

# DEFECTOS DEL METABOLISMO INTERMEDIARIO

JORNADA INTERHOSPITALARIA DE METABOLOPATÍAS Y CRIBADO NEONATAL

Jornada Grupo de Residentes y Jóvenes Científicos y Comisión de Diagnóstico Perinatal de la SEQC<sup>ML</sup>

Mónica Macías Conde  
Servicio de Bioquímica Clínica.  
Clínica Universidad de Navarra

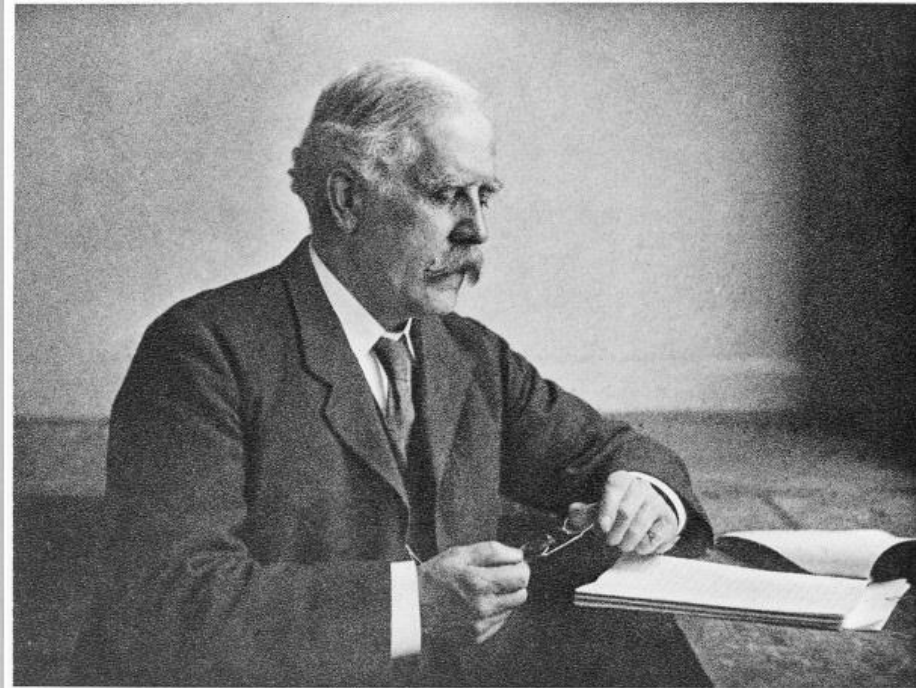
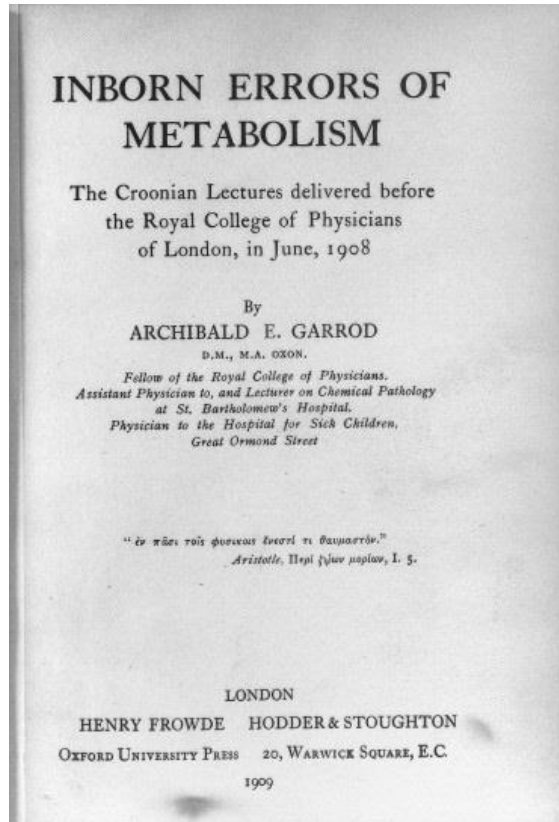
**SEQC<sup>ML</sup>**  
Sociedad Española de Medicina de Laboratorio



Clínica  
Universidad  
de Navarra



Fundación JL Castaño  
**SEQC**



*A. E. Garrod*

The term “inborn error of metabolism” was first coined in 1908 by Sir Archibald Garrod

**Alkaptonuria, pentosuria, cystinuria and albinism**

“The Metabolic and Molecular Basis of Inherited Disease”

1995-2001



1960

“The Metabolic Basis of Inherited Disease”

**Table 1** Saudubray's classification of inborn errors of metabolism (10)

Disorders	Description	Examples
Intoxication	Acute or progressive accumulation of toxic compounds	(I) Urea cycle defects (NH <sub>3</sub> ); (II) organic acidemias; (III) aminoacidopathies
Energy deficiency	Deficiency in energy production or utilization	(I) Gluconeogenic disorders; (II) glycogenosis disorders; (III) fatty acid oxidation defects
Complex molecules	Disturbances in synthesis or catabolism of complex molecules	(I) Lysosomal disorders; (II) peroxisomal disorders; (III) CDG

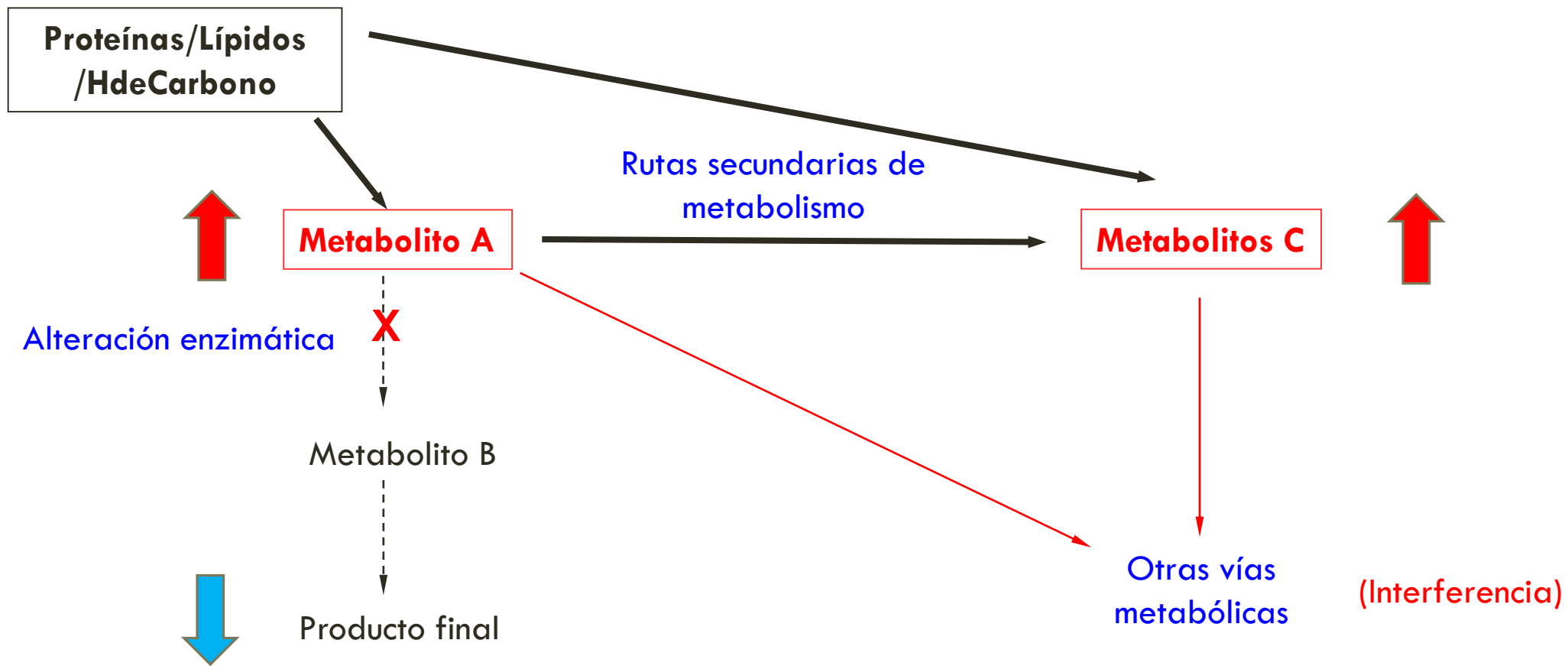
CDG, congenital disorder of glycosylation.

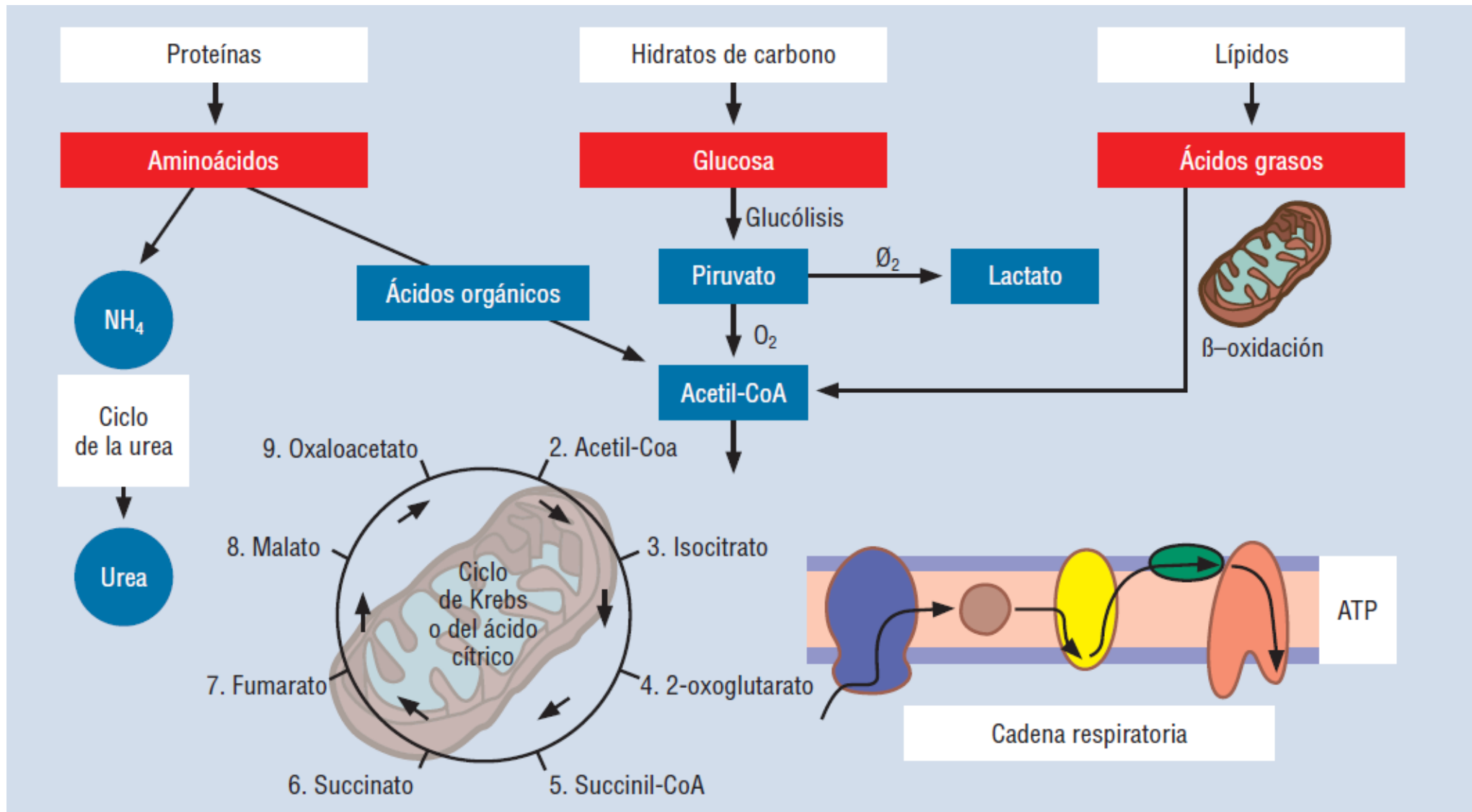
Arnold GL. Inborn errors of metabolism in the 21<sup>st</sup> century: past to present. *Ann Transl Med* 2018;6.

## Errores congénitos del metabolismo intermediario (ECMi)

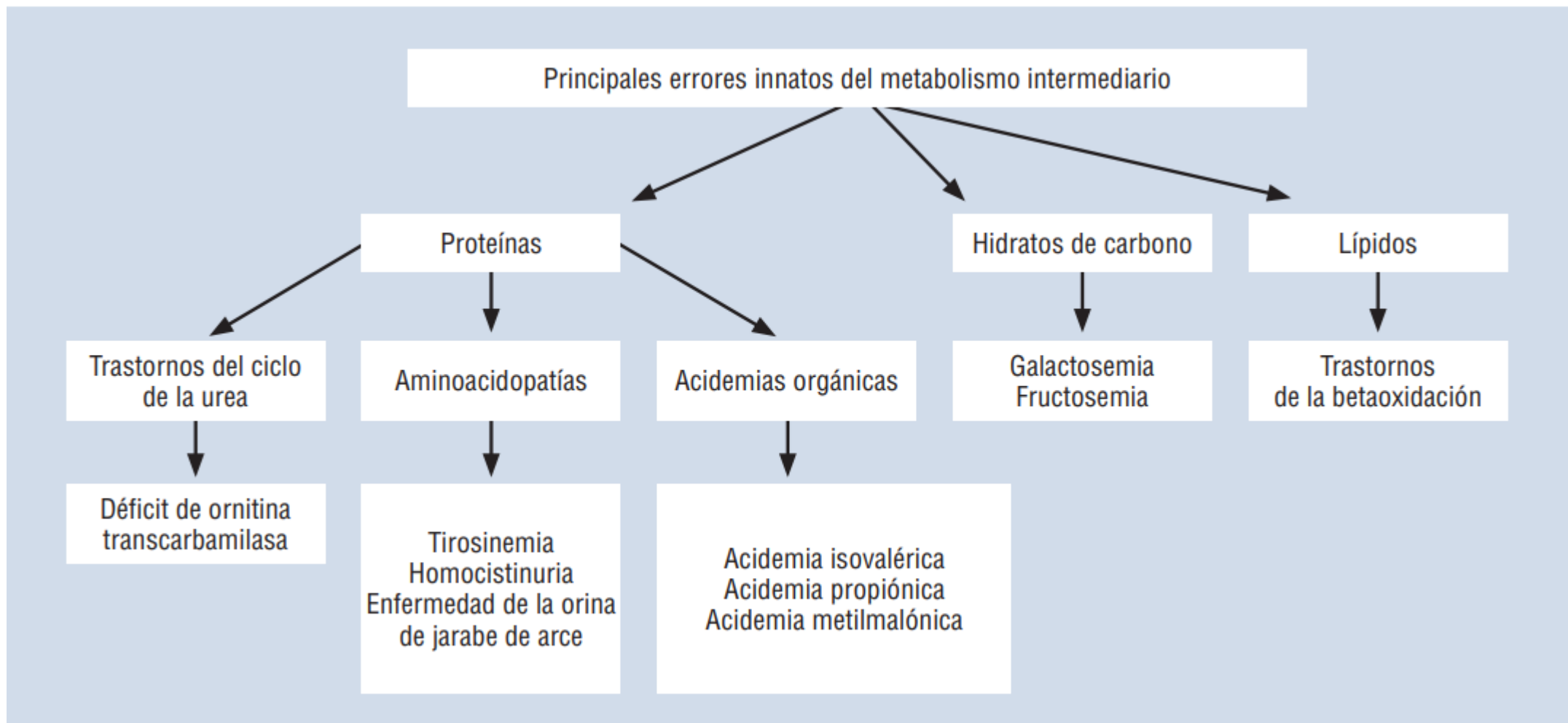
Trastornos genéticos habitualmente de **herencia autosómica recesiva** en los que existe un defecto en una enzima/coenzima produciéndose una acumulación de sustrato y una disminución del producto.

Los ECMi afectan al metabolismo de los tres principios inmediatos:  
**Proteínas, hidratos de carbono y lípidos**





Vitoria, I., et al. Errores innatos del metabolismo intermediario. Propuesta de guía diagnóstica de urgencias en un hospital comarcal. Acta Pediatr Esp. 2013; 71(2): 47-53



Vitoria, I., et al. *Errores innatos del metabolismo intermediario. Propuesta de guía diagnóstica de urgencias en un hospital comarcal.* Acta Pediatr Esp. 2013; 71(2): 47-53

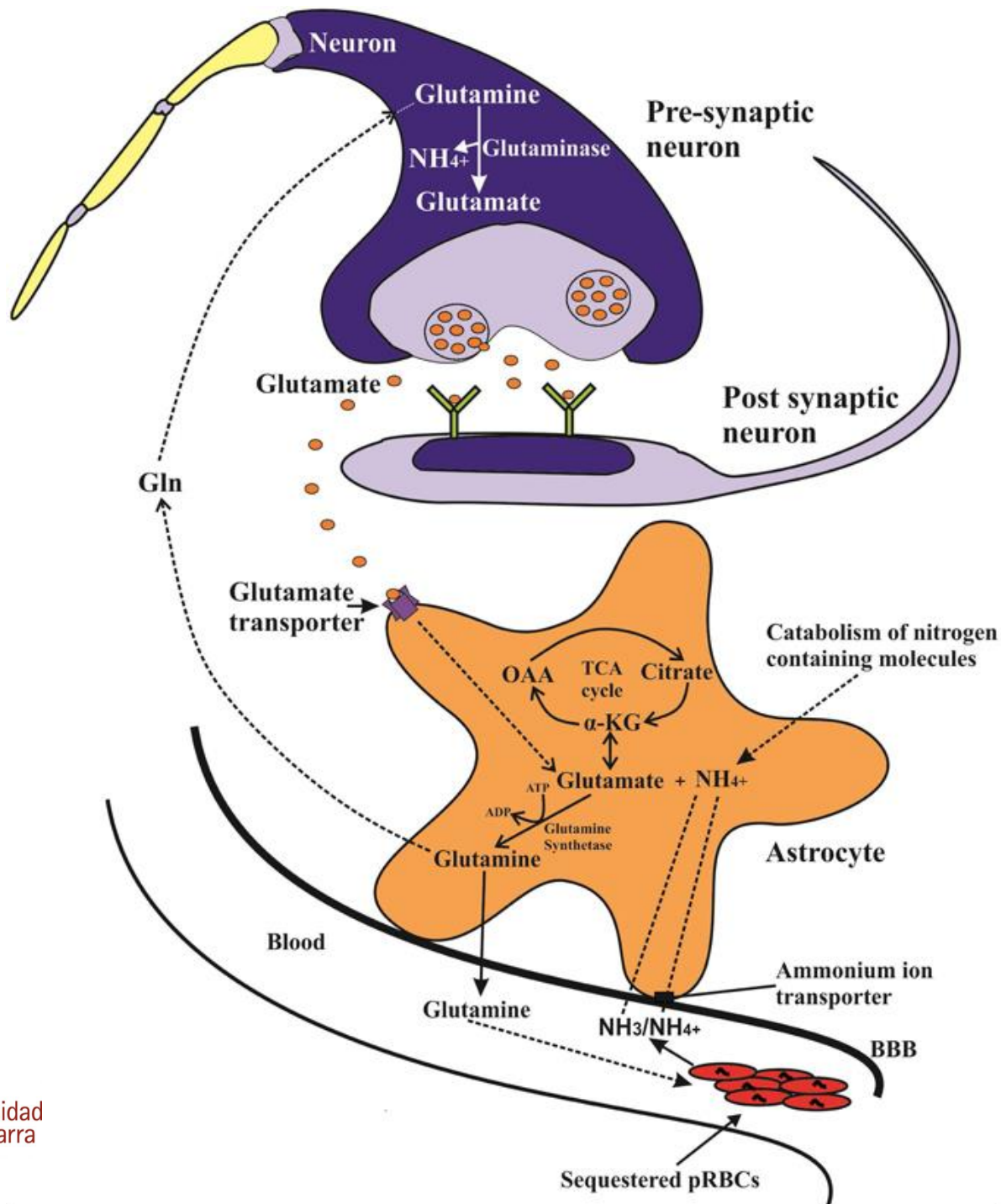




Hiperamonemia

Alteración del perfil de aminoácidos en sangre y orina

Alteración del perfil de ácidos orgánicos en orina



## La hiperamonemia causa encefalopatía:

- Edema cerebral causado por la glutamina
- Deficiencia energética por inhibición del TCA
- Alteración de la neurotransmisión

Kimoloi S, et al. *Potential role of Plasmodium falciparum-derived ammonia in the pathogenesis of cerebral malaria*. *Frontiers in Neuroscience* 2015;9.

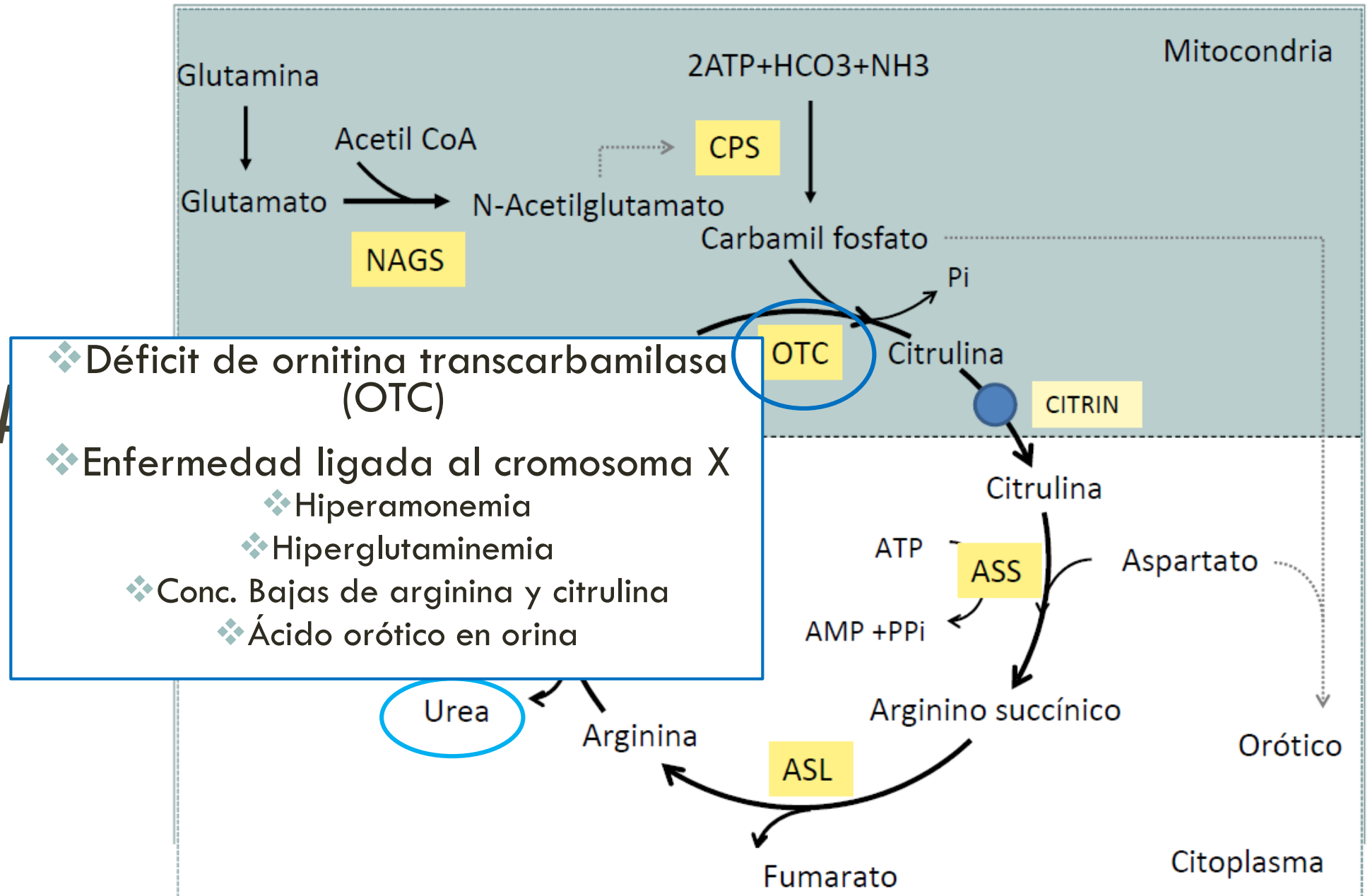
### 1. Hiperamoniemia primaria:

- Defectos de los enzimas del ciclo de la urea (NAGS, CPS, OCT, AS, AL y arginasa).
- Defectos de transporte intermediario del ciclo de la urea: lisinuria con intolerancia a proteínas, síndrome de hiperornitinemia-homocitrulinuria hiperamoniemia (HHH), déficit de Citrina o citrulinemia tipo 2 (transportador de aspartato) y Lisinuria con intolerancia a las proteínas (LIP).

### 2. Hiperamoniemia secundaria:

- I. De causa hereditaria
  - Acidemias orgánicas: alteraciones del metabolismo de los aminoácidos ramificados.
  - Defectos del metabolismo de la cobalamina. Deficiencias de biotinidasa y holocarboxilasa sintetasa.
  - Deficiencia de piruvato carboxilasa.
  - Deficiencia de piruvato deshidrogenasa.
  - Deficiencias de la  $\beta$ -oxidación de los ácidos grasos.
  - Aciduria piroglutámica.
- II. Hiperamoniemia adquirida
  - Transitoria del prematuro o recién nacido (inmadurez hepática).
  - Síndrome de Reye.
  - Tratamiento con valproato.
  - Suministro de arginina insuficiente (malnutrición).
  - Derivaciones hepáticas (malformaciones, cirrosis).
  - Insuficiencia hepática (infección, intoxicación).
  - Infecciones del tracto urinario por bacterias ureolíticas.

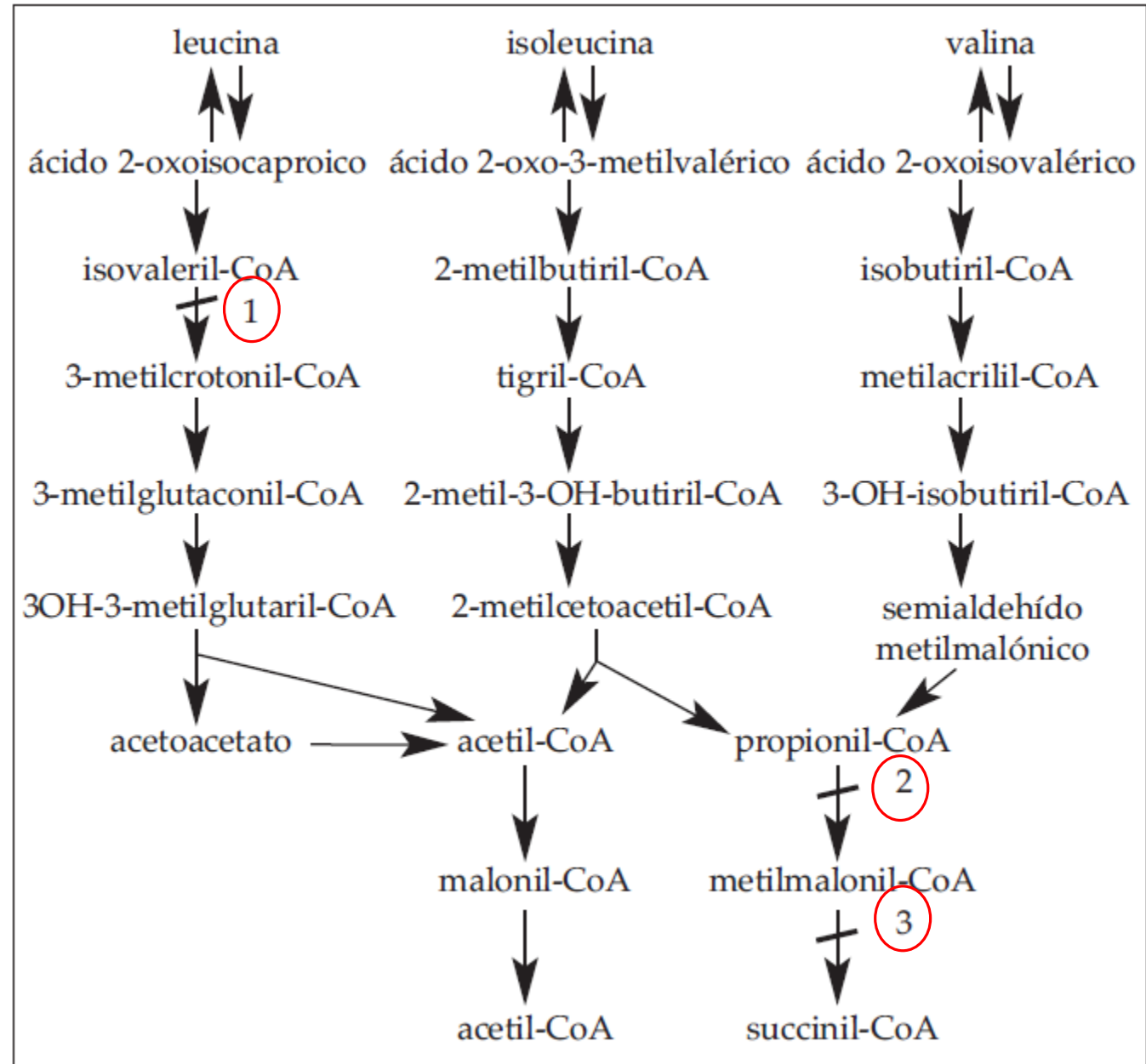
# CICLO DE LA UREA



# ACIDEMIAS ORGÁNICAS

1. Acidemia isovalérica
2. Acidemia propiónica
3. Acidemia metilmalónica

Campistol J., et al. Acidemia orgánica. Protocolo de diagnóstico y tratamiento de las acidemias propiónica, metilmalónica e isovalérica. Protocolos de actuación AECOM; 2009: Tema 2.



# CLÍNICA Y FORMAS DE PRESENTACIÓN

## ERRORES METABOLISMO INTERMEDIARIO

### 1. **Forma neonatal:** forma clásica de presentación (>60% casos)

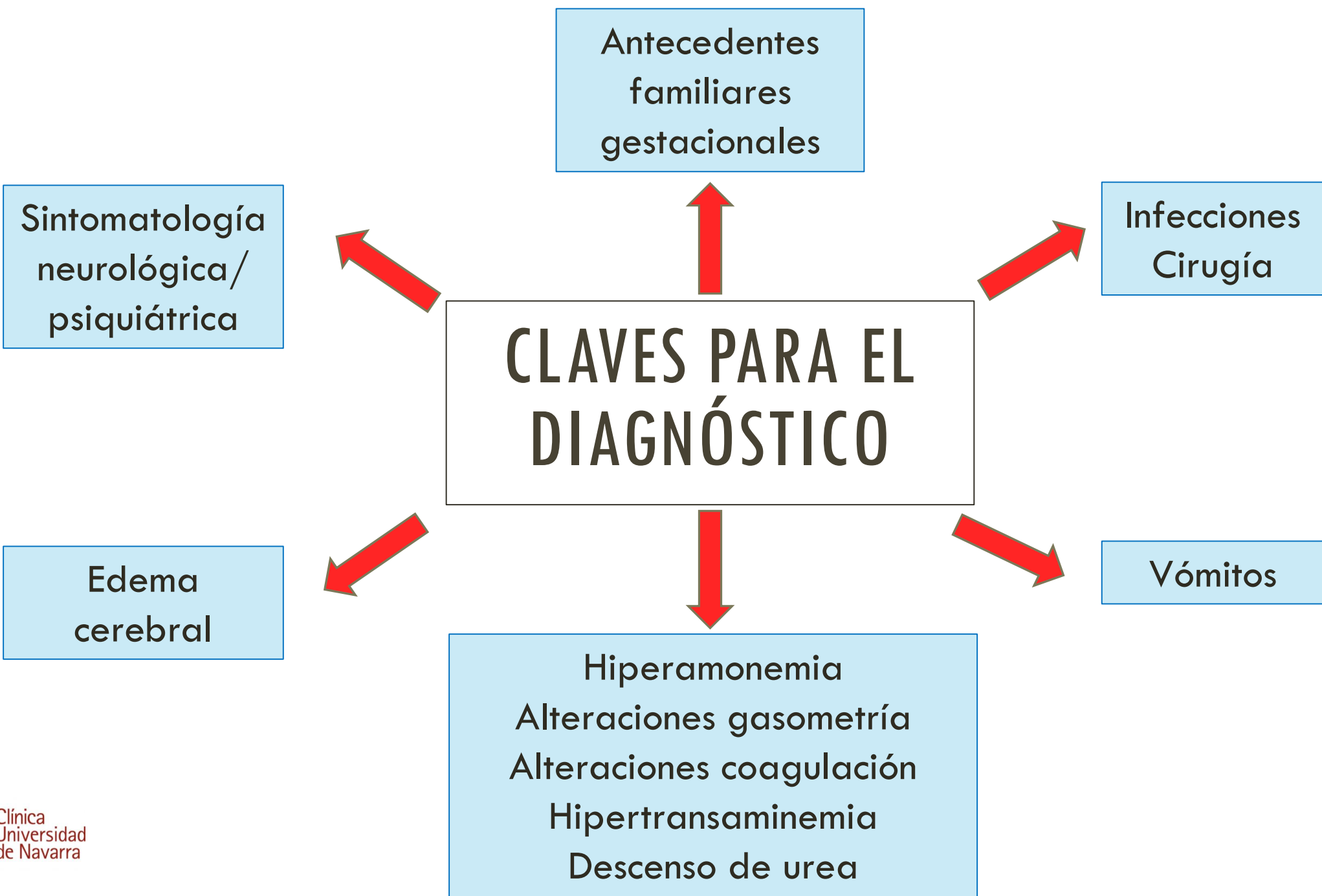
1. No interfieren en el desarrollo embrionario, por lo que no se asocian a malformaciones o fenotipos característicos
2. Comienzo agudo (24-72 horas tras la ingesta)
3. Clínica de tipo intoxicación: Encefalopatía aguda y progresiva de rápida evolución. Rechazo del alimento, vómitos, dificultad respiratoria, letargia y coma
4. Relación entre la duración del cuadro y el futuro daño cerebral



### 2. **Forma tardía:** cuando existe una actividad residual de la enzima

1. Agudas e intermitentes (lactantes y niños): se precipita tras elevada ingesta proteica o situación de catabolismo proteico aumentado
2. Crónico-progresivas (adultos): síntomas neurológicos y psiquiátricos





# EN EL LABORATORIO

¡EN EL MOMENTO DE LA  
DESCOMPENSACIÓN!

- ❖ Gasometría: alcalosis respiratoria/acidosis metabólica
- ❖ Hemograma y coagulación
- ❖ Bioquímica: glucosa, creatinina, urea, perfil hepático, CPK, iones, cuerpos cetónicos

Recoger muestra de sangre  
(suero/plasma) y orina

Análisis de aminoácidos en sangre y  
orina y ácidos orgánicos en orina

Estudio genético  
Análisis enzimático



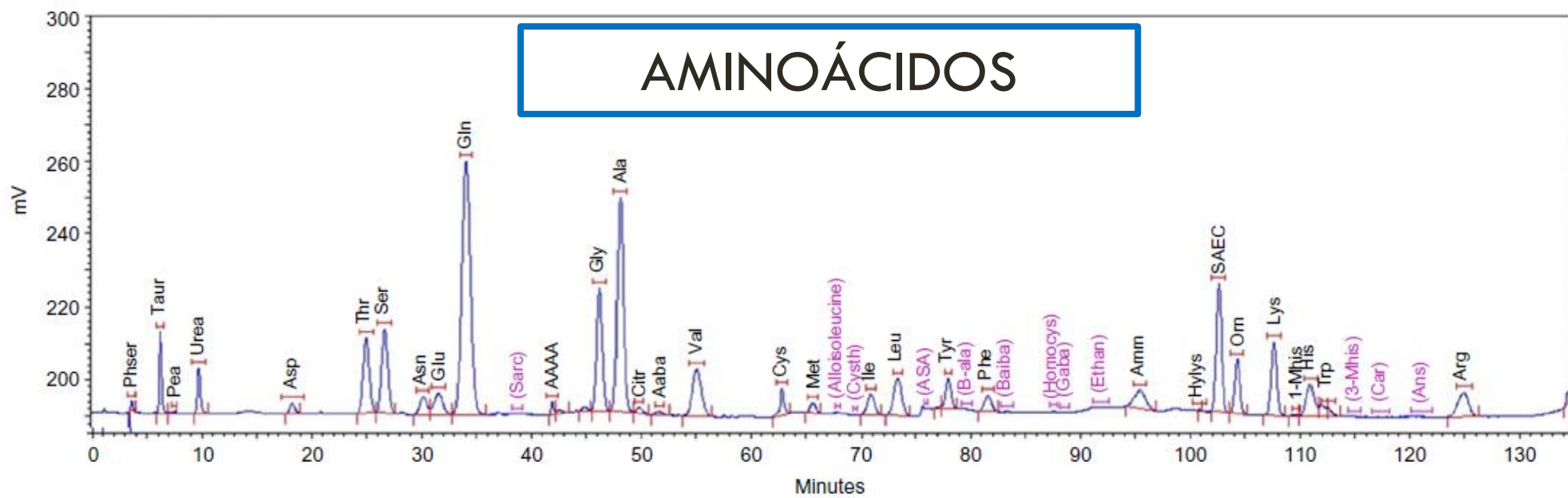
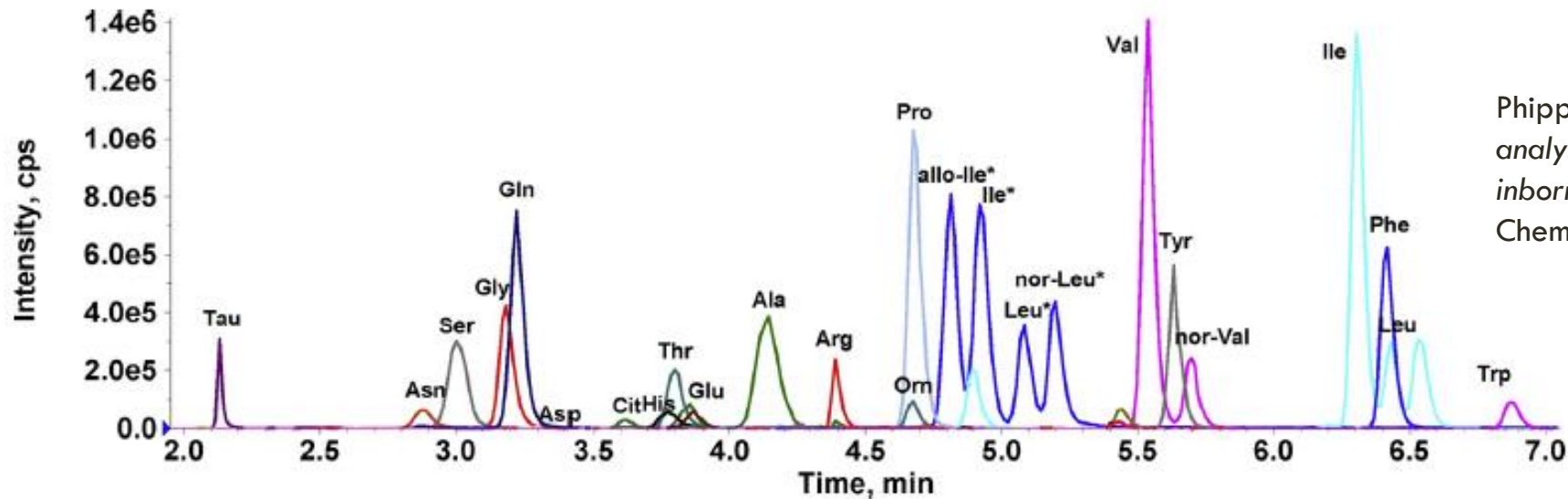


Fig. 4 Example chromatogram of amino acid standards (top) and plasma from a healthy patient (bottom) generated by a cation exchange method (Biochrom).



Phipps WS, et al. *Amino and organic acid analysis: Essential tools in the diagnosis of inborn errors of metabolism.* Adv Clin Chem 2019;92:59-103.

Fig. 5 Example total ion chromatogram (TIC) of a MSUD patient using aTRAQ labeled amino acids and a LC-MS/MS method. \* indicate underivatized leucine derivatives.

# ÁCIDOS ORGÁNICOS

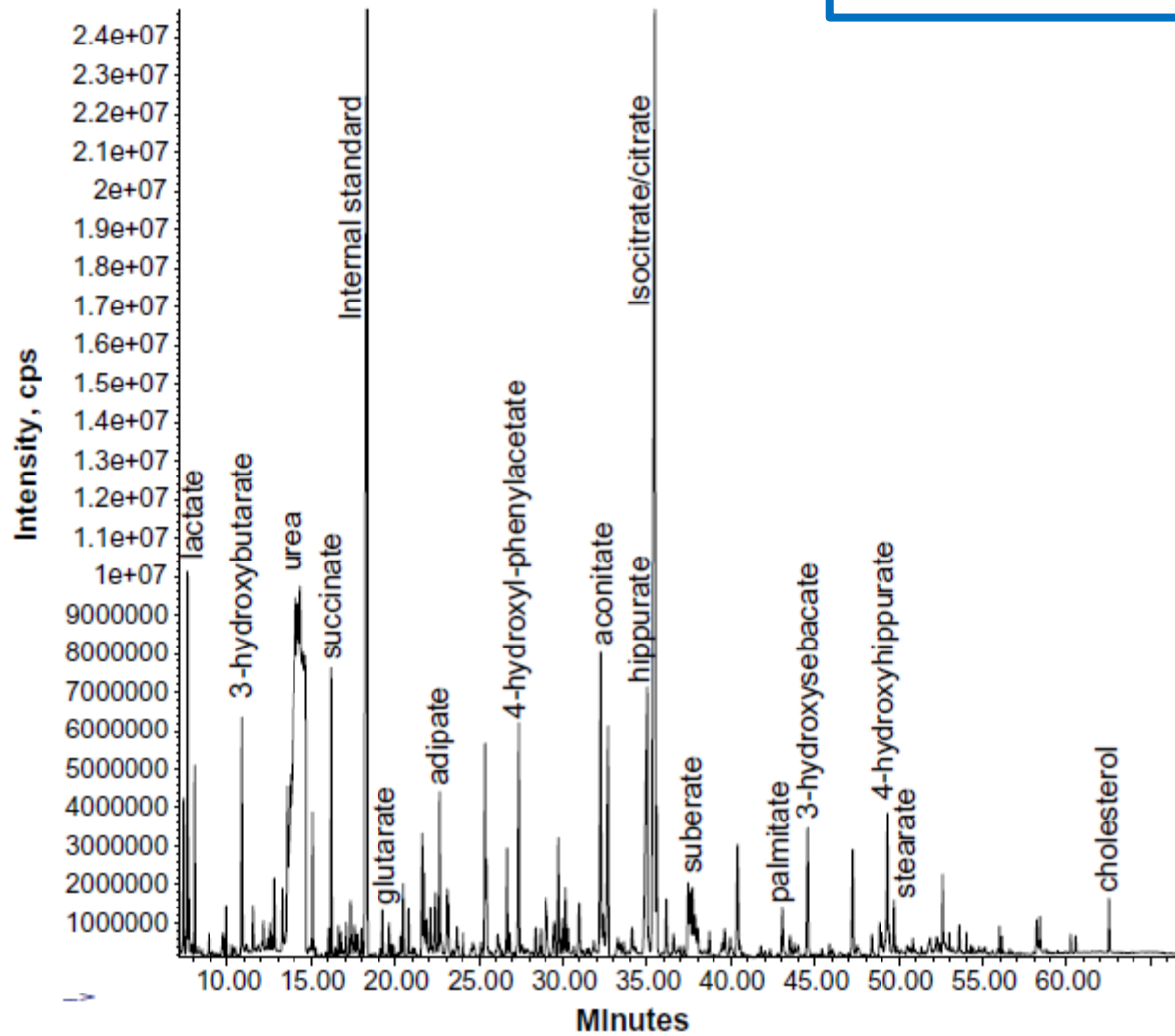


Fig. 6 Total ion chromatogram of urine organic acids from a healthy patient.

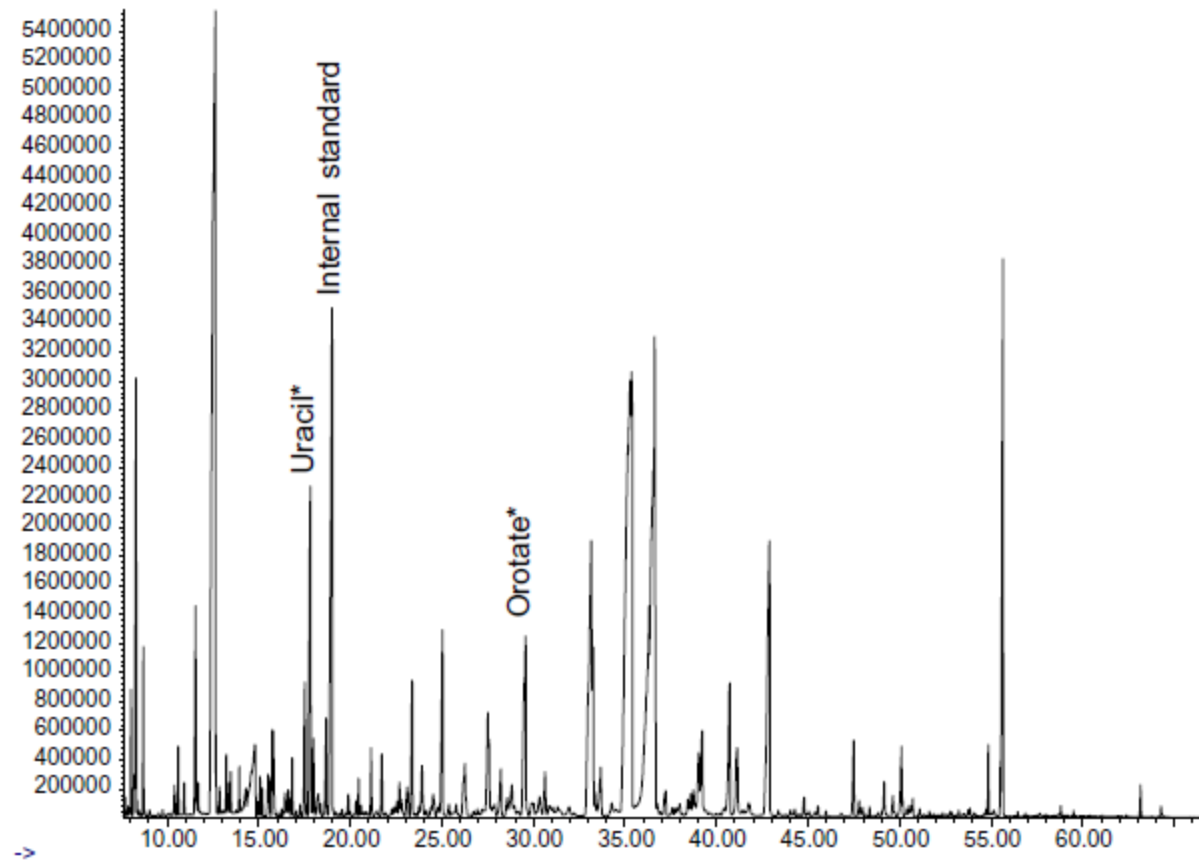


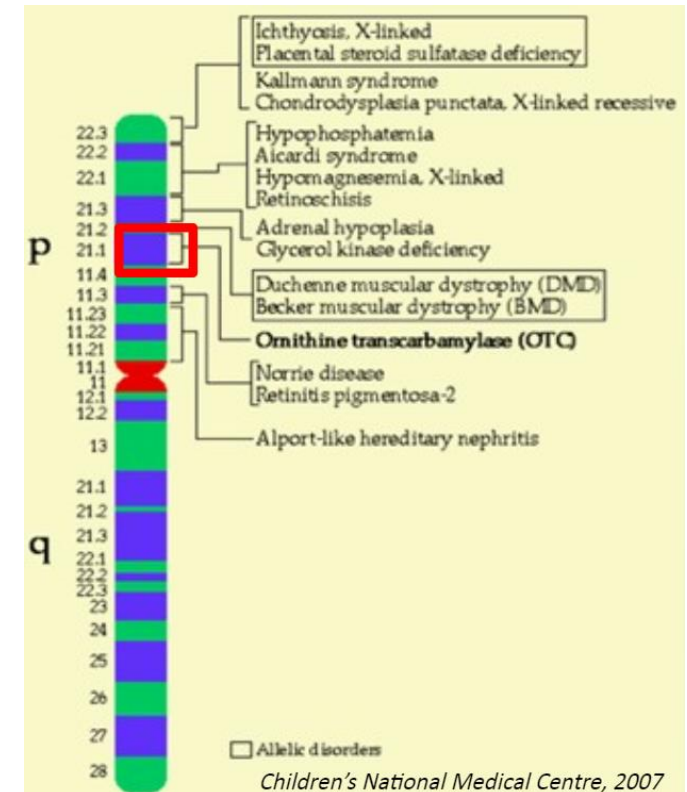
Fig. 12 Total ion chromatogram of urine organic acids from a patient with OTC deficiency.

# DIAGNÓSTICO DE CONFIRMACIÓN

## El estudio genético es el método de elección

El estudio de **actividad enzimática en biopsia** está reservado para aquellos casos en que no se pueda hacer diagnóstico mediante estudio molecular

- Hígado: todos los trastornos del ciclo de la urea
- Mucosa intestinal: OTC y CPS
- Eritrocitos: ARG1 y ASL
- Fibroblastos: ASS, ASL y HHH



# TRATAMIENTO

## Corrección de la descompensación

- Supresión ingesta proteica
- Aporte energético de glucosa y lípidos

CRISIS

## Eliminación de amonio

- Fármacos quelantes: benzoato y fenilbutirato sódico
- Depuración extracorpórea: diálisis

## Administración de arginina y carnitina

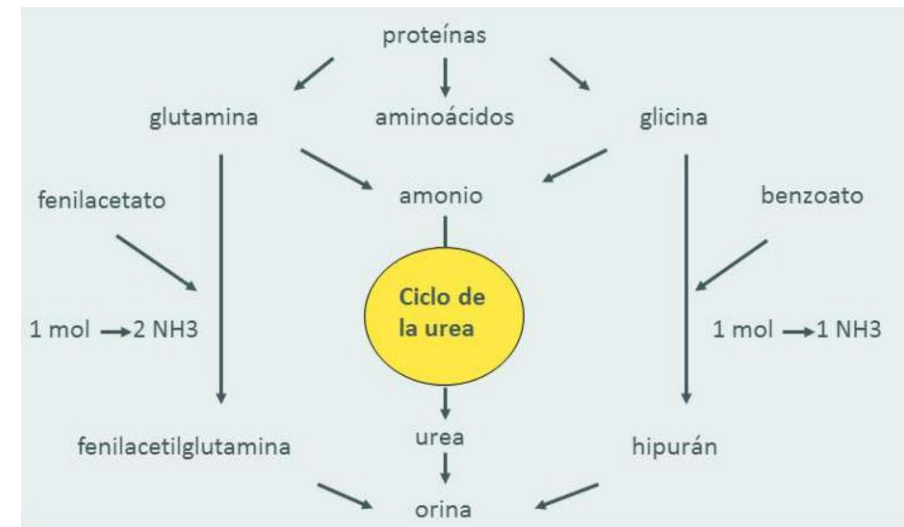
## Terapia individualizada

- Limitación del aporte proteico
- Suplementación dietética
- Aporte calórico adecuado
- Uso de quelantes de amonio

MANTENIMIENTO

## Necesidad de monitorización

## Transplante hepático



# CASOS CLÍNICOS



# CASO CLÍNICO

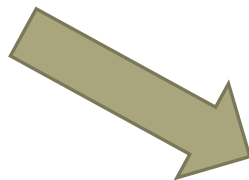
Niña de 8 años que acude a Urgencias por presentar desde hace 3-4 días rechazo de alimentación, vómitos, alteraciones visuales y somnolencia.

Al ingreso, persisten los vómitos y se objetiva fiebre de 38,5°C.

Descompensación aguda de su enfermedad de base  
**(déficit enzimático de OTC).**

fallecido

Antecedentes



Personales: Diagnosticada de OTC a los 22 meses de edad.

# CASO CLÍNICO

	Resultado	Valores de referencia
Hemoglobina	15,6 g/dL	(11,5-15,5)
Hematíes	$5,5 \times 10^{12}/L$	(4-5,2)
Linfocitos	$5,14 \times 10^9/L$	(1-4)
Plaquetas	$141 \times 10^9 /L$	(150-450)
Glucosa	90 mg/dL	(74-106)
Urea	34 mg/dL	(15-46)
Creatinina	0,32 mg/dL	(0,50-1,10)
Sodio	144 mmol/L	(132-146)
Proteína C reactiva	2,2 mg/dL	(<0,5)

Normalización de parámetros tras 3 días de ingreso



# CASO CLÍNICO

	Día 1			Día 2			Día 3	
Amonio $\mu\text{mol/L}$ (VN < 51)	211	133	231	79	110	124	43	190

## MEDIDAS DE SOPORTE

- ❖ Aporte de glucosa e hidratación intravenosa.
- ❖ Ondansetrón
- ❖ Fenilbutirato sódico
- ❖ Citrulina + arginina
- ❖ Insulina

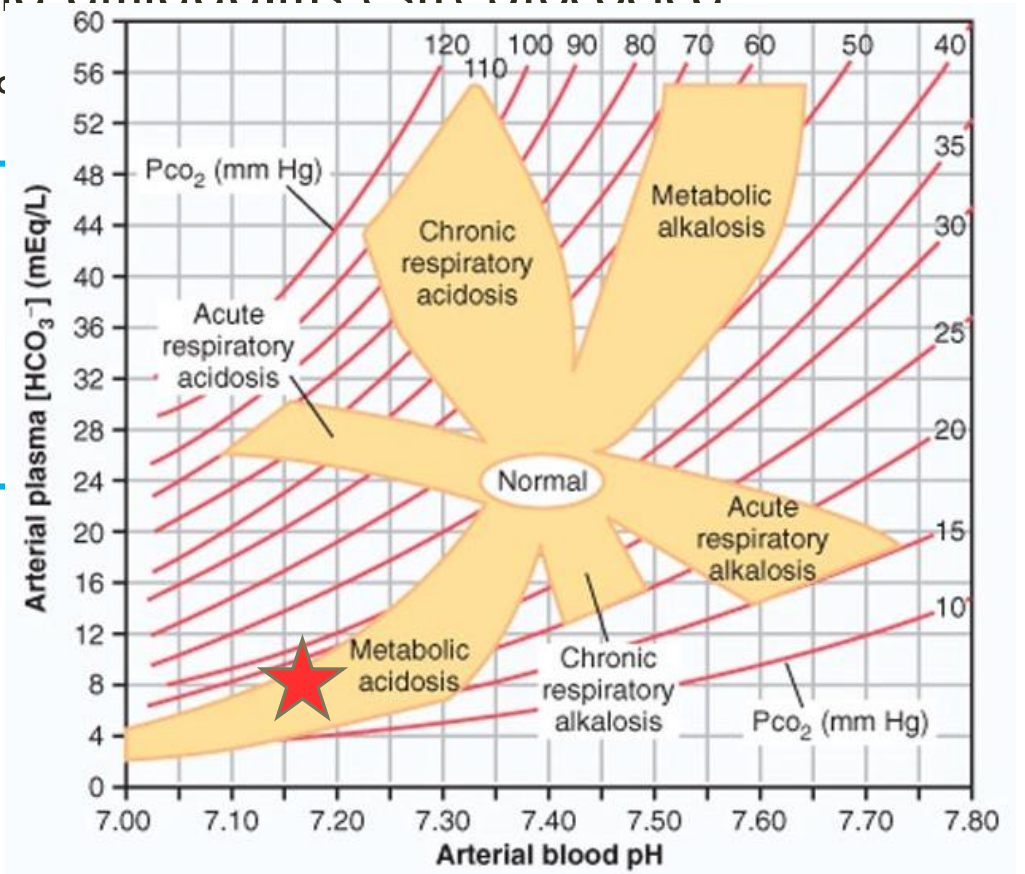


# CASO CLÍNICO

Niño de 5 años ingresa en la UCI por descompensación aguda de su **acidemia metilmalónica** en contexto de una **amigdalitis estreptocócica**

Al ingreso, presenta fiebre (38,5°C)

pH	<b>7,13</b>	7,32-7,42
pCO2	<b>13,4</b>	41-51 mmHg
HCO3	<b>4,5</b>	21-31 mmHg
Leucocitos	<b>32700</b>	4800-10800/mm <sup>3</sup>
Neutrófilos	<b>30400</b>	1500-6500/mm <sup>3</sup>
PCR	<b>18</b>	<0,5 mg/dL
PCT	<b>8,69</b>	<0,5 ng/mL



# CASO CLÍNICO

A nivel digestivo/metabólico:

- Sonda nasogástrica: hidratación intravenosa, nutrición hipercalórica y carnitina.

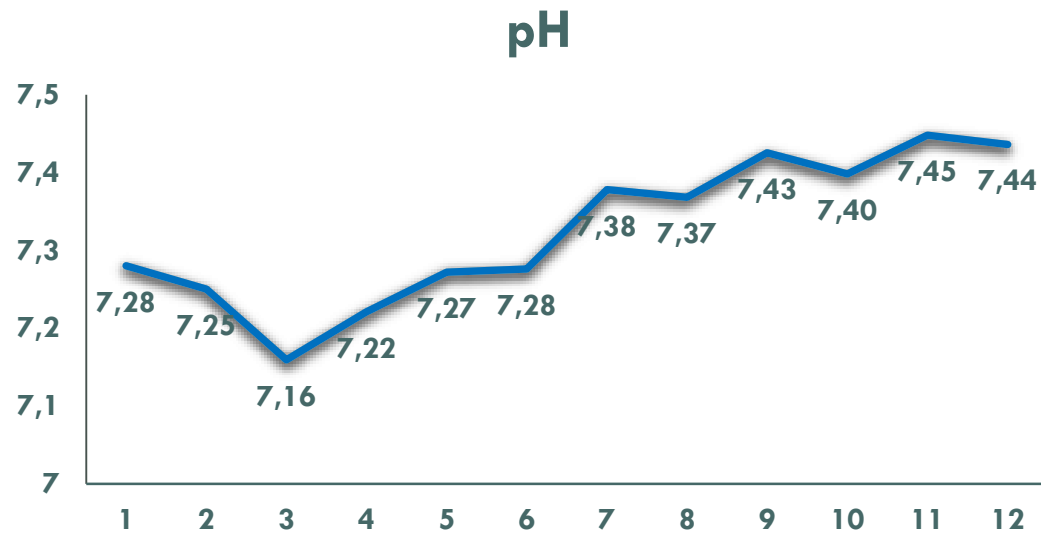
<b>Glucosa (mg/dL)</b>	<b>137</b>	172	286	344	198	208	145	106
------------------------	------------	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----

- Administración de insulina
- Se reinicia aporte de proteínas
- Administración de hidroxicobalamina

<b>NH<sub>3</sub> (µg/dL)</b>	<b>125</b>	94	74	68	92	78	85	40
-------------------------------	------------	----	----	----	----	----	----	----

# CASO CLÍNICO

Tras 4 días de ingreso



HCO<sub>3</sub>



pCO<sub>2</sub>



# CONCLUSIONES

- Los errores congénitos del metabolismo intermediario son un grupo de patologías de **gran heterogeneidad**.
- La **gravedad del cuadro** y la **edad de début** dependerá de la enzima que esté afectada así como de su actividad residual.
- Los trastornos que cursan con clínica de intoxicación suponen una **urgencia vital** y el tratamiento debe ir encaminado a medidas de soporte, depuración del metabolito tóxico, favorecer el anabolismo, dieta y fármacos.
- El laboratorio de bioquímica adquiere gran importancia tanto en la analítica de 1º nivel (**bioquímica básica y gasometría**) como en el diagnóstico de certeza (**análisis de aminoácidos y ácidos orgánicos**).

# DEFECTOS DEL METABOLISMO INTERMEDIARIO

JORNADA INTERHOSPITALARIA DE METABOLOPATÍAS Y CRIBADO NEONATAL

Jornada Grupo de Residentes y Jóvenes Científicos y Comisión de Diagnóstico Perinatal de la SEQC<sup>ML</sup>

Mónica Macías Conde  
Servicio de Bioquímica Clínica.  
Clínica Universidad de Navarra

**SEQC<sup>ML</sup>**  
Sociedad Española de Medicina de Laboratorio



Clínica  
Universidad  
de Navarra



Fundación JL Castaño  
**SEQC**