lisosomales^{6, 7, 15}.

Valor de los exámenes complementarios

Los estudios bioquímicos iniciales suelen ser normales, especialmente en los pacientes con defectos de moléculas complejas, demostrando anomalías en el perfil de aminoácidos plasmáticos/urinarios/LCR en los trastornos del metabolismo intermediario y energético, no siempre específicos de una enfermedad. El perfil de ácidos orgánicos en orina y la determinación de glucosa, lactato y amonio en plasma pueden ser de gran ayuda.

Pueden aparecer alteraciones en la determinación por espectrometría de masas de ácidos orgánicos y en los test de pesquisa para cuerpos reductores en orina o en la excreción de sulfitos (sulfitest), determinaciones fáciles de realizar en un laboratorio experimentado y que pueden ser muy orientativas. El estudio del LCR con fines diagnósticos puede mostrar hiperproteinorraquia, hiperlactatorraquia, alteración en el perfil de aminoácidos, ácidos orgánicos, neurotransmisores o folatos; o simplemente hipoglucoorraquia^{1, 14}.

En algunos ECM es suficiente para el diagnóstico un análisis específico, como la determinación de glicina en

TABLA 3.- Trazado EEG de brotes-supresión y enfermedades metabólicas que lo pueden causar

- acidemia d-glicérica
- acidemia metilmalónica
- acidemia isovalérica
- acidemia propiónica
- acidosis láctica congénita
- déficit sulfito oxidasa
- hiperglicinemia no cetósica
- leucinosis
- déficit holocarboxilasa
- citrulinemia y otros tr.ciclo urea
- CNN sensibles piridoxina, piridoxal 5-P
- adrenoleucodistrofia neonatal
- citopatías mitocondriales
- defecto de neurotransmisores

TABLA 4.- ECM del período neonatal con manifestaciones neurológicas.

HSJD 1980-2004 (n=52)

	Diagnóstico por grupos de enfermedades	
	Número de casos	Porcentaje
Intermediario	36	69.2
Energético	8	15.4
Complejas	8	15.4
Total	52	100.0

TABLA 5.— *Protocolo ante un neonato que fallece sin diagnóstico y con sospecha de ECM (previa autorización de la familia)*

1. Inmediatamente después del éxitus (no más de una hora) recoger
 - 5 ml. sangre heparinizada (punción cardíaca), congelar plasma a -20 °C.
 - Sangre seca en papel de filtro para estudios DNA
 - 10 ml orina (sondaje/punción suprapúbica) y congelar -20 °C (si no se dispone de ella previamente)
 - Si no se puede obtener orina se debe puncionar globo ocular para obtener humor acuoso y congelar a -20 °C
 - 10 ml sangre total con EDTA (5%) y congelar a -20 °C (estudios DNA)
2. Biopsia de hígado (3cc) y músculo (2cc) envueltos papel aluminio y congelados a -70 °C
3. Biopsia de piel estéril (0.5 cm diámetro), previa limpieza con alcohol, para cultivo de fibroblastos; colocada en medio cultivo enriquecido/suero salino estéril a temperatura ambiente (máximo de 24 horas).
4. Estudio anatomopatológico
5. Disponer de un resumen clínico-bioquímico completo del paciente y establecer el plan estratégico para intentar llegar al diagnóstico.

LCR o la cuantificación de ácidos orgánicos en una muestra de orina en un estado de descompensación clínica.

La neuroimagen (ECO/TC/RM) suele ser poco específica especialmente en los primeros días de vida. La RMS puede ayudar en algunas formas de defectos energéticos²⁷.

El trazado EEG puede orientar cuando evidencia un patrón de salvas supresión u otras anomalías específicas (Tabla 3).

En otras ocasiones deberemos recurrir, siempre en base a una hipótesis diagnóstica, al examen de fondo de ojo, PEATC, PEV, EMG/VCM/VCS o simplemente a una radiografía⁶.

La confirmación diagnóstica (mediante análisis de metabolitos, confirmación del defecto enzimático o genético) se logra en los primeros meses de vida, sin embargo, en algún paciente puede prolongarse hasta 3 años, mayoritariamente cuando se trata de enfermedades del metabolismo energético. En cuanto a los diagnósticos en nuestra serie, señalamos el predominio de los ECM del metabolismo intermediario (36/52), seguidos del metabolismo energético (8/52) y finalmente de las moléculas complejas (8/52) (Tabla 4). En el primer grupo destacan: galactosemia (9 pacientes), leucinosis (4), citrulinemia (3), acidemia propiónica (3) y OTC (3). En el segundo grupo predominan las citopatías mitocondriales (5) y en el tercero los pacientes con síndrome de Lowe (3) (Tabla 4).

Pronóstico

El pronóstico final de todas estas enfermedades sigue siendo muy reservado y muchos pacientes fallecen en los primeros días/meses de vida. En nuestra serie, más de la mitad de los pacientes con diagnóstico de ECM de presentación neonatal fallecieron durante los dos primeros años de vida. En este punto también se debe tener en cuenta que los tratamientos disponibles han ido evolucionando con el tiempo.

Queremos señalar el interés de disponer de un protocolo de recogida de muestras en caso de éxitus en el período neonatal de causa desconocida (Tabla 5). Los estudios patológicos post-mortem rara vez confirmarán el diagnóstico y deberemos recurrir a muestras de tejidos para análisis bioquímicos o moleculares¹.

En resumen, los ECM con manifestaciones neurológicas del período neonatal constituyen un grupo de enfermedades raras tanto en su incidencia como en su forma de presentación. El neonatólogo debe conocer los síntomas clínico-bioquímicos iniciales de presentación y trabajando conjuntamente con el bioquímico clínico y el neuropediatra podrán orientar el complejo abordaje diagnóstico y terapéutico. No debemos olvidar la respuesta espectacular de las convulsiones neonatales a la piridoxina, al piridoxal 5-fosfato o a la biotina en algunos casos excepcionales. En los últimos años la mayor experiencia de las diferentes unidades y las modernas técnicas de laboratorio han permitido diagnósticos mucho más precoces y tratamientos más beneficiosos para los pacientes afectados. Pero a pesar de todo, el pronóstico de los ECM con manifestaciones neurológicas de debut neonatal sigue siendo reservado.

Conflicto de interés: ninguno

Bibliografía

1. Campistol J. Errores congénitos del metabolismo intermediario con repercusión neurológica. Neurología pediátrica. Aparicio Meix y cols. Madrid Ed Ergon 2000.
2. Rebage V, López J, Baldellou A. Enfermedades metabólicas de presentación neonatal, en Enfermedades metabólicas hereditarias en Sanjurjo P, Baldellou A. Ed Ergon, 2001.
3. Leonard JV, Morris AAM. Inborn errors of metabolism around the time of birth. *Lancet* 2000; 356: 583-7.
4. Goodman S, Greene CL. Trastornos metabólicos del recién nacido. *Pediatrics in review* 1994,15 (8): 311-7.
5. Leonard JV. The early detection and management of inborn errors presenting acutely in the neonatal period. *Eur J Pediatr* 1985; 143: 253-7.
6. Aicardi J. Diseases of the nervous system in childhood. Clinics in development medicine. *Spastics Society*. London, 1995.
7. Saudubray JM, Charpentier C. Clinical phenotypes: diagnosis/algorithms. In Scriver CR, Beaudet AI, Sly WS, Valle D (ed). *The metabolic bases of inherited Disease*, 8 th ed New-York: Mc Graw-Hill, 2001; 1327-403.

8. Hoffman GF, Gibson KM, Trefz H. Neurological manifestations of organic acid disorders. *Eur J Pediatr* 1994; 153 (suppl 1), S94-100
9. Campistol J. Enfermedades metabólicas de presentación neonatal. *Arch Pediatr* 1995; 46: 115-7.
10. Saudubray JM, Nassogne MC, Lonlay P, Touati G. Clinical approach to inherited metabolic disorders in neonates: an overview. *Semin Neonatol* 2002; 7: 3-15.
11. Ogier H, Saudubray J-M. Maladies héréditaires du métabolisme à révélation aigüe néonatale: prise en charge, diagnostic et thérapeutique. En: Maladies métaboliques. Progrès en pédiatrie 8. Saudubray J-M. Paris: Doin éditeurs, 1991; 63-81.
12. Ogier H. Management and emergency treatments of neonates with suspicion of inborn errors of metabolism. *Semin Neonatol* 2002; 7: 17-26.
13. Di Mauro S. Encefalomiopatías mitocondriales. Consideraciones clínicas. *Rev Neurol* 1997; 25: 126-30.
14. Blom W, Huijmans JG, van den Berg GB. Clinical biochemist's view of the investigation of suspected inherited metabolic disease. *J Inher Metab Dis* 1989; 12: 64-88.
15. Fernández J, Saudubray JM, Vanden Berghe G (eds) Inborn Metabolic Diseases: Diagnosis and treatment. 3rd ed, Heidelberg: Springer-Verlag, 2000.
16. Roth KS. Inborn errors of metabolism: the essentials of clinical diagnosis. *Clin Pediatr* 1991; 30: 183-90.
17. Scriver CR, Beaudet AL, Sly L, Valle D. The metabolic basis of inherited disease, *New York, Mc Graw Hill Pub* 1995.
18. Campistol J. Síndromes epilépticos del primer año de vida y errores congénitos del metabolismo. *Rev Neurol* 2000; 30 (supl 1) S: 60-74.
19. Toribe Y. High-dose vitamin B(6) treatment in West syndrome. *Brain Dev* 2001; 23: 654-7.
20. Fejerman N. S. West en "Neurología Infantil" Fejerman N, Fernandez-Alvarez E. Ed El Ateneo. Buenos Aires, 1997.
21. Herranz JL, de las Cuevas I. Manifestaciones epilépticas de causa metabólica. *Rev Neurol* 1999; 28 (supl 1): S23-8.
22. Meng-Fai Kuo, Huei-Shyong Wang. Pyridoxal Phosphate: responsive epilepsy with resistance to pyridoxine. *Pediatr Neurol* 2002; 26: 146-7.
23. Mills PB, Beesley CE, Surtees R, et al. The molecular genetics of pyridoxine resistant pyridoxal phosphate sensitive seizures. Poster in SSIEM, Amsterdam Sep 04.
24. Clayton PT, Surtees RA, DeVile C, Hyland K, Heales SJ. Neonatal epileptic encephalopathy. *The Lancet* 2003; may 10, 361:1614.
25. Torres A, Miller VS, Buist N, Hyland K. Folinic acid-responsive neonatal seizures. *J Child Neurol* 1999; 14: 529-32.
26. Wolf B. Disorders of Biotin metabolism. En The metabolic basis of inherited disease. Scriver et al. Mc Graw Hill Pub, New York, 1995.
27. Campistol J. Aproximación al diagnóstico de los errores congénitos del metabolismo por la neuroimagen. *Rev Neurol* 1999; 28 :16-23.

LA TAPA

Enrique Ferreyra. Detrás del muro, 1992

Oleo sobre tela, 70 × 80 cm (1992) Cortesía de la Comisión Nacional de Energía Atómica, Predio TANDAR, Centro Atómico Constituyentes.

Presidente de la Comisión Organizadora de la Exposición Permanente: Dr. A.J.G. Maroto. la exposición permanente está abierta al público.

Enrique Ferreyra, artista plástico, nació en La Plata en 1951. Estudió pintura con Alicia Dufour entre 1977 y 1981. A partir de 1978 ha expuesto en salones municipales, provinciales y nacionales. Desde 1984 es integrante del Grupo Propuestas "Ocho Pintores" (platenses, de Berisso y Ensenada). Sus obras se encuentran en colecciones privadas de la Argentina, Punta del Este, Paris, Cannes y N. York¹.

¹Extractado de: *Comisión Nación de Energía Atómica. Artistas Plásticos con la CIENCIA*, 101. Centro Atómico Constituyentes, Predio TANDAR, Buenos Aires, 1999; p 111.