

ENFOQUE PRÁCTICO EN EL DIAGNÓSTICO DE LOS ERRORES CONGÉNITOS DEL METABOLISMO

MARINA SZLAGO

Errores Congénitos del Metabolismo, Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez, Buenos Aires, Argentina

Resumen Los errores congénitos del metabolismo constituyen un grupo creciente de enfermedades poco frecuentes con habitual impacto neurológico. Heterogéneas en el aspecto clínico y bioquímico, su diagnóstico y terapéutica son dificultosos. Los avances en su conocimiento, en los métodos diagnósticos y en sus tratamientos, ponen de relevancia lo importante de un diagnóstico oportuno, puerta del acceso a la intervención médica temprana. Es muy relevante la sospecha del neuropediatra ante diferentes situaciones clínicas. El presente artículo pretende ser un aporte práctico para facilitar su reconocimiento.

Palabras clave: errores congénitos del metabolismo, aproximación diagnóstica, signos neurológicos, tratamiento

Abstract *Practical approach to the diagnosis of inherited metabolic diseases.* Inborn errors of metabolism constitute a growing group of rare diseases with usual neurological impact. Heterogeneous in clinical and biochemical aspects, its diagnosis and treatment are difficult. Advances in its knowledge, in diagnostic methods and in its treatments, highlight the importance of a timely diagnosis, the gateway to access to early medical intervention. The neuropediatrician's suspicion in different clinical situations is very relevant. This article aims to be a practical contribution to facilitate their recognition.

Key words: inherited errors of metabolism, diagnostic approach, neurological signs, treatment

Los errores congénitos del metabolismo (ECM), constituyen un gran grupo heterogéneo tanto clínica como bioquímicamente¹. Son causados por variantes patogénicas del ADN las cuales generan alteraciones en uno o más pasos metabólicos con la consiguiente repercusión en la salud del individuo. Se conocen más de 800 ECM, en número creciente.

Los mecanismos básicos por los cuales esta disfunción en la química metabólica impacta en la homeostasis normal son: acúmulo de sustratos, déficit de productos y síntesis de intermediarios con efectos deletéreos. Las terapéuticas específicas se basan en minimizar o bloquear estos mecanismos fisiopatológicos y sus consecuencias.

La herencia es en su mayoría autosómico recesiva. También herencia ligada al cromosoma X (como adrenoleucodistrofia ligada al X y mucopolisacaridosis tipo II) y vía ADN mitocondrial materno, (encefalomiopatía

mitocondrial con acidosis láctica y episodios *stroke like* –MELAS–, u otras).

El diagnóstico se inicia con la sospecha clínica, confirmandose con métodos bioquímicos y/o estudios genéticos.

La frecuencia individual de cada ECM se considera menor a 1 en 2000 (por ello se trata de enfermedades poco frecuentes) si bien en su conjunto puede llegar a 1:1000 recién nacidos vivos, cifra que indica una alta probabilidad de recibir a estos pacientes a lo largo de la práctica clínica. La incidencia real no puede determinarse con exactitud por falta de datos estadísticos de la población general, por realizarse estudios específicos solo en pacientes sintomáticos y por falta de sospecha que lleva al subdiagnóstico. Los programas de pesquisa neonatal ampliada han permitido en los últimos años un mayor conocimiento y mejor detección²⁻⁵.

Son causa importante de morbimortalidad pediátrica y presentan impacto neurológico tanto en cuadros agudos como crónicos. Es fundamental que el neuropediatra pueda sospecharlas en base a la evaluación clínica y su contexto.

Los avances en el conocimiento de estas enfermedades, en los métodos diagnósticos y en sus tratamientos,

Dirección postal: Marina Szlago, Errores Congénitos del Metabolismo, Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez, Gallo 1330, 1425 Buenos Aires, Argentina

e-mail: szlago@gmail.com

ponen en relevancia lo importante de un diagnóstico oportuno ya que posibilitaría un mejor pronóstico al disminuir –al menos en parte– el impacto negativo de la afección en el individuo, la familia y la sociedad toda.

Abordaje. Generalidades^{1, 2}

Los ECM son enfermedades causadas por alteración de procesos metabólicos, en su mayoría asociados a deficiente función de proteínas, enzimas y/o transportadores.

El espectro clínico de los ECM es amplio, en forma aguda, recidivante o crónica.

La presentación aguda con descompensación potencialmente letal es más común en los primeros años de vida. En la actualidad contamos con diferentes métodos diagnósticos de alta sensibilidad y especificidad los cuales requieren ser guiados por el criterio médico relacionado al caso particular^{3, 5}.

Los estudios de laboratorio se basan en la cuantificación anormal de sustancias habitualmente presentes, o bien en detección de subproductos anormales (biomarcadores). También se estudian actividades enzimáticas en sangre u otros tejidos. La biología molecular permite detectar la base genética del ECM.

El diagnóstico en todos los casos (agudos o crónicos) permite la orientación del tratamiento y el asesoramiento genético familiar.

Debido al amplio repertorio clínico con compromiso variable de diferentes órganos y sistemas, los ECM no pueden clasificarse con los criterios generales de otras enfermedades. Para el abordaje práctico pueden utilizarse clasificaciones orientadoras, según la fisiopatología, las vías bioquímicas involucradas, la forma de presentación y edad de inicio. Vale aclarar que en todos los casos la categorización simplifica la realidad, existiendo superposición entre las categorías, razón por la cual el criterio médico será la guía principal para tomar las decisiones frente a cada caso en particular.

Fisiopatología³⁻⁵

Se presentan dos categorías principales:

1. ECM de pequeñas moléculas o metabolismo intermedio

Involucran al metabolismo intermedio, entendido como el conjunto de redes de reacciones bioquímicas que relacionan a los nutrientes con la producción energética. Su correcto funcionamiento es necesario para la homeostasis o estado de salud. Las enfermedades de pequeñas moléculas incluyen a los trastornos de los aminoácidos, los hidratos de carbono, los ácidos grasos y del metabolismo energético mitocondrial.

En condiciones normales, los nutrientes en forma de hidratos de carbono, proteínas y grasas son metabolizados en la célula por medio de vías específicas que confluyen en la mitocondria. Esta organela es fundamental para la síntesis y catabolismo de dichos metabolitos y para la producción de energía a través de la cadena respiratoria.

De acuerdo al mecanismo fisiopatológico predominante, los ECM de pequeñas moléculas se dividen en:

- a) Cuadros de intoxicación
- b) Cuadros con compromiso energético
- c) Misceláneas. Trastornos del metabolismo de neurotransmisores, vitaminas y aminoácidos cerebrales

a) Cuadros de intoxicación

Se deben al acúmulo de sustancias proximales al bloqueo bioquímico y sus subproductos con efectos deletéreos. Se produce una intoxicación progresiva aguda o crónica. Se incluyen las aminoacidopatías, los trastornos del ciclo de la urea, muchas acidurias orgánicas y las intolerancias a glúcidos como la fructosa y la galactosa. No afectan la embriogénesis. La repercusión sistémica se caracteriza por un período asintomático previo y relacionarse con la ingesta del nutriente involucrado. Su diagnóstico precoz y su tratamiento oportuno con medidas nutricionales y de detoxificación posibilitan en la gran mayoría de los casos la prevención de descompensaciones fatales o de secuelas, por eso algunas se incluyen dentro del programa de pesquisa neonatal en diferentes países.

Se presentan alteraciones bioquímicas generales como hiperamoniemia, acidosis, alcalosis, cetosis, hiperlacticoacidemia, entre otras. La confirmación se realiza por estudios de sangre y orina, que según el caso incluyen acilcarnitinas, aminoácidos, ácidos orgánicos, glúcidos, actividades enzimáticas. La toma y correcta conservación de la muestra crítica es fundamental para el diagnóstico y tratamiento en casos de urgencia.

Un ejemplo característico de ECM de pequeñas moléculas con cuadros tóxicos son los trastornos del ciclo de la urea. Incluye cinco pasos enzimáticos y detoxifica el amonio producido por el metabolismo, sintetiza urea y arginina. Es causa de descompensaciones con alta tasa de morbimortalidad a cualquier edad. El diagnóstico es teóricamente sencillo y se basa inicialmente como en toda afección, en la sospecha clínica y en el dosaje de amonio en sangre. La determinación de la amoniemia debería incluirse en el protocolo inicial del paciente críticamente enfermo sin diagnóstico. En nuestro medio no siempre es accesible y de serlo, muchas veces en la práctica sus resultados no son valorados como reales (debido a las múltiples interferencias preanalíticas, dificultad en la toma de muestra: la isquemia por lazo puede determinar hiperamoniemia, entre otras).

Dentro de los ECM con intoxicación también se incluyen –quizás arbitrariamente– enfermedades por metales que ocasionan acúmulo como la enfermedad de Wilson y las neuroferritinopatías, o por deficiencia como man-

ganeso, todas ellas con manifestaciones neurológicas de importancia³.

b) Cuadros con compromiso energético

Involucran la producción y/o utilización de energía en diferentes órganos incluyendo al músculo esquelético, miocardio, hígado, cerebro y otros.

Alteran el metabolismo mitocondrial de moléculas energéticas y la cadena respiratoria. Incluyen ECM de la glucosa, de la beta-oxidación de los ácidos grasos y defectos en las vías de los cuerpos cetónicos (ambos al menos parcialmente tratables).

Otros son citoplasmáticos y tratables como los defectos de la glicólisis, glucógeno, gluconeogénesis, y de transportadores de glucosa; deficiencias de la creatina cerebral parcialmente tratables y alteraciones de las vías de las pentosas fostato^{3,4}.

Muchas evidencian descompensaciones ante situaciones de mayor exigencia energética como por ejemplo ante ayunos o interurrencias infecciosas.

La clínica es muy variada con claudicación tislular neurológica (ACV, hipotonía, convulsiones) y/o extraneurológica (hepatomegalia, miopatía, cardiomiopatía, fallo del crecimiento, fallo cardíaco, colapso circulatorio, muerte súbita del lactante y otras).

El laboratorio de primera línea puede demostrar hipoglucemia, hiper-lacticoacidemia, acidosis, hiperamoniemia, hiper o hipocetonemia^{1,2}.

Se afecta en algunos casos la embriogénesis con dismorfias, displasias y malformaciones como en ciertas afecciones mitocondriales.

Se incluyen los trastornos de oxidación de los ácidos grasos. Esta vía es la mayor fuente del combustible alternativo durante el ayuno y produce cuerpos cetónicos. Condicionan descompensaciones durante el ayuno, con hipoglucemia e hipocetosis. Cabe destacar que el sistema nervioso central no tiene capacidad de cetogénesis, en consecuencia, sus funciones durante el ayuno dependen del aporte proveniente de su síntesis extraneurológica.

El trastorno de beta-oxidación más frecuente es la deficiencia de acil co A dehidrogenasa de cadena media (MCAD) que se la incluye en la pesquisa neonatal en la mayoría de los países desarrollados. Su detección y tratamiento precoz cambia de modo sustancial el pronóstico previniendo crisis, secuelas neurológicas y muerte temprana. Se desencadenan tras ayunos de varias horas, pero no siempre en ayunos extremadamente prolongados. Pueden gatillarse ante interurrencias comunes, ante procedimientos anestésicos, quirúrgicos, donde se conjugan la disminución de la ingesta y el aumento del requerimiento energético.

En el paciente no diagnosticado, puede causar síndrome de muerte súbita. Es crucial en esos como en todos los

casos, tomar muestras y rescatar la tarjeta de pesquisa neonatal si fuera oportuno para el estudio retrospectivo.

Estas enfermedades pueden debutar a cualquier edad. La falta de tratamiento apropiado –basado en evitar el catabolismo y el ayuno prolongado– durante el episodio agudo implica un alto riesgo de mortalidad y de secuelas neurológicas en los sobrevivientes.

c) Trastornos del metabolismo de neurotransmisores, vitaminas y aminoácidos cerebrales. Estos pueden estar presentes desde el nacimiento, sin descompensaciones, con clínica progresiva y alteraciones de la embriogénesis. Incluyen síndromes convulsivos o trastornos graves de los movimientos, tempranos y refractarios al tratamiento habitual pero que sí responden a la terapéutica específica una vez detectados. Se incluyen en esta categoría por ser susceptibles de tratamiento y por poder ser diagnosticados por estudios similares de sangre, orina y líquido cefalorraquídeo (LCR)^{2,4}.

2. ECM de moléculas complejas

Refieren a disfunciones de organelas celulares (lisosoma, peroxisoma, aparato de Golgi, mitocondria, retículo endoplasmático) que condicionan el acúmulo anormal de sustancias. Si bien son variados, comparten una clínica progresiva y crónica, evidente desde el período prenatal en algunos casos o bien de inicio en la adultez en otros. Pueden involucrar un órgano o sistema (como algunas leucodistrofias), o bien ser multisistémicas, y contar con fenotipo orientador característico (algunas enfermedades lisosomales y peroxisomales), o no ser tan evidente.

No se caracterizan por descompensaciones o manifestaciones en relación a la ingesta.

El laboratorio básico puede orientar hacia el compromiso orgánico específico sugestivo de ECM y la radiología demostrar signos de disostosis como en algunas enfermedades lisosomales o puntillado de cartílagos en trastornos de biogénesis peroxisomal. Existen situaciones donde el fenotipo no impresiona tan evidente, y se requiere de más experiencia para el reconocimiento como algunos casos de mucopolisacaridosis tipo 3, xantomatosis cerebrotendinosa y trastornos de glicosilación de proteínas (CDG).

El diagnóstico bioquímico es posible a través de estudios específicos, los cuales son solo solicitados ante su sospecha clínica. Es infrecuente su sospecha por los laboratorios bioquímicos generales de rutina.

El tratamiento específico –no siempre posible– incluye, según la afección: fármacos orales, trasplantes, y a la terapia de reemplazo enzimático. Se encuentran en constante desarrollo múltiples líneas de nuevos tratamientos.

Orientación diagnóstica. Formas de presentación clínica

La mejor herramienta para el diagnóstico es la sospecha, que permitirá realizar los estudios confirmatorios pertinentes y el inicio precoz del tratamiento.

La correcta orientación hacia del diagnóstico se sustenta en:

- Anamnesis y valoración clínica
- Evaluación de laboratorio inicial, en especial en la urgencia
 - Valoración de estudios complementarios (neuroimágenes, EEG, radiología, fondo de ojos, etc.)
 - Estudio bioquímico metabólico específico
 - Estudio genético

La anamnesis es fundamental y debe realizarse con prioridad en búsqueda de información orientadora como: cambios recientes en la alimentación, aversiones alimentarias o apetito selectivo, evolución de crecimiento y desarrollo, infecciones recurrentes o crónicas: candidiasis (frecuente en acidemia propiónica) y otras.

Los antecedentes familiares biológicos pueden incluir consanguinidad, pertenencia a grupos poblacionales endogámicos, como también casos similares en hermanos, muerte súbita neonatal o del lactante en los cuales puede intentarse el estudio retrospectivo en gotas de sangre de pesquisa neonatal. Existe especial interés en madres con cuadro de HELLP (hemólisis, aumento de enzimas hepáticas, plaquetopenia) el cual puede asociarse a feto con trastorno de beta- oxidación.

La existencia de período libre asintomático no excluye la posibilidad de ECM.

El debut agudo de los ECM comparte rasgos clínicos con la sepsis, especialmente en los neonatos y lactantes. La coexistencia de sepsis no descarta al ECM como etiología, ya que los mismos pueden predisponer a infecciones y la infección puede desencadenar la descompensación metabólica en el afectado. Es por ello que, ante estos cuadros, debe incluirse dentro de los diagnósticos diferenciales iniciales.

Ante cuadros perinatales de hipoxia con evolución atípica también deben considerarse los ECM.

La descompensación de los ECM siempre implica riesgo de vida y es común el compromiso neurológico primario o secundario. Las manifestaciones neurológicas agudas son variadas y en su mayoría inespecíficas e incluyen sensorio alternante, síndrome confusional, excitación psicomotriz, depresión del sensorio con progresión al coma y disfunción de tronco encefálico, convulsiones, déficit motor, entre otros.

En todos los casos es fundamental recordar:

- Los ECM pueden presentarse en cualquier edad desde el período prenatal hasta la vejez

- En el RN y edades tempranas la presencia de hipotonía generalizada o axial con hipertono de extremidades, convulsiones y falta de respuesta a tratamientos habituales, debe reforzar la sospecha diagnóstica

- La presencia de sepsis o el antecedente de hipoxia perinatal no excluyen el diagnóstico de ECM

- La falta de antecedentes familiares no excluye su diagnóstico

- No se debe confundir el signo o síntoma con la etiología

- Ante la duda, incluir ECM dentro de los diagnósticos diferenciales

- Puede realizarse tratamiento empírico en la urgencia

- Existe la posibilidad de diagnóstico por estudios prenatales orientados por antecedentes personales, familiares, como pertenencia a ciertas etnias o consanguinidad o bien ante hallazgos patológicos ecográficos (malformaciones, displasias, hidrops, retraso del crecimiento, microcefalia entre otros)

- Otra herramienta diagnóstica son los programas de pesquisa neonatal, universal y obligatoria, que incluyen diferentes enfermedades según el país. Detectan riesgo de presentar ECM y ante un resultado positivo requieren evaluaciones confirmatorias.

Presentación neonatal y en la lactancia temprana

Las manifestaciones en este grupo etario son muy limitadas e inespecíficas, siendo fácilmente interpretadas como sepsis en caso de presentación aguda. Un dato orientador son los olores peculiares en el paciente o en su orina ocasionados por metabolitos volátiles anormales: queso o pie sudado (acidemia isovalérica), moho (fenilcetonuria), orina de gato, (metilcrotonilglicinuria), jarabe de arce o caramelo quemado (leucinosis), manteca rancia (tirosinemia).

Hipotonía: Es un signo inespecífico y frecuente de neonatos y lactantes enfermos. Puede ser la manifestación mayor en algunos ECM tratables como la deficiencia de aminos biógenas, de carnitina, defectos de la Q10, trastornos de la beta-oxidación, del transporte de la riboflavina, y como parte de síndromes miasténicos congénitos.

Hipertonía y movimientos anormales: Se observan precozmente en cuadros de afectación de los ganglios basales como la enfermedad de Leigh (mitocondrial). Los cuadros de hipertonía-hiperexcitabilidad están presentes en entidades tales como la enfermedad de Krabbe de inicio temprano y en ocasiones en algunas gangliosidosis y en el déficit de sulfito oxidasa.

Convulsiones: Debe considerarse la posibilidad de ECM ante epilepsia neonatal sin etiología confirmada y/o refractaria. Algunas entidades responden a tratamientos específicos como por ejemplo a piridoxina, a ácido fólico, o a la serina. Menos frecuentes en el neonato son las deficiencias de holocarboxilasa respondedora

a biotina y la deficiencia de transportador de glucosa 1 con respuesta a dieta cetogénica. Mas recientemente se incluyó la deficiencia de manganeso (por alteraciones del gen *SLC39A8* con respuesta a galactosa y manganeso) y la deficiencia en la biosíntesis de pirimidina (gen *CAD* con respuesta a uridina).

Compromiso cardíaco: La cardiomiopatía dilatada y/o hipertrófica puede evidenciarse en trastornos de b oxidación, enfermedad de Pompe, y mitocondriopatías. También en trastornos primarios de la carnitina.

Manifestaciones hepáticas y gastrointestinales: Al igual que el anterior puede acompañar al cortejo sintomático neurológico y orientar la sospecha.

– Diarrea congénita. Un ejemplo es el CDG1b con respuesta a la administración de manosa.

– Hepatomegalia en enfermedades lisosomales. La hepatoesplenomegalia puede observarse en la intolerancia proteica con lisinuria junto con manifestaciones inmunológicas y hematológicas, y en la aciduria mevalónica.

– Hepatomegalia-hipoglucemia, orienta a trastornos del metabolismo energético (por ejemplo glucogenosis).

– Fallo hepático es predominante en cuadros tóxicos como galactosemia, fructosemia, y tirosinemia 1.

– Ictericia colestática: evidente en deficiencia de alfa 1 antitripsina, ECM de ácidos biliares, peroxisomales, Niemann Pick C, CDG entre otros.

– Esteatosis aguda o síndrome de Reye pueden ser la forma de presentación hepática de trastornos del ciclo de la urea y de la beta oxidación de los ácidos grasos.

Ante la sospecha, deben iniciarse los estudios metabólicos correspondientes. En el caso de compromiso grave y agudo sin etiología confirmada, se indica el tratamiento empírico, consistente en asegurar el anabolismo y la remoción de metabolitos tóxicos según corresponda.

Presentación en mayores. Inicio tardío agudo y recurrente

Aproximadamente un 50% de los casos se inician a partir del segundo año de vida hasta la adultez. Las crisis se repiten con mejorías inexplicadas o llevando al desenlace fatal sin clara causa en casos no diagnosticados. Las manifestaciones incluyen:

Stroke, vómitos y depresión neurológica.

Cuadros psiquiátricos agudos: En cuadros tóxicos asociados a hiperamoniemia a veces malinterpretado como migrañas, encefalitis, o intoxicaciones. También *strokeliike* en mitocondriopatías (MELAS) y relacionadas.

Síndrome de Reye, muerte súbita: es indispensable el estudio de ECM, en especial los trastornos del ciclo de la urea y beta oxidación.

Intolerancia al ejercicio con mioglobulinuria recurrente: Los ECM son causa frecuente, como los defectos energéticos (como beta- oxidación, glucogenosis). También los trastornos del Golgi (gen *TANGO2*) asocian rbdomiólisis con hiperamoniemia y taquiarritmia grave.

Síndromes neurológicos: No debe confundirse síndrome con etiología. Tanto en cuadros neurológicos como ante cuadros psiquiátricos corresponde incluir a los ECM dentro de las etiologías posibles.

Signos y síntomas órgano específicos^{3,5}: Su presencia puede sugerir un ECM como causa, en particular ante la falta de etiología y/o ausencia de respuesta a tratamientos habituales. Algunos ya mencionados, otros son:

- Compromiso gastrointestinal crónico
- Fallo del crecimiento
- Pancitopenia, neutropenia, anemia
- Infecciones recurrentes
- Dismorfias y malformaciones (faciales, del cuerpo calloso)
- Cataratas, luxación de cristalino, retinopatía
- Disostosis, osteoporosis
- Tromboembolismo, accidentes cerebro vasculares
- Trastorno del espectro autista, psicosis, regresiones

Neuroimágenes⁵

En algunos casos los hallazgos son inespecíficos, mientras que en otros pueden orientar claramente (leucodistrofias, malformaciones, compromiso de ganglios basales)

La espectroscopía por RM permite detectar alteraciones de metabolitos, como en las deficiencias de creatina cerebral o en las mitocondriopatías.

Métodos de laboratorio metabólico

Son muchas las determinaciones posibles y deben orientarse en base al criterio médico. A lo ya detallado, se destaca la importancia de la toma de muestra en la situación aguda (sangre, orina y LCR)⁵.

Estudios genéticos

Se realizan aislando ADN de sangre, fluidos o tejidos y permiten detectar la alteración genética subyacente y brindar información familiar.

Tratamiento^{3, 4}

Cuando es posible se basa en cuatro principios acorde al mecanismo fisiopatológico preponderante:

- reducción de sustrato ante su acúmulo

- administración de sustancias ante el déficit de productos
- remoción de tóxicos
- aumento de actividad enzimática ante su deficiente función

Los pacientes con riesgo de descompensaciones deben portar carta con instructivo detallado para presentar en la urgencia, con pautas de alarma para ingreso hospitalario, toma de muestras, estudios a realizar y medidas de tratamiento en fase aguda. El pediatra y neuropediatra deben conocer estos protocolos de actuación inicial y ante la sospecha actuar derivando al equipo de especialistas correspondiente.

El subdiagnóstico aleja la oportunidad de tratamiento con su repercusión en la calidad y expectativa de vida del paciente. La evaluación y sospecha clínica por parte del neuropediatra son una puerta de acceso para el reconocimiento de los ECM. El presente trabajo pretende ser un aporte para este fin.

Conflicto de intereses: Ninguno para declarar

Bibliografía

1. Scriver CR, Sly WS, Childs B, et al. The metabolic and molecular bases of inherited disease, 8th ed., 2001. New York: Mc Graw-Hill.
2. Saudubray JM, Baumgartner MW, John HW. Inborn metabolic diseases: diagnosis and treatment. Heidelberg: Springer 2016.
3. Saudubray JM, Garcia-Cazorla A. Inborn errors of metabolism overview: pathophysiology, manifestations, evaluation, and management. *Pediatr Clin North Am* 2018; 65: 179-208.
4. Campistol J. Epilepsy in inborn errors of metabolism with therapeutic options. *Semin Pediatr Neurol* 2016; 23: 321-31
5. Campistol J. Orientación diagnóstica de las enfermedades neurometabólicas basada en la clínica, estudios metabólicos y neuroimagenológicos. *Medicina (B. Aires)* 2013; 73 (Supl I): 55-62.