

# Protocolo de estudio en hepatopatías de etiología metabólica

Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica

M. Martínez-Pardo Casanova

Unidad de Enfermedades Metabólicas. Hospital Ramón y Cajal. Madrid. España.

## INTRODUCCIÓN

El hepatocito, como laboratorio altamente especializado en el metabolismo intermediario de los mamíferos:

1. Proporciona los sustratos indispensables, glucosa, cuerpos cetónicos, alanina y lactato, para la obtención inmediata y continua de energía en forma de trifosfato de adenosina (ATP) en el miocito y en las células del sistema nervioso.

2. Transforma los metabolitos potencialmente tóxicos, tanto para la neurona como para el resto de las células orgánicas, en metabolitos inermes.

3. Se acomoda, regulando la síntesis y el catabolismo de principios inmediatos, a las necesidades orgánicas en cualquier estado de exceso o de penuria de sustratos energéticos.

Todo ello, incluye una extraordinaria precisión para atender en todos los tiempos, en todas las situaciones y con toda la rapidez que sea necesaria, todas las necesidades que se le exigen. De todo ello deducimos que, de la normalidad estructural y funcional del hepatocito, se condiciona el mantenimiento de la energía neuronal y muscular. Cualquier alteración estructural o funcional del hepatocito, tanto en el metabolismo de sustratos energéticos como en la transformación de tóxicos, condiciona una respuesta metabólica anómala en el resto de nuestro organismo, especialmente en la neurona y en el miocito, dando cuenta clínicamente de lo acaecido metabólicamente. Así el defecto en síntesis de sustratos energéticos condiciona la ausencia de síntesis de ATP neuronal y la expresión clínica de coma neurológico; el exceso de amonio condiciona la inhibición de la bomba Na-K de membrana del astrocito que retiene agua, dando lugar a un edema del astrocito que presiona a las neuronas y provoca un coma; en los defectos de betaoxidación mi-

tocondrial de ácidos grasos, la ausencia de síntesis de acetil-CoA y el depósito mitocondrial de acilcarnitinas, de ácidos grasos de cadena larga-media y/o corta, inhibe tanto las funciones mitocondriales de las neuronas como la regulación del agua de las mismas, destruyéndolas...y... así podríamos extrapolar con todas y cada una de las funciones hepáticas.

De la normalidad del hepatocito puede deducirse la integridad neuronal.

## APROXIMACIÓN CLÍNICA PARA EL ESTUDIO DE HEPATOPATÍAS METABÓLICAS

Las hepatopatías de etiología metabólica habitualmente tienen tres formas de presentación:

1. La primera de ellas, de presentación como "distrés neurológico-metabólico agudo", con implicación grave neurológica en forma de coma<sup>1</sup>, en la que una vía metabólica, indispensable para el mantenimiento de funciones vitales hepatoneuronales, está afectada; bien por una disminución del aporte de energía hepatoneuronal o bien por la toxicidad de un metabolito que afecta gravemente al metabolismo intermediario del hepatocito, del astrocito, de la neurona o de todos ellos. En este apartado se incluyen las hepatopatías que cursan con hipoglucemia, las alteraciones que conducen a la deficiencia de síntesis de cuerpos cetónicos (en las que se incluyen defectos de la betaoxidación mitocondrial de ácidos grasos, defectos de transporte de la carnitina, acidemias orgánicas con defecto de síntesis de cuerpos cetónicos, etc.), las acidemias orgánicas del metabolismo de aminoácidos ramificados (jarabe de arce, isovalericoacidemia, 3 metilcrotonilaciduria-3-OH-3 metilglutárico aciduria-propiónica, metilmalónica con o sin homocistinuria), los defectos del metabolismo intermediario que conduzcan al aumento de

*Correspondencia:* Dra. M. Martínez-Pardo Casanova.  
Unidad de Enfermedades Metabólicas. Hospital Ramón y Cajal.  
Ctra. Colmenar, km 9,100. 28034 Madrid. España.  
Correo electrónico: mmartinezc.hrc@salud.madrid.org

Recibido en junio de 2003.

Aceptado para su publicación en junio de 2003.

amonio (alteraciones del ciclo de la urea, síndrome de hiperamonemia-hiperornitinemia-homocitrulinuria con defecto del transporte mitocondrial de la ornitina, defectos de transporte de aminoácidos dibásicos como las cistinurias con pérdida masiva de arginina, las inhibiciones del ciclo de la urea por acidemias orgánicas, etc.) y en aquellas enfermedades de etiología metabólica que dependen de los cambios condicionados por la nutrición o por situaciones de estrés metabólico.

2. Crónica subaguda, que generalmente se debe a depósitos hepáticos y en otros tejidos de un potente tóxico que condiciona la afectación progresiva del hepatocito, cuyas funciones van alterándose en mayor o menor tiempo, hasta condicionar un fracaso hepático. Es el caso de las galactosemias, de la tirosinemia hepatorenal, de la enfermedad de Wilson, de la deficiencia de la  $\alpha_1$ -antitripsina, de las esteatosis hepáticas por alteraciones del metabolismo mitocondrial, de los defectos de la síntesis y transporte de ácidos biliares, de algunos defectos peroxisomales, de trastornos de glucosilación de proteínas, que aunque pueden depender en ocasiones de la nutrición del sujeto, los trastornos hepáticos se deben a tóxicos que condicionan alteraciones progresivas en la estructura y función del hepatocito.

3. Crónica con crecimiento progresivo de una hepatomegalia secundaria al depósito, primordialmente lisosomal, de metabolitos intermediarios que no se pueden hidrolizar en el lisosoma de las células de Kúpffer, del hepatocito y de otros órganos. Su sintomatología no depende de la nutrición ni de las situaciones de estrés. En este apartado se encuentran todos los trastornos lisosomales (glucoproteinosis-mucopolisacaridosis-Wolman-CESD-las esfingolipidosis-gangliosidosis GML, etc.).

## SÍNTOMAS Y SIGNOS QUE PUEDEN AYUDAR A RECONOCER UNA ALTERACIÓN DETERMINADA

### Hepatomegalia

1. Casi siempre presente en cualquier descompensación, presentación aguda, en alteraciones del metabolismo intermediario y que vuelve a la normalidad cuando se compensa.

2. Siempre presente, aumentando y de bordes romos, cuando la alteración metabólica condiciona depósito de algo: glucógeno, gangliósidos, glucoproteínas, esfingolípidos, fructosa-1-fosfato, grasas, etc.

3. Siempre presente, de una dureza extraordinaria al tacto y reborde nítido, cuando implica colestasis, fibrosis y/o cirrosis hepática: tirosinemia, glucogenosis IV, galactosemia, alteración del metabolismo de ácidos biliares, hierro.

### Ascitis

En patología grave hepática o con hipertensión portal. De especial importancia en los *hydrops neonatales* por enfermedad lisosomal y en alteraciones de glucosilación de proteínas.

### Esplenomegalia

Pensar siempre en enfermedad lisosomal o hemólisis.

### Olores especiales en el paciente

Col cocida (tirosinemia hepatorenal, tipo I), pies sudados (isovalérico acidemia), curry (jarabe de arce), piscina-cloro (hawkinsinuria, tirosinemia tipo III, sin hepatopatía).

### Piel

Ictiosis (Chanarin-Dorffman, lisosomales), piel escaldada (deficiencia de isoleucina, isoleucina en plasma  $< 10 \mu\text{mol/l}$ , en acidemias propiónica-metilmalónica y jarabe de arce tratados, alto riesgo), ictericia (colostasis o hemólisis), queratitis (tirosinemia tipo II, sin hepatopatía), angioqueratosis (enfermedad lisosomal), piel de naranja (defectos de glucosilación de proteínas), alopecias (porfirias, deficiencias de biotinidasa, deficiencia múltiple de carboxilasas), trico-rorrexis nudosa (ciclo de la urea, hiperamonemias).

### Fenotipos dismórficos

Mucopolisacaridosis, peroxisomales, acidosis lácticas, citopatías mitocondriales, enfermedades lisosomales, alteraciones betaoxidación mitocondrial de ácidos grasos.

### Miocardopatía

Citopatía mitocondrial, alteraciones betaoxidación mitocondrial de ácidos grasos, acidemias propiónica y metilmalónica, glucogenosis III y VI, enfermedades lisosomales (GML, Pompe, mucopolisacaridosis, etc.), alteración en la glucosilación de proteínas.

### Oftalmología

Midriasis (hiperamonemia  $> 200 \mu\text{mol/l}$ ), retinosis pigmentaria (alteraciones betaoxidación mitocondrial de ácidos grasos, citopatía mitocondrial), edema de papila (hiperamonemia), cataratas (galactosemias, citopatía mitocondrial, lisosomales), anillo Kayser-Fleischer (Wilson), opacidades corneales (lisosomales).

### Tromboembolismos

Citopatías mitocondriales, hiperamonemias, acidemias orgánicas.

### Miopatías asociadas a hepatopatía

Glucogenosis III, Pompe, alteraciones betaoxidación mitocondrial de ácidos grasos, citopatía mitocondrial, Chanarin-Dorffman.

### Patología neurológica asociada a hepatopatía metabólica

1. Aguda, coma: hipoglucemias, hiperamonemias, acidemias orgánicas, citopatía mitocondrial y *Reye's like*.

2. Demencia, psicosis: hiperamonemias, porfirias, Wilson, lisosomales y peroxisomales.

3. Ataxia crónica: hiperamonemias, lisosomales, peroxisomales, citopatía mitocondrial.

4. Sordera neurosensorial: peroxisomales, citopatías mitocondriales, algunas lisosomales.

5. Signos extrapiramidales: Wilson, tirosinemia tipo I, lisosomales.

La edad de presentación de la hepatomegalia, asociada a una de las posibilidades anteriores, es un dato que puede indicar el camino de un diagnóstico diferencial etiológico rápido y concreto. La tabla 1 resume las diferentes enfermedades dependiendo de las edades de presentación y de la semiología asociada.

Los hallazgos anatomopatológicos de la biopsia hepática nos aproximan a la lesión puramente hepática en alguno de los diagnósticos pero, en la mayoría de las ocasiones, no nos ofrece el diagnóstico y las alteraciones de la coagulación nos limitan la posibilidad de la biopsia. La tabla 2 muestra las hepatopatías metabólicas cuyo diagnóstico de certeza sólo se puede hacer en una biopsia hepática.

La presentación clínica de un fallo hepático agudo, en forma de síndrome de Reye, puede ser secundaria a patología metabólica resumida en tabla 3.

La hipoglucemia, como expresión del fracaso en la síntesis hepática de glucosa (principal función hepática) puede ser secundaria a un fracaso hepático grave o la única expresión de un defecto enzimático puntual en la vía de síntesis de glucosa. La tabla 4 resume estas últimas posibilidades.

Por último, una anamnesis cuidadosamente efectuada, una exploración física exhaustiva, por órganos, sin descuidar el más mínimo detalle, nos conducirá a una elaboración mental del posible diagnóstico diferencial, así como al desarrollo de la analítica pertinente para establecer un diagnóstico definitivo.

### ¿QUÉ ANALÍTICA ESPECÍFICA HAY QUE HACER, CÓMO SE DEBEN HACER LAS EXTRACCIONES, DÓNDE SE DEBEN REMITIR?

*Presentación aguda-coma: determinaciones urgentes, resultados antes de 1-2 h (salvo hormonas)*

– Vía venosa o arterial sin manguito: lactato (tubo con fluoruro) - amonio.

– Vía venosa: glucemia: en sangre total: si < 45 mg/dl (< 2,5 mM): hipoglucemia.

*Si hipoglucemia:*

1. Sacar en tubo en hielo con heparina de litio 7 ml de sangre total, centrifugar en frío, separar el plasma en frío y alicuotar para:

a) 2,5 ml plasma: aminoácidos\*, acilcarnitinas\*, carnitina total y libre\*.

b) 1 ml en hielo: para cuerpos cetónicos y ácidos grasos libres.

c) Mantener congelados los plasmas hasta determinación de laboratorio.

2. Tubo seco con gel: 3 ml de sangre total, centrifugar, separar el suero para: GOT, GPT, GGT, ácido úrico, glucemia sérica (si menor de 43 mg/dl hipoglucemia), triglicéridos, iones, creatinina, creatinofosforinasa e insulinemia.

3. A los 20 min de detectar hipoglucemia: extracción para: cortisol y hormona de crecimiento (GH).

4. La primera orina que efectúe congelarla para estudio de aminoácidos y de ácidos orgánicos\*.

5. Si hay afectación hepática confirmar función de coagulación y hemograma.

Para las demás determinaciones cada enfermedad presenta una patología analítica determinada de confirmación del diagnóstico:

*Galactosemia (2\* y 3\*):* valorar galactitol en suero y actividad galactosa-1-fosfato uridiltransferasa en eritrocitos, así como concentración de galactosa-1-fosfato en eritrocitos.

*Intolerancia a la fructosa (3\*):* valorar mutaciones del gen de la aldolasa B en sangre periférica y actividades aldolasa B y fructosa 1-6 difosfoaldolasa en biopsia hepática.

*Glucogenosis (2\* y 3\*):* actividades enzimáticas en hígado y músculo.

*Acidemias orgánicas (1\*, 2\*):* actividades enzimáticas en fibroblastos de piel cultivados.

*Aminoacidopatías (1\*, 2\*):* tirosinemia I, confirmarla con la presencia de succinilacetona en orina.

*Alteraciones del ciclo de la urea (1\*, 2\*):*

– Deficiencia de NAGS (N acetilglutamato sintetasa): hígado, Dr. B. Wermuth, Suiza.

– Deficiencias CPS y OTC: biopsia mucosa intestinal.

– Deficiencia de arginosuccinico liasa: en eritrocitos.

*Alteraciones de la betaoxidación mitocondrial de ácidos grasos:* actividades enzimáticas (1\*, 2\*) en fibroblastos de piel cultivados.

*Citopatías mitocondriales (2\*, 4\*):* actividades enzimáticas en biopsias musculares y en ocasiones muy determinadas en biopsia hepática.

*Defectos de la gluconeogénesis (1\*, 2\* y 3\*):* piruvato carboxilasa y fosfoenolpiruvato carboxicinas en fibroblastos de piel cultivados. Fructosa 1-6 bifosfatasa en biopsia hepática.

*Enfermedades peroxisomales (1\*, 2\*):* estudio de los ácidos grasos de muy larga cadena en suero, y de plasmalógenos en eritrocitos.

*Enfermedades lisosomales (2\*):* primera aproximación con estudio de mucopolisacáridos y oligosacáridos en orina y posteriormente estudio de actividades enzimáticas en fibroblastos de piel cultivados.

\*Determinaciones especiales que se deben valorar en laboratorios que pertenezcan al ERDIM (Control de calidad Europeo para diagnóstico de enfermedades metabólicas).

**TABLA 1. Hepatopatías metabólicas con hepatomegalia y manifestaciones de necrosis hepatocelular moderada o grave, en relación con la edad de presentación y otros síntomas asociados. Aproximación diagnóstica bioquímica**

Edad de presentación	Síntoma líder	Diagnóstico de sospecha	Síntomas asociados	Análítica indispensable para aproximación diagnóstica
Al nacimiento	<i>Hydrops fetalis</i>	<i>Enfermedades lisosomales</i> Gangliosidosis tipo I (GMI) Sialidosis tipo II Galactosialidosis Sly  <i>Hemoglobinopatías y anemias hemolíticas intraeritrocitarias</i> <i>Alteración en la glucosilación de proteínas</i>	Esplenomegalia + edema de escroto o de vulva + piel con retícula de aspecto angiomatoso  Síndromes hemolíticos	Linfocitos vacuolados Estudio de oligosacáridos y mucopolisacáridos en orina Disminución de la actividad de enzimas lisosomales en fibroblastos de piel y en leucocitos Haptoglobina, reticulocitos, estudio de hemoglobinas, etc. Sialotransferrinas en suero anómalas. CDT > 6%
Primera semana de vida	Daño hepatocelular	Galactosemia: intolerancia hereditaria a la galactosa  Hemocromatosis neonatal  Alteraciones del ciclo de la urea  Alteraciones de betaoxidación de los ácidos grasos (4)  Acidemias orgánicas (5) Isovalérica: (huele a pies) Jarabe de arce (MSUD) Propiónica (PA) Metilmalónica (MMA) Deficiencia de carboxilasas  MMA + homocistinuria Aciduria 3-OH-3 metilglutárica  Defectos gluconeogénesis PC: piruvato carboxilasa (6) PEPCK: fosfoenol piruvato carboxinasa (7) Fr 1-6 diPasa: (7) Fructosa 1-6 bifosfatasa G6Pasa: <i>glucosa-6-fosfatasa</i> (Von Gierke)	Catarata (o no) + sepsis a <i>E. coli</i> + tubulopatía  Anemia hemolítica  Coma neurológico agudo + edema cerebral parcheado en tomografía computarizada (TC)  <i>Reye's like</i> . Coma. Trastornos cardíacos Hepatopatía + miocardiopatía (suele ser dilatada) Hepatopatía + miopatía Hepatopatía + retinopatía Hepatopatía grasa en la madre (HELLP)  Coma neurológico agudo con afectación metabólica metabólica y cetonuria ++ + Hiperamonemia (PA y MMA) MSUD: edema cerebral de sustancia blanca (TC)  Afectación neurológica  <i>Reye's like</i> Cetonuria (-) + acidosis + hipoglucemia  Hipoglucemia en relación con ayuno. En deficiencia de Fr 1-6 bifosfatasa, hay acidosis láctica en ayuno y tras ingesta de fructosa, grasas y proteínas	Cuerpos reductores en orina ++, disminución de la actividad Galactosa 1 P.U.T en hematíes  Ferritina > 200 ng/ml, suele ser mayor de 500 ng/ml  Hiperamonemia + alteración de aminoácidos en sangre/orina + aumento de ácidos orótico o arginosuccínico en orina (depende del defecto)  Hipoglucemia hipocetósica + hiperamonemia y acidosis láctica + ácidos orgánicos en orina (ácidos dicarboxílicos o 3-OH-dicarboxílicos) y acil camitinas patológicas en plasma Mutaciones en sangre periférica Disminución en la actividad de enzimas en fibroblastos de piel cultivados  Aminoácidos y ácidos orgánicos en sangre y orina. Cada acidemia tiene metabolitos patológicos marcadores patognomónicos Hipocamitinemia libre  Defectos de OH-cobalamina Ácido 3-OH <sub>3</sub> -metilglutárico en orina. Hipoglucemia hipocetósica  Hipoglucemia normocetósica con acidosis láctica e hiperuricemia. Actividades enzimáticas sólo en hígado, excepto PC y PEPCK (leucocitos y fibroblastos de piel)
Segunda a la cuarta semana de vida	Daño hepatocelular	Las anteriores y además; Tirosinemia tipo 1 (8)  Porfirias	Tubulopatía + colostasis Crisis de porfiria <i>like</i>  Anemia hemolítica Ictericia + coluria ± acolia	Succinilacetona (+) en orina. La actividad * aminolevulínico deshidratasa está inhibida en eritrocitos. Deficiencia de fumarilacetato liasa en fibroblastos de piel  Estudio de porfobilinógeno y porfirinas en orina aislada de la luz

(Continúa)

**TABLA 1. Hepatopatías metabólicas con hepatomegalia y manifestaciones de necrosis hepatocelular moderada o grave, en relación con la edad de presentación y otros síntomas asociados. Aproximación diagnóstica bioquímica** (Continuación)

Edad de presentación	Síntoma líder	Diagnóstico de sospecha	Síntomas asociados	Análítica indispensable para aproximación diagnóstica
		Defectos de síntesis de ácidos biliares (9)	Colostasis + ictericia o no	Deficiencia de 3 $\beta$ -deshidrogenasa y deficiencia de 5 $\beta$ -reductasa: indispensable estudio de ácidos biliares
		Deficiencia de $\alpha_1$ -antitripsina	Colostasis, neumonía, esplenomegalia	Deficiencia de $\alpha_1$ -antitripsina en suero. Identificar fenotipo
		Fibrosis quística		ClNa en sudor aumentado
		Niemann-Pick tipos A y C	Hepatitis de células gigantes (NP tipo C)	Linfocitos vacuolados. Filipina en fibroblastos de piel (NP tipo C) Deficiencia de esfingomielinasa en leucocitos y en fibroblastos de piel (Niemann-Pick tipo A)
		Wolman	Vómitos + diarrea + desnutrición grave	Calcificación de suprarrenales. Ésteres de colesterol en biopsia de mucosa intestinal y en leucocitos, deficiencia de lipasa ácida lisosomal en fibroblastos de piel cultivados
		Defectos de cadena respiratoria Mitocondrial (10) y (11)	Síntomas neurológicos + retinopatía, miocardiopatía	Acidosis láctica. Deficiencia de algún complejo de cadena respiratoria en músculo
		Glucogenosis I: Glucosa-6-fosfatasa	Hipoglucemia + normocetosis con hiperlactacidemia e hiperuricemia	G6Pasa en hígado fresco (no congelado) para diagnóstico diferencial tipos (a, b, c y d)
		III: Amilo 1-6 glucosidasa	Hepatopatía + miopatía Hipoglucemia, sin acidosis láctica + aumento de CPK	Deficiencia enzimática en músculo y en hígado, glucógeno anómalo en ambos
		VI: Sistema fosforilasa hepático	Hipoglucemia sin acidosis láctica y sin miopatía	Sistema fosforilasa en hígado afectado
		0: Glucógeno sintetasa	Hipoglucemia en ayuno con acidosis láctica postingesta con cetonuria ++	Sistema glucógeno sintetasa en hígado afectado
		Peroxisomales	Retinopatía + neurológico	Aumento de ácidos grasos de cadena muy larga en plasma. Varios defectos
Lactante	Daño hepatocelular	Los anteriores y además intolerancia a la fructosa (14)	Precisa ingesta previa de fructosa, sacarosa, setas (trehalosa) o sorbitol Aguda: hipoglucemia Crónica: cirrosis + desnutrición	Hipoglucemia postingesta de fructosa + hipomagnesemia + hipofosforemia en la forma aguda. En la crónica, hígado cirrótico. Deficiencia de la actividad Fr1 fosfoaldolasa en hígado. Mutaciones en sangre periférica (14)
		Deficiencia Fr 1-6 bifosfatasa (7)	Coma metabólico agudo con afectación general en relación con ayuno, ingesta de grasas o de proteínas	Hipoglucemia normocetósica, con acidosis láctica y aumento de úrico. Deficiencia enzimática en hígado
		Intolerancia a la lisina	Diarrea + malabsorción + hiperamonemia	Alteración en los aminoácidos dibásicos en plasma/orina
		Fibrosis hepática + enteropatía exudativa (12)	Diarrea secretoria + cirrosis	Trastorno de glucosilación de proteínas, tipo Ib: deficiencia de fosfomanosa isomerasa: el CDT es > 7% (N < 5,4%)
		Deficiencia de S-adenosil homocisteína hidrolasa	Retraso mental + hipoglucemia. Hemólisis	Hipermetioninemia sin homocistinuria
		Wilson (13) (raro en lactantes)	Fracaso hepático + involución neurológica con epilepsia mioclónica	Aumento de Cu en orina (> 50 $\mu$ g/24 h) y en hígado > 250 $\mu$ g/g de hígado desecado

(Continúa)

**TABLA 1. Hepatopatías metabólicas con hepatomegalia y manifestaciones de necrosis hepatocelular moderada o grave, en relación con la edad de presentación y otros síntomas asociados. Aproximación diagnóstica bioquímica (Continuación)**

Edad de presentación	Síntoma líder	Diagnóstico de sospecha	Síntomas asociados	Análítica indispensable para aproximación diagnóstica
		Alper's	Fracaso hepático + involución neurológica con epilepsia mioclónica	Poliostrosis evolutiva aguda en resonancia magnética cerebral. Múltiples defectos enzimáticos descritos, a nivel de actividades de cadena respiratoria mitocondrial
		Enfermedades lisosomales	Hepatoesplenomegalia + leucocitos vacuolados + alteraciones de esqueleto + neurológico afectado + Miocardiopatía en Pompe + Mancha rojo cereza en fondo de ojo (en varias)	Oligosacáridos y mucopolisacáridos en orina patológicos. Deficiencia de actividades enzimáticas en fibroblastos de piel. Aumento de fosfatasas ácidas en suero en Gaucher, Filipina (+) en fibroblastos de piel en Niemann-Pick C Células patognomónicas en: aspirado medular (Gaucher, Niemann-Pick...), biopsia de mucosa intestinal (Wolman), lisosomas patológicos en leucocitos (sialidosis)
		Glucogenosis tipo IV	Cirrosis Hepatopatía moderada	Deficiencia de la enzima ramificante en hígado y en fibroblastos de piel. Glucógeno anómalo, amilopectinosis
		Hipoglucemia-hiperinsulinismo e hiperamonemia persistente (15), (16)	<i>Reye's like</i>	Trastorno de regulación de la glutamato deshidrogenasa. La sintomatología y la bioquímica mejoran con diazóxido, aceite MCT y glucagón
De 1 a 16 años	Daño hepatocelular	Todas las anteriores y además Síndrome CDG	Retraso mental + hipotonía pericarditis + retraso pondo estatural + piel de naranja	Transferrina sin glucosilar en plasma > 7%
		Niemann-Pick tipo B	Esplenomegalia + neumonía intersticial	Deficiencia esfingomielinasa en leucocitos y en fibroblastos piel
		Depósito de lípidos neutros (Channarin-Dorffman)	Ictiosis + miopatía + linfocitos vacuolados	Se desconoce la etiología pero no hay síntesis de acetil-CoA a partir de ácidos grasos de cadena larga. Si se sintetiza acetil-CoA a partir de MCT
		Depósito de ésteres de colesterol (CESD)	Cirrosis	Deficiencia de lipasa ácida lisosomal en fibroblastos de piel
		Gaucher tipo I	Esplenomegalia + fémures distales en Erlenmeyer	Defecto glucocerebrosidasa. Mutación N370S
		Gaucher tipo III	Involución neurológica + esplenomegalia	Defecto glucocerebrosidasa. Mutaciones diferentes: I444P y otras.
		Defectos del ciclo de la urea (17)	<i>Reye's like</i> , episodios de coma + retraso psicomotor	Hiperamonemia, aciduria orótica, aciduria arginosuccínica, citrulinemia...
		Citopatías mitocondriales	MELAS (encefalopatía + mioclonías + acidosis láctica y episodios de accidentes, <i>like</i> , cerebrovasculares)	Mutaciones MELAS y deleciones múltiples del genoma mitocondrial
		Wilson: la más frecuente	Anillo de Kayser-Fleisher + signos extrapiramidales + anemia hemolítica	Cupruria basal puede ser normal. Con penicilamina 20 mg/kg la cupruria basal se multiplica × 3 = sospecha de Wilson. Cu en hígado > 250 µg/g de tejido

(Continúa)

**TABLA 1. Hepatopatías metabólicas con hepatomegalia y manifestaciones de necrosis hepatocelular moderada o grave, en relación con la edad de presentación y otros síntomas asociados.**  
**Aproximación diagnóstica bioquímica** (Continuación)

Edad de presentación	Síntoma líder	Diagnóstico de sospecha	Síntomas asociados	Análítica indispensable para aproximación diagnóstica
		Porfirias	Crisis de dolor abdominal + fotosensibilidad + anemia hemolítica + esplenomegalia Orinas oscuras	Diagnóstico diferencial, valorando porfobilinógeno y porfirinas, en orina de 24 h en oscuridad
		Peroxisomales: dependen de la función afectada	Neuropatía + retinopatía + nefropatía + colestasis	Estudio base de ácidos grasos de cadena muy larga en suero, plasmalógenos, ácidos biliares, ácido fitánico...

**TABLA 2. Hepatopatías metabólicas cuyo diagnóstico definitivo sólo puede efectuarse en biopsia hepática**

Enfermedad metabólica	Defecto enzimático	Hallazgos anatomopatológicos típicos	Observaciones	Lugares donde se confirma el diagnóstico
Glucogenosis I: a	Deficiencia glucosa-6-fosfatasa	Hepatocitos con glucógeno + esteatosis hepática	Actividad G6Pasa afectada en hígado fresco y en hígado congelado	Dra T. Benlloch y Dr. J.E Feliú Facultad de Medicina de la UAM Madrid. Tel.: 913 97 53 45
b	Defecto del transportador de glucosa-6-fosfato	Hepatocitos con glucógeno + esteatosis hepática	Actividad G6Pasa afectada en hígado fresco y aumentada en hígado congelado	Dra P. Briones. Isto Bioquímica Clínica. Edifici Helios III. Barcelona Tel.: 932 27 56 00
c	Defecto del transportador de fosfato	Hepatocitos con glucógeno + esteatosis hepática	Igual que en b	Dra P. Briones. Isto Bioquímica Clínica. Edifici Helios III. Barcelona Tel.: 932 27 56 00
d	Defecto del transportador de glucosa	Hepatocitos con glucógeno + esteatosis hepática	Igual que en b	Dra P. Briones. Isto Bioquímica Clínica. Edifici Helios III. Barcelona Tel.: 932 27 56 00
Glucogenosis VI hepática	Defecto sistema fosforilasa (fosforilasa "a" o de fosforilasa b cinasa)	Hepatocitos con glucógeno	Futuro: estudio de los genes codificantes	Dra P. Briones. Isto Bioquímica Clínica. Edifici Helios III. Barcelona Tel.: 932 27 56 00
Deficiencias en enzimas gluconeogénicas	Fosfoenolpiruvato carboxicinasa (PEPCK). Fructosa 1-6-bisfosfatasa	Cirrosis hepática Fibrosteatosis hepática		Dres. Benlloch/Feliú
Intolerancia a la fructosa	Fructosa 1-P-aldolasa	Fibrosteatosis-cirrosis	Actualmente mutaciones en sangre	Dres. Benlloch/Feliú
Wilson (en casos dudosos)			Determinación del contenido de cobre en hígado	
Defectos peroxisomales	Defectos aislados de síntesis de ácidos biliares Acidemia pipecólica aislada Glutámico aciduria tipo III	Trihidroxicolestanoil-CoA oxidasa Pipecólico oxidasa Glutaril-CoA-oxidasa		
Deficiencia de NAGS (N-acetilglutamato sintetasa)	Deficiencia de NAGS en el hepatocito	No hay lesiones en anatomía patológica típicas	Recomendamos, previo a la biopsia, ver respuesta al tratamiento con carbamil glutamato	Dr. Benedic Wermuth. Inselspital. Berna. Suiza

Los demás defectos metabólicos pueden confirmarse en otro tipo de células y de muestras (fibroblastos de piel cultivados, leucocitos, plasma, orina, eritrocitos, y músculo). Posteriormente, el diagnóstico definitivo se efectuará en el tejido idóneo.

TABLA 3. Defectos metabólicos que dan lugar a su presentación clínica como síndrome de Reye. Diagnóstico diferencial de aproximación clínico y bioquímico

Enfermedad	Hipoglucemia en relación con	Síntesis de cetónicos	Lactato en sangre	Amonio en sangre	Carnitinemia libre (l), total (t)	Ácidos orgánicos y acilcarnitinas patológicos
Defecto transporte de carnitina <sup>4</sup>	Ayuno/estrés	Hipocetosis	> 2,5 mM	> 50 $\mu\text{mol/l}$	L: < 15 $\mu\text{mol/l}$ T: < 25 $\mu\text{mol/l}$	Ninguno
Defecto CPT I <sup>4</sup>	Ayuno/estrés	Hipocetosis	> 2,5 mM	> 50 $\mu\text{mol/l}$	L: > 60 $\mu\text{mol/l}$ T: > 120 $\mu\text{mol/l}$	Ninguno
Defecto translocasa <sup>4</sup>	Ayuno/estrés	Hipocetosis	> 2,5 mM	> 50 $\mu\text{mol/l}$	L: muy baja	Ninguno
Defecto CPT II <sup>4</sup>	Ayuno/estrés	Hipocetosis	> 2,5 mM	> 50 $\mu\text{mol/l}$	L: muy baja	Acilcarnitinas de cadena larga
Defecto VLC acil-CoA DH <sup>4</sup>	Ayuno/estrés	Hipocetosis	> 2,5 mM	> o >>	L: muy baja	Ácido 5 cistetradecenoico y acilcarnitinas de cadena larga
Defecto MC acil-CoA DH <sup>4</sup>	Ayuno/estrés	Hipocetosis	No > 2,5 mM	> o >>	L: muy baja	Ácido 4 cis decenoico + dicarboxílicos de cadena media + acilcarnitinas de cadena media
Defecto SC acil-CoA DH <sup>4</sup>	Ayuno prolongado	Hipo o normocetosis	No >	No >	L: muy baja	Etilmalónico + 4 cisdecenoico + acilcarnitinas de cadena corta
Glutárico aciduria tipo II	Ayuno/estrés	Hipocetosis	> 2,5 mM	> 100 $\mu\text{mol/l}$	L: muy baja	Glutárico + isovalérico + 4 cisdecenoico + 5 cistetradecenoico + etilmalónico + acilcarnitinas de cadena larga-media y corta
Defecto enzima trifuncional <sup>4</sup>	A veces sin hipoglucemia Encefalopatía Miocardiopatía Esteatosis	Suele haber hipocetosis	No >	No >	L: baja	Ácidos 3-OH-dicarboxílicos de cadena larga y 3-OH-acilcarnitinas de cadena larga
Deficiencia 3-OH <sub>3</sub> -metilglutaril CoA-liasa	<i>Reye's like</i>	Siempre hipocetosis	> 2,5 mM o normal	No >	Normal	Ácido 3-OH <sub>3</sub> -metilglutarico en orina, siempre
MCD	Hipoglucemia con ayuno	Cetonuria ++	> 4mM	> 50 $\mu\text{mol/l}$	L: muy baja	Lactato, propiónico y 3 metilcrotónico en orina
Defectos del ciclo urea <sup>17</sup>	No siempre debutan con hipoglucemia	Puede haber cetonuria ++	Normal pero puede estar >>	> 150-200 $\mu\text{mol/l}$	Normal	Aminoácidos y ácidos orgánicos, alteraciones dependiendo de cada deficiencia
Defectos de la gluconeogénesis	Hipoglucemia en relación con ayuno. Coincide con úrico alto	Cetonuria +++ Normocetosis	> 2,5 mM en	Normal en hipoglucemia	L: muy baja hipoglucemia	Lactato alto. En deficiencias de fructosa 1-6 bifosfatasa puede haber aumento de glicerol
Acidemias orgánicas		Cetonuria +++ Hipercetosis	Suele estar muy alto	En algunas muy alto	En general la carnitina libre muy disminuida	Cada acidemia orgánica tiene ácidos orgánicos patognomónicos

VLC acil-CoADH: acil-CoA deshidrogenasa de ácidos grasos de cadena muy larga, MC acil-CoA DH: acil CoA-deshidrogenasa de ácidos grasos de cadena media. SC acil-CoA DH: acil-CoA deshidrogenasa de ácidos grasos de cadena corta. CPT1: camitin-palmitoil transferasa I. MCD: deficiencia múltiple de carboxilasas sensible a biotina. Hipoglucemia hipocetósica: si la relación ácidos grasos libres (FFA) en plasma (mM)/cuerpos cetónicos en plasma (mM) > 1,5. Hipoglucemia normocetósica: si la relación FFA (mM)/cuerpos cetónicos (mM) = 0,5-1,5. Hipoglucemia hipercetósica: si la anterior relación es < 0,5.

**TABLA 4. Principales síntomas clínicos y alteraciones bioquímicas de las enfermedades metabólicas que producen hipoglucemia con hepatopatía**

Enfermedad	Síntomas y signos clínicos	Hallazgos bioquímicos	Observaciones
Hipoglucemia con hiperinsulinismo e hiperamonemia persistente (15 y 16)	Hipoglucemias de repetición siempre con hiperamonemia entre 70 y 150 $\mu\text{mol/l}$ e hiperinsulinemia. Episodios de <i>Reye's like</i> . Se le conocía con el nombre de hipoglucemia por sensibilidad a la leucina	La hiperamonemia y la hipoglucemia mejoran con glucagón, con diazóxido y con aceite MCT. No mejoran con LCT. La sobrecarga de leucina a dosis de 100 mg/kg da lugar a una hipoglucemia con hiperinsulinemia y con hiperamonemia	Secundaria a un trastorno en la regulación de la glutamato deshidrogenasa El tratamiento con diazóxido a dosis de 2-5 mg/kg/día es muy efectivo para mantener glucemias y disminuir amonio
Glucogenosis			
a) Deficiencia de glucógeno sintetasa	Hepatomegalia discreta o negativa	Hipoglucemia normocetósica Lactato y amonio (N)	El lactato aumenta con la ingesta de glucosa
b) Glucogenosis I (a, b, c y d). Puede considerarse también como defecto de la gluconeogénesis	Hepato/ nefromegalias. Cara de muñeco. Hipoglucemia desde 2 h, después de ingesta	Hipoglucemia normocetósica Lactato > 2,5 mM. Amonio (N) Alanina > 400 $\mu\text{mol/l}$ CPK (N) Transaminasas y ácido úrico aumentados	Neutropenia (b, c, d) Glucógeno >> en biopsia hepática. Galactosa oral: no aumenta glucemia pero sí aumenta el lactato
c) Glucogenosis III	Hepatomegalia. Hipoglucemia desde 3 h de ayuno	Hipoglucemia normocetósica Lactato (N). CPK aumentada Transaminasas muy aumentadas	Miocardopatía Sobrecarga de galactosa: aumenta glucemia
d) Glucogenosis VI	Hepatomegalia. Hipoglucemias variables	Hipoglucemia normocetósica Lactato y CPK normales	Investigar actividad fosforilasa b cinasa en leucocitos de la madre
Betaoxidación mitocondrial de ácidos grasos			
a) Alteraciones del transporte			
1. Deficiencia CPT I	Hepatopatía, miopatía y encefalopatía	Carnitina alta. Ácidos orgánicos en orina (-)	Indispensable hacer estudio de acilcarnitinas para diferenciarlas
2. Deficiencia CPT II	Patología muscular y hepatopatía en la forma neonatal	Hipocarnitinemia libre. Ácidos orgánicos (-)	
3. Deficiencia de carnitín acil-CoA translocasa	Trastornos del ritmo cardíaco + hepatopatía	Hipocarnitinemia libre. Ácidos orgánicos (-)	
b) Alteración de la betaoxidación mitocondrial			
1. Deficiencias de acil-CoA deshidrogenasas	Hipoglucemia con estrés o en ayunos. Muerte súbita. <i>Reye's like</i> . Mioglobinuria	Carnitinemia libre < Lactato > Ácidos orgánicos: 4 cis-decenoico + dicarboxílicos de cadena media y 5 cis tetradecenoico (cadena muy larga)	La más frecuente es la deficiencia de la de ácidos grasos de cadena media
2. Deficiencia de 3-OH-acil deshidrogenasa-Enzima trifuncional	Encefalopatía, miopatía hepatopatía, retinopatía, miocardiopatía	Ácidos orgánicos: 3-OH-dicarboxílicos de cadena larga. Carnitina baja. Lactato alto	Algunos responden al tratamiento con vitamina B <sub>2</sub> , a dosis 100-200 mg/día
c) Alteraciones complejo II de cadena respiratoria mitocondrial. Glutárico aciduria tipo II. Deficiencia múltiple de acil-CoA deshidrogenasas	Edad variable Clásica: olor a sudor, acidosis, hipoglucemia, quistes renales Suave: miopatía y retraso psicomotor	Ácidos orgánicos: glutárico, isovalérico, etilmalónico, dicarboxílicos cadenas larga y media, acil glicinas y acilcarnitinas	
d) Deficiencia de 3-OH <sub>3</sub> -metilglutaril CoA-liasa	Hipoglucemia hipocetósica con intensa acidosis. <i>Reye's like</i>	Normocarnitinemia. A veces hiperamonemia. 3-OH <sub>3</sub> -metilglutárico en orina	

(Continúa)

**TABLA 4. Principales síntomas clínicos y alteraciones bioquímicas de las enfermedades metabólicas que producen hipoglucemia con hepatopatía** (Continuación)

Enfermedad	Síntomas y signos clínicos	Hallazgos bioquímicos	Observaciones
Trastornos de la gluconeogénesis Deficiencia de fructosa 1-6 difosfatasa	Hepatomegalia. En cualquier edad. <i>Reye's like</i> . Muerte súbita	Hipoglucemia normocetósica con hiperlactacidemia e hiperuricemia. Las transaminasas pueden estar aumentadas. Gliceroluria. Si en hipoglucemia, se valoran triglicéridos en suero, los podríamos encontrar altos ya que lo que verdaderamente se está valorando es triglicéridos como glicerol	La dieta rica en grasas y en proteínas produce lactacidemia
Miscelánea			
a) Acidemias orgánicas	Habitualmente de presentación neonatal puede simular cuadro de "sepsis" con rechazo alimento, coma, acidosis, hepatomegalia	Cada acidemia tiene sus marcadores específicos: propiónico, metilmalónico, "cetoácidos de cadena ramificada, isovalérico,...	Toda cetonuria ++ de presentación neonatal es una acidemia orgánica mientras no se demuestre lo contrario
b) Intolerancia hereditaria a la galactosa	Hepatomegalia, desnutrición severa, sepsis a <i>E. coli</i> , cataratas (o no)	Hipoglucemia normocetósica, clinitest en orina ++ (reductores) con ingesta de lactosa	Puede haber colostasis mínima en los genotipos Duarte, en los severos hay colostasis
c) Intolerancia hereditaria a la fructosa	Aguda: crisis de hipoglucemia tras ingesta de sacarosa o fructosa. Crónica: hepatomegalia cirrótica, vómitos, desnutrición severa y tubulopatía	Nada especial salvo disminución de Pi y Mg en sangre, coincidiendo con hipoglucemia	La sobrecarga con fructosa es muy peligrosa. Recomendamos hacer la biopsia hepática para el estudio enzimático, y el estudio de mutaciones en sangre periférica

### Laboratorios más representativos del ERDIM en España

1\*. CEDEM. Dra M. Ugarte. CX Facultad de Ciencias de la UAM. Cantoblanco. 28049 Madrid. Tel.: 913974589.

2\*. Instituto de Bioquímica Clínica. Mejía Lequerica, s/n. Edificio Helios III, planta baixa. 08280 Barcelona. Tel.: 932 275 600.

En ellos preguntar otros centros del ERDIM de la geografía española.

3\*. Dres. T. Benlloch y J.E. Feliú: Departamento de Bioquímica de la Facultad de Medicina de la UAM. Arzobispo Morcillo, s/n. 28029 Madrid. Tel.: 913 975 345.

4\*. Centro de Investigación Dr. Arenas. Hospital 12 de Octubre. Avda de Andalucía, km 5,4. 28041 Madrid. Tel.: 913 908 598.

### BIBLIOGRAFÍA

- Martínez-Pardo M. Coma en errores congénitos del metabolismo. Coma en Pediatría. Diagnóstico y Tratamiento. En: Casado Flores J, Serrano A, editores. Madrid: Díaz de Santos, 1997;16: p. 143-55.
- Martínez-Pardo M, Suárez L, Díaz MC, García MJ. Enfermedades metabólicas e hígado. Mesa redonda VI Congreso de la Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica. Santander 1999. Anal Esp Pediatr 1999;(Supl 126): 15-23.
- Saudubray JM, Ogier de Baulny H, Charpentier C. Clinical approach to inherited metabolic diseases. En: Fernandes J, Saudubray JM, Van der Berghe G, editors. Inborn Metabolic Disease, diagnosis and treatment, 3ª ed. Berlin: Springer, 2000;1: p. 3-41.
- Peña Quintana L, Sanjurjo Crespo P. Alteraciones de la betaoxidación y del sistema carnitina. En: Sanjurjo P, Baldellou A, editores. Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias. Madrid: Ergón, 2001;26: p. 275-94.
- Sweetman L, Williams JC. Branched chain organic acidurias. En: Scriver Cr, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, Childs B, Kinzler K, Vogelstein B, editores. The metabolic and molecular bases of inherited disease. 8ª ed. New York: McGraw-Hill, 2001;93: p. 2125-63.
- Merinero B. Caracterización clínica, bioquímica y molecular de la deficiencia de piruvato carboxilasa. Mesa redonda IV Congreso Nacional de Errores Congénitos del Metabolismo. Tenerife Abril 2001. An Esp Pediatr 2002;57(Supl 2):9-11.
- Martínez-Pardo M. Acidosis láctica: trastornos de la gluconeogénesis Mesa redonda IV Congreso Nacional de Errores Congénitos del Metabolismo. Tenerife Abril 2001. An Esp Pediatr 2002;57(Supl 2):12-7.
- Díaz Fernández C, Jara Vega P. Tirosinemias. En: Sanjurjo P, Baldellou A, editores. Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias. Madrid: Ergón, 2001;19: p. 215-9.
- Clayton PT. Inborn errors of bile acid synthesis. En: Fernandes J, Saudubray JM, Van den Berghe G, editors. Inborn Metabolic Diseases. 2ª ed. Springer, 1996; p. 341-7.
- Montoya J, Solano A, Playan A, López-Pérez MJ, Andreu AL. Enfermedades Metabólicas por alteración del DNA mitocon-

- drial. En: Sanjurjo P, Baldellou A, editors. Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias. Madrid: Ergón, 2001;34: p. 375-88.
11. García-Silva MT. Diagnóstico clínico de las enfermedades de la cadena respiratoria y fosforilación oxidativa. En: Sanjurjo P, Baldellou A, editors. Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias. Madrid: Ergón, 2001;35: p. 389-403.
  12. Niehues R, Hasilik M, Alton G, Komer C, Schiebe Sukumar M, Koch HG, et al. Carbohydrate- deficient glycoprotein syndrome 1 b: phosphomannose isomerase deficiency and mannose therapy. *J Clin Invest* 1998;101:1414-20.
  13. Sánchez-Albisua I, Garde T, Hierro L, Camarena C, Frauca E, De la Vega A, et al. A high index of suspicion: The key to an early diagnosis of Wilson's disease in childhood. *J Pediatr Gastr Nutrition* 1999;28:186-90.
  14. Sánchez-Gutiérrez JC, Benlloch T, Leal MA, Samoer B, García Ripoll I, Feliú JE. Molecular analysis of the aldolase B gene in patients with hereditary fructose intolerance from Spain. *J Med Genet* 2002;39:e56.
  15. Stanley CA, Liew YK, Hsu BYL, et al. Hyperinsulinism and hyperammonemia in infants with regulatory mutations of the glutamate dehydrogenase gene. *N Engl J Med* 1998;338:1352-7.
  16. Martínez-Pardo M, Hijano Bandera F, Pallarés E, Rubí J, García MJ, López Sigüero JP, et al. Hipoglucemia con hiperinsulinismo e hiperamoniemia persistente. *An Esp Pediatr* 1998;(Supl 114): 54.
  17. Leonard JV. Disorders of urea cycle. En: Fernandes J, Saudubray JM, Van den Berghe G, editors. *Inborn Metabolic Diseases. Diagnosis and Treatment*. 3<sup>rd</sup> ed. Berlin: Springer, 2000;17: p. 215-22.