

Errores Innatos del metabolismo

Dra Solange Amaro

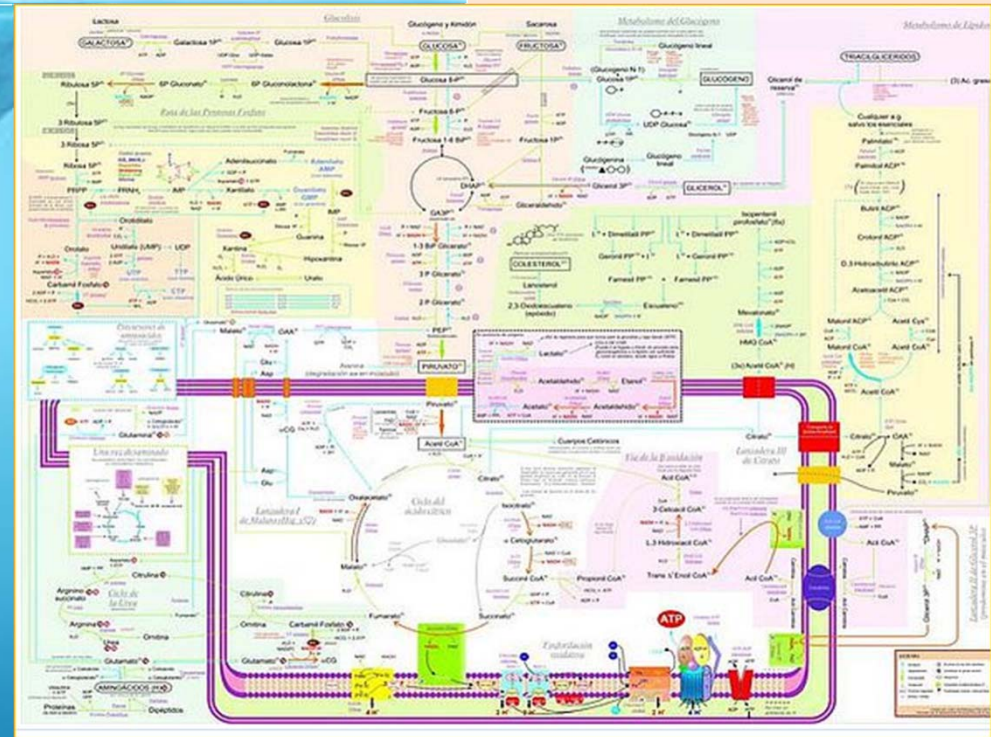
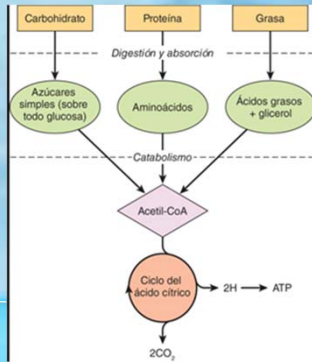
Julio 2017

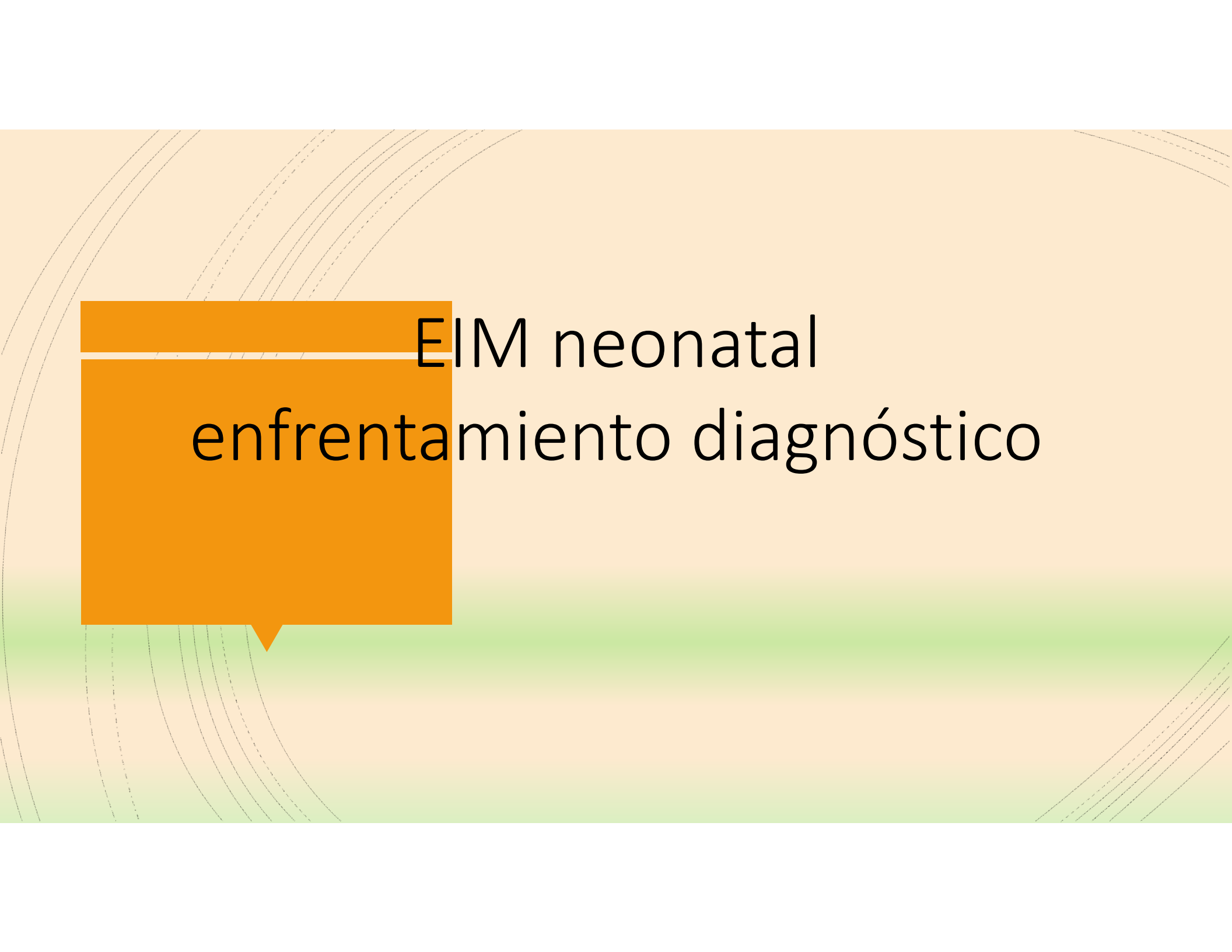
Hospital de Puerto Montt

Chile

Introducción

- Descritas, unas 700 enf. dentro de los EIM cuyo número está constantemente en aumento
- Es probable que la incidencia de estos errores congénitos esté subestimada porque muchos de ellos permanecen sin diagnosticar o no se han detectado
- En el periodo neonatal los signos y síntomas que se presentan son inespecíficos, y si el niño muere, la causa de su muerte suele atribuirse a una sepsis u otra causa más frecuente no se pudo objetivar
- Muchas EIM dan la cara por primera vez en una situación catabólica, como es un proceso infeccioso
- Tengamos en cuenta que son alteraciones monogénicas que van a dar lugar a un sujeto que es genéticamente anormal en sólo uno de los 50.000 genes

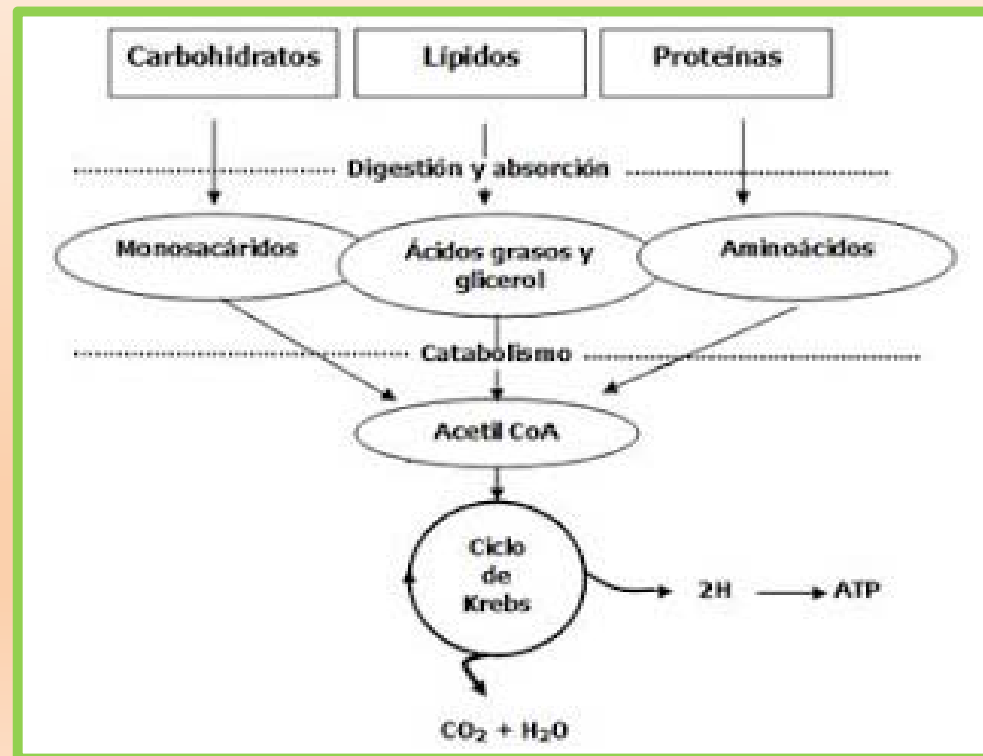




ELIM neonatal enfrentamiento diagnóstico

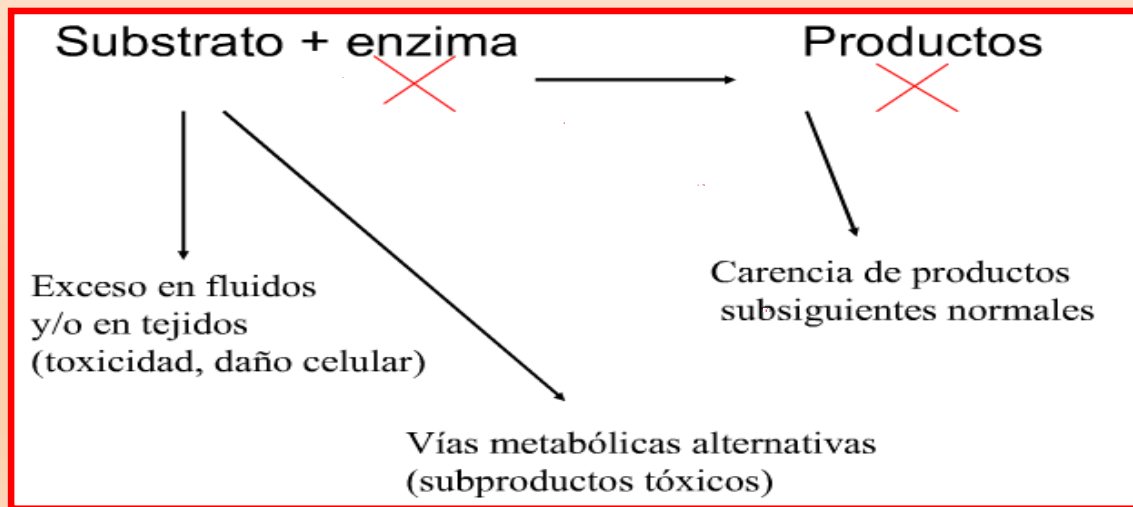
Metabolismo intermediario

- Serie de vías metabólicas centrales que sirven para
- síntesis, degradación y conversión de metabolitos importantes
- conversión de energía



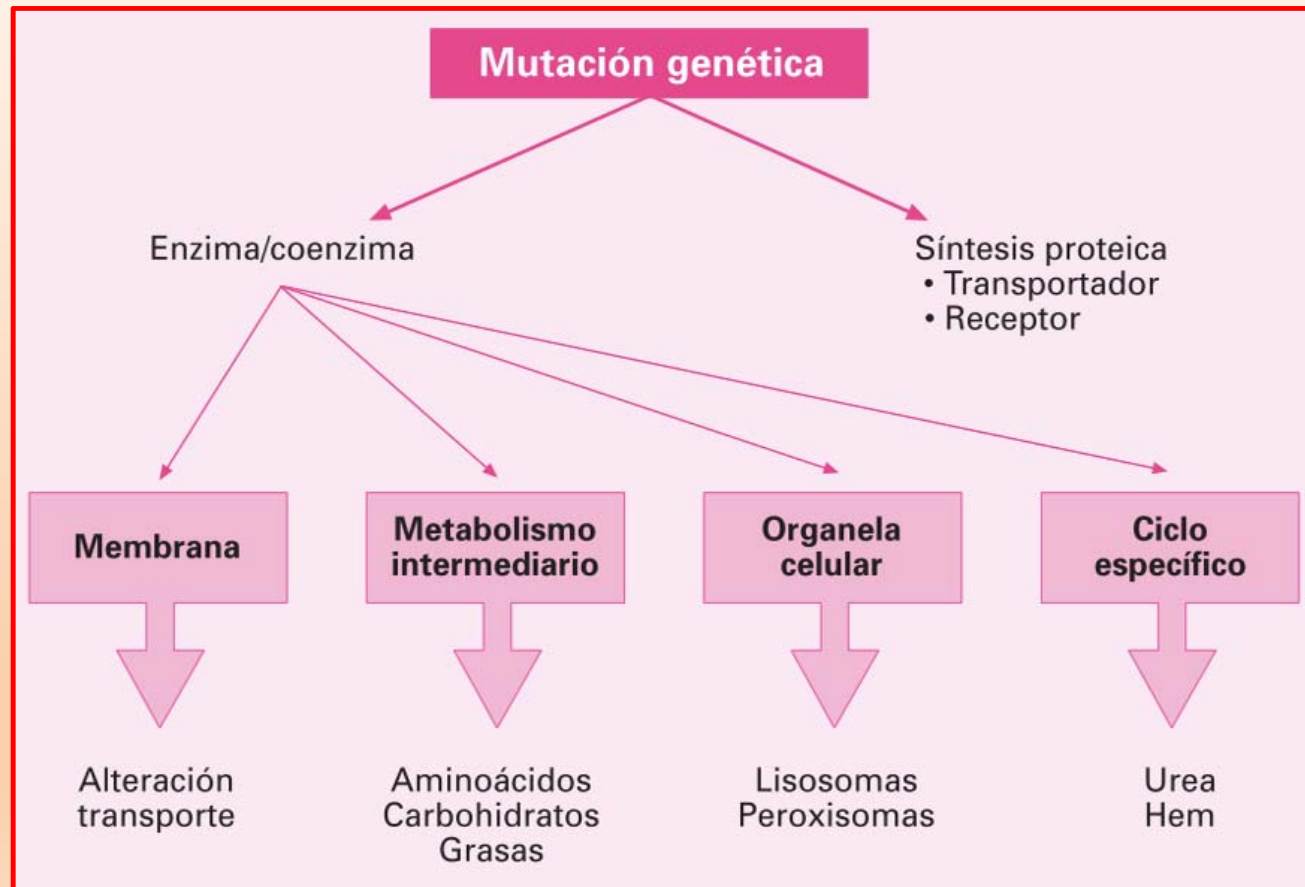
Concepto de EIM

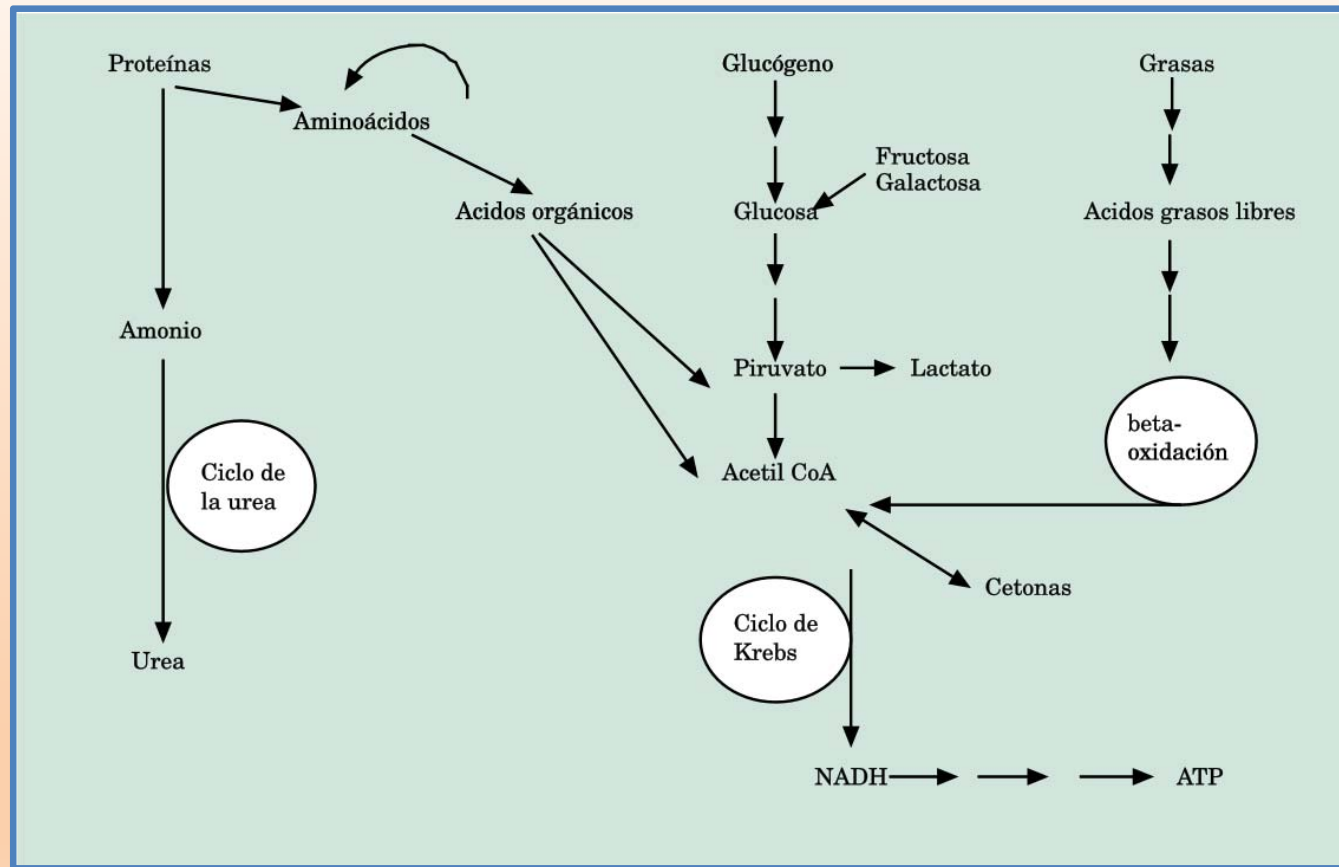
- Los EIM son enfermedades monogénicas
- Herencia AR en su mayoría
- La mutación en un gen produce un defecto en una proteína, generalmente una enzima, que conduce a las alteraciones bioquímicas características y a un fenotipo desadaptativo



- Alteración en las vías de síntesis: deficiencia del producto
- Alteración de las vías enzimáticas accesorias: Sub productos tóxicos
- Mucho sustrato : toxicidad

- El acúmulo de sustratos no catabolizados y el déficit de productos subsiguientes causas deterioro funcional y anatomopatológico en distintos órganos y sistemas
- Tipos de alteraciones -mutación genética
 - Alteraciones de transporte de membrana
 - Alteraciones del metabolismo intermediario: aa, CHO, grasas
 - Alteraciones en ciclos específicos: ciclo de la urea y ciclo de Krebs
 - Alteraciones en los organelos: lisosomas y peroxisomas





Error innato del metabolismo

Cuatro formas de presentación clínica

1. Síntomas agudos en el periodo neonatal :

Síntomas inespecíficos iniciales :

- rechazo alimentario
- vómitos explosivos
- apneas centrales
- compromiso de conciencia desde letargo hasta coma profundo
- convulsiones
- compromiso hemodinámico
- edema cerebral
- hemorragia intracraneana
- Muerte

Los síntomas y signos agudos pueden emular una sepsis o pueden ser desencadenados por una sepsis por lo que la presencia de ella **no descarta un EIM.**

Cuatro formas de presentación clínica

2.- Síntomas agudos y recurrentes de inicio más tardío (lactantes, adolescentes, o adultos jóvenes)

3.- Síntomas crónicos y progresivos: Muchas veces inadvertidos por años, podemos encontrar síntomas gastrointestinales (anorexia, vómitos y retardo del crecimiento) y neurológicos (retardo del desarrollo psicomotor, convulsiones, trastornos motores y cognitivos), como los de presentación más habitual.

4.- Síntomas específicos y permanentes característicos de los EIM: Hallazgos tales como miocardiopatía dilatada o hipertrófica, hepatoesplenomegalia, alteraciones del cristalino o dismorfias pueden orientar a EIM específicos

Clasificación fisiopatológica neonatal

Grupo 1: Acumulación

- Incluye enfermedades en las que se altera la síntesis o catabolismo de moléculas complejas.
- Los síntomas son permanentes, progresivos, independientes de procesos interrecurrentes y no relacionados con la ingesta de alimentos.
- A este grupo pertenecen todas las enfermedades :
 - Lisosomales
 - Peroxisomales
 - De transporte y procesamiento intracelular, como la deficiencia de alfa-1-antitripsina
 - síndrome de glicoproteína deficiente en carbohidrato
- Son las enfermedades “por depósito” y afectan principalmente a hígado, bazo, riñón, SNC, músculo esquelético y miocárdico

Grupo 2: Intoxicación

Acúmulo de compuestos tóxicos próximos al lugar de bloqueo metabólico.

Comprende :

- Aminoacidopatías (fenilcetonuria, enfermedad de la orina de jarabe de arce, homocistinuria, tirosinemia etc),
- La mayoría de las acidurias orgánicas (metilmalónica, propiónica, isovalérica, etc)
- Los defectos congénitos del ciclo de la urea
- Intolerancias a azúcares (galactosemia, intolerancia hereditaria a la fructosa).

En todos estos casos existen rasgos clínicos comunes:

- Intervalo libre de síntomas tras el que aparecen signos clínicos de «intoxicación», ya sean agudos (coma, letargia, vómitos, fallo hepático, complicaciones tromboembólicas etc), o crónicos (retraso progresivo del desarrollo, ectopia lentis, cardiomiopatía etc).
- Con frecuencia se acompañan de alteraciones humorales como acidosis, cetosis, hiperamonemia, hipoglucemia, etc.

Grupo 2: Intoxicación

El diagnóstico biológico es fácil :determinación por cromatografía de aminoácidos o ácidos orgánicos en sangre y orina.

El tratamiento de estas enfermedades requiere la retirada del tóxico mediante dietas especiales, exanguino transfusion y diálisis peritoneal o hemodiálisis

Grupo 3: Tipo déficit energético

- Síntomas debidos, en parte, a una deficiencia en la producción o en la utilización de la energía.
- En estos casos el organismo no dispone de la energía necesaria para su funcionamiento normal, apareciendo un fallo multiorgánico general

Dentro de este grupo:

- Glucogenosis, defectos de la gluconeogénesis, las acidemias lácticas congénitas (deficiencia de piruvato carboxilasa y piruvato deshidrogenasa)
- Trastornos de oxidación de ácidos grasos y enfermedades de la cadena respiratoria mitocondrial

Grupo 3: Tipo déficit energético

Síntomas:

Hipoglucemia

Hiperlactacidemia

hipotonía generalizada grave

Miopatía

Cardiomiopatía

falla circulatoria

síndrome de muerte súbita del lactante

malformaciones.

Enfoque diagnóstico

Antecedentes Obstétrico-Familiares:

Investigar la historia familiar, los EIM son generalmente de herencia autosómica recesiva

- consanguinidad familiar,
- enfermedades metabólicas en otros miembros
- muertes inexplicadas, sobre todo en hermanos.

Investigar la historia obstétrica, se ha demostrado que por ejemplo las madres con un feto afectado por un defecto de la β -oxidación de los ácidos grasos ,corren más riesgo de desarrollar hígado graso agudo y Síndrome de HELLP

- Aborto
- Hidrops fetal: en enfermedades lisosomales
- Defectos del crecimiento y/o morfogénesis: pueden presentar un cuadro sindrómico (Smith-Lemli-Opitz o Zellweger
- macrocefalia puede ser secundaria a un EIM (aciduria glutárica tipo I)
- movimientos fetales anormales: Convulsiones intrauterinas

Delimitación de un síndrome Clínico-bioquímico

En función de la presentación clínica y de las alteraciones bioquímicas predominantes

1. Síndrome Neurológico+ Hiperamonemia

El amonio Normales $< 0.8 \text{ mcg/ml}$ o $47 \text{ } \mu\text{mol/L}$ RN $< 1,2 \text{ mcg/ml}$ o $70 \text{ } \mu\text{mol/L}$
Se considera hiperamonemia cuando el RN presenta valores de amonio mayores de $110 \text{ } \mu\text{mol/L}$ ($190 \text{ } \mu\text{g/dl}$). (nuestro servicio HPM maneja unidades $\text{ } \mu\text{mol/L}$)

2. Síndrome Neurológico+ Acidosis Metabólica. Se debe calcular la brecha aniónica o anión gap ($\{\text{Na}^+\} - \{\text{Cl}^- + \text{CO}_3\text{H}^-\}$):

- Si es normal ($8\text{-}16 \text{ mEq/L}$): es sugestivo de pérdida de bicarbonato y hay que considerar acidosis tubular renal o pérdidas gastrointestinales
- Si es elevado ($>16 \text{ mEq/L}$): nos debemos de fijar fundamentalmente en los valores de lactato, piruvato, glucosa en sangre y en orina si hay cetonuria y en los ácidos orgánicos

3. Acidosis láctica. Si hay elevación del lactato mantenida en ausencia de infección o hipoxia tisular debemos pensar en una acidosis láctica congénita

El valor normal de lactato en el recién nacido en sangre venosa es $<2,1 \text{ mmol/L}$ ($<19 \text{ mg/dl}$) y en LCR $<1,8 \text{ mmol/L}$ ($<16 \text{ mg/dl}$).

Un pH sanguíneo normal no excluye una acidosis láctica; la acidosis sobreviene cuando la tasa plasmática de ac. láctico es 5 mmol/L .

Se debe realizar determinación de lactato y piruvato en ayunas y una hora después de la toma de alimento

La relación lactato/piruvato normal es <20

4.-Afectación neurológica sin hiperamoniemia ni acidosis metabólica

- Dismorfia facial

- Trastornos peroxisomales (S. de Zellweger) ácidos grasos de cadena muy larga
- Defectos congénitos de la glicosilación (S. de CDG).
- S. de Smith-Lemli-Opitz colesterol plasmático, 7 Dehidrocolesterol.
- Otros.

- Glicina elevada: Hiperglicinemia no cetósica si glicina LCR/glicina plasma $>0,08$
- Hipouricemia. alerta a deficiencia del cofactor del molibdeno

5.-Hipoglucemia neonatal persistente.

- Una hipoglucemia neonatal persistente sin alteraciones hormonales (hiperinsulinismo, hipopituitarismo) debe hacernos investigar un ECM.
- Se debe determinar con hipoglucemia el nivel plasmático de cuerpos cetónicos.
- Hipoglucemia hipocetósica:
 - Hiperinsulinismo: requerimientos de glucosa generalmente $>10\text{mg/kg/min}$
Se determinará, con hipoglucemia la insulina $>$ a 12uU/ml o relación Insulina/glucosa $>0,3$.)
 - Defectos de la oxidación de los ácidos grasos: generalmente el lactato está elevado. Se deben determinar las acilcarnitinas y los ácidos orgánicos en orina.
- Hipoglucemia cetósica, nos hará pensar más en: sepsis, insuficiencia adrenal, desórdenes de la cadena respiratoria, defectos de la gluconeogénesis, defectos de la cetolisis

6.E C M con afección hepática en el recién nacido :

- Hepatomegalia con hipoglucemia sugiere glucogenosis tipo I o III, defectos de la gluconeogénesis, o severo hiperinsulinismo.
- Alt. hepática con aumento de bilirrubina, de transaminasas, alteración de la coagulación, hipoglucemia, sugiere galactosemia, tirosinemia (generalmente después de la tercera semana de vida), hemocromatosis neonatal y trastornos de la cadena respiratoria, intolerancia hereditaria a la fructosa (si la dieta contiene fructosa).
- Ictericia colestásica con alteración del crecimiento en el déficit de α -1 antitripsina, enfermedad de Byler, errores del metabolismo de ácidos biliares, defectos peroxisomales, enfermedad de Niemann-Pick, síndrome CDG, y defectos de la biosíntesis de colesterol.

7. E C M con compromiso cardíaca en el recién nacido

Trastornos del ritmo cardíaco con hipoglucemia hipocetósica, hiperamonemia, CK: alerta a defectos de la β -oxidación de los ácidos grasos.

Laboratorio

Laboratorio

El laboratorio inicial orientado a :

1.-Encontrar metabolitos acumulados

Amonio, ácido láctico, aminoaciduria, aminoacidemia

2.-Consecuencias de cada EIM según sea el caso

4.-Hemograma con recuento de plaquetas, orina completa, gases venosos, electrolitos plasmáticos, glicemia, cetonemia/cetonuria

5.-Considerando el carácter intermitente de algunos EIM, tomar una “muestra crítica”. permitirá solicitar exámenes específicos una vez recibidos los resultados de los exámenes iniciales y observado la evolución clínica.

Con estas muestras se pueden solicitar

MUESTRA CRÍTICA

Muestra (cantidad)	Conservación
Plasma 2-3 ml	Congelar a -20 °C
Gota de sangre en papel filtro (4 gotas)	Secar a temperatura ambiente, guardar en bolsa plástica
Orina 20 ml	Congelar a -20°C
LCR 1 ml	Congelar a -20°C

- Espectrometría de Masa en Tandem (perfil de aminoácidos y acilcarnitinas)
- niveles de carnitina
- ácido pirúvico
- cuantificación de aminoácidos
- ácidos orgánicos en orina ,realizados en Chile por el Laboratorio de Enfermedades Metabólicas del INTA, U de Chile

Y otros mas específicos:

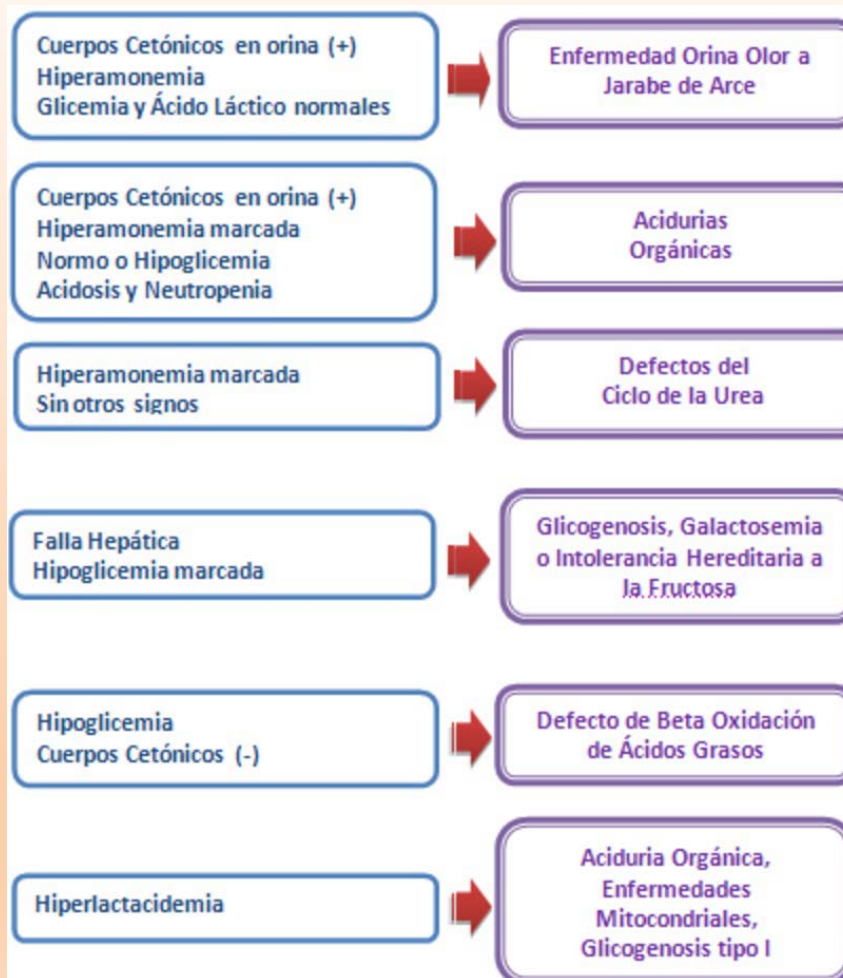
- Acilglicinas
- ácidos grasos de cadena muy larga (enviados a centros de referencia fuera del país).

Pesquisa neonatal

- Es una técnica muy sensible y específica
- pocos resultados falsos positivos
- La técnica de Espectrometría de Masas en Tandem (EMT) analiza diferentes moléculas generando perfiles característicos, lo que permite diagnosticar más de 30 EIM
- Este adelanto permite la detección de la mayor parte de las
Aminoacidopatías
acidurias orgánicas
defectos de la oxidación de los ácidos grasos.
- La Espectrometría de Masas en Tandem+ Técnicas Fluorométricas y Técnicas Colorimétricas aplicadas a pesquisa neonatal ,aumenta la pesquisa a 40 EIM.

EXAMEN	DESCRIPCIÓN	PATOLOGIAS ASOCIADAS	TIPO DE DETERMINACIÓN	AYUNO	TIEMPO DE REPORTE (Días hábiles)	TIEMPO DE REPORTE URGENCIAS(*) (Días hábiles)	MÉTODO	OTROS NOMBRES	ARANCEL 2017
Pesquisa Neonatal Ampliada	Incluye:- Perfil de Aminoácidos y Acilcarnitinas Succinilacetona Galactosa Total, Galactosa-1-PUT, Tripsina Inmunorreactiva, 17- α -OH-Progesterona, Hormona Tiroestimulante, Biotinidasa	<i>Aminoacidopatías, Acidurias Orgánicas, Defectos oxidación ácidos grasos, Galactosemia, Deficiencia de Biotinidasa, Fibrosis Quística, Hiperplasia Suprarrenal Congénita, Hipotiroidismo Congénito e incluye Fenilquetonuria y Tirosinemia</i>	Cuantitativa	NR	5 días	NA	Espectrometría de Masas en Tándem y otros métodos	<i>Screening Neonatal Ampliado, PNA, Pesquisa Ampliada, Screening Metabólico Ampliado.</i>	94.300
Perfil de Aminoácidos y Acilcarnitinas	Entrega un perfil de aminoácidos y acilcarnitinas. Incluye determinación de succinilacetona.	<i>Aminoacidopatías, Acidurias Orgánicas, Defectos oxidación ácidos grasos, Tirosinemia</i>	Cuantitativa	3 – 6 horas. Paciente crítico: NR	5 días	3 días	Espectrometría de Masas en Tándem	<i>Acilcarnitina, Espectrometría de Masas en Tándem, EMT</i>	57.000

	TRASTORNOS DE OXIDACIÓN DE ÁCIDOS GRASOS	ACIDEMIAS ORGÁNICAS	AMINOACIDOPATÍAS	TRASTORNOS DEL CICLO DE UREA
Metabolismo	Grasa Defecto en la b-oxidación de los ácidos grasos	Proteína El defecto en la degradación de aminoácidos conduce a la acumulación de subproductos de ácidos orgánicos	Proteína El defecto en la degradación de aminoácidos conduce a la acumulación de ciertos aminoácidos intactos	Proteína Defecto en la producción de urea (nitrógeno ureico en sangre) proveniente del amonio, resultado de la degradación de aminoácidos
Desordenes	Acetil CoA deshidrogenasa de cadena media 3-Hidroxiacetil CoA de cadena larga AcetilCoA deshidrogenasa de cadena muy larga	Propionico Metilmalónico Isovalérico	Orina Jarabe de Arce Fenilketonuria Homocistinuria tirosinémica	Ornitina transcarbamilasa (ligado al X) Citrulinemia Aciduria Argininosuccinica
Presentación	Hipoglicemia Hipocetósica Letargo, vómito Síndrome de muerte súbita del lactante, síndrome de Reye Los trastornos de cadena larga tienen cardiomiopatía y rabdomiólisis	Acidosis metabólica con anión Gap Letargia neonatal, vómitos, coma, accidentes cerebrovasculares, muerte	Sin Acidosis o hiperamonemia Elevaciones en aminoácidos específicos	Hiperamonemia Sin acidosis Letargia neonatal,vómitos, coma ,muerte.
Test de Laboratorio	Screening del RN Acilcarnitinas plasmáticas Hipoglicemia Cetonas bajas o negativas	Screening del RN Ácidos orgánicos de la orina Acilcarnitina en plasma	Screening del RN Aminoácidos plasmáticos	Screening del RN(no para ornitina transcarbamilasa) Hiperamonemia Aminoácidos en plasma Acido Orotico en orina
Tratamiento Agudo	Dextrosa (10% con sal) Uso temprano de fluidos para prevenir hipoglicemia	Dextrosa (10% con sal) Uso temprano de fluidos No dar proteínas Lípidos en emulsión ev Puede ser necesaria diálisis en neonatos enfermos	Para la enfermedad de jarabe de arce, similar a acidemias orgánicas Evitar la hiponatremia	Dextrosa (10% con sal) Uso temprano de fluidos Benzoato de sodio / fenilacetato Arginina Diálisis
Manejo crónico	Dieta baja en grasas Evite los ayunos prolongados	Dieta baja en proteínas Alimento médico suplementario Carnitina	Restringir el aminoácido dañino Alimento suplementario	Dieta baja en proteínas Alimento suplementario Fenilbutirato



TRATAMIENTO

1.-Tratamiento de los EIM en el recién nacido y lactante
Inmediato:

- Practicar exámenes generales y tomar Muestra crítica.
- Soporte vital y estabilización clínica.
- Mantención hidroelectrolítica y del equilibrio ácido-base:
- corregir la acidosis metabólica con bicarbonato si el pH es $< 7,10$ o bicarbonato < 10 mEq/l.

mg/k/min. de carga de glucosa inicialmente)

- Considerar que el ayuno prolongado es perjudicial en la mayoría de los EIM y debe ser mantenido el menor tiempo posible.

Aportar triglicéridos de cadena mediana para prevenir catabolismo protéico (0,5-2 g/k/día).

- Se debe proceder de esta forma si el amonio sobrepasa los 300 ug% y si hay una acidosis metabólica con grave cetoacidosis.
- Tanto los carbohidratos como los lípidos se deben dar inicialmente por vía endovenosa, pero se debe usar la vía enteral lo más pronto posible (mezclas de polímeros de glucosa y triglicéridos de cadena mediana utilizando una bomba de infusión continua).
- Iniciar fórmulas metabólicas específicas según diagnóstico confirmado

3.-Suplemento de sustratos:

- L-Carnitina a todos los pacientes, en dosis de 150-300 mg/kg/día por vía endovenosa u oral, ya sea en infusión continua o fraccionada en 3 dosis.
- No se conocen condiciones donde el uso de carnitina pueda ser perjudicial, por lo que su uso en el manejo de urgencia esta ampliamente aceptado
- Clorhidrato de arginina al 10% también se prescribe en todos los casos de hiperamonemia hasta no aclarar etiología (dosis: 0,6 g/kg a pasar en 90 minutos endovenoso). Su uso en argininemia no estaría indicado
- Las vitaminas que se suplementan son Biotina (10 mg/día oral o por SNG), Tiamina (50 mg/día), Riboflavina (100 mg/ día) B12 (10mg/día)

4.- Terapias más específicas de la enfermedad se inician cuando se tenga diagnóstico definitivo y consisten básicamente en restringir los compuestos específicos involucrados en el defecto enzimático.

5.- Si los exámenes fueran negativos, a las 48 horas aportar leche materna o fórmula de bajo contenido proteico.

6. Remoción de sustancias tóxicas:

- El tratamiento nutricional intensivo y la suplementación de sustancias descritas debieran en muchos casos mejorar el cuadro.
- En caso de que esto no ocurra en 24-48 horas, se debe considerar la remoción de sustancias tóxicas con diálisis
- Indicaciones de diálisis:
 - Amonemia $> 5 \text{ ug/ml}$ o 300 uMol/L (hiperamoniemia severa)
 - Compromiso de conciencia progresivo
 - Convulsiones
 - Coma

Mucopolisacaridosis I, II, IVA y VI)

- Terapia de Inhibición de Sustrato (Tirosinemia tipo I)

Específicas
El trasplante de médula ósea aún es una alternativa para algunas enfermedades como la adrenoleucodistrofia ligada al X o en pacientes con mucopoliscaridosis I de menos de dos años de vida.

Clinical Guidance

Paediatric Critical Care: Inborn Errors of Metabolism

Summary

This guideline is for staff regarding the management of inborn errors of metabolism. It discusses treatment, differential diagnosis as well as addressing CVVH and necessary investigation when caring for these children.

Document Detail	
Document type	Clinical Guideline
Document name	Paediatric Critical Care: Inborn errors of metabolism
Document location	Evelina London website
Version	2
Effective from	March 2017
Review date	March 2018
Owner	Clinical Lead, Sara Hanna
Author(s)	Jon Lillie, PICU Consultant
Approved by, date	March 2017
Superseded documents	
Related documents	
Keywords	Evelina, child, Paediatric, intensive care, STRS, Retrieval, Paediatric critical care, Inborn errors, metabolism, PICU.
Relevant external law, regulation, standards	
This clinical guideline has been produced by the South Thames Retrieval Service (STRS) at Evelina London for nurses, doctors and ambulance staff to refer to in the emergency care of critically ill children.	
This guideline represents the views of STRS and was produced after careful consideration of available evidence in conjunction with clinical expertise and experience. The guidance does not override the individual responsibility of healthcare professionals to make decisions appropriate to the circumstances of the individual patient.	

Change History

Date	Change details, since approval	Approved by

Paediatric Critical Care Inborn errors of metabolism

Parental history:

- Consanguineous parents
- Previous SIDS/Multiple miscarriages
- Maternal illness in pregnancy e.g. HELLP, acute fatty liver
- Increased foetal movements (seizures)

Clinical features: varied

- Dysmorphism at birth/subsequently
- Hypotonia and lethargy
- Poor feeding +/- hypoglycaemia
- Vomiting, diarrhoea, dehydration
- Seizures, encephalopathy
- Hepatomegaly, jaundice
- Cardiac failure

Differential diagnosis

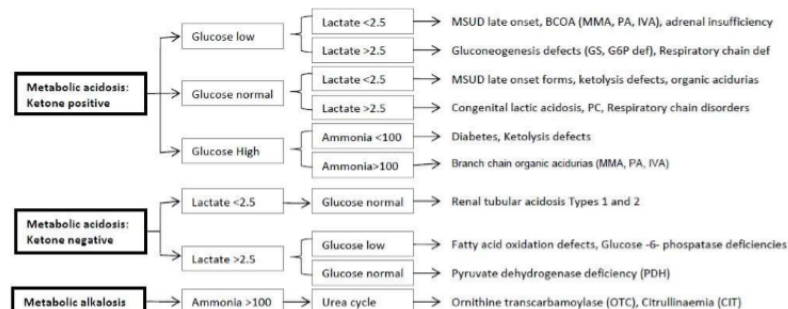
- Sepsis: metabolic acidosis, lactate, labile glycaemic control (may be concomitant with metabolic disease)
- Congenital heart disease: Present with collapse e.g. coarctation aorta (as duct closes), hypoplastic left heart

Mechanism of decompensation

- 1) **Energy insufficiency:** present if delay in fuel provision or increase metabolic rate (illness)
 - Fatty acid oxidation defects (FAOD): MCAD/VLCAD, medium/very long chain acyl-coenzyme A dehydrogenase, carnitine transport defect (CTD)
 - Glycogen storage disease (GSD): von Gierke disease (I), Pompe's disease (II)
 - Gluconeogenesis defects (GD): Glycogen synthases (GS)/Glucose-6-phosphatase (G6P) def
 - Ketolysis defects (KD): 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA lyase deficiency

Mitochondrial disorders (MD): (despite adequate fuel provision)

- Respiratory chain defects (RCD), congenital lactic acidosis, pyruvate dehydrogenase deficiency (PDH), pyruvate carboxylase deficiency (PC)
- 2) **Intoxication:** Symptom free period prior to clinical signs of intoxication; acute vs. chronic
 - Amino acid (AA): Maple syrup urine disease (MSUD), nonketotic hyperglycinaemia (NKH)
 - Branch chain organic acidurias (BCOA): Methylmalonic aciduria (MMA), propionic aciduria (PA), isovaleric aciduria (IVA)
 - Urea cycle defects (UCD): Ornithine transcarbamoylase (OTC), citrullinaemia (CIT)
 - Sugar intolerance: Galactosaemia (GAL), hereditary fructose intolerance
 - 3) **Failure to make complex molecules:** Disordered embryogenesis; dysmorphic at birth
 - Peroxisomal disorders: Zellweger's disease, neonatal adrenoleukodystrophy
 - 4) **Failure to break complex molecules:** Progressive deterioration as storage accumulates
 - Lysosomal disorders: Mucopolysaccharidoses (MPS), Tay Sachs's disease (TS)
 - 5) **Disorders of intracellular trafficking:** α -1 Antitrypsin, congenital defects glycosylation (CDG)



PICU Special investigations:

- Blood: Repeat arterial gas, lactate & ammonia
- Send acylcarnitines (FAOD), amino acids(AA/BROA)
- Urine: Repeat ketone dipstick, urgent organic acids for gas chromatography mass spectrometry
- CSF: Lactate (MD), glycine (NKH)
- ECG, ECHO: Cardiomyopathy (MD, FAOD, GSD II)
- Ophthalmology: Oil-drop cataracts (GAL), cherry red spot (TS), retinopathy (MD, FAOD)
- EEG: Seizure disorder (NKH), encephalopathy (UCD/BCOA)
- CT head or MRI: Basal ganglia changes (MD)

Principles of continuous veno-venous haemofiltration (CVVH):

2. Clear toxic metabolites: Ammonia in BCOA/UCD, Leucine in MSUD
3. Instigate CVVH ASAP to prevent irrevocable brain damage: Ammonia: > 350 μ mol/L
4. Rapid fall of metabolites may be associated with increasing cerebral oedema
5. Peritoneal dialysis may be used due to size of infant and logistics but is not as effective as CVVH

Definitive treatment: Consult metabolic team at earliest opportunity* (Evelina Reg sleep 1460)

2. Clear toxic metabolites and prevent ongoing production (promote anabolism)
 3. Supplement cofactors as indicated e.g. biotin, pyridoxine, folate
 4. Monitor for cerebral oedema
- Disease specific treatment:**
- FAOD: Glucose infusion 5-8 mg/kg/min, keep glucose >3mmol/L, carnitine (only CTD)
 - GSD/GD: Infusion of dextrose to keep glucose normal (4-7 mmol/L)
 - KD: High carbohydrate intake, PO or IV dextrose, moderate protein and fat restriction
 - MD: PDH; ketogenic diet, dichloroacetate, otherwise supportive management
 - AA: Stop protein intake, CVVH (hyperleucinaemia), MSUD protein formula, carnitine
 - BCOA: Restrict protein intake, IV rehydration, carnitine (all), B12 (MMA), glycine (IVA)
 - UCD: Stop protein intake, alternate pathway drugs; sodium benzoate / phenylbutyrate, L-arginine, CVVH for hyperammonaemia, introduce low protein diet after 48-72 hours.
- Prognosis if ammonia > 1000 μ mol/L for >6hrs POOR. Peritoneal dialysis if wt <3.5kg.

Post-mortem diagnosis:

- Save:** Plasma, urine for organic acid spectrometry
- Blood for chromosome/DNA store:** Lith Hep and EDTA
- Biopsy:** Muscle (1 flash frozen sample; one saline gauze sample), Liver (2 samples flash frozen -80°C freezer), Skin fibroblasts: 1 sample into viral culture medium (pink fluid kept in PICU fridge)
- Consent for post-mortem diagnosis/storage of tissues if not then for photographs and post-mortem MRI

References

- 1) van den Berghe. Inborn metabolic disease
- 2) Pierpont Am Heart J. 2000;139:S98-S106
- 3) Di Donato et al. Clin Chim Acta. 1984; 139:13-21
- 4) Bathaw et al. J Pediatr. 2001;146:54

March 2017

Bibliografía

- Enfoque práctico para el diagnóstico de los errores congénitos del metabolismo .Acta Pediatr Esp 1998; 56: 39-52
- Inborn Errors of Metabolism in Infancy: A Guide to Diagnosis. PEDIATRICS Vol. 102 No. 6 December 1998
- Algoritmo clínico-biológico para el diagnóstico de los errores innatos del metabolismo en neonatos enfermos. Vega HME y col: Diagnóstico de metabolopatías en neonatos enfermos. • Rev Mex Pediatr 1999; 66(2); 64-7
- Enfermedades congénitas del metabolismo en el periodo neonatal (I). Generalidades.(Acta Pediatr Esp. 2006; 64(8): 391-395)
- Enfermedades congénitas del metabolismo en el período neonatal Protocolos Diagnóstico Terapéuticos de la AEP: Neonatología Protocolos actualizados al año 2008
- InbornErrors of Metabolism Advances in Diagnosis and Therapy JAMA Pediatrics Published online June 15, 2015
- Errores innatos del metabolismo - Dr. Juan Francisco Cabello A. y col REV. MED. CLIN. CONDES - 2015; 26(4) 483-486
- Inborn Metabolic Diseases Jean-Marie Saudubray Diagnosis and Treatment 6th edition. junio 2016