

MANIFESTACIONES CUTÁNEAS EN LAS ENFERMEDADES METABÓLICAS

JAUME CAMPISTOL¹, KATIA HENOSTROZA²

¹Servicio de Neuropediatría, ²Servicio de Dermatología,
Hospital Universitari Sant Joan de Déu, Barcelona, España

Dirección postal: Jaume Campistol, Servicio Neuropediatría, Hospital Universitari Sant Joan de Déu, Passeig Sant Joan de Déu 2, Esplugues de Llobregat 08950, Barcelona, España

E-mail: jaime.campistol@sjd.es

Resumen

Diagnosticar una enfermedad metabólica no es una tarea sencilla. Existen más de 2000 enfermedades metabólicas de las cuales un 70% presentan manifestaciones neurológicas. Los signos y síntomas de estas enfermedades neurometabólicas son muy variados y van desde los puramente neurológicos, bioquímicos, formas multisistémicas o que debutan simplemente con signos cutáneos. Las manifestaciones cutáneas en las enfermedades metabólicas pueden aparecer en el 10-12% como signo inicial o acompañar a otras manifestaciones neurológicas o sistémicas. Identificar estos signos cutáneos puede ayudar al médico clínico para orientar la sospecha, facilitar el diagnóstico, o identificar complicaciones o efectos secundarios del tratamiento. Las principales manifestaciones cutáneas en las enfermedades neurometabólicas se pueden agrupar en lesiones vasculares, ictiosis, lesiones cutáneas papulares y nodulares, alteraciones de la pigmentación, fotosensibilidad, laxitud cutánea y afectación del pelo. Hemos resumido en este artículo los signos cutáneos más comunes en las enfermedades metabólicas, la orientación diagnóstica y las opciones terapéuticas.

Palabras clave: enfermedades metabólicas, afectación cutánea, anomalías del pelo, orientación diagnóstica, opciones terapéuticas

Abstract

Skin manifestations in metabolic diseases

Diagnosing a metabolic disease is not a simple task. There are more than 2000 metabolic diseases, 70% of

which present with neurological manifestations. The signs and symptoms of these neurometabolic diseases are highly varied and range from purely neurological, biochemical, multisystemic, or simply cutaneous. Cutaneous manifestations in metabolic diseases appear in 10-12% as the initial sign or accompany other neurological or systemic manifestations. Identifying these cutaneous signs can assist the clinician in orienting suspicion, facilitating diagnosis, or identifying complications or treatment side effects. The main cutaneous manifestations in neurometabolic diseases can be grouped into vascular lesions, ichthyosis, papular and nodular skin lesions, pigmentation disorders, photosensitivity, skin laxity and hair involvement. In this article, we summarize the most common cutaneous signs in metabolic diseases, diagnostic guidance, and therapeutic options.

Key words: metabolic diseases, cutaneous involvement, hair abnormalities, diagnostic guidance, therapeutic options

El diagnóstico de los errores innatos del metabolismo (EIM), representa un desafío clínico debido a su heterogeneidad e inespecificidad de las manifestaciones. Se han descrito alrededor de 2000 defectos metabólicos, de los cuales el 70% compromete el sistema nervioso^{1,2}. Estos trastornos pueden presentarse con síntomas neurológicos, como retraso del desarrollo psicomotor, discapacidad intelectual, autismo, epilepsia o trastornos del movimiento; así como

con signos sistémicos entre los que destacan las manifestaciones cutáneas¹.

Dentro del espectro clínico de los EIM, se han identificado hallazgos dermatológicos como ictiosis, *cutis laxa*, alteraciones pigmentarias, lesiones vasculares, fotosensibilidad y afectación de anexos cutáneos (uñas y pelo). Estos signos, aunque no específicos, pueden ser clave para orientar el diagnóstico, identificar complicaciones o reconocer efectos adversos del tratamiento. Existen más de 250 EIM con manifestaciones cutáneas, reforzando la relevancia de integrar la experiencia dermatológica y neurológica en la evaluación clínica².

El enfoque diagnóstico debe iniciarse con la sospecha clínica, apoyándose en un detallado examen físico, estudios bioquímicos específicos y técnicas de secuenciación genética masiva¹⁻³. La evaluación histopatológica puede aportar datos complementarios, aunque requiere correlación clínica y de laboratorio.

El concepto de “metabodermatosis” propone una categoría diagnóstica que agrupa los EIM con manifestaciones cutáneas^{1,2}. La piel puede ser un órgano centinela en estas enfermedades, revelando signos precoces que facilitan un diagnóstico oportuno y permiten establecer un pronóstico e incluso orientar la terapéutica³.

Alteraciones dermatológicas de presentación específica

La piel es el órgano más grande del cuerpo y actúa como barrera protectora frente al medio externo. Está formada por tres capas: epidermis, dermis e hipodermis, con funciones específicas e interdependientes. Contiene anexos como pelos, uñas, glándulas sebáceas y sudoríparas. Su función de barrera se debe a una estructura compleja: corneocitos unidos por corneodesmosomas, proteínas insolubles (como filagrina y desmoplaquina) que refuerzan la membrana celular, y una envoltura lipídica hidrofóbica que regula la permeabilidad, facilita la descamación, elimina toxinas y ejerce actividad antimicrobiana, asegurando la protección y homeostasis del organismo³.

Ictiosis y eritrodermia

Las ictiosis constituyen un grupo heterogéneo de trastornos de la diferenciación epidé-

mica caracterizados clínicamente por eritema, engrosamiento y descamación cutánea. Las ictiosis sindrómicas comprometen otros órganos³. Dentro de estas, destacan varias asociadas a EIM como en trastornos congénitos de la glicosilación⁴, síndrome de Sjögren-Larsson (con discapacidad intelectual y parálisis espástica), enfermedad de Chanarin-Dorfman (hepatoesplenomegalia y miopatía), síndrome MEDNIK (retraso mental, diarrea crónica, hipoacusia neurosensorial, neuropatía periférica y retraso psicomotor), síndrome CEDNIK (con disgenesia cerebral, microcefalia, neuropatía, atrofia muscular neurogénica y *éxitus precoz*) y síndrome ARC con manifestaciones multisistémicas graves^{2,3}.

Lesiones papulares y nodulares

Las pápulas y los nódulos son lesiones cutáneas primarias que también pueden manifestarse en diversos EIM, especialmente aquellos relacionados con acúmulos lipídicos o deficiencias enzimáticas. Las pápulas son elevaciones cutáneas <1 cm, mientras que los nódulos son lesiones sólidas más profundas, localizadas en dermis o hipodermis³.

En la enfermedad de Farber, secundaria a una deficiencia de ceramidasa, aparecen nódulos dolorosos en articulaciones y puntos de presión desde la infancia, junto con llanto ronco, dificultad alimentaria y respiratoria, fiebre intermitente y pobre ganancia ponderal⁴.

El síndrome de Hunter y en otras mucopolisacaridosis aparecen pápulas cutáneas de color piel o marfileño, dispuestas en patrón reticulado o lineal, localizadas en región escapular, brazos, muslos, tórax o nuca. Estas lesiones son asintomáticas, no tienen valor pronóstico⁵.

En el hipercolesterolemia familiar, debida a deficiencia de lipoproteína lipasa u otros trastornos de metabolismo lipídico, se observan xantelasmas perioculares, xantomas cutáneos y tendinosos, por depósitos de grasa en piel y tendones.

Por otro lado, la xantomatosis cerebrotendinosa se asocia a acumulación de derivados de esterol y cursa con síntomas neurológicos progresivos (ataxia, disartria, demencia), además de xantomas tendinosos, alteraciones visuales y digestivas⁶.

Anomalías pigmentarias

En diversos EIM se acumulan metabolitos que se manifiestan con cambios pigmentarios cutáneos, se originan por alteraciones en la síntesis de melanina, causando hiper/hipopigmentación. Afectan principalmente a melanocitos, localizados en epidermis o dermis, y reflejan un funcionamiento anormal de este sistema pigmentario³.

Hiperpigmentación

En la alcaptonuria, la deficiencia de homogentisato dioxigenasa produce acumulación de ácido homogentísico, causando ocronosis endógena, una pigmentación marrón-ocre en piel expuesta al sol (brazos, piernas), y afectación ocular, dental y auricular⁷.

La insuficiencia suprarrenal en la adrenoleucodistrofia ligada al X y la adrenomieloneuropatía asocia hiperpigmentación^{1,2}.

La hemocromatosis hereditaria, por sobrecarga de hierro, provoca pigmentación gris o bronceada en zonas solares, con piel seca, uñas alteradas y pérdida de vello⁸.

En la enfermedad de Wilson, la acumulación de cobre puede generar hiperpigmentación reticulada en extremidades inferiores.

En la enfermedad de Gaucher tipo 1, la acumulación de glucocerebrósidos produce pigmentación moteada, atribuida a disfunción plaquetaria y depósito en tejidos⁵. Además, se ha descrito melanocitosis dérmica extensa en trastornos lisosomales como la gangliosidosis GM1 y la enfermedad de Hurler, relacionada con la alteración en la degradación de glucolípidos y mucopolisacáridos.

Hipopigmentación

El albinismo oculocutáneo se caracteriza por hipopigmentación de piel y cabello debido a una deficiencia de tirosinasa, enzima clave en la biosíntesis de melanina³.

En la fenilcetonuria no tratada, se interfiere la síntesis de melanina, generando piel y cabello claros, ojos azules y eccema.

La cistinosis, causada por un defecto en el transportador lisosomal de cistina, provoca acumulación de ésta y se asocia con piel fina, hipopigmentación y cabello seco y quebradizo. En la homocistinuria, la deficiencia de cistationina

beta-sintasa ocasiona acumulación de homocisteína y metionina, con manifestaciones similares. La hipopigmentación cutánea también es característica en la enfermedad por almacenamiento de ácido siálico^{2,8}.

La enfermedad de Menkes, por alteración en el metabolismo del cobre, genera deficiencia de enzimas cuprodependientes, causando hipopigmentación, cabello frágil y descolorido⁸.

Finalmente, el síndrome de Vici, trastorno multisistémico por disfunción en la autofagia, también presenta hipopigmentación oculocutánea como una de sus manifestaciones².

Fotosensibilidad

La fotosensibilidad es una reacción cutánea anómala a la radiación electromagnética, incluyendo radiación ultravioleta, luz visible e infrarroja. Puede deberse a causas idiopáticas, fototóxicas, fotoalérgicas o secundarias.

En las porfirias el defecto enzimático en la biosíntesis del grupo hemo lleva a la acumulación de porfirinas fotosensibilizantes. La porfiria eritropoyética cursa con fotosensibilidad intensa, eritema, edema, dolor y, posteriormente, lesiones crónicas con cicatrices y engrosamiento cutáneo. En la porfiria cutánea tarda, se presentan ampollas, fragilidad cutánea, hiperpigmentación e hipertricosis^{2,3,8}.

La enfermedad de Hartnup, causada por mutaciones en el gen SLC6A19, afecta el transporte de aminoácidos neutros como el triptófano y se manifiesta además por dermatitis pelagroide (piel seca, áspera y agrietada), ataxia cerebelosa y síntomas neuropsiquiátricos.

Laxitud cutánea

La *cutis laxa* es un grupo de trastornos caracterizados por piel laxa, flácida y redundante, por alteraciones en las fibras elásticas de la dermis. Puede ser congénita o adquirida, presentarse de forma aislada o asociada a síndromes genéticos/enfermedades sistémicas. Algunas formas hereditarias están vinculadas a EIM como la deficiencia de lisil oxidasa, enzima clave en la maduración del colágeno y la elastina³. También se presenta en el síndrome de Menkes, acidurias orgánicas y trastornos mitocondriales, que interfieren en la degradación de aminoácidos y en la síntesis y mantenimiento del tejido conectivo^{2,8}.

Anomalías vasculares

Angioqueratomas

Son lesiones cutáneas benignas, caracterizadas histológicamente por vasos sanguíneos dilatados en la dermis superficial e hiperqueratosis epidérmica. Se presentan como pápulas o nódulos solitarios o múltiples, agrupados en placas rojizas o azuladas con superficie verrugosa³. Son más frecuentes en las extremidades y menos comunes en la zona genital.

El angioqueratoma *corporis diffusum* es típico de la enfermedad de Fabry, que suele aparecer en la infancia temprana y predomina en varones. Las lesiones pueden ser aisladas o agrupadas, afectando piel, mucosas y genitales, con predilección por la región glútea, muslos y genitales ("en bañador")⁹. Se inicia con acroparestesias, angioqueratomas y síntomas de intolerancia al ejercicio, además de alteraciones oculares y gastrointestinales. Las complicaciones mayores (daño renal, cardíaco y cerebrovascular) suelen desarrollarse en adultos jóvenes. El diagnóstico temprano, basado en la identificación de angioqueratomas, es fundamental para iniciar el tratamiento y evaluar a familiares con síntomas subclínicos o mal diagnosticados⁸.

Los angioqueratomas pueden observarse en otras enfermedades lisosomales como GM1, fucosidosis, aspartilglucosaminuria, galactosialidosis, β -manosidosis y enfermedad de Schindler II, aunque las manifestaciones cutáneas suelen ser más tardías^{1,2}.

Acrocianosis, angiomas y telangiectasias

La acrocianosis se caracteriza por una coloración azulada persistente en manos, pies u otras zonas acrales, causada por vasoespasmo de pequeñas arteriolas y vénulas, con dilatación secundaria de capilares. La piel presenta un tono rojo brillante (eritrocianótico), sin cambios tróficos ni dolor, aunque puede acompañarse de sensación de frío, sudoración excesiva e hinchazón. La acrocianosis ortostática, que empeora al ponerse de pie, es característica de la encefalopatía etilmalónica mitocondrial. La asociación con *livedo reticularis* sugiere hiperoxaluria tipo I³.

Las malformaciones capilares (malformaciones vasculares de bajo flujo), se manifiestan como máculas rosadas, eritematosas o violá-

ceas, usualmente unilaterales y frecuentes en la cara. Se observan en la deficiencia de neuraminidasa, síndrome de Smith-Lemli-Opitz, y deficiencias de transaldolasa y prolidasa⁸.

Las venas visibles, superficiales o dilatadas, suelen ser benignas, aunque en ocasiones indican trastornos metabólicos como deficiencias de pirrolina-5-carboxilato sintetasa o reductasa.

Úlceras

Las úlceras por enfermedad tromboembólica aparecen en homocistinuria clásica durante la adolescencia y la adultez. En la deficiencia de prolidasa, se observan ulceraciones progresivas en extremidades inferiores, telangiectasias y envejecimiento prematuro del cabello².

Anomalías del pelo

Alopecia

La alopecia es clínicamente benigna, pero puede reflejar alteraciones metabólicas, como en la deficiencia de holocarboxilasa sintetasa³. En la deficiencia de biotinidasa, se observan placas alopécicas irregulares y un tono rojizo del cabello, similar a la acrodermatitis enteropática^{10,11}.

Otras alteraciones específicas del pelo

Las alteraciones específicas del cabello incluyen modificaciones genéticas, adquiridas o secundarias a factores metabólicos y externos. Estas pueden afectar la estructura, el folículo, la cantidad o densidad del cabello, manifestándose de diferentes formas.

La enfermedad de Menkes es un trastorno neurodegenerativo ligado al cromosoma X, por mutaciones en el gen *ATP7A* que codifica una proteína transportadora de cobre. Esta deficiencia provoca bajo cobre en plasma y cerebro, con acumulación en intestino y riñón. Clínicamente, se presenta desde el período neonatal con pelo pobre, ensortijado y áspero, asociado a alteraciones microscópicas como *pili torti*, *tricoloris nodosa* y *moniletrix*. Además, los pacientes muestran epilepsia refractaria, hipotonía que evoluciona a espasticidad, dificultad para alimentarse, piel laxa, hiperostosis y problemas urinarios. El diagnóstico temprano es difícil debido a la variedad

de síntomas, pero las características capilares son un signo clave^{4,2,8}.

La *tricolorrex nodosa* es característica en aciduria argininosuccínica, con cabello frágil y nódulos visibles al microscopio, confundible con alopecia en la inspección clínica⁸.

Hipertrichosis

La hipertrichosis es el crecimiento excesivo y anormal de vello en áreas no dependientes de la estimulación androgénica. Puede ser aislada o asociada a síndromes como enfermedades lisosomales y en la deficiencia de SURF¹².

Otras manifestaciones cutáneas en los errores innatos del metabolismo

Los pacientes con EIM pueden presentar otras manifestaciones cutáneas específicas, especialmente tras episodios de descompensación⁸. Una erupción eritematosa, descamativa y periorificial, acompañada de alopecia, es característica en acidurias metilmalónica y propiónica, lesiones que recuerdan a la acrodermatitis enteropática o en la enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce, aciduria glutárica I y trastornos del ciclo de la urea^{8,10}.

En la deficiencia de glutamina sintetasa se observa eritema necrolítico migratorio, con placas eritematosas, vesículas y erosiones en zonas centrales del cuerpo, similar al hallazgo en glucagonomas.

Las deficiencias de NAXD y NAXE pueden causar placas eritematosas dolorosas y úlceras necróticas en zonas de presión, desencadenadas por episodios febriles o crisis metabólicas, además de eritema facial transitorio.

En la aciduria mevalónica son frecuentes las erupciones morbiliformes recurrentes y máculas o pápulas eritematosas. La tirosinemia tipo II produce lesiones hiperqueratósicas palmoplantares dolorosas desde la infancia. La queratodermia palmoplantar puntiforme tipo I presenta múltiples pápulas hiperqueratósicas irregulares desde la adolescencia.

La hipersudoración se asocia a enfermedad de Fabry y disautonomía familiar, mientras que la anhidrosis puede ocurrir en fucosidosis, Kearns-Sayre y Fabry.

Anomalías ungueales pueden encontrarse en algunas formas de defectos congénitos de la

glicosilación (CDG), trastornos del metabolismo de nucleótidos, deficiencia de prolinasa y en enfermedades neurometabólicas carenciales o por dietas restrictivas prolongadas⁸.

Diagnóstico

Diagnosticar un EIM es complejo, considerando que existen más de 2000 entidades y ninguna presenta signos o síntomas patognomónicos.

Es fundamental realizar una historia clínica detallada y un examen físico completo. El examen detallado de la piel nos puede permitir evidenciar algunos signos orientadores.

Ante la sospecha clínica, se deben solicitar estudios básicos en sangre, orina o líquido cefalorraquídeo (LCR) (Tabla 1), seguidos de pruebas enzimáticas o genéticas.

Tratamiento

Las opciones terapéuticas en los EIM son limitadas, aunque en aquellos con manifestaciones cutáneas existen intervenciones específicas¹³. La biotina es altamente eficaz en la deficiencia de biotinidasa, con rápida resolución de los síntomas cutáneos, neurológicos y metabólicos. En los trastornos del metabolismo de aminoácidos de cadena ramificada, las lesiones dérmicas remiten tras corregir la deficiencia de isoleucina. En la enfermedad de Hartnup, la suplementación con niacina y el uso de indometacina pueden mejorar la dermatitis pelagroide y la fotosensibilidad. El ácido quenodesoxicólico reduce los xantomas en la xantomatosis cerebrotendinosa. En la enfermedad de Fabry, el tratamiento enzimático sustitutivo estabiliza la función renal y la hipertrofia ventricular, aunque no mejora las lesiones cutáneas. En las enfermedades mitocondriales, el abordaje se centra en eliminar metabolitos tóxicos, optimizar la función de la cadena respiratoria y administrar cofactores. En la enfermedad de Menkes, el histidinato de cobre ofrece cierto beneficio⁸. La terapia enzimática sustitutiva y la terapia génica representan alternativas terapéuticas emergentes.

Conclusiones

Dentro del amplio espectro clínico de los 2000 EIM identificados, más de 250 tienen manifestaciones cutáneas. Explorar la piel y reconocer estas manifestaciones cutáneas en niños pue-

Tabla 1 | Exámenes bioquímicos orientativos en errores innatos del metabolismo con compromiso piel, cabello y uñas

Pruebas básicas	Perfiles	Exámenes especiales
Hemograma	Aminoácidos	Vitaminas
AST/ALT	Ácidos orgánicos	Carnitina
CPK	Acilcarnitinas	Glucosaminoglicanos
Glucosa	Disialotransferrina	Mucopolisacáridos
Lactato	Esteroles	Enzimas lisosomales
Amonio	AGCL	Neopterina
Estudio coagulación	Perfil lipídico	
Cobre	Neurotransmisores	
Ceruloplasmina	Porfirinas	
Hierro		
Ferritina		

AST: aspartato aminotransferasa; ALT: alanina aminotransferasa; CPK: creatina quinasa; AGCL: ácidos grasos de cadena larga

de permitir mejorar el abordaje diagnóstico y terapéutico de estos EIM. Se han identificado en algunos EIM hallazgos dermatológicos comunes como ictiosis, *cutis laxa*, alteraciones pigmentarias, lesiones vasculares, fotosensibilidad y afectación de anexos cutáneos (uñas

y tallo piloso). Estos signos pueden ser clave para orientar el diagnóstico, identificar complicaciones o reconocer efectos adversos del tratamiento.

Conflicto de intereses: Ninguno para declarar

Bibliografía

1. Saudubray JM, Baumgartner R, García-Cazorla Á, Walter J, eds. *Inborn Metabolic Diseases: Diagnosis and Treatment*, 7th ed. Springer, 2022.
2. Blau N, Ferreira CR, Vianey-Saban C, et al. *Physician's Guide to the Diagnosis, Treatment, and Follow-Up of Inherited Metabolic Diseases*, 2 ed. Springer, 2022.
3. Harper J, Oranje A P, Prose NS. *Textbook of Pediatric Dermatology*, 3 ed. Wiley-Blackwell, 2019.
4. Jaeken J, Rymen D, Matthijs G. Congenital disorders of glycosylation: other causes of ichthyosis. *Eur J Hum Genet* 2014; 22:444.
5. Martinelli D, El Hachem M, Bertini E et al. Skin and hair disorders, in: Hoffmann, Zschocke, Nyhan, eds. *Inherited Metabolic Diseases: A Clinical Approach*, 2nd ed. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag, 2017.
6. Duell PB, Salen G, Eichler FS, et al. Diagnosis, treatment, and clinical outcomes in 43 cases with cerebrotendinous xanthomatosis. *J Clin Lipidol* 2018; 12:1169–78.

7. Roberts NB, Curtis SA, Milan AM, Ranganath LR. The pigment in alkaptonuria relationship to melanin and other coloured substances: a review of metabolism, composition and chemical analysis. *JIMD Rep* 2015; 24:51-66.
8. De Merlier, Campistol J, San Antonio V, Arzimanoglou A. Heredodegenerative disorders. En: Arzimanoglou A, O'Hare A, Johnston M, Ouvrier R, eds. *Aicardi's Diseases of the Nervous System in Childhood*, 4th ed. London: Mac Keith Press, 2018.
9. Al-Chaer RN, Folkmann M, Mårtensson NL, Feldt-Rasmussen U, Mogensen M. Cutaneous manifestations of Fabry disease: A systematic review. *J Dermatol* 2025; 52:571-82.
10. Tabanlıoğlu D, Ersoy-Evans S, Karaduman A. Acrodermatitis enteropathica-like eruption in metabolic disorders: acrodermatitis dysmetabolica is proposed as a better term. *Pediatr Dermatol* 2009; 26:150-4.
11. Yang Y, Yang JY, Chen XJ. Biotinidase deficiency characterized by skin and hair findings. *Clin Dermatol* 2020; 38:477-83.
12. Baertling E, Mayatepek F, Distelmaier J. Hypertrichosis in presymptomatic mitochondrial disease. *J Inherit Metab Dis* 2013; 36:1081-2.
13. Hollander B, van Konijnenburg EW, van der Meijden JC, et al. The Metabolic Treatabome and Inborn Errors of Metabolism Knowledgebase therapy tool: Do not miss the opportunity to treat. *J Inherit Metab Dis* 2025; 48:e12835.