

# Acta

## PEDIÁTRICA

ESPAÑOLA

Acta Pediatr Esp. 2015; 73(Supl.): S1-S139

# XI

## CONGRESO NACIONAL DE ERRORES CONGÉNITOS DEL METABOLISMO

**Pamplona,  
14-16 octubre 2015**



# Abstracts

NUTRICIA  
**Metabolics**

  
**AECOM**

 **Mayo**  
EDICIONES

XI

CONGRESO  
NACIONAL  
DE ERRORES  
CONGÉNITOS  
DEL METABOLISMO

**Pamplona,  
14-16 octubre 2015**

Edita:



© 2015 Asociación Española para el Estudio de los Errores  
Congénitos del Metabolismo (AECOM)  
© 2015 Ediciones Mayo, S.A.

Acta Pediatr Esp. 2015; 73 (Supl.): S1-S139  
Director y editor de *Acta Pediátrica Española*: J. Dalmau Serra  
Subdirector: J.M. Moreno Villares

ISSN: 0001-6640

Reservados todos los derechos. No se puede reproducir ninguna parte de esta publicación, ni almacenarla en cualquier sistema recuperable, ni transmitirla por ningún medio electrónico, mecánico, fotocopiado, en discos, ni por cualquier otra forma de transmisión de información, sin la previa autorización del titular del *copyright*.

[www.edicionesmayo.es](http://www.edicionesmayo.es)

# COMITÉS

## **JUNTA DIRECTIVA AECOM**

<b>Presidente:</b>	David Gil Ortega
<b>Secretaría:</b>	Carmen Delgado Pecellín
<b>Tesorero:</b>	Félix Sánchez-Valverde Visus
<b>Vocales:</b>	José Ángel Cocho de Juan Inmaculada García Jiménez Begoña Merinero Cortés

## **COMITÉ ORGANIZADOR**

<b>Presidente:</b>	Félix Sánchez-Valverde Visus
<b>Vocales:</b>	Sergio Aguilera Albesa Luis Aldamiz Etxebarria Elena Aznal Sainz Verónica Etayo Etayo Domingo González Lamuño María Antonia Ramos Arroyo Esther Vicente Cemborain María Eugenia Yoldi Petri

## **COMITÉ CIENTÍFICO**

<b>Presidente:</b>	Inmaculada García Jiménez
<b>Vocales:</b>	José Ángel Cocho de Juan Jaime Dalmau Serra Carmen Delgado Pecellín Verónica Etayo Etayo David Gil Ortega Begoña Merinero Cortés Guillem Pintos Morell María Antonia Ramos Arroyo María Antonia Ribes Rubió Mónica Ruiz Pons María Eugenia Yoldi

# ÍNDICE

## ■ MESA REDONDA

- Cribado neonatal ampliado y nuevas enfermedades congénitas del metabolismo** 6  
*Moderadora: María Luz Couce*
- **Nuevas enfermedades congénitas del metabolismo detectadas por cribado neonatal en España** 6  
*M.L. Couce*
  - **¿Qué hay de nuevo en el cribado neonatal de enfermedades metabólicas?** 11  
*H. Rocha*

## ■ ACTUALIZACIÓN

- Trastornos de la glicosilación** 13  
*Moderadora: Dra. Celia Pérez-Cerdá*
- **Protocolo de diagnóstico y tratamiento de los defectos congénitos de glicosilación** 13  
*C. Pérez-Cerdá, M.ªL. Girós, M. Serrano, B. Pérez Dueñas, M.ªJ. Ecaj, C. Medrano, L. Gort, B. Pérez González*
- Enfermedades neurometabólicas de expresión central** 28  
*Moderadora: Dra. Àngels García Cazorla*
- **Marcadores bioquímicos en líquido cefalorraquídeo: valor semiológico** 28  
*R. Artuch*
  - **Aspectos clínicos y terapéuticos** 29  
*E. López-Laso*

## ■ CONFERENCIA

- Moderador: Dr. Jaime Campistol*
- Enfermedades metabólicas hereditarias en la biosíntesis del ácido lipoico** 33  
*A. Ribes, X. Ferrer-Cortés, F. Tort*

## ■ SIMPOSIO

- Actualización en fórmulas para PKU basadas en el GMP** 36  
*Moderador: Jaume Dalmau*
- **Amino acid based diets. Are they innocuous for kidney?** 36  
*G. Pintos Morell*
  - **Glycomacropeptide (GMP): Experience in the nutritional management of phenylketonuria** 37  
*D. Ney*

## ■ MESA REDONDA

- Optimización en el diagnóstico y tratamiento enzimático en enfermedades lisosomales** 38  
*Moderadora: Dra. Inmaculada García Jiménez*
- **Terapia enzimática sustitutiva en situaciones especiales** 38  
*M. del Toro*
  - **Enzyme replacement therapy in lysosomal storage diseases: new treatments and future perspectives** 41  
*P. Garcia*
- Tratamiento nutricional de las enfermedades congénitas del metabolismo. ¿Hay alguna novedad?** 44  
*Moderador: Dr. Jaime Dalmau*
- **Las proteínas en los errores innatos del metabolismo** 44  
*I. Vitoria, M.D. Rausell*
- 

## ■ CONTROVERSIAS ACTUALES

- Moderadora: Dra. María Antonia Ramos Arroyo* 49
- **Diagnóstico genético de enfermedades metabólicas hereditarias: paneles de genes versus exoma clínico** 49  
*B. Pérez-González, C. Pérez-Cerdá, P. Rodríguez-Pombo, B. Merinero, L.R. Desviat, M. Ugarte*
  - **Paneles multigénicos para el diagnóstico de enfermedades raras en pediatría: 2 años de experiencia** 51  
*A. Fernández-Marmiesse, S. Gouveia, I. Roca, J.Á. Cocho, M.L. Couce*
- 

## ■ CONFERENCIA

- Moderador: Félix Sánchez-Valverde Visus* 52
- **Errores innatos del metabolismo y terapia nutricional. ¿Siguen siendo igual de relevante?** 52  
*P. Sanjurjo Crespo*
- 

## ■ COMUNICACIONES ORALES

 53

---

## ■ PÓSTERES

 90

---

## ■ ÍNDICE DE AUTORES

 136

---

# Cribado neonatal ampliado y nuevas enfermedades congénitas del metabolismo

Ponentes: *Dra. María Luz Couce, Dr. Hugo Rocha*

Moderadora: *Dra. María Luz Couce*

## Nuevas enfermedades congénitas del metabolismo detectadas por cribado neonatal en España

M.L. Couce

*Unidad de Diagnóstico y Tratamiento de Enfermedades Metabólicas Congénitas. Servicio de Neonatología. Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela*

### Introducción

En España el cribado neonatal se inició en 1968 para la fenilcetonuria, cuando el profesor Federico Mayor Zaragoza puso en marcha el primer programa de cribado neonatal desde la Universidad de Granada. En 1970, con el desarrollo del radioinmunoensayo, se incorporó la detección del hipotiroidismo congénito a los programas de cribado neonatal. Ya en 1978, el Ministerio de Sanidad establecía el Programa de Detección Precoz Neonatal de Fenilcetonuria e Hipotiroidismo Congénito, y a partir de 1979 se organizaría el Plan Nacional de Prevención de la Subnormalidad, integrado dentro del Real Patronato de Educación y Atención a Deficientes. Con su apoyo se crearían varios laboratorios, de modo que en 1980 existían ya 10 centros de cribado y la cobertura del programa a escala nacional era del 25% de los recién nacidos.

En 2009 se cribaron 498.711 recién nacidos para fenilcetonuria e hipotiroidismo en España, cifra que correspondía a una cobertura de prácticamente el 100% de los recién nacidos según el Instituto Nacional de Estadística. Galicia fue la primera comunidad autónoma en iniciar el cribado neonatal ampliado por MS/MS en junio de 2000<sup>1,2</sup>. El Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud (SNS) aprobó en julio de 2013 las enfermedades que formarían parte del nuevo programa de cribado neonatal de enfermedades endocrino-metabólicas incluido en la cartera común básica del SNS. Así, las enfermedades que se indica cribar en España actualmente son: hipotiroidismo congénito, fenilcetonuria, fibrosis quística, deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena media, deficiencia de 3-hidroxiacil-

CoA deshidrogenasa de cadena larga, aciduria glutárica tipo I y enfermedad de células falciformes.

De la fenilcetonuria y el hipotiroidismo congénito conocemos bien su evolución a través del cribado, pues llevamos ya más de 40 años dedicados a su detección.

### Nuevas enfermedades metabólicas incluidas en el cribado neonatal en España

#### Deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena media (MCADD)

Se ha visto tras el cribado que esta entidad es más frecuente de lo que se pensaba: de 1/10.000 a 1/18.000 recién nacidos. En la Península Ibérica se ha objetivado una prevalencia global de aproximadamente 1/15.500 recién nacidos.

La elevación combinada de C8 y de las ratios C8/C10 y C8/C2 es el marcador más útil para el diagnóstico por cribado de esta entidad. Se ha dicho que los homocigotos para la mutación común c.985A>G tienen generalmente estos marcadores más elevados y más riesgo de desarrollar sintomatología clínica, pero no hay una clara relación fenotipo-genotipo, pues también se han detectado casos asintomáticos tardíos en pacientes con esta mutación en homocigosis<sup>3</sup>.

Es frecuente observar por cribado fenotipos moderados, que permanecen asintomáticos con el tratamiento de base. Se han detectado algunos casos en madres asintomáticas a través de la carnitina libre (C0) disminuida del cribado de su hijo. También pueden detectarse en alguna ocasión heterocigotos que son sanos y cuyo seguimiento no está indicado.

**Actitud**

No se aconseja ingresar al neonato, salvo que tenga sintomatología clínica. Se realizará determinación de acilcarnitinas y ácidos orgánicos en orina. El paciente se mantendrá con la alimentación que recibía, enfatizando dar tomas frecuentes, cada 3 horas, de día y de noche, a la espera de los resultados.

Si las pruebas bioquímicas son patológicas se aconseja realizar un estudio genético, pues como hemos reflejado, aunque no hay una adecuada correlación genotipo-fenotipo, los pacientes que presentan la mutación común c.985A>G en homocigosis deben ser monitorizados más estrechamente.

Tras su diagnóstico se debe instaurar tratamiento dietético simple sin modificaciones dietéticas en situación estable, tan sólo evitando el ayuno prolongado (tabla 1) y, aunque no hay pleno consenso, añadiendo un suplemento con carnitina (20-50 mg/kg/día en 3-4 tomas) si se presentan niveles de carnitina libre <12 µmol/L. Ante situaciones de estrés metabólico (procesos febriles, quirúrgicos, etc.) se debe asegurar un alto aporte de carbohidratos.

Las crisis agudas de hipoglucemia se deben tratar con glucosa al 10% (2 mL/kg) y administrando al menos 7-12 mg/kg/min de glucosa endovenosa al 10%, monitorizándola hasta estabilizar los niveles de glucemia en 110-120 mg/dL (5-6 mmol/L). Retrasos en el tratamiento de urgencia pueden provocar muerte súbita o daño cerebral permanente.

**Evolución**

Se ha comprobado que hay una reducción del 75% o superior de las descompensaciones metabólicas severas y/o las muertes en los pacientes diagnosticados por cribado.

**Aciduria glutárica tipo 1 (GA-1)**

Su prevalencia mundial está estimada en 1/100.000 nacimientos. En Galicia, la prevalencia es de 1/35.000 recién nacidos.

La detección por cribado se hace a través de la elevación de C5DC y valorando los ratios C5DC/C16, C5DC/C5OH y C5DC/C8. Elevaciones de C5DC se han observado también en hijos de madres con aciduria glutárica, en pacientes con insuficiencia renal, en el déficit de MCAD y en la deficiencia múltiple de acil-CoA deshidrogenasa. Están generalmente asintomáticos pero es frecuente la macrocefalia, y pueden presentar hipotonía axial transitoria, sobre todo los altoexcretores de glutárico.

**Actitud**

No es necesario el ingreso. Una vez establecido el diagnóstico, todos los casos deben recibir una dieta restringida en lisina y triptófano, riboflavina (100 mg/día) y carnitina (100 mg/kg en 3-4 dosis). Ante infecciones intercurrentes se debe realizar un tratamiento agresivo que se basa en reducir al 50% el aporte de proteína natural (dependiendo de la gravedad puede estar indicado incluso su cese 1-2 días), dar un mayor aporte energético con un extra del 20% de calorías mediante el empleo de módulos de carbohidratos y lípidos, y duplicar la dosis de carnitina.

**TABLA 1. PERIODOS DE AYUNO EN SITUACIÓN METABÓLICA ESTABLE**

Edad	Horas de ayuno nocturno
Neonatos	3
<6 meses	4
6-12 meses	6-8
>1 año	8-10

Es frecuente que en los primeros meses de vida sea necesaria la alimentación enteral por sonda nasogástrica en algunas tomas; ello sucede más en los que presentan macrocefalia<sup>4</sup>.

La dieta se aconseja estricta los 6 primeros años. Después ya no hay riesgo de descompensación metabólica aguda y se sigue un protocolo menos estricto, evitando el aporte excesivo de proteína natural, pues a partir de los 6 años pueden seguir produciéndose cambios neuroradiológicos extraesriatales, aunque no hay evidencia clínica de estas transformaciones.

Se deben monitorizar, al igual que los niveles de aminoácidos plasmáticos, los niveles de carnitina, para ajustar la dosis (carnitina libre de al menos 30 µmol/L). Vigilar si aparecen diarrea u olor a pescado. A partir de los 6 años la carnitina se dosifica generalmente a 50 mg/kg/día.

La respuesta a la riboflavina en los pacientes con aciduria glutárica parece ser muy rara, por lo que ya no existe un protocolo estandarizado para su empleo. No obstante, se puede administrar en el primer año de vida.

**Evolución**

La mayoría de los pacientes permanecen asintomáticos si el tratamiento se inicia prontamente tras la detección por cribado neonatal; es para ello muy importante la monitorización estrecha en los primeros años de vida.

**Deficiencia de 3-hidroxiacil-CoA deshidrogenasa de cadena larga (LCHADD)**

Se detecta por cribado mediante el aumento de las acilcarnitinas C16-OH y C18:1-OH, que son los biomarcadores primarios; también se elevan generalmente la C16:1-OH, la C14:1 y la C14-OH, y es similar a la detección del déficit completo de proteína trifuncional (MTP). Se ha descrito una hiperfenilalaninemia transitoria en estos pacientes.

**Valoración inicial**

Se debe contactar telefónicamente y de inmediato con la familia e ingresar al paciente en la unidad neonatal. Si bien la mayoría no presentan síntomas a la detección, puede detectarse elevación de CPK y existir cardiomiopatía e hipoglucemia. Los fenotipos severos de deficiencia completa de proteína trifuncional se manifiestan precozmente (incluso antes del cribado) y son a menudo letales<sup>5</sup>. En los fenotipos moderados el tratamiento precoz reduce la morbimortalidad.

Se debe preguntar a la madre si desarrolló, como antecedente, hígado graso agudo o síndrome de HELLP durante el embarazo, lo que implicaría un mayor riesgo de tener un hi-

jo con un defecto de la  $\beta$ -oxidación de los ácidos grasos de cadena larga.

Se deben tomar urgentemente muestras de acilcarnitinas y de ácidos orgánicos en orina, además de las siguientes determinaciones: glucemia, gases, ionograma, amonio, lactato, 3-hidroxibutirato, transaminasas y CPK. Tomar asimismo muestra para estudio genético.

### Actitud

Si el paciente presenta sintomatología clínica: suero glucosado con un aporte de 7-12 mg/kg/min de glucosa con glucomías entre 110 y 120 mg/dL. Si existe acidosis metabólica se debe corregir con bicarbonato. Si el amonio es superior a 200  $\mu$ mol/L se aconseja administrar carbamilglutamato (Carbaglu<sup>®</sup>) en dosis de 250 mg/kg/día. No administrar carnitina i.v. por la posibilidad de producir acilcarnitinas tóxicas.

Si no presenta sintomatología clínica: mientras no se tengan los resultados se recomienda alimentar al neonato con leche de fórmula infantil en la cual la mayoría de las grasas de cadena larga hayan sido reemplazadas por triglicéridos de cadena media (MCT) (Monogen<sup>®</sup>).

Se debe dar el alta cuando el neonato esté estabilizado y la familia ya conozca bien la alimentación y la medicación que debe recibir, con las pautas de actuación en caso de situaciones de estrés (vómitos, fiebre, etc.). En las recomendaciones se debe aconsejar evitar los ácidos piválico y valproico, los salicilatos y acetaminofén (por consumir carnitina) y la adrenalina (por su efecto lipolítico).

El tratamiento a largo plazo se basa en evitar el catabolismo mediante un bajo aporte de grasas de cadena larga y un alto contenido en ácidos grasos de cadena media. Valorar la triheptanoína si está disponible. Suplemento de DHA. Sólo deben realizar una actividad física suave.

### Evolución

El tratamiento precoz reduce la morbimortalidad. Pueden producirse episodios de rabdomiólisis y fallo hepático, que se normalizan mediante tratamiento con fluidoterapia, bicarbonato y MCT, y reposo. Alerta si existe hipoglucemia. A pesar del tratamiento desarrollan retinopatía pigmentaria progresiva un 30% de los casos; también –menos raramente– pueden desarrollar neuropatía periférica (más en caso de déficit de proteína trifuncional).

## Estudio piloto para la valoración de cinco nuevas enfermedades metabólicas hereditarias posibles para incluir

En algunos centros se han incluido otras cinco enfermedades en un estudio piloto, con el objetivo de valorar su cribado estandarizado a escala nacional (tabla 2). Se describen a continuación.

### Acidemia isovalérica

Se detecta por cribado gracias al aumento de C5 y de los ratios C5/C8, C5/C4 y C5/C3. Es frecuente que por criba-

do se detecten formas asintomáticas. Los neonatos con niveles de C5 entre 0,8 y 6 nmol/L en el cribado pueden permanecer asintomáticos, incluso durante episodios febriles, sin necesidad de tratamiento dietético. Las formas moderadas y severas tienen generalmente niveles más elevados de C5<sup>6</sup>.

No hay una clara correlación genotipo-fenotipo en estos pacientes, pero por ejemplo la mutación común c.932C>T/p. Ala282Val se considera una suave y potencial mutación asintomática. Es importante realizar estudio genético y el estudio *in vitro* del metabolismo de la leucina en fibroblastos para conocer las diferencias funcionales entre los pacientes portadores de por ejemplo la mutación c.932C>T potencialmente asintomáticos y los que presentan acidemia isovalérica (IVA) clásicos.

### Actitud

Se debe contactar telefónicamente y de inmediato con la familia, y si existe la mínima sospecha de sintomatología clínica se debe ingresar al paciente en la unidad neonatal. Si está asintomático se visitará prontamente en la consulta de referencia de seguimiento, donde se valorará gasometría, amonio, hemograma, bioquímica y cetosis, se hará una determinación de acilcarnitinas y ácidos orgánicos en orina, y se tomará una muestra para estudio genético.

Si los niveles de C5 son bajos, entre 0,8 y 6 nmol/L, iniciaremos tratamiento dietético moderado con un aporte de proteínas naturales de 1-1,5 g/kg/día y carnitina. Según la evolución de los niveles de C5 y los estudios moleculares y del metabolismo de la leucina en fibroblastos, podremos ir liberalizando más la dieta, teniendo presente siempre una actitud más agresiva en los episodios de estrés.

### Evolución

El pronóstico neurológico es bueno en el 85% de los pacientes con IVA detectados a través del cribado neonatal, frente al 45% de los detectados más tardíamente.

### Enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce

Por cribado se detecta la elevación de la suma de leucina más isoleucina y la elevación de valina.

### Valoración inicial

Se debe contactar ya telefónicamente con la familia para que acuda al centro prontamente, donde se deberá valorar:

- Cómo está el nivel de conciencia del paciente: si está orientado, si está somnoliento o si ya está en coma.
- Si hay o no compromiso respiratorio.
- Si presenta rechazo de tomas, si se ha reducido la diuresis, si hay menos deposiciones.
- Si presenta movimientos involuntarios de boxeo, pedaleo, etc.; si tiene convulsiones.
- Si su orina presenta ese olor dulzón.

### Actitud

Le realizaremos, tenga o no sintomatología clínica, aminoácidos plasmáticos de urgencia; y dado que la forma clásica

**TABLA 2. ENFERMEDADES RECOMENDADAS PARA CRIBADO Y/O EN ESTUDIO PILOTO A ESCALA NACIONAL EN EL MOMENTO ACTUAL**

Enfermedad	Grado de recomendación	Qué puede prevenir el cribado	Tratamiento
Hiperfenilalaninemia/ fenilcetonuria	AI	Retraso mental, convulsiones, coma, muerte	Dieta restringida en fenilalanina Tratamiento con BH4 en algunos casos
Enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce	AII	Retraso en el desarrollo mental, convulsiones, coma, muerte	Dieta restringida en aminoácidos de cadena ramificada Tiamina
Tirosinemia tipo 1	AII	Daño hepático y renal con secuelas. Retraso en el crecimiento, coagulopatías	Dieta restringida en fenilalanina y tirosina Tratamiento con NTBC
Homocistinuria	AI	Retraso mental, luxación del cristalino, miopía severa, tromboembolismo	Dieta restringida en metionina Betaína, B <sub>12</sub> , B <sub>6</sub> , folato
Aciduria glutárica tipo 1	AI	Retraso en el desarrollo, espasticidad, encefalopatía, coma, muerte	Dieta restringida en proteínas Carnitina
Aciduria isovalérica	AI	Encefalopatía, daño neurológico, coma, muerte	Dieta restringida en proteínas Glicina, carnitina
Déficit de la β-oxidación de ácidos grasos de cadena media (MCAD)	AI	Hipoglucemia, convulsiones, coma, muerte súbita	Tratamiento dietético rico en hidratos de carbono y sin exceso de grasas. Evitar el ayuno Carnitina en ocasiones
Déficit de la β-oxidación de ácidos grasos de cadena larga (LCHAD/TFP)	AII	Cardiomiopatía, coma, muerte súbita	Tratamiento dietético restringido en grasas de cadena larga, dieta rica en hidratos de carbono de absorción lenta. Evitar el ayuno Suplemento de triglicéridos de cadena media y carnitina en algunos casos
Deficiencia de biotinidasa	AI	Retraso mental, convulsiones, afectación cutánea, muerte	Biotina
Fibrosis quística	BI	Retraso en el crecimiento, enfermedad pulmonar crónica severa, muerte prematura	Terapia según evolución
Anemia de células falciformes	AI		
Hipotiroidismo congénito	AI	Retraso mental severo. Retraso del desarrollo	Hormona tiroidea

representa el 75% de los casos, se le ingresará en la unidad neonatal, donde permanecerá monitorizado hasta tener el resultado. Es importante saber cuáles son los niveles de leucina, valina e isoleucina, y ver si hay aloisoleucina, y también los niveles de alanina y de tirosina.

La cetosis y la ausencia de acidosis, hiperlactacidemia e hiperamonemia constituyen la forma más frecuente de presentación. Sin embargo, las formas más graves pueden presentar también acidosis e hiperamonemia moderada (100-200 μmol/L de amonio).

Si no hay sintomatología neurológica y los niveles son <1.000 μmol/L, la evolución suele ser buena con una fórmula restringida en aminoácidos ramificados y suplementación de tiamina, controlando los suplementos de los otros aminoácidos a partir del segundo-tercer día.

Si hay sintomatología se procede igual que en las formas de detección tardía.

### Evolución

El objetivo principal es mantener los niveles de leucina por debajo de 200 μmol/L dentro de los primeros 6 años, y en adelante por debajo de 300 μmol/L. Para ello el paciente debe ser controlado en una unidad de referencia de enfermedades metabólicas hereditarias<sup>7</sup>.

El trasplante hepático ortotópico puede ser una terapia eficaz en la enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce (MSUD) clásica.

La leucina y el ácido 2-cetoisocaproico parecen ser los metabolitos más neurotóxicos. La ocurrencia de estrés oxidativo en la MSUD, probablemente secundaria a la alta producción de radicales libres y al bajo estatus total de oxidante durante el tratamiento, también contribuye a las secuelas neurológicas presentes en la mayoría de los pacientes. Por ello es importante que reciban asimismo un complejo con vitamina A, vitamina E y aporte de selenio.

Se recomienda además el suplemento de por lo menos 50 mg/día de tiamina para todas las formas de la enfermedad.

### Deficiencia de biotinidasa

La actividad de la biotinidasa usualmente es analizada mediante ensayo colorimétrico. Hay dos tipos: profunda si la actividad enzimática es <10% y parcial si es entre el 10 y el 30%. En un estudio que incluyó 14 países y 8 millones de neonatos a los que se realizó cribado de esta entidad, se estimó una incidencia mundial de 1/60.000 neonatos para ambos casos, 1/112.271 para la profunda y 1/129.282 para la parcial.

#### Actitud

Si se confirma la deficiencia de biotinidasa se debe administrar tratamiento con biotina, en la deficiencia total en dosis de 10-30 mg/día y en la parcial (aunque existe alguna controversia sobre la necesidad de suplementación con biotina) en la dosis en general aconsejada de 5 mg semanales<sup>8</sup>.

#### Evolución

Muy buena; se mantienen asintomáticos.

### Tirosinemia tipo 1

Se puede detectar por cribado mediante la determinación de tirosina, pero es poco sensible y específica, ya que la concentración de tirosina puede ser normal o estar muy ligeramente elevada en los primeros días de vida, y puede tratarse con bastante frecuencia de una tirosinemia neonatal transitoria. Un indicador sensible y específico de cribado es la medición directa por espectrometría de masas de succinilacetona en muestra de sangre impregnada en papel.

#### Actitud

Es frecuente que los pacientes estén asintomáticos en el momento de la detección, aunque pueden presentar alteraciones de la coagulación. Tras su diagnóstico se debe iniciar tratamiento con NTBC y dieta restringida en fenilalanina y tirosina.

#### Evolución

La detección por cribado y la pronta instauración del tratamiento con NTBC conllevan un buen pronóstico en general. No se producen descompensaciones hepáticas ni neurológicas y el deterioro hacia enfermedad crónica hepática es raro.

El riesgo de desarrollo de hepatocarcinoma es mucho menor si la enfermedad se diagnostica y trata con NTBC precozmente, en los primeros 6 meses de vida. De todas formas es necesario efectuar un seguimiento a largo plazo para extraer resultados definitivos<sup>9</sup>.

En los pacientes detectados a través del cribado se han descrito también problemas de déficit de atención y dificultades de aprendizaje.

### Homocistinuria

Los programas de cribado metabólico ampliado del recién nacido por espectrometría de masas en tándem permiten realizar la detección de esta entidad a partir de la observación de metionina

elevada y elevación de la ratio metionina/fenilalanina. Tienen el inconveniente de su elevado porcentaje de falsos negativos, particularmente en los niños que responden a la piridoxina, a pesar de reducir el límite (*cut-off*) de metionina a 67  $\mu\text{mol/L}$ . La determinación de homocisteína como prueba de segundo nivel si la metionina es superior a 40  $\mu\text{mol/L}$  podría ser una alternativa.

#### Actitud

No es necesario el ingreso. Si se confirma el diagnóstico se inicia tratamiento con clorhidrato de piridoxina oral a 100 mg/día, que puede aumentarse hasta un máximo de 250 mg/día vigilando los niveles de homocisteína, si bien las mutaciones descritas hasta ahora en España no son responsivas. Hay que indicar dieta restringida en metionina y valorar el tratamiento con betaína anhidra, 150-250 mg/kg/día en 2-3 dosis. Pueden ser necesarios suplementos de fólico y B<sub>12</sub>.

#### Evolución

Muy buena si tras el tratamiento precoz se lleva a cabo un buen control evolutivo.

### Bibliografía

1. Fraga JM, Cocho JA, Castiñeiras DE, Couce ML, Bóveda MD, Iglesias AJ, et al. Aspectos actuales en el cribado neonatal, aplicación de la espectrometría de tándem masas al diagnóstico precoz de los errores congénitos del metabolismo. *An Esp Pediatr.* 2000; 53(supl 2): 81-86.
2. Couce ML, Castiñeiras DE, Bóveda MD, Baña A, Cocho JA, Iglesias AJ, et al. Evaluation and long-term follow-up of infants with inborn errors of metabolism identified in an expanded screening programme. *Mol Genet Metab.* 2011; 104: 470-475.
3. Gramer G, Haege G, Fang-Hoffmann J, Hoffmann GF, Bartram CR, Hinderhofer K, et al. Medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency: evaluation of genotype-phenotype correlation in patients detected by newborn screening. *JIMD Rep.* 2015; 23: 101-112.
4. Couce ML, López-Suárez O, Bóveda MD, Castiñeiras DE, Cocho JA, García-Villoria J, et al. Glutaric aciduria type I: outcome of patients with early- versus late-diagnosis. *Eur J Paediatr Neurol.* 2013; 17: 383-389.
5. Sykut-Cegielska J, Gradowska W, Piekutowska-Abramczuk D, Andresen BS, Olsen RK, Oltarzewski M, et al. Urgent metabolic service improves survival in long-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase (LCHAD) deficiency detected by symptomatic identification and pilot newborn screening. *J Inher Metab Dis.* 2011; 34: 185-195.
6. Ensenauer R, Fingerhut R, Maier EM, Polanetz R, Olgemöller B, Röschinger W, et al. Newborn screening for isovaleric acidemia using tandem mass spectrometry: data from 1.6 million newborns. *Clin Chem.* 2011; 57: 623-626.
7. Couce ML, Ramos F, Bueno MA, Díaz J, Meavilla S, Bóveda MD, et al. Evolution of maple syrup urine disease in patients diagnosed by newborn screening versus late diagnosis. *Eur J Paediatr Neurol.* 2015 Jul 20. pii: S1090-3798(15)00137-3. [Epub ahead of print]
8. Vallejo-Torres L, Castilla I, Couce ML, Pérez-Cerdá C, Martín-Hernández E, Pineda M, et al. Cost-effectiveness analysis of a national newborn screening program for biotinidase deficiency. *Pediatrics.* 2015; 136: 1-9.
9. Martín-Hernández E, Aldámiz-Echevarría L, Castejón-Ponce E, Pedrón-Giner C, Couce M, Serrano-Nieto J, et al. Urea cycle disorders in Spain: an observational, cross-sectional and multicentric study of 104 cases. *Orphanet J Rare Dis.* 2014; 9: 187.

## ¿Qué hay de nuevo en el cribado neonatal de enfermedades metabólicas?

H. Rocha

*Unidade de Rastreio Neonatal, Metabolismo e Genética. Departamento de Genética Humana. Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge. Oporto (Portugal)*

El objetivo de los programas de cribado neonatal es la detección precoz de neonatos con determinadas enfermedades, a menudo graves. Ello posibilita la introducción precoz del tratamiento, antes del inicio de los síntomas, evitando así su aparición o disminuyendo su severidad.

El cribado de enfermedades metabólicas empezó en los años sesenta del siglo xx con el cribado para la fenilcetonuria (PKU), a partir del trabajo de Robert Guthrie, quien desarrolló un método para la cuantificación de la fenilalanina en muestras de sangre impregnada en papel<sup>1</sup>. Los extraordinarios resultados de una intervención terapéutica precoz en la PKU, conjuntamente con un método sencillo y económico de detección, impulsaron la expansión de su cribado y se vieron las ventajas de este tipo de abordaje en salud pública. Se crearon los programas de cribado neonatal y sucesivamente se fueron añadiendo más enfermedades a los paneles, culminando con la revolución que ha sido la introducción de la espectrometría de masas en tándem (MS/MS) en los laboratorios de cribado neonatal. La MS/MS es una tecnología multianálisis que posibilita la detección y cuantificación simultánea de más de 50 metabolitos y permite cribar más de 40 errores congénitos del metabolismo. La adopción de la MS/MS por parte de los diferentes programas de cribado neonatal no ha sido sencilla, con bastante debate sobre qué enfermedades cribar y las ventajas de su adopción. Pero en la actualidad, aparte de diferencias entre los distintos programas, es una tecnología perfectamente implementada y cuyas ventajas están perfectamente establecidas<sup>2</sup>.

La cuestión ahora es: ¿qué hay de nuevo en el cribado neonatal de enfermedades metabólicas? Es posible identificar dos líneas de desarrollo para la maximización del valor del cribado de enfermedades metabólicas: 1) mejorar/optimar el cribado de las enfermedades ya incluidas y 2) cribar más enfermedades.

### Optimización

El cribado clásico por MS/MS para algunas enfermedades (basado en el análisis de aminoácidos y acilcarnitinas) puede mejorar su sensibilidad y/o especificidad. Los falsos positivos y falsos negativos representan enormes costes para los programas de cribado.

En el cribado de enfermedades metabólicas la optimización se puede lograr por dos caminos: 1) la optimización de los puntos de corte y de los algoritmos de detección de las enfermedades, donde la principal referencia es el trabajo del proyecto colaborativo R4G/CLIR<sup>3</sup>; y 2) el desarrollo y la generalización de la utilización de pruebas de segundo nivel.

Las pruebas de segundo nivel son pruebas que se efectúan sobre la muestra inicial de cribado y que se aplican cuando un marcador (en el cribado regular) de la enfermedad está aumentado, mejorando su especificidad y en última instancia también la sensibilidad (por disminución del punto de corte del marcador de cribado). Su aplicación a todos los neonatos está normalmente dificultada por su complejidad técnica, su dilatado tiempo de análisis o su coste elevado.

**TABLA 1. PRUEBAS DE SEGUNDO NIVEL PARA EL CRIBADO NEONATAL DE ENFERMEDADES METABÓLICAS**

Enfermedad	Marcador de cribado	Prueba de segundo nivel	Ref.
Aciduria propiónica/metilmalónica	Propionilcarnitina (C3)	Ácido metilmalónico, propiónico, metilcítrico	4, 5
Def. metabolismo de la cobalamina (CblC/D)	Propionilcarnitina (C3) y ↓ metionina	Ácido metilmalónico y homocisteína	4, 5
Tirosinemia tipo I	Tirosina	Succinilacetona	6
Homocistinuria	Metionina	Homocisteína	5
MTHFR	↓ Metionina	Homocisteína	5
Jarabe de arce	X-leu (leucina + isoleucina + alloisoleucina + OH-prolina), valina	Alloisoleucina, leucina, isoleucina y valina	7
Aciduria isovalérica	Isovalerilcarnitina (C5)	Isovalerilcarnitina, 2-metilbutirilcarnitina y ácido pivalico	8
SCAD/def. isobutiril-CoA deshidrogenasa	Butiril/isobutirilcarnitina (C4)	Isobutirilcarnitina y butirilcarnitina	8

Hay pruebas desarrolladas para diferentes enfermedades (tabla 1).

La optimización de los puntos de corte, los nuevos algoritmos de detección de enfermedades y las pruebas de segundo nivel posibilitan aumentar la eficiencia del cribado de enfermedades metabólicas, reduciendo el impacto de los falsos positivos y falsos negativos.

## Nuevas enfermedades

El desarrollo de nuevos y mejores abordajes terapéuticos, así como de nuevas pruebas de laboratorio, está haciendo posible que aumente el número de enfermedades candidatas a su inclusión en programas de cribado. En este grupo de nuevas enfermedades se incluyen algunas de tipo lisosomal (Pompe, Fabry, Krabbe, Niemann-Pick tipos A y B, MPS tipos I y II, y Gaucher), la X-ALD, la ADA-SCID y el déficit de OTC, sólo por citar algunas.

Pero la validación de nuevas patologías como candidatas a inclusión en los programas de cribado no depende exclusivamente del desarrollo de terapias eficaces y de la posibilidad técnica para su detección, sino también de una ventajosa relación coste/beneficio. Las cuestiones que se valoran para cada una de ellas son distintas y los procesos de evaluación están en diferentes fases de desarrollo. Para muchas de ellas están en curso estudios piloto que tienen como objetivo valorar la eficacia del cribado.

## Conclusiones

En conclusión, una mirada al gran número de publicaciones recientes sobre el tema demuestra una fuerte dinámica en el

desarrollo del cribado neonatal de enfermedades metabólicas con vistas a la maximización de los programas y de los beneficios generados por éstos.

## Bibliografía

1. Guthrie R, Suzy A. A simple phenylalanine method for detecting phenylketonuria in large populations of newborn infants. *Pediatrics*. 1963; 32: 338-343.
2. American College of Medical Genetics. Newborn screening: toward a uniform screening panel and system. *Genet Med*. 2006; 8: 12S-252S.
3. Hall PL, Marquardt G, McHugh DM, Currier RJ, Tang H, Stoway SD, et al. Postanalytical tools improve performance of newborn screening by tandem mass spectrometry. *Genet Med*. 2014; 16: 889-895.
4. La Marca G, Malvagia S, Pasquini E, Innocenti M, Donati MA, Zammarchi E. Rapid 2nd-tier test for measurement of 3-OH-propionic and methylmalonic acids on dried blood spots: reducing the false-positive rate for propionylcarnitine during expanded newborn screening by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Clin Chem*. 2007; 53: 1.364-1.369.
5. Turgeon CT, Magera MJ, Cuthbert CD, Loken PR, Gavrilov DK, Tortorelli S, et al. Determination of total homocysteine, methylmalonic acid, and 2-methylcitric acid in dried blood spots by tandem mass spectrometry. *Clin Chem*. 2010; 56: 1.686-1.695.
6. Allard P, Grenier A, Korson MS, Zytkevich TH. Newborn screening for hepatorenal tyrosinemia by tandem mass spectrometry: analysis of succinylacetone extracted from dried blood spots. *Clin Biochem*. 2004; 37: 1.010-1.015.
7. Oglesbee D, Sanders KA, Lacey JM, Magera MJ, Casetta B, Strauss KA, et al. Second-tier test for quantification of alloisoleucine and branched-chain amino acids in dried blood spots to improve newborn screening for maple syrup urine disease (MSUD). *Clin Chem*. 2008; 54: 542-549.
8. Forni S, Fu X, Palmer SE, Sweetman L. Rapid determination of C4-acylcarnitine and C5-acylcarnitine isomers in plasma and dried blood spots by UPLC-MS/MS as a second tier test following flow-injection MS/MS acylcarnitine profile analysis. *Mol Genet Metab*. 2010; 101: 25-32.

# Trastornos de la glicosilación

Ponentes: *Dra. Celia Pérez-Cerdá, Dra. Marisa Girós, Dra. Mercedes Serrano, Dra. Belén Pérez Dueñas*

## Protocolo de diagnóstico y tratamiento de los defectos congénitos de glicosilación

C. Pérez-Cerdá<sup>1</sup>, M.<sup>a</sup>L. Girós<sup>2</sup>, M. Serrano<sup>3</sup>, B. Pérez Dueñas<sup>3</sup>, M.<sup>a</sup>J. Ecay<sup>1</sup>, C. Medrano<sup>1</sup>, L. Gort<sup>2</sup>, B. Pérez González<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Centro de Diagnóstico de Enfermedades Moleculares. Centro de Biología Molecular-SO. Universidad Autónoma de Madrid. Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras-U746. IdiPAZ. Madrid. <sup>2</sup>Secció dels Errors Congènits del Metabolisme-IBC. Servei de Bioquímica i Genètica Molecular. Hospital Clínic. Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras-U737. IDIBAPS. Barcelona. <sup>3</sup>Servicio de Neurología Pediátrica. Hospital Sant Joan de Déu. Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras-U703. Barcelona

### Introducción

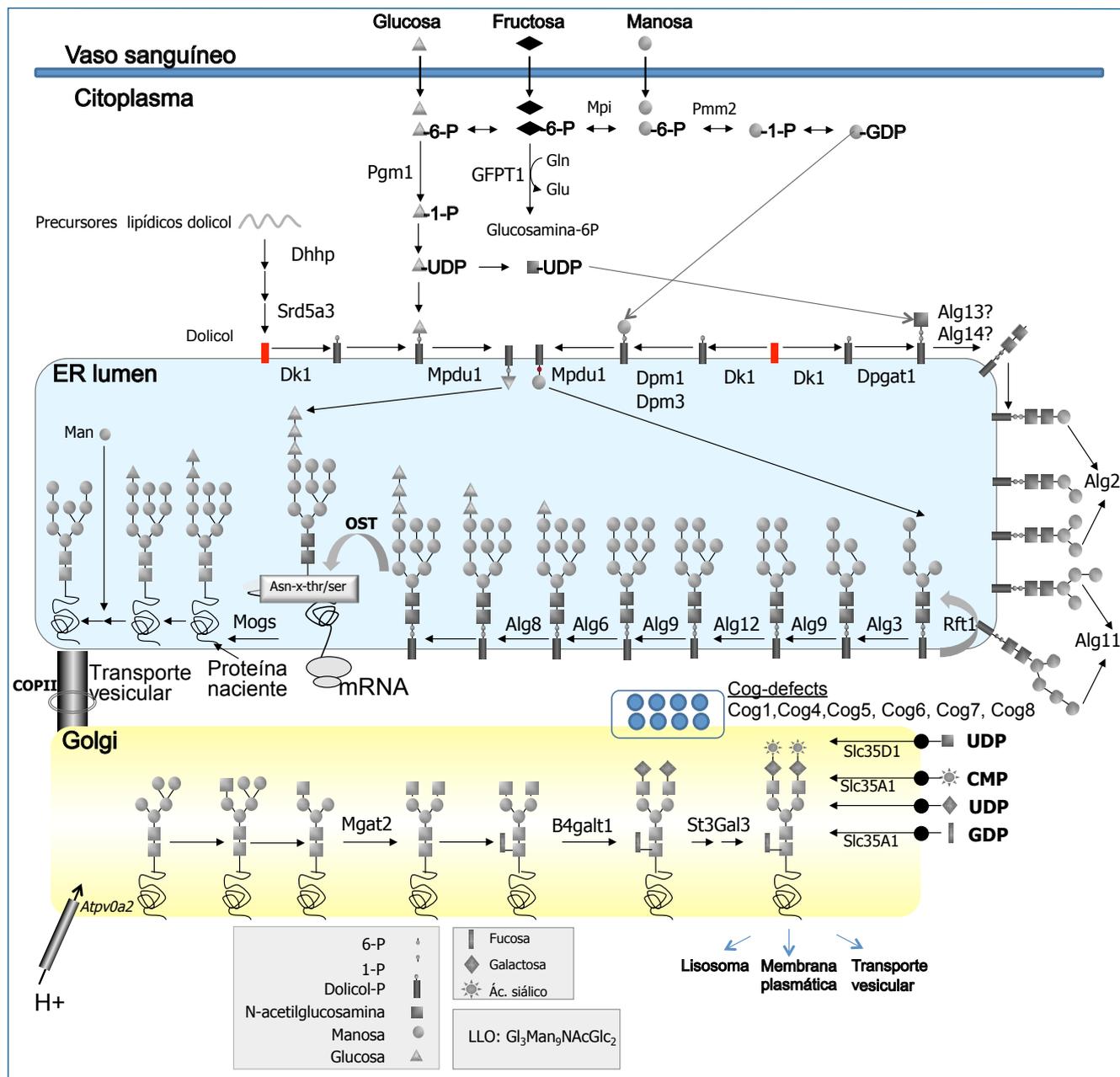
Los defectos congénitos de glicosilación (CDG) son un gran grupo de enfermedades genéticas causadas por defectos en la síntesis de los glicanos (cadenas de azúcares u oligosacáridos) y en su unión a glicoconjugados (proteínas y lípidos)<sup>1</sup>. Las cadenas de azúcares se sintetizan y añaden a proteínas y lípidos a través de diferentes rutas de glicosilación en las que se han descrito más de 70 diferentes defectos genéticos en humanos, muchos de los cuales se expresan fenotípicamente con afectación multiorgánica y especialmente con implicación del sistema nervioso central<sup>2</sup>. La mayoría de estas enfermedades se han caracterizado en los últimos 15 años y las nuevas técnicas diagnósticas que permiten la secuenciación masiva están contribuyendo al descubrimiento de nuevos defectos genéticos implicados en la glicosilación.

La glicosilación es el más importante y complejo proceso de modificación co- y post-traduccional, en el que se calcula que están implicados el 1-2% de los genes humanos<sup>3</sup>. Tiene lugar en tres compartimentos celulares (citósol, retículo endoplasmático [RE] y aparato de Golgi) a través de ocho diferentes rutas; entre ellas, las mejor caracterizadas y en las que hay más defectos genéticos conocidos son las rutas de N- y O-glicosilación de proteínas. La N-glicosilación de proteínas implica la síntesis de un oligosacárido precursor unido a una molécula de dolicofosfato (dol-P), la transferencia en bloque de este oligosacárido al nitrógeno (N) de un residuo asparagina del sitio consenso de glicosilación (asn-X-Ser/thr) de la proteína en el

RE, y finalmente el procesamiento del oligosacárido por eliminación y adición de diferentes azúcares para dar lugar a glicanos más complejos y especializados en el RE y el Golgi (figura 1, adaptada de Ferreina et al.<sup>4</sup>). La O-glicosilación de proteínas es un proceso más diverso que da lugar a estructuras de oligosacáridos muy ramificadas que se clasifican en función de cuál sea el primer azúcar unido al oxígeno (O) del grupo hidroxilo de uno de los residuos serina o treonina de la proteína. En este caso todo el proceso tiene lugar en el Golgi. Ejemplos de O-glicanos son los O-N-acetilglucosaminilglicanos (tipo mucina), los O-xilosilglicanos (glucosaminoglicanos), los O-manosilglicanos y los O-fucosilglicanos.

La glicosilación requiere la síntesis del transportador dol-P, de los nucleótido-azúcares y dolicol-P-azúcares como donadores de azúcares en citósol y RE respectivamente, y de numerosas enzimas (glicosiltransferasas, glicosidasas, transportadores de azúcares). También está implicado el tráfico vesicular entre RE y Golgi, y otras proteínas de mantenimiento de la estructura del Golgi y su homeostasis iónica.

En 2011, de acuerdo con el tipo de defecto de glicosilación, se acordó distinguir cuatro categorías<sup>5</sup>: defectos genéticos 1) de la N-glicosilación de proteínas; 2) de la O-glicosilación de proteínas; 3) de la glicosilación de lípidos y del anclaje del glicosilfosfatidilinositol (GPI), y 4) que afectan a varias rutas de glicosilación simultáneamente. Por ejemplo, una deficiencia en la biosíntesis de la dol-P-manosa afecta a la síntesis de N-glicoproteínas, de O-manosilproteínas y del GPI. La complejidad de la síntesis de los glicoconjugados y



**Figura 1.** Esquema de la biosíntesis de glicoproteínas. Los monosacáridos son activados a nucleótidos-azúcar para transferirse al dolicol-P hasta la formación del dol-PP-NACGlc2Man5, que entra al retículo endoplasmático ayudado por una flipasa y se completa en su forma madura dol-PP-NACGlc2Man9Glc3 mediante la adición de dol-P-Man y dol-P-Glc. A continuación, este oligosacárido precursor maduro se transfiere a la asparragina de la proteína naciente mediante la oligosacariltransferasa. Finalmente, el oligosacárido, una vez transferido a la proteína naciente, es procesado con la adición y la eliminación de monosacáridos para dar lugar a una gran variedad de estructuras. Se indican las deficiencias enzimáticas que causan los defectos congénitos de glicosilación conocidos

la ubicuidad del proceso explican la gran diversidad fenotípica y dificultad diagnóstica de este grupo de enfermedades.

### Tipos de defectos congénitos de la N-glicosilación de proteínas

En la tabla 1 se enumeran las diferentes enfermedades causadas por un defecto genético en la N-glicosilación, de for-

ma aislada o en combinación con alteraciones en la O-glicosilación de proteínas, ordenadas según el tipo de metabolismo implicado: defectos en la biosíntesis de 1) los nucleótido-azúcares, 2) el transportador dol-P, 3) el oligosacárido precursor estándar  $Glc_3Man_9NAcGlc_2$ , 4) el complejo oligosacariltransferasa (OST); defectos en 5) el procesamiento del oligosacárido o glicano ya unido a la proteína, 6) la síntesis y utilización de la dolicol-fosfomanosa (dol-P-manosa) que afecta a varias rutas de glicosilación, 7) los transportadores

**TABLA 1. ENFERMEDADES QUE AFECTAN A LA GLICOSILACIÓN DE PROTEÍNAS**

Nombre de la enfermedad/#MIM Localización cromosómica	Proteína (o función)	N.º de pacientes descritos/síntomas clínicos	Prueba de laboratorio inicial
<b>Defectos en la biosíntesis de los nucleótidos-azúcares</b>			
(ref. 56) PMM2-CDG/ #212065 16p132	Fosfomanomutasa	>800/(ref. 57) Hipoplasia/atrofia y síndrome cerebeloso, hipotonía, retraso psicomotor variable, estrabismo, <i>nistagmus</i> , retinopatía, coagulopatía, episodios <i>stroke-like</i> , neuropatía periférica	Perfil de Tf tipo 1 en suero
(ref. 58) MPI-CDG/#602579 15q24.1	Fosfomanoisomerasa	>25/Hipoglucemia, hiperinsulinismo, vómitos y enteropatía pierde-proteínas, fibrosis hepática y coagulopatía	Perfil de Tf tipo 1 en suero
(ref. 59) PGM1-CDG/ #614921 1p31.3	Fosfoglucomutasa 1	>12/(ref. 60) Miopatía, retraso de crecimiento, secuencia Pierre Robin, cardiomiopatía dilatada, hepatopatía	Perfil de Tf tipo 2 en suero
(ref. 61) PGM3-CDG/ #615816 6q141-q14.2	Fosfoglucomutasa 3	>20/Inmunodeficiencia, fallo de medro y retraso de crecimiento, retraso mental, displasia esquelética	No reportado perfil de Tf en suero Hiper-IgE
(ref. 62) GNE-CDG/# 600737; #605820; #269921 9p13.3	UDP-N-acetilglucosamina epimerasa/ N-acetilmanosamina cinasa	>200/Miopatía hereditaria por cuerpos de inclusión. Síndrome de Nonaka	No reportado perfil de Tf en suero Sialuria
(ref. 63) GFPT1-CDG/ #610542 2p13.3	Glutamina: fructosa-6-fosfato amidotransferasa	>40/Síndrome miasténico congénito	Perfil de Tf tipo 1 en suero
(ref. 64) GMPPA-CDG/ #615510 2q35	GDP-manosa pirofosforilasa, subunidad A	13/Retraso mental, insuficiencia adrenal, síntomas autonómicos, alacrimia y acalasia	Perfil de Tf no reportado en suero
(ref. 65) GMPPB-CDG/ #615350 3p21.31	GDP-manosa pirofosforilasa subunidad B	>8/Debilidad o distrofia muscular, retraso mental variable, microcefalia, epilepsia, cataratas, hipoplasia pontocerebelosa	Perfil de Tf no reportado en suero
<b>Defectos en la biosíntesis del transportador dolicol-P</b>			
(ref. 66) DHDDS-CDG/ #613861 1p36.11	Dehidrodolicol di-P sintasa	>20/Retinitis pigmentosa autosómica recesiva en judíos askenazíes	Perfil de Tf normal en suero Aumento de dolicol-18 (D18) en plasma y orina
(ref. 67) SRD5A3-CDG/ #612379 4q12	Esteroido 5-alfa-reductasa tipo 3	1 >10/Retraso psicomotor, hipoplasia del vermis cerebeloso, malformaciones oculares con hipoplasia del nervio óptico, cataratas, coloboma, ictiosis, coagulopatía y hepatopatía	Perfil de Tf tipo 1 en suero Aumento de poliprenoles en suero
(ref. 68) DOLK-CDG/ #610768 9q34.11	Dolicol cinasa	15/Hipotonía muscular, cardiomiopatía dilatada, infecciones, hiperqueratosis, microcefalia progresiva, síndrome de West	Perfil de Tf tipo 1 en suero
(ref. 69) NUS1-CDG/ *(¿#?)610463 6q22.1	Nogo-B-receptor	1/Escoliosis, epilepsia severa, hipotonía muscular, microcefalia, alteraciones visuales, retraso mental	Perfil de Tf no reportado en suero Aumento de dolicol-18 (D18) en plasma
<b>Defectos en la biosíntesis del oligosacárido estándar: Glc3Man9NAcGlc2</b>			
(ref. 70) DPAGT1-CDG/ #608093 11q23.3	GlcNAc transferasa 1 (GPT)	>15/(ref. 71) Retraso psicomotor severo, hipotonía, epilepsia refractaria, microcefalia, hipocinesia fetal y artrogriposis, dismorfias. Síndrome miasteniforme	Perfil de Tf tipo 1 en suero
(ref. 72) RFT1-CDG/ #612015 3p21.1	Flipasa	6/Retraso mental, hipotonía, microcefalia, epilepsia refractaria, sordera neurosensorial, problemas visuales, dismorfias, trombosis venosa	Perfil de Tf tipo 1 en suero

(Continúa)

**TABLA 1. ENFERMEDADES QUE AFECTAN A LA GLICOSILACIÓN DE PROTEÍNAS (continuación)**

Nombre de la enfermedad/#MIM Localización cromosómica	Proteína (o función)	N.º de pacientes descritos/síntomas clínicos	Prueba de laboratorio inicial
<b>Defectos en la biosíntesis del oligosacárido estándar: Glc3Man9NAcGlc2</b>			
(ref. 73) ALG1-CDG/ #608540 16p13.3	Manosiltransferasa 1	14/Retraso mental, hipotonía, epilepsia precoz, enteropatía, ascitis, hidropesía fetal no inmune, severa afectación multiorgánica (renal, coagulación, cardiomiopatía, etc.), inmunodeficiencia	Perfil de Tf tipo 1 en suero
(ref. 74) ALG2-CDG/ #607906 9q22.33	Manosiltransferasa 2	1/Retraso psicomotor, síndrome miasteniforme congénito, epilepsia (espasmos infantiles), coagulopatía, coloboma del iris y cataratas	Perfil de Tf tipo 1 en suero
(ref. 38) ALG3-CDG/ #601110 3q27.1	Manosiltransferasa 6	11/Retraso psicomotor severo, epilepsia, alteración de la visión, microcefalia, osteopenia	Perfil de Tf tipo 1 en suero
(ref. 75) ALG6-CDG/ #603147 1p31.3	Glucosiltransferasa 1	>40/Retraso psicomotor, ataxia, estrabismo, epilepsia, hipotonía muscular, cardiomiopatía, alteraciones endocrinológicas	Perfil de Tf tipo 1 en suero
(ref. 76) ALG8-CDG/ #608104 11q14.1	Glucosiltransferasa 2	9/Retraso mental variable, hipotonía, hipoplasia cerebelosa, epilepsia, ataxia, rasgos dismórficos, alteración de la coagulación, derrame pericárdico, piel arrugada, hepatopatía, enteropatía	Perfil de Tf tipo 1 en suero
(ref. 77) ALG9-CDG/ #608776 11q23.1	Manosiltransferasa 7	3/Retraso psicomotor, hipotonía, microcefalia, estrabismo, epilepsia, hepatomegalia, derrame pericárdico, quistes renales, fallo de medro	Perfil de Tf tipo 1 en suero
(ref. 78) ALG11-CDG/ #613661 13q14.3	Manosiltransferasa 3	5/Retraso psicomotor severo, epilepsia refractaria, hipotonía, microcefalia y facies dismórfica, estrabismo	Perfil de Tf tipo 1 en suero
(ref. 79) ALG12-CDG/ #607143 22q13.33	Manosiltransferasa 8	11/Retraso psicomotor, microcefalia, hipotonía, displasia esquelética, dismorfias, déficit inmunológico, cardiomiopatía, ceguera y sordera neurosensorial	Perfil de Tf tipo 1 en suero
(ref. 80) ALG13-CDG/ #300884 Xq23	N-acetilglucosaminiltransferasa	4/Retraso mental ligado al cromosoma X, epilepsia refractaria, infecciones, coagulopatía, microcefalia, alteraciones visuales, alteración piramidal y extrapiramidal	Perfil de Tf tipo 1 en suero
(ref. 41) ALG14-CDG/ #616227 1p21.3	N-acetilglucosaminiltransferasa	2/Síndrome miasténico congénito	Perfil de Tf no reportado en suero
<b>Defectos en la biosíntesis del complejo oligosacariltransferasa (OST)</b>			
(ref. 81) TUSC3-CDG/ #611093 8p22	Subunidad de la oligosacariltransferasa	12/Retraso mental no sindrómico	Perfil de Tf no reportado
(ref. 82) DDOST-CDG/ #614507 1p36.12	Dolicol-difosfo-oligosacaril-proteína glicosiltransferasa	1/Retraso psicomotor, hipotonía, estrabismo, diarrea, hepatopatía y coagulopatía, fallo de medro e infecciones	Perfil de Tf tipo 1 en suero
(ref. 83) SSR4-CDG/ #300934 Xq28	Subunidad del complejo TRAP	1/Retraso mental ligado al cromosoma X, microcefalia, reflujo gastroesofágico y convulsiones	Perfil de Tf tipo 1 leve en suero
(ref. 84) STT3A-CDG/ #615596 11q24.2	Subunidad de la oligosacariltransferasa (OST)	2/Retraso en el desarrollo, microcefalia, hipotonía, atrofia cerebelosa, convulsiones refractarias y problemas visuales	Perfil de Tf tipo 1 en suero
(ref. 84) STT3B-CDG/ #615597 3p23	Subunidad de la oligosacariltransferasa (OST)	1/Retraso en el desarrollo, microcefalia, hipotonía, atrofia cerebelosa, convulsiones refractarias y problemas visuales	Perfil de Tf tipo 1 leve en suero
(ref. 85) RPN2-CDG/ *180490 20q11.23	Riboforina II subunidad de la OST	1/Retraso mental, hipotonía, estrabismo y ataxia	Aumento de asialo-Tf en suero

(Continúa)

**TABLA 1. ENFERMEDADES QUE AFECTAN A LA GLICOSILACIÓN DE PROTEÍNAS (continuación)**

Nombre de la enfermedad/#MIM Localización cromosómica	Proteína (o función)	N.º de pacientes descritos/síntomas clínicos	Prueba de laboratorio inicial
<b>Defectos en el procesamiento del glicano unido a proteína</b>			
(ref. 86) MOGS-CDG/ #606056 2p13.1	Glucosidasa 1	3/Hipotonía generalizada, hipoventilación, convulsiones, hepatomegalia, inmunodeficiencia, dismorfias, genitales hipoplásicos, deterioro progresivo	Perfil de Tf no reportado en suero Presencia de tetrasacárido en orina
(ref. 87) MAN1B1-CDG/ #614202 9q34.3	Manosidasa 1	>15/Retraso mental no sindrómico, predominio del lenguaje, macrocefalia, obesidad	Perfil de Tf tipo 2 en suero
(ref. 88) MGAT2-CDG/ #212066 14q21.3	N-acetilglucosaminiltransferasa 2	9/Retraso mental y de crecimiento, convulsiones, dismorfias faciales, alteración plaquetaria	Perfil de Tf tipo 2 en suero
(ref. 89) B4GALT1-CDG/ #607091 9p21.1	Galactosiltransferasa 1	2/Retraso mental leve, hidrocefalia, Dandy-Walker, miopatía (↑ CKs), síndrome colestático, coagulopatía, hepatopatía	Perfil de Tf tipo 2 en suero
(ref. 90) ST3GAL3-CDG/ #611090; #615006 1p34.1	Sialiltransferasa 6	>12/Retraso mental, epilepsia severa (espasmos infantiles). Síndrome de West	Perfil de Tf no reportado
<b>Defectos que afectan a la síntesis y utilización del dol-P-Man que afectan a varias rutas de glicosilación</b>			
(ref. 91) DPM1-CDG/ #608799 20q13.13	Dol-P-manosa sintasa. Subunidad 1	6/(ref. 92) Retraso mental, ataxia, epilepsia, microcefalia, neuropatía periférica, dismorfias y distrofia muscular	Perfil de Tf tipo 1 en suero
(ref. 93) DPM2-CDG/ #615042 9q34.11	Dol-P-manosa sintasa. Subunidad 2	3/Fallo de medro, retraso psicomotor, microcefalia, epilepsia refractaria, distrofia muscular (↑ CKs) e hipotonía, hepatopatía, osteopenia	Perfil de Tf tipo 1 en suero
(ref. 94) DPM3-CDG/ #612937 1q22	Dol-P-manosa sintasa. Subunidad 3	1/Miopatía esquelética, cardiomiopatía dilatada, episodios <i>stroke-like</i>	Perfil de Tf tipo 1 en suero
(ref. 95) MPDU1-CDG/ #609180 17p13.1	Utilización de dol-P-Man	5/Retraso psicomotor severo, epilepsia a veces refractaria, ataxia, eritrodermia, ictiosis, enanismo, colesterol bajo, amaurosis, atrofia cerebral	Perfil de Tf tipo 1 en suero
<b>Defectos de transportadores de nucleótido-azúcares</b>			
(ref. 96) SLC35C1-CDG/ #266265 11p11.2	Transportador de GDP-fucosa	9/Retraso mental severo, fallo de medro, microcefalia, dismorfias, infecciones, leucocitosis	Perfil de Tf y ApoC3 en suero normales Grupo sanguíneo Bombay
(ref. 97) SLC35A1-CDG/ #603585 6q15	Transportador de CMP-siálico	2/Retraso mental, convulsiones, ataxia, macrotrombocitopenia, alteraciones cardíacas y renales, neutropenia, inmunodeficiencia	Perfil de Tf normal
(ref. 98) SLC35D1-CDG/ #269250 1p31.3	Transportador de UDP-glucurónico/ N-acetilgalactosamina	18/Displasia Schneckbecken (displasia espondilodisplásica severa y letal)	Perfil de Tf no reportado
(ref. 99) SLC35A2-CDG/ #300896 Xp11.23	Transportador de UDP-galactosa	6/Encefalopatía epiléptica ligada al X. Síndrome de Otahara	Perfil de Tf tipo 2 en suero que se normaliza con la edad
<b>Defectos de proteínas implicadas en el mantenimiento estructural del Golgi y transporte vesicular de proteínas e iones</b>			
(ref. 100) COG1-CDG/ #611209 17q25.1	Subunidad 1 del complejo COG	3/Displasia costovertebral, dismorfias. Hipotonía, fallo de medro, retraso psicomotor moderado, microcefalia progresiva, atrofias cerebral y cerebelosa leves, cardiopatía y hepatomegalia	Perfil de Tf tipo 2 y alterado de ApoC3 en suero
(ref. 101) COG2-CDG/ #606974 1q42.2	Subunidad 2 del complejo COG	1/Microcefalia adquirida, retraso mental, epilepsia, hipertransaminasemia, niveles bajos de cobre y ceruloplasmina en sangre	Perfil de Tf tipo 2 en suero

(Continúa)

**TABLA 1. ENFERMEDADES QUE AFECTAN A LA GLICOSILACIÓN DE PROTEÍNAS (continuación)**

Nombre de la enfermedad/#MIM Localización cromosómica	Proteína (o función)	N.º de pacientes descritos/síntomas clínicos	Prueba de laboratorio inicial
<i>Defectos de proteínas implicadas en el mantenimiento estructural del Golgi y transporte vesicular de proteínas e iones</i>			
(ref. 102) COG4-CDG/ #613489 16q22.1	Subunidad 4 del complejo COG	2/Retraso mental, microcefalia, epilepsia, ataxia, infecciones	Perfil de Tf tipo 2 y alterado de ApoC3 en suero
(ref. 103) COG5-CDG/ #613612 7q22.3	Subunidad 5 del complejo COG	7/Retraso psicomotor y del crecimiento, dismorfias, microcefalia progresiva, epilepsia, sordera neurosensorial, ceguera cortical, cuadriplejía espástica, vejiga neurógena, ictiosis	Perfil de Tf tipo 2 y alterado de ApoC3 en suero
(ref. 104) COG6-CDG/ #614576 13q14.11	Subunidad 6 del complejo COG	2/Retraso psicomotor, epilepsia refractaria, dismorfias, microcefalia, cirrosis, infecciones de repetición por inmunodeficiencia y enfermedad inflamatoria intestinal. Hipohidrosis e hipertermia	Perfil de Tf tipo 2 y alterado de ApoC3 en suero
(ref. 105) COG7-CDG/ #608779 16p12.2	Subunidad 7 del complejo COG	2/Retraso mental, epilepsia, neuropatía periférica, dismorfias, hipotonía, piel arrugada, ictericia, hepatoesplenomegalia, cardiopatía, hipertermia	Perfil de Tf tipo 2 y alterado de ApoC3 en suero
(ref. 106) COG8-CDG/ #611182 16q22.1	Subunidad 8 del complejo COG	2/Retraso psicomotor severo, ataxia, epilepsia, hipotonía, microcefalia, contracturas, coagulopatía	Perfil de Tf tipo 2 y alterado de ApoC3 en suero
(ref. 107) ATP6V0A2-CDG/ #219200 13q24.31	Subunidad A2 de la ATPasa del transporte vesicular de H <sup>+</sup> en lisosomas	>20/Cutis laxa tipo II	Perfil de Tf tipo 2 y alterado de ApoC3 en suero
(ref. 108) SEC23B-CDG/ #224100 20p11.23	Subunidad de la proteína COPII, transporte de proteínas de ER a Golgi	>100/Anemia congénita diseritropoyética tipo II o HEMPAS	Perfil de Tf y ApoC3 no reportado
(ref. 109) TMEM165-CDG/ #614727 4q12	Transporte de H <sup>+</sup> /calcio en Golgi	5/Retraso psicomotor, sustancia blanca cerebral anormal e hipófisis hipoplásica, dismorfias, obesidad, deficiencia parcial de GH, displasias óseas, coagulopatía	Perfil de Tf tipo 2 y alterado de ApoC3 en suero
(ref. 110) NGLY1-CDG/ #615273 2p24.2	N-glicanasa Defecto congénito de deglicosilación	10/Retraso mental, hipotonía, epilepsia, blefaritis crónica, úlceras corneales, neuropatía periférica con atrofia muscular y movimientos anormales	Perfil de Tf normal Aumento de GAG en orina

de azúcares al Golgi y 8) las diferentes proteínas implicadas en el mantenimiento estructural del aparato de Golgi y el transporte vesicular de proteínas e iones. Se utilizará la nomenclatura consensuada en 2008<sup>6</sup>, en la que cada enfermedad se denomina con el nombre del gen afecto seguido de «CDG»; por ejemplo, el CDG1a (nombre tradicional) con la nueva nomenclatura es PMM2-CDG.

## Diagnóstico clínico

**PMM2-CDG (CDG1a).** Entre los defectos de la N-glicosilación de proteínas, es el que tiene más pacientes descritos en la literatura; y seguramente, incluso siendo así, es una enfermedad infradiagnosticada<sup>7,8</sup>. Supone cerca del 80% de los pacientes con trastornos de la N-glicosilación.

El sistema nervioso central (principalmente el cerebelo) y el sistema nervioso periférico están alterados de forma predominante; pero además hay una implicación multisistémica, con afectación de la función hepatointestinal, coagulación con posibilidad de episodios *stroke-like*, y alteración endocrinológica y oftalmológica. Existe una gran variabili-

dad clínica, habiéndose descrito pacientes con clínica muy severa y fallecimiento en los primeros meses de vida y otros con fenotipos clínicos muy leves.

En el **fenotipo clásico** se encuentran, ya en los primeros meses de vida, signos como fallo de medro, hipotonía, retraso en la adquisición de los hitos y trastornos en la motilidad ocular, junto con otros rasgos característicos como las mamilas invertidas, la presencia de lipodistrofia y una facies peculiar con ojos rasgados y pómulos marcados que se acentúa con la edad. Más adelante se puede hacer más evidente el riesgo de infecciones (siendo ésta una de las primeras causas de mortalidad en los primeros años), la hepatopatía con fenómenos trombóticos o de hemorragia, la enteropatía y el trastorno en el ritmo intestinal, y otros rasgos de la afectación cerebelosa (ataxia, dismetría, *nistagmus* ocular...), la afectación cognitiva y la afectación del sistema nervioso periférico. La epilepsia, en caso de presentarse, no suele ser refractaria. La afectación ocular, además del estrabismo y el *nistagmus*, que son muy frecuentes, puede incluir una retinopatía pigmentaria que no suele ser frecuente en la primera década, sino más adelante, aunque hay pacientes descritos desde los 2 años. La afectación en-

doocrinológica puede ser más evidente desde el punto de vista del laboratorio, siendo frecuente una TSH elevada sin significación clínica. Durante la pubertad, predominantemente en mujeres, puede presentarse un hipogonadismo hipogonadotropo<sup>9</sup>.

A continuación se señalan algunas de las características o signos guía que pueden ayudar a orientar al clínico en el proceso diagnóstico de **cualquier tipo de CDG** (tabla 1), que pueden presentarse, en general, con manifestaciones clínicas en todos los órganos y sistemas, siendo la afectación neurológica la que está presente en la mayoría de ellos<sup>10</sup>:

- 1. Según el tipo de herencia.** Ante la sospecha de una enfermedad ligada al cromosoma X, existen varios defectos descritos: ALG13-CDG, MAGT1-CDG, SSR4-CDG y SLC35A2-CDG. El resto de defectos genéticos se manifiestan con una herencia autosómica recesiva.
- 2. Déficit cognitivo<sup>11</sup>.** El déficit cognitivo es una manifestación frecuente en la mayoría de los cuadros clínicos, siendo especialmente relevante por su gravedad en ALG3-CDG, ALG2-CDG, RFT1-CDG, ALG11-CDG, ST3GAL3-CDG, ALG13-CDG, DPM2-CDG, MPDU1-CDG, GCS1-CDG, SLC35C1-CDG y COG8-CDG. En otros defectos enzimáticos se describe una ausencia de compromiso cognitivo, como es el caso de ALG14-CDG, MPI-CDG, GNE-CDG, GFPT1-CDG, PGM1-CDG, DPM3-CDG, SEC23B-CDG (predominantemente hematológica), ATP6V0A2-CDG (predominantemente dermatológica), SLC35D1-CDG (que es únicamente ósea) y DHDDS-CDG (afectación retiniana exclusiva). En el resto, incluido PMM2-CDG, se describen alteraciones cognitivas moderadas, incluso leves en los fenotipos menos graves.
- 3. Epilepsia.** La epilepsia se ha descrito en muchas formas de CDG, llegando en ocasiones a ser muy refractaria y suponer la sintomatología predominante. Éste es el caso de las enfermedades GMPPB-CDG, ALG3-CDG, ALG2-CDG, RFT1-CDG, ALG11-CDG, ALG13-CDG, DPM2-CDG, MPDU1-CDG, COG2-CDG, COG6-CDG, DPAGT1-CDG, NGLY1-CDG, DOLK-CDG y ST3GAL3-CDG, en estos dos últimos casos dando lugar a un síndrome de espasmos infantiles (West). En otros defectos la epilepsia puede presentarse –no es un hallazgo constante– de una forma más leve y tratable, como en PMM2-CDG, ALG6-CDG, ALG12-CDG, ALG1-CDG, ALG9-CDG, MGAT2-CDG y GCS1-CDG.
- 4. Alteraciones en el perímetro craneal.** Bien sea microcefalia (GMPPB2-CDG, ALG3-CDG, ALG12-CDG, DPAGT1-CDG, ALG9-CDG, RFT1-CDG, ALG11-CDG, ALG13-CDG, DPM1-CDG, DPM2-CDG, DOLK-CDG, SLC35C1-CDG, COG1-CDG, COG2-CDG, COG4-CDG, COG5-CDG y COG8-CDG) o macrocefalia (como en Man1B1-CDG). También se han descrito malformaciones en la fosa posterior con hidrocefalia y malformación tipo Dandy-Walker en el defecto B4GALT1-CDG. En el GMPPB-CDG se puede encontrar una hipoplasia pontocerebelosa.
- 5. Alteración en el tono muscular.** Habitualmente el rasgo más asociado es un bajo tono muscular (ALG6-CDG, ALG8-CDG, DPAGT1-CDG, ALG1-CDG, ALG9-CDG, RFT1-CDG, ALG11-CDG, PMM2-CDG, DDOST-CDG, DPM2-CDG, DOLK-CDG, COG1-CDG y GCS1-CDG), aunque se ha descrito espasticidad (ALG13-CDG y COG5-CDG) e incluso signos extrapiramidales (ALG13-CDG). En el GMPPB-CDG se ha descrito desde una debilidad muy inicial a un cuadro tardío de distrofia muscular de cinturas. En el NGLY1-CDG se describe atrofia muscular y presencia de movimientos involuntarios.
- 6. Ataxia.** Es un hallazgo nuclear en PMM2-CDG<sup>12</sup> y también lo es en ALG8-CDG, DPM1-CDG y DPAGT1-CDG.
- 7. Neuropatía periférica.** Descrita hasta la fecha en DPM1-CDG y en PMM2-CDG<sup>13</sup>.
- 8. Inmunodeficiencias.** Las infecciones de repetición son frecuentes en pacientes con CDG; hasta un 50% de las muertes precoces han sido asociadas con procesos infecciosos. Se han descrito infecciones recurrentes en pacientes con PMM2-CDG, ALG12-CDG, ALG1-CDG, ALG13-CDG, DDOST-CDG, GCS1-CDG, SLC35A1-CDG y PGM3-CDG (asociando además neutropenia estas dos últimas), COG4-CDG, COG8-CDG y COG6-CDG. En algunos de estos defectos (PMM2-CDG, ALG12-CDG, ALG1-CDG, GCS1-CDG y COG6-CDG) se ha descrito hipogammaglobulinemia, acortamiento en la vida media de las IgG y respuesta deficiente de anticuerpos ante antígenos vacunales. En PGM3-CDG hay hipergammaglobulinemia IgE.
- 9. Alteración de la coagulación<sup>14</sup>.** Los factores de la coagulación son proteínas altamente glicosiladas y, por lo tanto, susceptibles de ver alterada su función. Se ha descrito sangrado y alteraciones de la coagulación en PMM2-CDG, MPI-CDG, ALG8-CDG, ALG2-CDG, ALG13-CDG, DDOST-CDG, SRD5A3-CDG, TMEM165-CDG y COG8-CDG. En MGAT2-CDG y en SLC35A1-CDG hay alteración plaquetaria fundamentalmente, en el último caso con macrotrombocitopenia.
- 10. Presencia de cardiopatía<sup>15,16</sup>.** Se trata de un hallazgo frecuente en los diferentes defectos y habitualmente se trata de una miocardiopatía dilatada (ALG6-CDG, ALG12-CDG, ALG8-CDG, ALG1-CDG, ALG9-CDG, DOLK-CDG, DPM3-CDG, PMM2-CDG, PGM1-CDG y SLC35A1-CDG) o bien del hallazgo casual de derrame pericárdico a veces sin repercusión clínica (lo que es frecuente en PMM2-CDG).
- 11. Afectación del músculo esquelético<sup>17</sup>.** Se ha descrito una miopatía con cuerpos de inclusión como única clínica asociada en el caso de GNE-CDG; otros defectos que asocian miopatía son DPM1-CDG, DPM2-CDG y DPM3-CDG (donde la miopatía es el síntoma nuclear),

PGM1-CDG y B4GALT1-CDG. Se han descrito dos defectos con presentación como síndrome miasténico congénito (GFPT1-CDG y ALG14-CDG) y otro con clínica miasteniforme (DPAGT1-CDG).

12. **Alteraciones endocrinológicas<sup>18</sup> y del metabolismo lipídico y del cobre.** En caso de PMM2-CDG es frecuente encontrar anomalías en los valores de TSH, sin mucho correlato clínico, y un hipogonadismo hipergonadotropo (más frecuente en niñas). Las alteraciones endocrinológicas se han descrito también en ALG6-CDG y ALG12-CDG. En ALG8-CDG se describe una pseudoginecomastia y en MAN1B1-CDG y TMEM165-CDG, la presencia de obesidad. El defecto TMEM165-CDG, además, asocia hipófisis hipoplásica y un defecto de GH. El defecto GMPPA-CDG asocia una insuficiencia adrenal. En MPDU1-CDG y NGLY1-CDG hay alteraciones en el metabolismo del colesterol, con colesterol bajo. En los pacientes con PMM2-CDG se observa con frecuencia una distribución anómala de la grasa subcutánea (lipodistrofia). En COG2-CDG se describen niveles bajos de cobre y ceruloplasmina en sangre.
13. **Manifestaciones cutáneas<sup>19</sup>.** Se describen como: piel arrugada en COG7-CDG; eritrodermia en MPDU1-CDG; ictiosis en MPDU1-CDG, SRD5A3-CDG, DOLK-CDG, ALG12-CDG y MPDU1-CDG; cutis laxa en ATP6V0A2-CDG, COG7-CDG y MAN1B1-CDG, e hiperqueratosis en DOLK-CDG. En algunos pacientes con PMM2-CDG se describe una típica piel de naranja y linfedema, además de la lipodistrofia. En GMPPA-CDG se encuentra una ausencia de lágrima con otros síntomas disautonómicos. En la deficiencia COG6-CDG puede presentarse hipohidrosis e hipertermia.
14. **Alteraciones hematológicas.** Se puede encontrar leucocitosis en SLC35C1-CDG, neutropenia y megacariocitos en SLC35A1-CDG y anemia congénita diseritropoyética tipo II o HEMPAS en el defecto SEC23B-CDG. La neutropenia asociada a PGM3-CDG puede acabar en fallo medular.
15. **Alteraciones óseas<sup>20</sup>.** Displasia Schneckbecken (displasia espondilodisplásica severa y letal) en SLC35D1-CDG, displasia costovertebral en COG1-CDG y displasia esquelética en ALG12-CDG y TMEM165-CDG. En PGM3-CDG hay displasia ósea con braquidactilia y dismorfias faciales muy evidente. Se asocia una osteopenia severa en NGLY1-CDG.
16. **Alteraciones oculares.** En ALG2-CDG y en SRD5A3-CDG se describen malformaciones oculares con hipoplasia del nervio óptico, coloboma de iris y cataratas, y en DHDDS-CDG retinopatía pigmentaria aislada (o en asociación con otros síntomas en PMM2-CDG)<sup>21</sup>. La afectación visual a lo largo de la vida es frecuente en general, así como el estrabismo. En GMPPB-CDG se han descrito cataratas, así como *nistagmus* y estrabismo, que son hallazgos más inespecíficos dentro de los CDG. La blefaritis resistente a tratamiento se ha descrito en el defecto NGLY1-CDG.

## Diagnóstico de laboratorio

### Técnicas bioquímicas de cribado

La presentación clínica de estos defectos es muy variable y, por tanto, cualquier paciente con enfermedad multisistémica inexplicable debe seleccionarse para diagnóstico diferencial de CDG.

**Análisis de transferrina (Tf).** La Tf es una proteína transportadora de hierro en sangre que está presente en gran concentración. La isoforma mayoritaria en el suero es la tetrasialo-Tf, con cuatro residuos de ácido siálico. Las isoformas menos sialiladas de la Tf, con ninguno (asialo-Tf), uno (monosialo-Tf) o dos (disialo-Tf) residuos de ácido siálico, son minoritarias, y la suma de ellas se denomina transferrina deficiente en carbohidratos (CDT). Cuando hay un defecto, genético o adquirido, en la N-glicosilación de proteínas, se produce una incorporación deficiente del ácido siálico a las cadenas de glicanos de la transferrina, lo que se traduce en un aumento de la concentración de la CDT.

**1. Medida del valor absoluto de CDT o del porcentaje de CDT** en suero mediante radioinmunoensayo con dilución isotópica o inmunoturbidimetría: se ha utilizado para la monitorización de la alcoholemia y puede utilizarse como método de cribado de un CDG en pacientes con sospecha de enfermedad metabólica<sup>22,23</sup>. Esta técnica, sin embargo, sólo informa sobre si hay elevación de isoformas hiposialiladas de la transferrina, sin identificar cuáles y en cuánto están alteradas.

**2. El análisis del perfil de las isoformas de la transferrina** por isoelectroenfoque (IEF) o cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) o electroforesis capilar de zona (CZF) es definitivamente informativo<sup>24</sup>. En la mayoría de los pacientes con N-glicosilación alterada, las isoformas de la Tf sérica muestran un incremento de las formas menos sialiladas (figura 2):

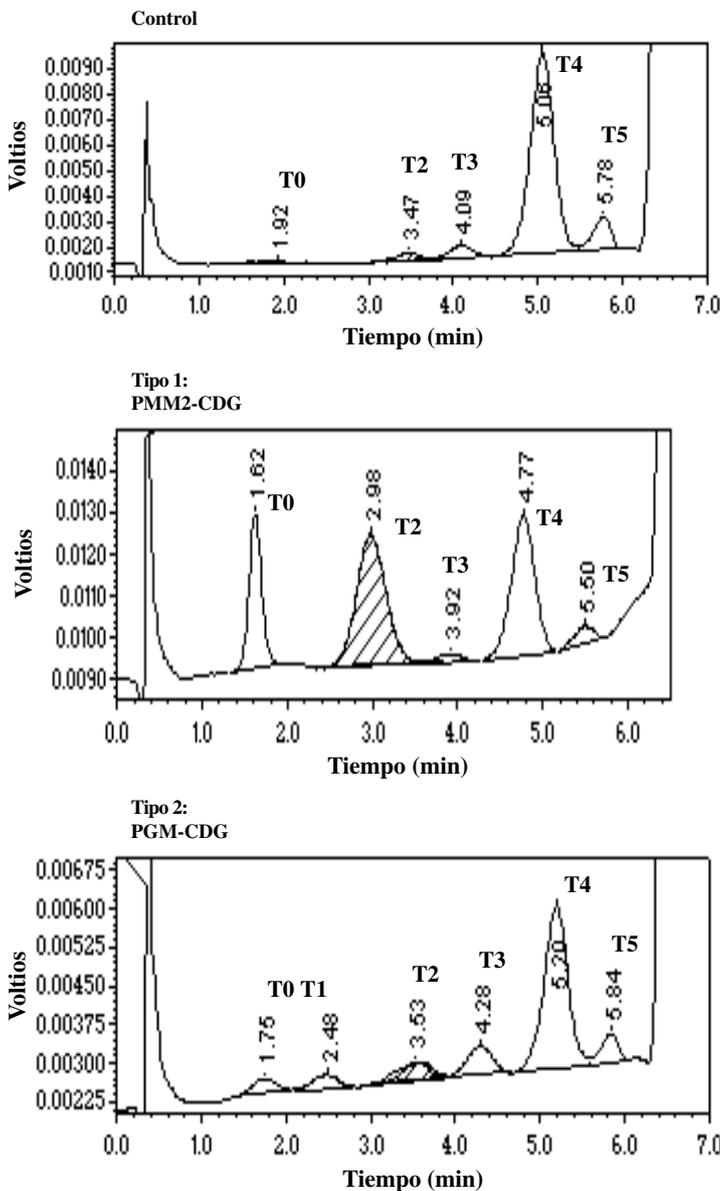
**a. Perfil tipo 1,** aumento de las isoformas disialo-Tf y asialo-Tf, junto con una disminución más o menos evidente de la tetrasialo-Tf, lo que indica una pérdida de glicanos completa, típica de los pacientes con defectos en el ensamblaje del glicano estándar (CDG-I).

**b. Perfil tipo 2,** cualquier alteración diferente de la tipo 1 se denomina tipo 2 (CDG-II).

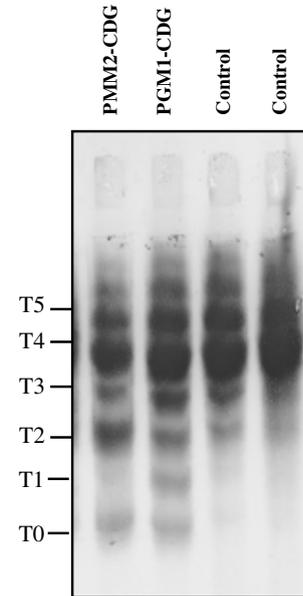
Existen otras causas de resultados alterados como variantes polimórficas de la Tf, otros defectos de glicosilación secundarios como galactosemia, intolerancia a la fructosa, sepsis, hepatopatía, inmadurez. Hay que tener en cuenta que no todos los tipos de CDG pueden detectarse de esta manera. Se han descrito perfiles normales de isoformas de Tf en numerosos tipos de CDG (tabla 1). También se ha descrito la existencia de un perfil de Tf normal en pacientes adultos o neonatos con PMM2-CDG<sup>25</sup>.

**Pruebas complementarias de laboratorio.** Son muy útiles e informan sobre la existencia de: problemas de coagulación (disminución de la actividad antitrombina III, del factor XI, de proteínas C y S), anemia o pancitopenia, transaminasas

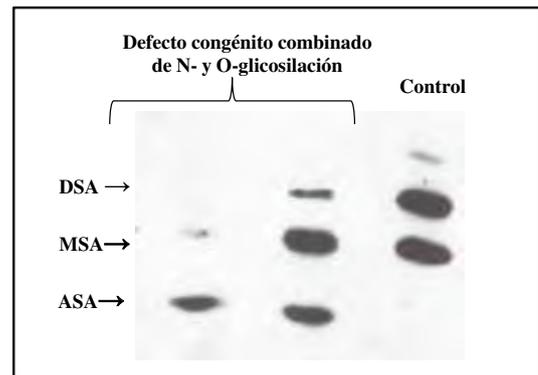
**A) Isoformas de la transferrina por HPLC-Variant**



**B) Isoformas de la transferrina por IEF**



**C) Isoformas de la ApoC3 por IEF**

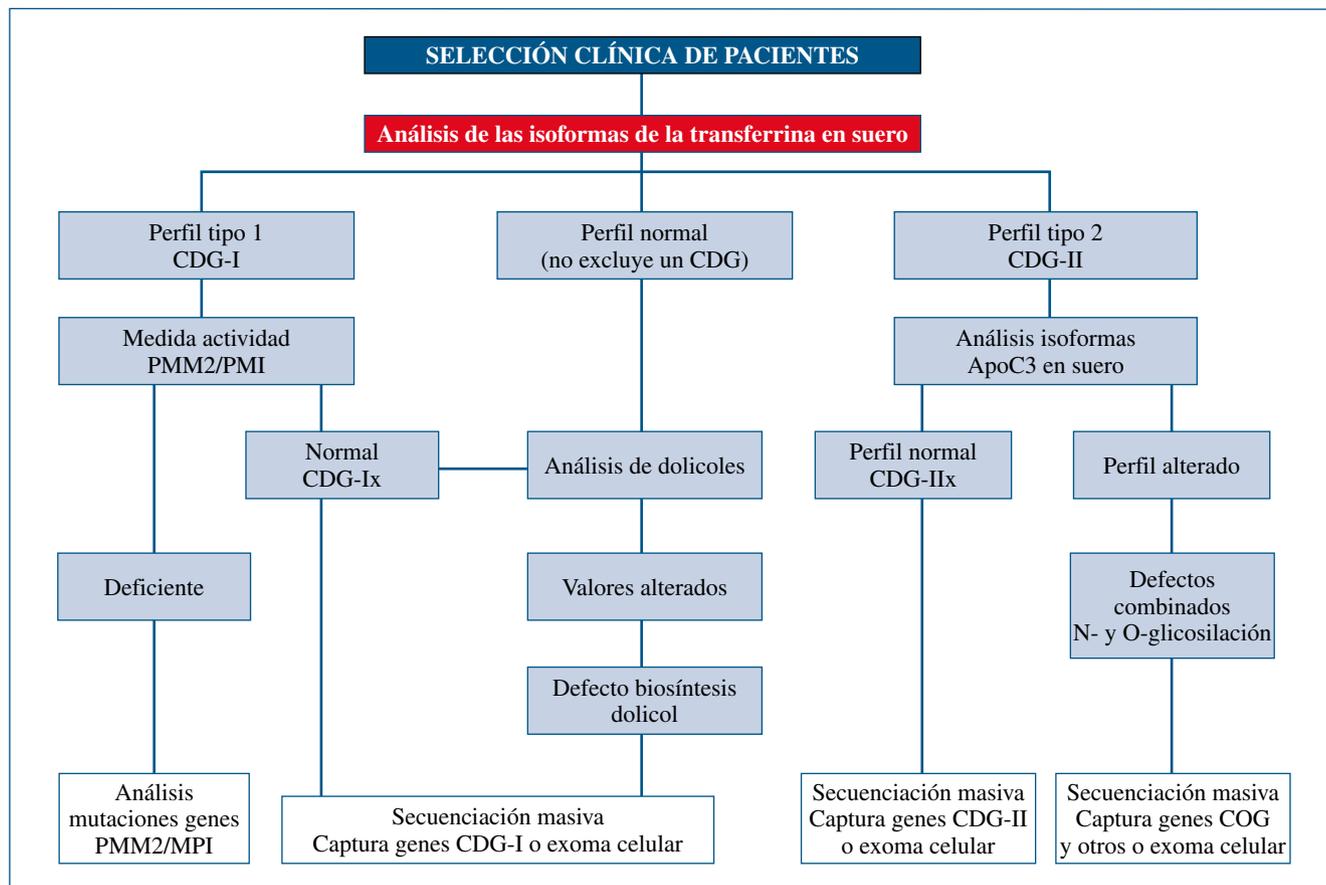


**Figura 2.** Análisis de las isoformas de la N-glicoproteína transferrina y de la O-glicoproteína lipoproteína ApoC3 en suero para la detección de defectos congénitos de glicosilación. **(A)** Perfil de las isoformas de la transferrina separadas y cuantificadas por HPLC-Variant. La isoforma mayoritaria en suero control es la tetrasialilada (T4); se observa un perfil alterado tipo 1, en un paciente con PMM2-CDG, con aumento de las isoformas hipoglicosiladas: asialilada (T0) y disialilada (T2) y tipo 2, en un paciente con PGM1-CDG, en donde se observan aumentos de las isoformas: asialilada (T0), monosialilada (T1), disialilada (T2) y trisialilada (T3). En ambos casos se observa la disminución de la isoforma mayoritaria T4. **(B)** Análisis por isoelectroenfoque de la transferrina: en este caso las isoformas se separan por su punto isoelectrico en gradiente de pH. Se observan las bandas patológicas en los pacientes con PMM2-CDG (T0 y T2) y PGM1-CDG (T0, T1, T2 y T3, respectivamente). **(C)** Análisis por isoelectroenfoque de la ApoC3: las isoformas también se separan en función de su punto isoelectrico en un gradiente de pH. Los dos primeros carriles corresponden a dos pacientes con un defecto combinado en la N- y la O-glicosilación de proteínas. En un caso se observa aumento de la isoforma asialilada (ASA) y desaparición de las bandas correspondientes a las formas disialilada (DSA) y monosialilada (MSA), y en el otro aumento de la isoforma MSA y fuerte disminución de la DSA de la ApoC3

altas, hipoglucemia, hipoproteinemia, hipo o hipercolesterolemia, alteraciones hormonales como hipotiroidismo, hiperinsulinismo, hiperprolactinemia, elevación de proteína c-nasa, etc.; hallazgos que orientan al diagnóstico de CDG.

**Otras técnicas bioquímicas y genéticas**

Una vez establecida la sospecha de CDG, es necesario localizar el defecto enzimático/genético. Según el **algoritmo diagnóstico** de la figura 3:



**Figura 3.** Algoritmo diagnóstico de los defectos congénitos de glicosilación

- 1. Determinación de la actividad PMM y PMI** en fibroblastos o leucocitos de pacientes que presenten un perfil 1 de Tf, seguido del análisis de mutaciones en caso de deficiencia. Si el paciente tiene síntomas compatibles con un MPI-CDG, el diagnóstico rápido enzimático o mediante el análisis de mutaciones es primordial para la implementación del tratamiento con manosa que evitaría el agravamiento del cuadro clínico.
- 2. Análisis de los oligosacáridos unidos a dol-P** en fibroblastos, tras la incubación con sustratos radiactivos (manosa o N-acetilglucosamina)<sup>26</sup>, para el diagnóstico del resto de tipos de **CDG-I**. La acumulación de oligosacáridos truncados señala el paso enzimático deficiente.
- 3. Análisis de dolicoles** en suero y orina por HPLC o espectrometría de masas<sup>27</sup>, en los casos en los que no haya acumulación de oligosacáridos truncados, y para algunas entidades en las que tampoco se demuestra una alteración en el perfil de Tf y en función de la sintomatología clínica.
- 4. Análisis de las isoformas de la O-glicoproteína ApoC3**, cuyo perfil alterado (figura 2) orienta hacia un defecto genético que afecta simultáneamente a la **N- y O-glicosilación (CDG-II)**.
- 5. Estudio del transporte anterógrado y retrógrado del Golgi** mediante el tratamiento con brefeldina de fibro-

blastos cultivados, que confirmaría un defecto genético de tráfico vesicular (COG y otros).

- 6. El análisis de las estructuras anómalas de los glicanos unidos a las proteínas séricas** mediante espectrometría de masas MALDI-TOFF sería también una herramienta útil para orientar el diagnóstico de los **CDG-II**. En algunos casos el perfil de glicanos anómalos es específico de un defecto concreto, aunque en otros sólo se observa el aumento inespecífico de estructuras hiposialiladas o hipogalactosiladas, que confirma una glicosilación alterada.

Sin embargo, la mayoría de las técnicas bioquímicas anteriormente indicadas son muy laboriosas y muy costosas económicamente y no están disponibles en los laboratorios de diagnóstico asistencial.

- 7. Identificación del gen implicado y análisis de mutaciones:** se utiliza la técnica de secuenciación masiva del denominado «exoma clínico» o de paneles de genes relacionados con la enfermedad, técnica coste-efectiva y eficaz para el diagnóstico de estos defectos<sup>28</sup>.

Una vez conocidas las mutaciones causantes de enfermedad y confirmada la segregación mendeliana en los padres, es

posible el correcto asesoramiento genético y ofrecer diagnóstico prenatal, preimplantacional y de portadores a la familia.

## Genética del PMM2-CDG

El defecto **PMM2-CDG** o **CDG1a** se hereda de forma autosómica recesiva y está causado por mutaciones en el gen *PMM2*, que mapea en el cromosoma 16p13. Es una enfermedad con una gran heterogeneidad genética, en la que se han descrito más de 100 mutaciones diferentes en pacientes de distintos orígenes geográficos<sup>29</sup> (HGMD profesional: <https://portal.biobase-international.com/hgmd/pro/gene.php?gene=PMM2>). La mayor parte (80%) son mutaciones de cambio de aminoácido, y la más frecuente en todas las poblaciones estudiadas es la p.Arg141His. La mayoría de los pacientes son heterocigotos compuestos de dos cambios diferentes, y no se han encontrado homocigotos de mutaciones severas, ya que probablemente son incompatibles con la vida<sup>30</sup>. El análisis de mutaciones de 58 familias no relacionadas de la Península Ibérica demostró la presencia de 30 mutaciones diferentes<sup>31-33</sup>; entre ellas, la más frecuente seguía siendo la p.Arg141His, pero en menor proporción (21%) que en otras poblaciones en las que esta mutación se corresponde con el 35-43% de los alelos mutantes; por otro lado, no se ha detectado la mutación p.Phe119Leu, la más frecuente en la población escandinava<sup>34</sup>. El análisis más reciente de las mutaciones en 60 familias de nuestra población PMM2-CDG muestra una gran heterogeneidad clínica y genética, por lo que es muy difícil establecer una relación fenotipo-genotipo, aunque es importante señalar que, en general, tienen un fenotipo más leve que el de otras series estudiadas. Las tres mutaciones más prevalentes en nuestra población son: p.Arg141His (22,5%), p.Thr237Met (8,3%) y p.Pro113Leu (6,6%).

## Tratamiento

- **MPI-CDG.** Es el único defecto para el que, hasta la fecha, se ha descrito un tratamiento efectivo y seguro, que consiste en sortear el defecto mediante la administración de **manosa exógena**<sup>35</sup>. De forma reciente se ha descrito la efectividad a largo plazo del trasplante hepático en este grupo de pacientes<sup>36</sup>.
- **PGM1-CDG.** Se está probando la suplementación de **D-galactosa** a pacientes, en un ensayo multicéntrico<sup>37</sup>.
- **SLC35C1-CDG.** También se ha probado la administración de **L-fucosa** en pacientes con este defecto, con un éxito parcial. Se hipotetiza que el aumento de fucosa intracelular conduce a un aumento de su transporte al Golgi, siendo éste dependiente de la mutación y de la actividad residual del transportador<sup>38</sup>.
- **DPAGT1-CDG, ALG2-CDG, ALG14-CDG y GFPT1-CDG.** Recientemente se ha descrito síndrome miasténico congénito en este grupo de pacientes. Este síndrome está

caracterizado por una deficiencia en la transmisión de la señal en la unión neuromuscular, provocando debilidad muscular localizada o generalizada. Una de las causas de este síndrome miasténico es la existencia de mutaciones en alguna de las subunidades del receptor de la acetilcolina (AChR)<sup>39</sup>. Defectos en estos genes podrían causar inestabilidad del receptor AChR debido a su incorrecta glicosilación<sup>40-42</sup>, por lo que estos pacientes podrían beneficiarse del tratamiento con **colinesterasa** o drogas que incrementan la liberación de acetilcolina de los terminales nerviosos.

- **PMM2-CDG.** No se ha descrito ninguna terapia efectiva en esta enfermedad. Se han publicado diferentes aproximaciones terapéuticas, algunas de ellas exitosas en modelos celulares pero lejos de poder ser aplicables en pacientes<sup>43</sup>. La primera fue la administración de manosa oral, sin que se apreciara ninguna mejoría en los pacientes<sup>44,45</sup>. Una de las hipótesis que se barajan para la explicación del fracaso de este tratamiento es que en pacientes PMM2-CDG la manosa-6-P generada a partir de la manosa exógena es desviada a través de la MPI, utilizando una hexocinasa, hacia la glicólisis en vez de hacia la glicosilación<sup>46</sup>. En algunas líneas celulares derivadas de pacientes se ha llevado a cabo con éxito la inhibición de la MPI a la vez que se añade manosa al medio de cultivo, desviando de esta manera su flujo hacia la glicosilación<sup>47</sup>. Otra aproximación sería el tratamiento de estos pacientes con suplementos de manosa-1-P, con el fin de sortear el bloqueo, pero ésta es impermeable a la membrana celular. Se han probado diferentes modificaciones químicas, de las cuales algunas han tenido éxito en cultivos celulares de pacientes<sup>48,49</sup>, pero estos derivados son demasiado inestables y tóxicos para su uso clínico, por lo que son necesarios más estudios o el uso de transportadores lipídicos para poder trasladar esta terapia a pacientes<sup>50</sup>.
- Una de las aproximaciones terapéuticas en desarrollo más prometedoras durante la última década en numerosas enfermedades genéticas es el **tratamiento con chaperonas farmacológicas** y otros reguladores de la proteostasis, con el fin de rescatar a las proteínas mal plegadas al estimular y preservar su correcto plegamiento<sup>51</sup>. En el caso del PMM2-CDG podría ser una aproximación interesante, ya que se han descrito varias mutaciones desestabilizantes que podrían ser rescatadas con este tipo de fármacos<sup>52,53</sup>.

## Tratamiento de soporte

Al tratarse de enfermedades multisistémicas, y no haber tratamientos recomendados con evidencia científica para la mayoría de ellas, se recurre a tratamientos de soporte para los diferentes órganos y sistemas.

**Manifestaciones neurológicas.** El tratamiento de soporte en el aspecto educativo y el uso de herramientas de comunicación aumentativa resultan esenciales para mejorar la vida diaria de los pacientes. La epilepsia relacionada con los CDG se trata de forma empírica, con fármacos utilizados habitualmente en la clínica, y no se han desarrollado pautas de consenso ya que, en el caso del PMM2-CDG, que es el

CDG más frecuente, se trata de una epilepsia de fácil manejo con fármacos antiepilépticos habituales. Para la hipotonía y las manifestaciones motoras asociadas, la fisioterapia realizada por personal experto puede mejorar mucho la autonomía, así como el uso de ortesis y dispositivos para el desplazamiento adaptados, que además pueden prevenir las deformidades musculoesqueléticas. Las alteraciones cardíacas son pocas veces clínicamente relevantes en el PMM2-CDG. En otros defectos, requieren tratamiento en forma de fármacos que mejoren el inotropismo cardíaco o disminuyan la poscarga. Sin embargo, en algún defecto, como el DOLK-CDG, son muy relevantes, llevando a la muerte súbita en determinados casos. En estos pacientes, el trasplante cardíaco ha resultado efectivo<sup>54</sup>.

**Manifestaciones oculares.** Éstas precisan un seguimiento cercano y tratamiento sintomático en caso de que afecten a la agudeza visual. Es el caso de las cataratas y el estrabismo. En este segundo caso, en ocasiones se comienza con la oclusión ocular y, más adelante, se puede utilizar la corrección quirúrgica y, en algún caso, el uso de toxina botulínica.

**Infecciones recurrentes e inmunodeficiencia.** Son signos que asocian algunos CDG. De forma aguda se puede recurrir al uso de antibióticos; no obstante, el seguimiento y monitorización –a través de la analítica– por un inmunólogo especializado permitirá iniciar tratamientos preventivos como estimuladores de colonias o gammaglobulinas, según el caso.

**Alteraciones óseas, dermatológicas y endocrinológicas.** Deben ser evaluadas y seguidas por un traumatólogo, dermatólogo y endocrinólogo, respectivamente, con experiencia en CDG.

**Alteraciones hematológicas.** Son frecuentes sobre todo en pacientes con PMM2-CDG. Estas alteraciones pueden dar lugar a estados de procoagulabilidad que determinen una alta morbimortalidad en situaciones de inmovilidad, por lo que se deben seguir recomendaciones de anticoagulación o antiagregación según las características clínicas y de laboratorio de cada paciente, así como sus antecedentes. En referencia a los episodios *stroke-like* descritos en los pacientes con déficit de PMM2, cada vez más se habla de una patogenia mixta vascular y de carácter epiléptico, por lo que algunos autores recomiendan tratar, además, con algún fármaco antiepiléptico durante el evento, lo que ha demostrado mejorar las alteraciones electroencefalográficas y la sintomatología<sup>55</sup>.

## Agradecimientos

Este protocolo está consensuado entre tres grupos de investigación financiados durante los últimos años por el Fondo de Investigaciones Sanitarias integrado en el Plan Nacional de I+D+I y cofinanciado por el ISCIII –Subdirección General de Evaluación y Fomento de la Investigación Sanitaria– y el Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER) (PI11/01096 a la Dra. Paz Briones y la Dra. María Luisa Girós, PI11/01254 a la Dra. Celia Pérez-Cerdá y PI14/00021 a

la Dra. Mercedes Serrano). Los autores agradecen a los pacientes con un CDG, a sus familias y a los médicos y personal sanitario que los cuidan su colaboración y apoyo en la investigación de este grupo de enfermedades; muy especialmente hacen también extensivo este agradecimiento y reconocimiento a la Dra. Paz Briones, por su labor pionera en la identificación e investigación de los defectos congénitos de glicosilación.

## Bibliografía

1. Jaeken J. Congenital disorders of glycosylation. *Ann N Y Acad Sci.* 2010; 1,214: 190-198.
2. Freeze HH, Eklund EA, Ng BG, Patterson MC. Neurology of inherited glycosylation disorders. *Lancet Neurol.* 2012; 11: 453-466.
3. Schachter H, Freeze HH. Glycosylation diseases: quo vadis? *Biochim Biophys Acta.* 2009; 1,792: 925-930.
4. Ferreina V, Briones P, Vilaseca MA. Congenital disorders of glycosylation (CDG): from glycoproteins to patient care. *Carbohydr Chem.* 2009; 38: 124-155.
5. Jaeken J. Congenital disorders of glycosylation (CDG): it's (nearly) all in it! *J Inherit Metab Dis.* 2011; 34: 853-858.
6. Jaeken J, Hennet T, Freeze HH, Matthijs G. On the nomenclature of congenital disorders of glycosylation (CDG). *J Inherit Metab Dis.* 2008; 31: 669-672.
7. Briones P, Vilaseca MA, García-Silva MT, Pineda M, Colomer J, Ferrer I, et al. Congenital disorders of glycosylation (CDG) may be underdiagnosed when mimicking mitochondrial disease. *Eur J Paediatr Neurol.* 2001; 5: 127-131.
8. Giurgea I, Michel A, Le Merrer M, Seta N, de Lonlay P. Underdiagnosis of mild congenital disorders of glycosylation type Ia. *Pediatr Neurol.* 2005; 32: 121-123.
9. Grunewald S. The clinical spectrum of phosphomannomutase 2 deficiency (CDG-Ia). *Biochim Biophys Acta.* 2009; 1,792: 827-834.
10. Wolthuis DF, Janssen MC, Cassiman D, Lefeber DJ, Morava-Kozicz E. Defining the phenotype and diagnostic considerations in adults with congenital disorders of N-linked glycosylation. *Expert Rev Mol Diagn.* 2014; 14: 217-224.
11. Wolfe LA, Krasnewich D. Congenital disorders of glycosylation and intellectual disability. *Developmental disabilities research reviews.* 2013; 17: 211-225.
12. Vermeer S, Kremer HP, Leijten QH, Scheffer H, Matthijs G, Wevers RA, et al. Cerebellar ataxia and congenital disorder of glycosylation Ia (CDG-Ia) with normal routine CDG screening. *J Neurol.* 2007; 254: 1.356-1.358.
13. Krasnewich D, O'Brien K, Sparks S. Clinical features in adults with congenital disorders of glycosylation type Ia (CDG-Ia). *Am J Med Genet.* 2007; 145C: 302-306.
14. Van Geet C, Jaeken J, Freson K, Lenaerts T, Arnout J, Vermynen J, et al. Congenital disorders of glycosylation type Ia and IIa are associated with different primary haemostatic complications. *J Inherit Metab Dis.* 2001; 24: 477-492.
15. Footitt EJ, Karimova A, Burch M, Yayeh T, Dupre T, Vuillaumier-Barrot S, et al. Cardiomyopathy in the congenital disorders of glycosylation (CDG): a case of late presentation and literature review. *J Inherit Metab Dis.* 2009; 32 suppl 1: S313-S319.
16. Gehrmann J, Sohlbach K, Linnebank M, Bohles HJ, Buderus S, Kehl HG, et al. Cardiomyopathy in congenital disorders of glycosylation. *Cardiol Young.* 2003; 13: 345-351.
17. Houlden H. Defective N-linked protein glycosylation pathway in congenital myasthenic syndromes. *Brain.* 2013; 136(Pt 3): 692-695.
18. Miller BS, Freeze HH. New disorders in carbohydrate metabolism: congenital disorders of glycosylation and their impact on the endocrine system. *Rev Endocr Metab Disord.* 2003; 4: 103-113.

19. Rymen D, Jaeken J. Skin manifestations in CDG. *J Inherit Metab Dis.* 2014; 37: 699-708.
20. Coman D, Irving M, Kannu P, Jaeken J, Savarirayan R. The skeletal manifestations of the congenital disorders of glycosylation. *Clin Genet.* 2008; 73: 507-515.
21. Jensen H, Kjaergaard S, Klie F, Moller HU. Ophthalmic manifestations of congenital disorder of glycosylation type Ia. *Ophthalmic Genet.* 2003; 24: 81-88.
22. Colomé C, Ferrer I, Artuch R, Vilaseca MA, Pineda M, Briones P. Personal experience with the application of carbohydrate-deficient transferrin (CDT) assays to the detection of congenital disorders of glycosylation. *Clin Chem Lab Med.* 2000; 38: 965-969.
23. Pérez-Cerdá C, Quelhas D, Vega AI, Ecay J, Vilarinho L, Ugarte M. Screening using serum percentage of carbohydrate-deficient transferrin for congenital disorders of glycosylation in children with suspected metabolic disease. *Clin Chem.* 2008; 54: 93-100.
24. Quintana E, Navarro-Sastre A, Hernández-Pérez JM, García-Villoria J, Montero R, Artuch R, et al. Screening for congenital disorders of glycosylation (CDG): transferrin HPLC versus isoelectric focusing (IEF). *Clin Biochem.* 2009; 42: 408-415.
25. Fletcher JM, Matthijs G, Jaeken J, Van Schaftingen E, Nelson PV. Carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome: beyond the screen. *J Inherit Metab Dis.* 2000; 23: 396-398.
26. Burda P, Borsig L, De Rijk-van Andel J, Wevers R, Jaeken J, Carchon H, et al. A novel carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome characterized by a deficiency in glucosylation of the dolichol-linked oligosaccharide. *J Clin Invest.* 1998; 102: 647-652.
27. Buczkowska A, Swiezewska E, Lefeber DJ. Genetic defects in dolichol metabolism. *J Inherit Metab Dis.* 2015; 38: 157-169.
28. Jones MA, Bhide S, Chin E, Ng BG, Rhodenizer D, Zhang VW, et al. Targeted polymerase chain reaction-based enrichment and next generation sequencing for diagnostic testing of congenital disorders of glycosylation. *Genet Med.* 2011; 13: 921-932.
29. Matthijs G, Schollen E, Bjursell C, Erlandson A, Freeze H, Imtiaz F, et al. Mutations in PMM2 that cause congenital disorders of glycosylation, type Ia (CDG-Ia). *Hum Mutat.* 2000; 16: 386-394.
30. Schollen E, Kjaergaard S, Legius E, Schwartz M, Matthijs G. Lack of Hardy-Weinberg equilibrium for the most prevalent PMM2 mutation in CDG-Ia (congenital disorders of glycosylation type Ia). *Eur J Hum Genet.* 2000; 8: 367-371.
31. Quelhas D, Quental R, Vilarinho L, Amorim A, Azevedo L. Congenital disorder of glycosylation type Ia: searching for the origin of common mutations in PMM2. *Ann Hum Genet.* 2007; 71(Pt 3): 348-353.
32. Briones P, Vilaseca MA, Schollen E, Ferrer I, Maties M, Busquets C, et al. Biochemical and molecular studies in 26 Spanish patients with congenital disorder of glycosylation type Ia. *J Inherit Metab Dis.* 2002; 25: 635-646.
33. Pérez B, Briones P, Quelhas D, Artuch R, Vega AI, Quintana E, et al. The molecular landscape of phosphomannose mutase deficiency in Iberian Peninsula: identification of 15 population-specific mutations. *JIMD Rep.* 2011; 1: 117-123.
34. Bjursell C, Erlandson A, Nordling M, Nilsson S, Wahlstrom J, Stibler H, et al. PMM2 mutation spectrum, including 10 novel mutations, in a large CDG type IA family material with a focus on Scandinavian families. *Hum Mutat.* 2000; 16: 395-400.
35. Martín Hernández E, Vega Pajares AI, Pérez González B, Ecay Crespo MJ, Leal Pérez F, Manzanares López-Manzanares J, et al. Defecto congénito de glicosilación tipo Ib. Experiencia en el tratamiento con manosa. *An Pediatr (Barc).* 2008; 69: 358-365.
36. Janssen MC, De Kleine RH, Van den Berg AP, Heijdra Y, Van Scherpenzeel M, Lefeber DJ, et al. Successful liver transplantation and long-term follow-up in a patient with MPI-CDG. *Pediatrics.* 2014; 134: e279-e283.
37. Morava E. Galactose supplementation in phosphoglucomutase-1 deficiency; review and outlook for a novel treatable CDG. *Mol Genet Metab.* 2014; 112: 275-279.
38. Korner C, Knauer R, Stephani U, Marquardt T, Lehle L, Von Figura K. Carbohydrate deficient glycoprotein syndrome type IV: deficiency of dolichyl-P-Man:Man(5)GlcNAc(2)-PP-dolichyl mannosyltransferase. *Embo J.* 1999; 18: 6.816-6.822.
39. Engel AG, Ohno K, Sine SM. Congenital myasthenic syndromes: recent advances. *Arch Neurol.* 1999; 56: 163-167.
40. Belaya K, Finlayson S, Slater CR, Cossins J, Liu WW, Maxwell S, et al. Mutations in DPAGT1 cause a limb-girdle congenital myasthenic syndrome with tubular aggregates. *Am J Hum Genet.* 2012; 91: 193-201.
41. Cossins J, Belaya K, Hicks D, Salih MA, Finlayson S, Carboni N, et al. Congenital myasthenic syndromes due to mutations in ALG2 and ALG14. *Brain.* 2013; 136(Pt 3): 944-956.
42. Zoltowska K, Webster R, Finlayson S, Maxwell S, Cossins J, Muller J, et al. Mutations in GFPT1 that underlie limb-girdle congenital myasthenic syndrome result in reduced cell-surface expression of muscle AChR. *Hum Mol Genet.* 2013; 22: 2.905-2.913.
43. Freeze HH. Towards a therapy for phosphomannomutase 2 deficiency, the defect in CDG-Ia patients. *Biochim Biophys Acta-Mol Basis Dis.* 2009; 1.792: 835-840.
44. Kjaergaard S, Kristiansson B, Stibler H, Freeze HH, Schwartz M, Martinsson T, et al. Failure of short-term mannose therapy of patients with carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome type IA. *Acta Paediatr.* 1998; 87: 884-888.
45. Mayatepek E, Kohlmuller D. Mannose supplementation in carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome type I and phosphomannomutase deficiency. *Eur J Pediatr.* 1998; 157: 605-606.
46. Freeze HH, Sharma V. Metabolic manipulation of glycosylation disorders in humans and animal models. *Semin Cell Dev Biol.* 2010; 21: 655-662.
47. Sharma V, Ichikawa M, He P, Scott DA, Bravo Y, Dahl R, et al. Phosphomannose isomerase inhibitors improve N-glycosylation in selected phosphomannomutase-deficient fibroblasts. *J Biol Chem.* 2011; 286: 39.431-39.438.
48. Eklund EA, Merbouh N, Ichikawa M, Nishikawa A, Clima JM, Dorman JA, et al. Hydrophobic Man-1-P derivatives correct abnormal glycosylation in type I congenital disorder of glycosylation fibroblasts. *Glycobiology.* 2005; 15: 1.084-1.093.
49. Hardré R, Khaled A, Willemetz A, Dupre T, Moore S, Gravier-Pelletier C, et al. Mono, di and tri-mannopyranosyl phosphates as mannose-1-phosphate prodrugs for potential CDG-Ia therapy. *Bioorg Med Chem Lett.* 2007; 17: 152-155.
50. Rawat M, Singh D, Saraf S, Saraf S. Development and in vitro evaluation of alginate gel-encapsulated, chitosan-coated ceramic nanocores for oral delivery of enzyme. *Drug Dev Ind Pharm.* 2008; 34: 181-188.
51. Muntau AC, Leandro J, Staudigl M, Mayer F, Gersting SW. Innovative strategies to treat protein misfolding in inborn errors of metabolism: pharmacological chaperones and proteostasis regulators. *J Inherit Metab Dis.* 2014; 37: 505-523.
52. Vega AI, Pérez-Cerdá C, Abia D, Gámez A, Briones P, Artuch R, et al. Expression analysis revealing destabilizing mutations in phosphomannomutase 2 deficiency (PMM2-CDG): expression analysis of PMM2-CDG mutations. *J Inherit Metab Dis.* 2011; 34: 929-939.
53. Yuste-Checa P, Gámez A, Brasil S, Desviat LR, Ugarte M, Pérez-Cerdá C, et al. The effects of PMM2-CDG-causing mutations on the folding, activity, and stability of the PMM2 protein. *Hum Mutat.* 2015; 36: 851-860.
54. Kapusta L, Zucker N, Frenckel G, Medalion B, Ben Gal T, Birk E, et al. From discrete dilated cardiomyopathy to successful cardiac transplantation in congenital disorders of glycosylation due to dolichol kinase deficiency (DK1-CDG). *Heart Fail Rev.* 2013; 18: 187-196.
55. Dinopoulos A, Mohamed I, Jones B, Rao S, Franz D, DeGrauw T. Radiologic and neurophysiologic aspects of stroke-like episodes in children with congenital disorder of glycosylation type Ia. *Pediatrics.* 2007; 119: e768-e772.

56. Jaeken J, Artigas J, Barone R, Fiumara A, De Koning TJ, Poll-The BT, et al. Phosphomannomutase deficiency is the main cause of carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome with type I isoelectrofocusing pattern of serum sialotransferrins. *J Inher Metab Dis.* 1997; 20: 447-449.
57. Pérez-Dueñas B, García-Cazorla A, Pineda M, Poo P, Campistol J, Cusi V, et al. Long-term evolution of eight Spanish patients with CDG type Ia: typical and atypical manifestations. *Eur J Paediatr Neurol.* 2009; 13: 444-451.
58. Jaeken J, Lefeber D, Matthijs G. Clinical utility gene card for: phosphomannose isomerase deficiency. *Eur J Hum Genet.* 2014; 22(9).
59. Pérez B, Medrano C, Ecay MJ, Ruiz-Sala P, Martínez-Pardo M, Ugarte M, et al. A novel congenital disorder of glycosylation type without central nervous system involvement caused by mutations in the phosphoglucomutase 1 gene. *J Inher Metab Dis.* 2012; 36: 535-542.
60. Tegtmeyer LC, Rust S, Van Scherpenzeel M, Ng BG, Losfeld ME, Timal S, et al. Multiple phenotypes in phosphoglucomutase 1 deficiency. *N Engl J Med.* 2014; 370: 533-542.
61. Zhang Y, Yu X, Ichikawa M, Lyons JJ, Datta S, Lamborn IT, et al. Autosomal recessive phosphoglucomutase 3 (PGM3) mutations link glycosylation defects to atopy, immune deficiency, autoimmunity, and neurocognitive impairment. *J Allergy Clin Immunol.* 2014; 133: 1.400-1.409, 1.409.e1-5.
62. Celeste FV, Vilboux T, Ciccone C, De Dios JK, Malicdan MC, Leoyklang P, et al. Mutation update for GNE gene variants associated with GNE myopathy. *Hum Mutat.* 2014; 35: 915-926.
63. Senderek J, Muller JS, Dusl M, Strom TM, Guergueltcheva V, Diepolder I, et al. Hexosamine biosynthetic pathway mutations cause neuromuscular transmission defect. *Am J Hum Genet.* 2011; 88: 162-172.
64. Koehler K, Malik M, Mahmood S, Giesselmann S, Beetz C, Hennings JC, et al. Mutations in GMPPA cause a glycosylation disorder characterized by intellectual disability and autonomic dysfunction. *Am J Hum Genet.* 2013; 93: 727-734.
65. Carss KJ, Stevens E, Foley AR, Cirak S, Riemersma M, Torelli S, et al. Mutations in GDP-mannose pyrophosphorylase B cause congenital and limb-girdle muscular dystrophies associated with hypoglycosylation of alpha-dystroglycan. *Am J Hum Genet.* 2013; 93: 29-41.
66. Zelinger L, Banin E, Obolensky A, Mizrahi-Meissonnier L, Berzozkin A, Bandah-Rozenfeld D, et al. A missense mutation in DHDDS, encoding dehydrololichyl diphosphate synthase, is associated with autosomal-recessive retinitis pigmentosa in Ashkenazi Jews. *Am J Hum Genet.* 2011; 88: 207-215.
67. Cantagrel V, Lefeber DJ, Ng BG, Guan ZQ, Silhavy JL, Bielas SL, et al. SRD5A3 is required for converting polyprenol to dolichol and is mutated in a congenital glycosylation disorder. *Cell.* 2010; 142: 203-217.
68. Kranz C, Jungeblut C, Denecke J, Erlekotte A, Sohlbach C, Debus V, et al. A defect in dolichol phosphate biosynthesis causes a new inherited disorder with death in early infancy. *Am J Hum Genet.* 2007; 80: 433-440.
69. Park EJ, Grabinska KA, Guan Z, Stranecky V, Hartmannova H, Hodanova K, et al. Mutation of Nogo-B receptor, a subunit of cis-prenyltransferase, causes a congenital disorder of glycosylation. *Cell Metab.* 2014; 20: 448-457.
70. Wu X, Rush JS, Karaoglu D, Krasnewich D, Lubinsky MS, Waechter CJ, et al. Deficiency of UDP-GlcNAc:dolichol phosphate N-acetylglucosamine-1 phosphate transferase (DPAGT1) causes a novel congenital disorder of glycosylation type Ij. *Hum Mutat.* 2003; 22: 144-150.
71. Carrera IA, Matthijs G, Pérez B, Cerdá CP. DPAGT1-CDG: report of a patient with fetal hypokinesia phenotype. *Am J Med Genet A.* 2012; 158A: 2.027-2.030.
72. Haeuptle MA, Pujol FM, Neupert C, Winchester B, Kastaniotis AJ, Aebi M, et al. Human RFT1 deficiency leads to a disorder of N-linked glycosylation. *Am J Hum Genet.* 2008; 82: 600-606.
73. Jaeken J, Lefeber D, Matthijs G. Clinical utility gene card for: ALG1 defective congenital disorder of glycosylation. *Eur J Hum Genet.* 2015 Feb 4. [Epub ahead of print]
74. Thiel C, Schwarz M, Peng J, Grzmil M, Hasilik M, Bräulke T, et al. A new type of congenital disorders of glycosylation (CDG-II) provides new insights into the early steps of dolichol-linked oligosaccharide biosynthesis. *J Biol Chem.* 2003; 278: 22.498-22.505.
75. Jaeken J, Lefeber D, Matthijs G. Clinical utility gene card for: ALG6 defective congenital disorder of glycosylation. *Eur J Hum Genet.* 2015; 23(2).
76. Stolting T, Omran H, Erlekotte A, Denecke J, Reunert J, Marquardt T. Novel ALG8 mutations expand the clinical spectrum of congenital disorder of glycosylation type Ih. *Mol Genet Metab.* 2009; 98: 305-309.
77. Frank CG, Grubenmann CE, Eyaid W, Berger EG, Aebi M, Henner T. Identification and functional analysis of a defect in the human ALG9 gene: definition of congenital disorder of glycosylation type IL. *Am J Hum Genet.* 2004; 75: 146-150.
78. Rind N, Schmeiser V, Thiel C, Absmanner B, Lubbehusen J, Hocks J, et al. A severe human metabolic disease caused by deficiency of the endoplasmic mannosyltransferase hALG11 leads to congenital disorder of glycosylation-Ip. *Hum Mol Genet.* 2010; 19: 1.413-1.424.
79. Kranz C, Basinger AA, Gučasavas-Calikoglu M, Sun L, Powell CM, Henderson FW, et al. Expanding spectrum of congenital disorder of glycosylation Ig (CDG-Ig): sibs with a unique skeletal dysplasia, hypogammaglobulinemia, cardiomyopathy, genital malformations, and early lethality. *Am J Med Genet A.* 2007; 143: 1.371-1.378.
80. Bissar-Tadmouri N, Donahue WL, Al-Gazali L, Nelson SF, Bayraktar-Toydemir P, Kantarci S. X chromosome exome sequencing reveals a novel ALG13 mutation in a nonsyndromic intellectual disability family with multiple affected male siblings. *Am J Med Genet A.* 2014; 164A: 164-169.
81. Molinari F, Foulquier F, Tarpey PS, Morelle W, Boissel S, Teague J, et al. Oligosaccharyltransferase-subunit mutations in nonsyndromic mental retardation. *Am J Hum Genet.* 2008; 82: 1.150-1.157.
82. Jones MA, Ng BG, Bhide S, Chin E, Rhodenizer D, He P, et al. DDOST mutations identified by whole-exome sequencing are implicated in congenital disorders of glycosylation. *Am J Hum Genet.* 2012; 90: 363-368.
83. Losfeld ME, Ng BG, Kircher M, Buckingham KJ, Turner EH, Eroshkin A, et al. A new congenital disorder of glycosylation caused by a mutation in SSR4, the signal sequence receptor 4 protein of the TRAP complex. *Hum Mol Genet.* 2014; 23: 1.602-1.605.
84. Shrimal S, Ng BG, Losfeld ME, Gilmore R, Freeze HH. Mutations in STT3A and STT3B cause two congenital disorders of glycosylation. *Hum Mol Genet.* 2013; 22: 4.638-4.645.
85. Vleugels W, Schollen E, Foulquier F, Matthijs G. Screening for OST deficiencies in unsolved CDG-I patients. *Biochem Biophys Res Commun.* 2009; 390: 769-774.
86. De Praeter CM, Gerwig GJ, Bause E, Nuytinck LK, Vliegenthart JF, Breuer W, et al. A novel disorder caused by defective biosynthesis of N-linked oligosaccharides due to glucosidase I deficiency. *Am J Hum Genet.* 2000; 66: 1.744-1.756.
87. Rymen D, Peanne R, Millon MB, Race V, Sturiale L, Garozzo D, et al. MAN1B1 deficiency: an unexpected CDG-II. *PLoS Genet.* 2013; 9: e1003989.
88. Tan J, Dunn J, Jaeken J, Schachter H. Mutations in the MGAT2 gene controlling complex N-glycan synthesis cause carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome type II, an autosomal recessive disease with defective brain development. *Am J Hum Genet.* 1996; 59: 810-817.
89. Hansske B, Thiel C, Lubke T, Hasilik M, Honing S, Peters V, et al. Deficiency of UDP-galactose:N-acetylglucosamine beta-1,4-galactosyltransferase I causes the congenital disorder of glycosylation type IId. *J Clin Invest.* 2002; 109: 725-733.
90. Hu H, Eggers K, Chen W, Garshasbi M, Motazacker MM, Wrogemann K, et al. ST3GAL3 mutations impair the develop-

- ment of higher cognitive functions. *Am J Hum Genet.* 2011; 89: 407-414.
91. Kim S, Westphal V, Srikrishna G, Mehta DP, Peterson S, Filiano J, et al. Dolichol phosphate mannosase synthase (DPM1) mutations define congenital disorder of glycosylation Ie (CDG-Ie). *J Clin Invest.* 2000; 105: 191-198.
  92. García-Silva MT, Matthijs G, Schollen E, Cabrera JC, Sánchez del Pozo J, Martí Herreros M, et al. Congenital disorder of glycosylation (CDG) type Ie. A new patient. *J Inher Metab Dis.* 2004; 27: 591-600.
  93. Barone R, Aiello C, Race V, Morava E, Foulquier F, Riemersma M, et al. DPM2-CDG: a muscular dystrophy-dystroglycanopathy syndrome with severe epilepsy. *Ann Neurol.* 2012; 72: 550-558.
  94. Lefeber DJ, Schonberger J, Morava E, Guillard M, Huyben KM, Verrijp K, et al. Deficiency of Dol-P-Man synthase subunit DPM3 bridges the congenital disorders of glycosylation with the dystroglycanopathies. *Am J Hum Genet.* 2009; 85: 76-86.
  95. Kranz C, Denecke J, Lehrman MA, Ray S, Kienz P, Kreissel G, et al. A mutation in the human MPDU1 gene causes congenital disorder of glycosylation type If (CDG-If). *J Clin Invest.* 2001; 108: 1.613-1.619.
  96. Lubke T, Marquardt T, Etzioni A, Hartmann E, Von Figura K, Korner C. Complementation cloning identifies CDG-IIc, a new type of congenital disorders of glycosylation, as a GDP-fucose transporter deficiency. *Nat Genet.* 2001; 28: 73-76.
  97. Martínez-Duncker I, Dupré T, Piller V, Piller F, Candelier JJ, Trichet C, et al. Genetic complementation reveals a novel human congenital disorder of glycosylation of type II, due to inactivation of the Golgi CMP-sialic acid transporter. *Blood.* 2005; 105: 2.671-2.676.
  98. Furuichi T, Kayserili H, Hiraoka S, Nishimura G, Ohashi H, Alanay Y, et al. Identification of loss-of-function mutations of SLC35D1 in patients with Schneckbecken dysplasia, but not with other severe spondylodysplastic dysplasias group diseases. *J Med Genet.* 2009; 46: 562-568.
  99. Ng BG, Buckingham KJ, Raymond K, Kircher M, Turner EH, He M, et al. Mosaicism of the UDP-galactose transporter SLC35A2 causes a congenital disorder of glycosylation. *Am J Hum Genet.* 2013; 92: 632-636.
  100. Foulquier F, Vasile E, Schollen E, Callewaert N, Raemaekers T, Quelhas D, et al. Conserved oligomeric Golgi complex subunit I deficiency reveals a previously uncharacterized congenital disorder of glycosylation type II. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2006; 103: 3.764-3.769.
  101. Kodera H, Ando N, Yuasa I, Wada Y, Tsurusaki Y, Nakashima M, et al. Mutations in COG2 encoding a subunit of the conserved oligomeric Golgi complex cause a congenital disorder of glycosylation. *Clin Genet.* 2015; 87: 455-460.
  102. Reynders E, Foulquier F, Leao Teles E, Quelhas D, Morelle W, Rabouille C, et al. Golgi function and dysfunction in the first COG4-deficient CDG type II patient. *Hum Mol Genet.* 2009; 18: 3.244-3.256.
  103. Paesold-Burda P, Maag C, Troxler H, Foulquier F, Kleinert P, Schnabel S, et al. Deficiency in COG5 causes a moderate form of congenital disorders of glycosylation. *Hum Mol Genet.* 2009; 18: 4.350-4.356.
  104. Lubbehusen J, Thiel C, Rind N, Ungar D, Prinsen B, De Koning TJ, et al. Fatal outcome due to deficiency of subunit 6 of the conserved oligomeric Golgi complex leading to a new type of congenital disorders of glycosylation. *Hum Mol Genet.* 2010; 19: 3.623-3.633.
  105. Wu X, Steet RA, Bohorov O, Bakker J, Newell J, Krieger M, et al. Mutation of the COG complex subunit gene COG7 causes a lethal congenital disorder. *Nat Med.* 2004; 10: 518-523.
  106. Foulquier F, Ungar D, Reynders E, Zeevaert R, Mills P, García-Silva MT, et al. A new inborn error of glycosylation due to a Cog8 deficiency reveals a critical role for the Cog1-Cog8 interaction in COG complex formation. *Hum Mol Genet.* 2007; 16: 717-730.
  107. Kornak U, Reynders E, Dimopoulou A, Van Reeuwijk J, Fischer B, Rajab A, et al. Impaired glycosylation and cutis laxa caused by mutations in the vesicular H<sup>+</sup>-ATPase subunit ATP6V0A2. *Nat Genet.* 2008; 40: 32-34.
  108. Bianchi P, Fermo E, Vercellati C, Boschetti C, Barcellini W, Iurlo A, et al. Congenital dyserythropoietic anemia type II (CDAII) is caused by mutations in the SEC23B gene. *Hum Mutat.* 2009; 30: 1.292-1.298.
  109. Foulquier F, Amyere M, Jaeken J, Zeevaert R, Schollen E, Race V, et al. TMEM165 deficiency causes a congenital disorder of glycosylation. *Am J Hum Genet.* 2012; 91: 15-26.
  110. Enns GM, Shashi V, Bainbridge M, Gambello MJ, Zahir FR, Bast T, et al. Mutations in NGLY1 cause an inherited disorder of the endoplasmic reticulum-associated degradation pathway. *Genet Med.* 2014; 16: 751-758.

# Enfermedades neurometabólicas de expresión central

Ponentes: *Dr. Rafael Artuch, Dr. Eduardo López-Laso*

Moderadora: *Dra. Àngels García Cazorla*

## Marcadores bioquímicos en líquido cefalorraquídeo: valor semiológico

R. Artuch

*Hospital Sant Joan de Déu-CIBERER-ISCIIL. Barcelona*

### Introducción

El análisis de diferentes marcadores bioquímicos en el líquido cefalorraquídeo (LCR) orienta hacia el diagnóstico de defectos genéticos primarios pero también de trastornos secundarios en diferentes rutas metabólicas. En la ponencia relacionada con este resumen se realizará una evaluación crítica de los aspectos más importantes en la interpretación del estado de dichos biomarcadores y se incluirán las siguientes enfermedades o grupos de enfermedades: defectos genéticos del transporte de moléculas a través de la barrera hematoencefálica/hemorraquídea, como los defectos del transporte de glucosa, de folato y de tiamina, y defectos genéticos en la biosíntesis cerebral de neurotransmisores (dopamina, serotonina y GABA), de pterinas y de vitamina B<sub>6</sub>; como grupo más numeroso de trastornos se revisarán también todos los defectos secundarios detectados en los biomarcadores anteriormente mencionados y que afectan tanto a su síntesis cerebral como a su transporte a través de la barrera hematoencefálica.

### Material y métodos

Los resultados se han generado a partir de una base de datos de más de 2.500 pacientes a los que se les ha tomado muestra de LCR, que nos ha permitido disponer de un número relativamente elevado de diagnósticos genéticos primarios y, más importante aún, de trastornos secundarios. Los análisis bioquímicos se han realizado con técnicas de cromatografía líquida de alta presión con diferentes sistemas de detección, y los genéticos tanto por Sanger como por secuenciación masiva por captura de genes candidatos.

### Resultados

Presentamos brevemente nuestra casuística de defectos genéticos primarios y secundarios y, a continuación, los aspectos más críticos en la evaluación y el análisis de cada biomarcador en LCR:

1. Glucosa: se enfatiza la importancia del protocolo de recogida de la muestra y de los resultados falsos negativos que podría arrojar el análisis de este marcador.
2. Folato: se detallan las diferentes causas que pueden llevar a un defecto cerebral de folato, y las diferencias entre la determinación de folato total frente a la de 5-metiltetrahidrofolato.
3. Tiamina: recientemente hemos observado que la tiamina libre (sin fosforilar) es el vitámero con una mayor sensibilidad diagnóstica en los defectos genéticos del transporte de tiamina.
4. Aminas biógenas: se evaluarán los resultados del análisis de los ácidos 5-hidroxiindolacético y homovanílico como biomarcadores potenciales del estado serotoninérgico y dopaminérgico, respectivamente. Uno de los resultados más relevantes es que la concentración de dichos marcadores no siempre refleja el estado de la neurotransmisión.
5. GABA y LCR: se revisarán los aspectos más críticos de su análisis, especialmente el protocolo de obtención y mantenimiento de la muestra.
6. Pterinas: se revisarán brevemente los defectos genéticos detectados y también el valor de la neopterinina como marcador de proceso inflamatorio/inmune.
7. Vitamina B<sub>6</sub>: se revisarán principalmente defectos secundarios, ya que se pueden observar con cierta frecuencia en pacientes neuropediátricos.

## Conclusiones

Los defectos genéticos primarios de los biomarcadores anteriormente mencionados son infrecuentes, incluso en población neuropediátrica seleccionada clínicamente. En cam-

bio, los trastornos secundarios se han mostrado mucho más frecuentes. La interpretación conjunta de los datos clínicos, bioquímicos y genéticos puede ganar importancia en la era de la secuenciación masiva.

## Aspectos clínicos y terapéuticos

E. López-Laso

*Unidad de Neurología Pediátrica. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba  
Grupo Clínico Vinculado al CIBERER*

## Introducción

Una parte muy importante de las manifestaciones clínicas neurológicas infantiles puede estar originada por enfermedades neurometabólicas (errores congénitos del metabolismo, [ECM]). Esta posibilidad debe estar presente en el diagnóstico diferencial de manifestaciones clínicas tan diversas como las que se detallan a continuación:

- **Trastornos con clínica tipo intoxicación aguda (encefalitis-like)**, que cursan con depresión del nivel de conciencia  $\pm$  crisis epilépticas  $\pm$  trastornos del movimiento (TM) (p. ej., hiperamoniemias, aciduria glutárica tipo I, enfermedad de los ganglios basales con respuesta a biotina-tiamina [BRBGD]).
- **Trastornos motores tipo parálisis cerebral de etiología indeterminada**, con alteraciones tempranas (primeros 2 años de vida) de la motricidad, del tono (hipotonía o hipertonia) y posturales, sin evidencia de agresión precoz sobre el cerebro en desarrollo (p. ej., deficiencia de GTPCH o enfermedad de Segawa, enfermedad de Lesch-Nyhan).
- **Trastornos motores** de debut más tardío y semiología clínica más definida como ataxia (p. ej., enfermedad de Niemann-Pick C juvenil, CTX), distonía (p. ej., deficiencia de GTPCH, PKAN, enfermedad de Leigh, acidurias orgánicas), coreoatetosis (p. ej., mitocondriales, aciduria glutárica tipo I, deficiencia cerebral de creatina), discinesias paroxísticas (deficiencia de GLUT1).
- **Crisis epilépticas**: deberemos estar siempre atentos a una posible etiología metabólica y especialmente en casos de debut precoz (neonatal y lactancia) y refractariedad al tratamiento (p. ej., epilepsia dependiente de piridoxina y epilepsia dependiente de piridoxal fosfato, hiperamoniemias, NKH, enfermedades mitocondriales).
- **Retraso psicomotor (<5 años) y retraso mental/discapacidad cognitiva**.
- **Trastornos psiquiátricos**: trastornos del espectro autista, trastornos de conducta, psicosis (p. ej., hiperamoniemias, homocistinuria, enfermedades mitocondriales, mucopolisacaridosis, deficiencia de creatina cerebral).

Dichos ECM son causa de disfunción neuronal por diversos mecanismos: deficiencia energética, bien por depleción del sustrato (hipoglucemia, deficiencia de GLUT1), bien por afectación del metabolismo energético cerebral (enfermedades mitocondriales, aciduria glutárica tipo I, deficiencia de creatina cerebral); efectos tóxicos (ciclo de la urea, aciduria glutárica tipo I); alteraciones de la neurotransmisión, por desbalance excitación/inhibición (NKH, hiperamoniemia, aciduria glutárica tipo I, SSADH, dependencia de piridoxina/piridoxal fosfato) o por deficiente producción de neurotransmisores (deficiencia de GTPCH); por disminución de la síntesis proteica (PKU); por daño en las organelas neuronales (enfermedades de depósito); por alteración intrauterina del desarrollo cerebral (enfermedades peroxisomales, SLO, deficiencia de PDH); por favorecer el ictus (homocistinuria); por edema cerebral con elevación de la presión intracraneal (hiperamoniemia), etc.

El clínico deberá considerar la posibilidad de una enfermedad metabólica hereditaria como causa de la sintomatología neurológica, junto a un amplio abanico de otras etiologías, en el estudio de los pacientes con dichas manifestaciones.

## Las enfermedades neurometabólicas como etiología del retraso mental

No hay consenso internacional sobre qué tipos de estudios se deben realizar en pacientes con retraso mental (RM) inespecífico. Se ha calculado que los ECM son responsables del 1 al 5% de los RM inespecíficos. Generalmente los ECM no son causa de un RM aislado estable, sino que cursan con signos neurológicos adicionales como regresión, TM o crisis epilépticas. Sin embargo, pueden también cursar de una forma estable o no progresiva.

La sistemática de estudio debe considerar los antecedentes personales y familiares, así como la valoración clínica neurológica y dismorfológica. En función del análisis de dichos datos consideraremos seleccionar las pruebas complementarias más adecuadas:

- Alteraciones dismorfológicas: cariotipo, estudio de reordenamientos subteloméricos, CGH-arrays, esteroides, estu-

dios peroxisomales, isoformas de sialotransferrinas, fenilalanina materna.

- Examen neurológico anormal: RMN craneal.
- Sospecha de un síndrome particular por un fenotipo físico y/o conductual específico: estudio dirigido (síndrome del X frágil, síndrome de Angelman, mutaciones en *MECP2*).
- Sin hallazgos que sugieran un trastorno determinado: hormonas tiroideas, bioquímica general básica incluyendo CPK y ácido úrico, estudios citogenéticos, amonio, aminoácidos en plasma, equilibrio acidobásico.

En un nivel siguiente incluiríamos otros estudios metabólicos según la presencia o no de otras alteraciones asociadas:

- Epilepsia: estudio de deficiencia de creatina cerebral, homocisteína, deficiencia de ADSL.
- Alteraciones conductuales o psiquiátricas: ciclo de la urea, homocistinuria, GAG, oligosacáridos, aciduria 4-OH-butírica, trastornos de las purinas/pirimidinas, deficiencia de creatina.
- Afectación grave del lenguaje expresivo y/o rasgos autistas: estudio de deficiencia de creatina cerebral, aciduria 4-OH-butírica, deficiencia de ADSL.
- Disfunción cerebelosa: aciduria 4-OH-butírica, trastornos de las purinas/pirimidinas, Hartnup, CDG.

## Epilepsia y errores congénitos del metabolismo

Al igual que sucede con el RM, los ECM no son una causa frecuente de epilepsia. La epilepsia aislada sin retraso del desarrollo u otros síntomas neurológicos no sugiere una enfermedad metabólica hereditaria, al igual que sucede con muchos de los síndromes epilépticos bien definidos. Sin embargo, una proporción significativa de pacientes con ECM presentan epilepsia. Las crisis epilépticas pueden ser frecuentes en muchas de las enfermedades metabólicas y pueden incluso dominar el cuadro clínico, especialmente en neonatos y lactantes (como sucede en las enfermedades del ciclo de la urea y las acidurias orgánicas). Además, en unos pocos ECM la epilepsia responde a la suplementación de vitaminas y las medidas dietéticas.

Algunos tipos de crisis epilépticas, como las mioclónicas, o determinados patrones electroencefalográficos a una edad específica, como el patrón brote-supresión en el periodo neonatal, deben hacer incluir tempranamente los ECM en el diagnóstico diferencial. Deben considerarse los ECM en recién nacidos y lactantes sin alteraciones estructurales que expliquen la epilepsia, especialmente si ésta se comporta con refractariedad al tratamiento. Debemos recoger muestras para estudio de ECM y realizar un ensayo terapéutico con vitaminas y cofactores. Destacan la epilepsia dependiente de piridoxina = crisis epilépticas folinicosensibles, producida por mutaciones en el gen *ALDH7A1* (antiquitina), y la deficiencia de piridox(am)ina fosfato oxidasa (PNPO), que se trata con piridoxal fosfato. Ambas entidades pueden manifestarse con un síndrome epiléptico de debut neonatal,

la encefalopatía mioclónica precoz (de Aicardi), que también puede estar originado por otras enfermedades metabólicas hereditarias, como los ECM de los aminoácidos o las purinas, la deficiencia de sulfito oxidasa, las enfermedades peroxisomales, la enfermedad de Menkes y los CDG.

La posibilidad de crisis dependientes de piridoxina de comienzo tardío en niños de hasta 3-4 años de edad debe tenerse en mente, y debe ensayarse el tratamiento con piridoxal fosfato o piridoxina. Siempre deberemos considerar en el diagnóstico diferencial otros ECM con un importante potencial terapéutico, como la deficiencia de GLUT1, la deficiencia cerebral de creatina, la deficiencia de serina, la deficiencia de biotinidasa, la deficiencia de cobalamina C/D y la deficiencia de PDH.

## Errores congénitos del metabolismo y alteraciones motoras

Los TM de la infancia constituyen un área de especial complejidad dentro de la neurología pediátrica. Desde el punto de vista clínico deberemos en primer lugar reconocer el tipo de TM y diferenciarlo de otros (ataxia, distonía, corea, atetosis, síndrome rígido-hipocinético, *mioclonus*, temblor y otros), aunque en un mismo paciente pueden coexistir diferentes TM. La distonía es el tipo de TM predominante en la mayoría de los pacientes con ECM. Como sucede con otras manifestaciones clínicas neurológicas, los ECM son sólo una parte del diagnóstico diferencial de estos trastornos y deberemos considerarlos junto a otras etiologías: hipoxia-isquemia, infecciones, patología vascular, tóxicos, fármacos, enfermedades degenerativas y otras muchas. Nuestras investigaciones, como siempre, deberán ir dirigidas a detectar precozmente enfermedades tratables. Es básico conjugar la clínica con los resultados de los estudios de neuroimagen y de otros exámenes complementarios que se realicen en función de la sospecha.

### Ataxias

En la ataxia los movimientos son bruscos e incoordinados y el paciente padece una alteración del equilibrio que le dificulta mantener la postura. Para su estudio es importante distinguir si se comporta, desde el punto de vista clínico, como una ataxia aguda, episódica o crónica (y dentro de ellas, si es progresiva o no progresiva), ya que el diagnóstico diferencial va a depender de estas formas de presentación. En todas ellas deberemos considerar las causas adquiridas (procesos inflamatorios, vasculares, tóxicos, neoplasias), así como ECM y otras enfermedades hereditarias.

Ataxias por enfermedades metabólicas hereditarias con un importante potencial terapéutico:

- AVED, hipobetalipoproteinemia/abetalipoproteinemia: vitamina E.
- Deficiencia de GLUT1: dieta cetogénica.
- Deficiencia primaria de coenzima Q<sub>10</sub>: CoQ<sub>10</sub>.
- Deficiencia de biotinidasa: biotina.
- Enfermedad de Refsum: dieta (restricción de ácido fitánico).

- NPC juvenil: miglustat.
- Deficiencia de PDH: dieta cetógena; algunos casos responden a la tiamina.
- Ciclo de la urea: dieta más benzoato.
- Hartnup: nicotinamida.
- MSUD: dieta más tiamina.
- CTX: ácido quenodesoxicólico.
- Ataxia de Friedreich: idebenona.

### Distonías

La distonía es un trastorno del movimiento que se caracteriza por una actividad muscular involuntaria anormal, tónica y sostenida, que afecta de manera simultánea a músculos agonistas y antagonistas y que difunde a músculos que normalmente no participarían en la ejecución o el mantenimiento de una postura determinada, lo que origina fluctuaciones en el tono y posturas o movimientos anormales de torsión, lentos y repetitivos, que afectan al tronco, el cuello, la cara o los miembros. Dichas posturas o movimientos pueden presentarse en reposo o durante una acción voluntaria (distonía de acción). A veces la distonía sólo ocurre al realizar tareas concretas, como escribir (calambre del escribiente).

Etiológicamente, las distonías se clasifican en idiopáticas (genéticas, cuya clasificación se basa en los *loci* de los genes responsables: DYT) y secundarias o sintomáticas (asociadas a ECM, enfermedades degenerativas y causas adquiridas). Algunas de las DYT son a su vez ECM de los neurotransmisores (NT) (como la DYT 5a = deficiencia de GTPCH dominante, o la DYT 5b = deficiencia de TH).

En los niños menores de 2 años predominan las distonías sintomáticas o secundarias a alteraciones estructurales cerebrales y enfermedades neurometabólicas. En los mayores de 2 años son más frecuentes las distonías idiopáticas (genéticas) y algunas adquiridas (de origen infeccioso/parainfeccioso y las originadas por lesiones estructurales cerebrales).

La distonía es un síntoma importante en muchas de las enfermedades metabólicas hereditarias, y entre las más frecuentes se sitúan la aciduria glutárica tipo I, el síndrome de Leigh y otras enfermedades mitocondriales. Si aparece sin otras manifestaciones neurológicas o sistémicas y progresa lentamente sin generalizarse, el grupo de ECM más probable son las deficiencias dopaminérgicas primarias (deficiencia autosómica dominante de GTPCH y formas tardías de deficiencia de TH). A diferencia de muchos otros ECM, los defectos monogénicos de la neurotransmisión no presentan afectación extraneurológica. Muchos de los pacientes que han sido diagnosticados de un ECM de los NT habían recibido inicialmente el diagnóstico de parálisis cerebral, y por ello es importante considerar estas enfermedades en los casos de parálisis cerebral de etiología desconocida. Algunos de estos trastornos responden de forma exquisita al tratamiento.

ECM tratables que pueden presentarse antes de los 2 años de edad con TM predominantemente distónicos:

- Deficiencia de GAMT.
- Deficiencia de GLUT1.

- Deficiencia de biotinidasa.
- Deficiencia de purín nucleósido fosforilasa.
- Aciduria glutárica tipo I, acidemia metilmalónica y propiónica.
- Distonía sensible a L-dopa.

ECM tratables que pueden presentarse a partir de los 2 años de edad con TM predominantemente distónicos:

- Deficiencia de GLUT1.
- Aciduria glutárica tipo I, acidemia metilmalónica y propiónica.
- BRBGD.
- Homocistinuria.
- Enfermedad de Wilson.
- Distonía sensible a L-dopa.

### Encefalopatía aguda

Los ECM integran tan sólo una pequeña fracción de las muchas causas de encefalopatía aguda. Su gravedad varía desde cambios menores de conducta a un coma profundo, y puede fluctuar.

Causas de encefalopatía metabólica aguda:

- Hiperamoniemia.
- Hipoglucemia.
- Enfermedades de los aminoácidos y de los ácidos orgánicos.
- Alteraciones de la oxidación de los ácidos grasos.
- OXPHOS, deficiencias de PDH y PC.
- Porfirias agudas.
- BRBGD.

### Alteraciones psiquiátricas y errores congénitos del metabolismo

En ocasiones una enfermedad metabólica hereditaria (EMH) puede manifestarse con:

- Rasgos de trastorno del espectro autista.
- Hiperactividad.
- Trastornos de conducta.
- Neurosis.
- Trastorno disociativo.
- Confusión mental.
- Alucinaciones visuales.
- Psicosis franca, esquizofrenia.

Generalmente la EMH cursará con otros síntomas neurológicos y/o sistémicos, si bien la presentación puede ser psiquiátrica antes de desarrollar otros síntomas o signos.

Características clínicas sugerentes de EMH en un cuadro psiquiátrico:

- Estado confusional.
- Alucinaciones visuales.
- Catatonía.
- Deterioro cognitivo.
- Agravamiento del cuadro con el tratamiento.

### Manifestaciones psiquiátricas agudas en EMH

Confusión mental, trastorno disociativo, agresividad, ansiedad, conductas extrañas, agitación, alucinaciones, conducta tipo esquizofrenia, psicosis aguda puerperal.

#### Causas

- Episodios de hiperamoniemia.
- Ciclo de la urea (hemicigotas OTC).
- Acidurias orgánicas.
- Porfiria aguda intermitente.
- Ataques agudos con ansiedad, depresión, psicosis, alteración del estado mental.
- Previamente, frecuentes rasgos de personalidad histriónicos.
- Con fármacos psicotrópicos pueden empeorar.
- Coproporfiria hereditaria.
- Deficiencia de MTHFR.
- Psicosis.
- Enfermedad de Fabry.
- Mayor riesgo de depresión y suicidio.

### Manifestaciones psiquiátricas crónicas en EMH

Descritas con frecuencia en:

- Adrenoleucodistrofia ligada al cromosoma X.
- Ceroidlipofuscinosis.
- Mitocondriales.
- Leucodistrofias de comienzo tardío.
- Gangliosidosis GM2.
- Neurodegeneración con acumulación cerebral de hierro.
- Ciclo de la urea.
- Enfermedad de Wilson.
- Enfermedad de Lesch-Nyhan.
- CTX.
- EMH de los aminoácidos.
- Homocistinuria.

- EMH de los ácidos orgánicos.
- Aciduria 4-OH-butírica.
- MPS y oligosacaridosis.
- Sanfilippo y beta-manosidosis.

### Bibliografía

- Alfadhel M, Almuntashri M, Jadah RH, Bashiri FA, Al Rifai MT, Al Shalaan H, et al. Biotin-responsive basal ganglia disease should be renamed biotin-thiamine-responsive basal ganglia disease: a retrospective review of the clinical, radiological and molecular findings of 18 new cases. *Orphanet J Rare Dis.* 2013; 8: 83.
- Assmann B, Surtees R, Hoffmann GF. Approach to the diagnosis of neurotransmitter diseases exemplified by the differential diagnosis of childhood-onset dystonia. *Ann Neurol.* 2003; 54(supl 6): S18-S24.
- Bonnot O, Herrera PM, Tordjman S, Walterfang M. Secondary psychosis induced by metabolic disorders. *Front Neurosci.* 2015; 9: 177.
- García-Cazorla A, Wolf NI, Serrano M, Moog U, Pérez-Dueñas B, Póo P, et al. Mental retardation and inborn errors of metabolism. *J Inherit Metab Dis.* 2009; 32: 597-608.
- García-Cazorla A, Wolf NI, Serrano M, Pérez-Dueñas B, Pineda M, Campistol J, et al. Inborn errors of metabolism and motor disturbances in children. *J Inherit Metab Dis.* 2009; 32: 618-629.
- Kölker S, García-Cazorla A, Valayannopoulos V, Lund AM, Burlina AB, Sykut-Cegielska J, et al. The phenotypic spectrum of organic acidurias and urea cycle disorders. Part 1: the initial presentation. *J Inherit Metab Dis.* 2015 Apr 15. [Epub ahead of print]
- Mayatepek E. Psychiatric disease. En: Hoffmann G, Zschocke J, Nyhan WL (eds.). *Inherited Metabolic Diseases, a Clinical Approach.* Heidelberg: Springer, 2010; 177-180.
- Saudubray JM, Berghe G, Walter JH. *Inborn metabolic diseases, diagnosis and treatment*, 5th ed. Berlín-Heidelberg: Springer-Verlag, 2012.
- Wilmschurst JM, Gaillard WD, Vinayan KP, Tsuchida TN, Plouin P, Van Bogaert P, et al. Summary of recommendations for the management of infantile seizures: Task Force Report for the ILAE Commission of Pediatrics. *Epilepsia.* 2015; 56: 1.185-1.197.
- Wolf NI, García-Cazorla A, Hoffmann GF. Epilepsy and inborn errors of metabolism in children. *J Inherit Metab Dis.* 2009; 32: 609-617.

## CONFERENCIA

Ponente: *Dra. Antonia Ribes*

Moderador: *Dr. Jaime Campistol*

# Enfermedades metabólicas hereditarias en la biosíntesis del ácido lipoico

A. Ribes, X. Ferrer-Cortés, F. Tort

*Sección de Errores Congénitos del Metabolismo-IBC. Servicio de Bioquímica y Genética Molecular.  
Hospital Clínic, IDIBAPS, U737 CIBERER. Barcelona*

Los trastornos de metabolismo energético mitocondrial son un grupo de enfermedades genéticas extremadamente heterogéneas. La heterogeneidad clínica se corresponde con una heterogeneidad tanto bioquímica como genética, ya que en este metabolismo participan varios cientos de proteínas además de una maquinaria genética propia (ADNmt). La principal función de la mitocondria es la conversión de energía procedente de la oxidación de sustratos en energía en forma de ATP. En este proceso, además de la adecuada funcionalidad de todas las proteínas enzimáticas, se requiere también la absorción, el transporte y la biosíntesis correctos de ciertas moléculas de pequeño tamaño denominadas **cofactores**. El ácido lipoico es un cofactor esencial para la actividad de los tres complejos cetoácido deshidrogenasa: la piruvato deshidrogenasa (PDH), la alfa-cetoglutarato deshidrogenasa (KGDH) y la deshidrogenasa de los aminoácidos ramificados (BCKDH). Además, el ácido lipoico es también un cofactor implicado en el sistema de escisión de la glicina (GCS). Dicho ácido se sintetiza exclusivamente en la mitocondria, en una ruta que implica diversas reacciones enzimáticas.

## Deficiencias asociadas a la biosíntesis de ácido lipoico

Pueden ser causadas por las alteraciones que se describen a continuación.

### Deficiencias en la síntesis de los «clusters» de sulfuro de hierro (Fe-S)

Los *clusters* de sulfuro de hierro son los cofactores más antiguos que se conocen; de hecho, se cree que podrían haber contribuido al origen de la vida por su facilidad para aceptar o ceder electrones y estabilizar conformaciones específicas para la actividad de numerosas proteínas. Las proteínas involucradas en la biosíntesis de los *clusters* de Fe-S están muy conservadas evolutivamente y muchos de los procesos involucrados en su biosíntesis se han estudiado en modelos celulares como la levadura *Saccharomyces cerevisiae*<sup>1</sup>. Nu-

merosas proteínas contienen *clusters* de Fe-S. Dichos *clusters* participan como cofactores en reacciones de transferencia de electrones en los complejos I-III de la cadena respiratoria mitocondrial y también son utilizados como dadores de sulfuro en la biosíntesis de ácido lipoico<sup>1</sup>. Se han descrito mutaciones asociadas a patología en varios de los genes implicados en la biosíntesis de *clusters* de Fe-S: *NFU1*<sup>2,3</sup>, *BOLA3*<sup>3</sup>, *IBA57*<sup>4</sup>, *GLRX5*<sup>5,6</sup>, *ISCU*<sup>7,8</sup>, *FDX2*<sup>9</sup>, *LYRM4*<sup>10</sup>, *NFS1*<sup>11</sup> e *ISCA2*<sup>12,13</sup>.

Sin embargo, la deficiencia de ácido lipoico sólo ha sido demostrada en cinco de ellas (*NFU1*, *BOLA3*, *IBA57*, *GLRX5* e *ISCA2*). Por otro lado, también se ha demostrado que mutaciones en cualquiera de los genes *NFU1*, *BOLA3*, *IBA57* y *GLRX5* dan lugar a una deficiencia combinada de los complejos de la cadena respiratoria mitocondrial, en particular de los complejos I y II, junto con una deficiencia de los complejos enzimáticos piruvato deshidrogenasa (PDH), alfa-cetoglutarato deshidrogenasa (KGDH), deshidrogenasa de los aminoácidos ramificados (BCKDH) y sistema de escisión de la glicina (GCS).

Los **síntomas clínicos** de los pacientes con estas deficiencias son los que frecuentemente se observan en los defectos del metabolismo energético mitocondrial (tabla 1). A grandes rasgos, los pacientes con deficiencia de *NFU1* presentan encefalopatía severa e hipertensión pulmonar, siendo la edad de presentación más frecuente entre el periodo neonatal y la lactancia<sup>2,3</sup>.

La presentación clínica en los pocos pacientes descritos con deficiencia de *BOLA3* es una encefalopatía acompañada de cardiomiopatía severa<sup>3,6,14</sup>, mientras que la deficiencia de *IBA57* ha sido descrita en dos hermanos con manifestación intrauterina: retraso del crecimiento, polihidramnios, microcefalia, artrogriposis, atrofia cerebral e hipoplasia del cuerpo calloso<sup>4</sup>.

Los pacientes con deficiencia de *GLRX5* presentan un fenotipo más leve en comparación con los anteriores, que se resume en la tabla 1. Los síntomas clínicos se manifiestan alrededor de los 2 años de vida, con dificultades para la marcha y espasticidad pero sólo una leve afectación cognitiva<sup>6</sup>.

**TABLA 1. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y BIOQUÍMICAS DE LOS PACIENTES CON TRASTORNOS EN LA BIOSÍNTESIS DEL ÁCIDO LIPOICO**

Gen mutado	LIPT2	LIAS	LIPT1	NFU1*	BOLA3	IBA57*	ISCA2	GLRX5**
Vía metabólica	Síntesis de lipoico		Transporte de lipoico	Biosíntesis Fe-S				
Edad de presentación	Neonatal	Neonatal	Neonatal-15 m	Neonatal-15 m	Neonatal-4 m	Neonatal-6 m	3-7 m	2-7 a
<b>Características clínicas</b>								
Retraso psicomotor	nr	+	+	+	+	+	+	+/-
Epilepsia	nr	+	-	-	+	nr	nr	+/-
Leucoencefalopatía	+	+	+	+	+	+	+	+
Cardiomiopatía	nr	+/-	+/-	-	+	nr	nr	-
Hipotonía	+	+	+	+	+	+	nr	-
Hipertensión pulmonar	nr	-	+	+	nr	nr	nr	-
<b>Características bioquímicas</b>								
Metabolitos								
Lactato	-	+	+	+	+	+	+	+/-
Glicina	+	+	-	+	+	+	+	+
Ácidos orgánicos alterados	nr	$\alpha$ -cetoglutarato	$\alpha$ -cetoglutarato	$\alpha$ -cetoglutarato amino adipato	$\alpha$ -cetoglutarato	nr	nr	-
<b>Actividades enzimáticas</b>								
Deficiencia de PDH	+	+	+	+	+	+	-	+
Deficiencia en la oxidación de sustratos	+	+	+	+	nr	nr	nr	nr
Deficiencia en la cadena respiratoria	-	+/-	-	I, II	I, II	I, II	- / I	- / II
Deficiencia de GCS	nr	+	-	+	+	nr	nr	+

a: años; GCS: sistema de escisión de la glicina; m: meses; s: semanas; nr: no reportado; PDH: piruvato deshidrogenasa.

\*Un paciente NFU1 y varios miembros de una familia IBA57 presentaron los primeros síntomas en la infancia pero con una progresión lenta de la enfermedad a paraplejía espástica en la edad adulta. \*\*Algunos pacientes se presentan en la edad adulta con anemia sideroblástica.

Cabe mencionar, como excepción, que se han descrito pacientes *NFU1* e *IBA57* con progresión a paraplejía espástica en la edad adulta pero con un fenotipo bioquímico similar al de los casos neonatales o de presentación en la lactancia<sup>15,16</sup>.

### Deficiencia de la sintasa del ácido lipoico (LIAS)

Las mutaciones en el gen *LIAS* se han descrito en tres pacientes<sup>6,17</sup>. Éstos presentaron convulsiones entre el segundo y tercer día de vida. Uno de ellos respondió al tratamiento con topiramato y lamotrigina. Los dos pacientes con convulsiones intratables desarrollaron una severa afectación de la sustancia blanca cerebral. Actualmente, a la edad de 12 años, el paciente con respuesta al tratamiento anticonvulsivo presenta un leve retraso en el desarrollo psicomotor, pero su hermana presentó síntomas al nacimiento, con hipotonía y convulsiones tónicas clónicas, y falleció a los 7 meses de vida<sup>6</sup>.

### Deficiencia de la transferasa del ácido lipoico (LIPT1)

La deficiencia de LIPT1 fue descrita por Tort et al. en 2014<sup>18</sup> en una paciente que a los 2 días de vida presentó súbitamente deterioro clínico y bradicardia. El examen neurológico mos-

tró hipertonía generalizada y movimientos distónicos. La RM cerebral fue normal y el ecocardiograma indicó hipertensión pulmonar severa con dilatación del ventrículo izquierdo. El paciente falleció a los 9 días de vida. El examen anatomopatológico del cerebro mostró gliosis periventricular y astrocitosis moderada. Con posterioridad se describió un segundo paciente con un fenotipo menos severo, *Leigh-like*<sup>19</sup>.

### Deficiencia de LIPT2

Recientemente, en el congreso de la SSIEM celebrado en Lyon<sup>20</sup>, se ha presentado el caso de una paciente con leucoencefalopatía, cianosis y acidosis metabólica con mutaciones en *LIPT2*. El fenotipo bioquímico consistía en hiperglicinemia moderada, aumento de lactato en plasma y orina, y deficiencias enzimáticas de PDH y 2-KGDH. El ensamblaje y la actividad de los complejos de la cadena respiratoria eran normales.

### Otras alteraciones de la biosíntesis de los «clusters» de Fe-S

En los últimos años se han descrito pacientes con mutaciones en genes implicados en la biosíntesis de los *clusters* de Fe-S (*ISCU*, *FDX2*, *NFS1*, *LYRM4*)<sup>7-11</sup> en los que no se ha estudia-

**TABLA 2. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y BIOQUÍMICAS DE LOS PACIENTES CON OTROS TRASTORNOS EN LA BIOSÍNTESIS DE LOS CLUSTERS DE SULFURO DE HIERRO (FE-S)**

Gen mutado	ISCU	FDX2	LYRM4	NFS1
Edad de presentación	Infancia-adulta		Neonatal	Lactancia
Características clínicas	Miopatía Rabdomiólisis Mioglobulinuria		Retraso psicomotor	
<b>Características bioquímicas</b>				
<b>Metabolitos</b>				
Lactato	+	+	+	+
Glicina	nr	nr	nr	Hiperaminoaciduria
<b>Actividades enzimáticas</b>				
Deficiencia en la cadena respiratoria	I, II, III / II	I, II, III	I, II, III	II, III
Deficiencia de aconitasa	+	+	+	nr
Deficiencia de PDH	nr	+	nr	nr
<b>Defectos en la lipoilación de las proteínas</b>				
Pacientes	-	nr	nr	nr
Modelos celulares	+	nr	nr	nr

nr: no reportado; PDH: piruvato deshidrogenasa.

do, o no se ha demostrado, que hubiese deficiencia de ácido lipoico (tabla 2). Sería de esperar que pacientes con mutaciones en estos genes presentaran un fenotipo bioquímico similar al de los pacientes con deficiencia demostrada de ácido lipoico. Sin embargo, los pacientes *ISCU*, *FDX2*, *NFS1* y *LYRM4* presentan deficiencias enzimáticas más generalizadas, con alteraciones que incluyen el complejo III de la cadena respiratoria mitocondrial y la aconitasa. Sin embargo, con la excepción de los pacientes *ISCU*, en el resto no se han estudiado detalladamente ni los niveles de ácido lipoico ni las actividades enzimáticas dependientes de este cofactor (tabla 2). Cabe destacar que los pacientes con mutaciones en *ISCU* y *FDX2* presentan un fenotipo clínico con edad de aparición más tardía, incluso en edad adulta, con miopatía, rabdomiólisis y mioglobulinuria.

## Bibliografía

1. Stehling O, Lill R. The role of mitochondria in cellular iron-sulfur protein biogenesis: mechanisms, connected processes, and diseases. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2013; 3(7): 1-17.
2. Navarro-Sastre A, Tort F, Stehling O, Uzarska MA, Arranz JA, Del Toro M, et al. A fatal mitochondrial disease is associated with defective NFU1 function in the maturation of a subset of mitochondrial Fe-S proteins. *Am J Hum Genet.* 2011; 89(5): 656-667.
3. Cameron JM, Janer A, Levandovskiy V, Mackay N, Rouault TA, Tong WH, et al. Mutations in iron-sulfur cluster scaffold genes

NFU1 and BOLA3 cause a fatal deficiency of multiple respiratory chain and 2-oxoacid dehydrogenase enzymes. *Am J Hum Genet.* 2011; 89(4): 486-495.

4. Ajit Bolar N, Vanlander AV, Wilbrecht C, Van der Aa N, Smet J, De Paepe B, et al. Mutation of the iron-sulfur cluster assembly gene IBA57 causes severe myopathy and encephalopathy. *Hum Mol Genet.* 2013; 22(13): 2.590-2.602.
5. Camaschella C, Campanella A, De Falco L, Boschetto L, Merlini R, Silvestri L, et al. The human counterpart of zebrafish shiraz shows sideroblastic-like microcytic anemia and iron overload. *Blood.* 2007; 110(4): 1.353-1.358.
6. Baker PR 2nd, Friederich MW, Swanson MA, Shaikh T, Bhattacharya K, Scharer GH, et al. Variant non ketotic hyperglycinemia is caused by mutations in LIAS, BOLA3 and the novel gene GLRX5. *Brain.* 2013; 137(Pt 2): 366-379.
7. Mochel F, Knight MA, Tong WH, Hernandez D, Ayyad K, Taivasalo T, et al. Splice mutation in the iron-sulfur cluster scaffold protein ISCU causes myopathy with exercise intolerance. *Am J Hum Genet.* 2008; 82(3): 652-660.
8. Olsson A, Lind L, Thornell LE, Holmberg M. Myopathy with lactic acidosis is linked to chromosome 12q23.3-24.11 and caused by an intron mutation in the ISCU gene resulting in a splicing defect. *Hum Mol Genet.* 2008; 17(11): 1.666-1.672.
9. Spiegel R, Saada A, Halvardson J, Soiferman D, Shaag A, Edvardson S, et al. Deleterious mutation in FDX1L gene is associated with a novel mitochondrial muscle myopathy. *Eur J Hum Genet.* 2014; 22(7): 902-906.
10. Lim SC, Friemel M, Marum JE, Tucker EJ, Bruno DL, Riley LG, et al. Mutations in LYRM4, encoding iron-sulfur cluster biogenesis factor ISD11, cause deficiency of multiple respiratory chain complexes. *Hum Mol Genet.* 2013; 22(22): 4.460-4.473.
11. Farhan SM, Wang J, Robinson JF, Lahiry P, Siu VM, Prasad C, et al. Exome sequencing identifies NFS1 deficiency in a novel Fe-S cluster disease, infantile mitochondrial complex II/III deficiency. *Mol Genet Genomic Med.* 2014; 2(1): 73-80.
12. Al-Hassnan ZN, Al-Dosary M, Alfadhel M, Faqieh EA, Alsagob M, Kenana R, et al. ISCA2 mutation causes infantile neurodegenerative mitochondrial disorder. *J Med Genet.* 2015; 52(3): 186-194.
13. Ahting U, Rolinski B, Haack T, Mayr JA, Alhaddad B, Prokisch H, et al. FeS cluster biogenesis defect in a patient with mutations in ISCA2. *J Inherit Metab Dis.* 2015; 38(supl 1): S35-S378.
14. Haack TB, Rolinski B, Haberberger B, Zimmermann F, Schum J, Strecker V, et al. Homozygous missense mutation in BOLA3 causes multiple mitochondrial dysfunctions syndrome in two siblings. *J Inherit Metab Dis.* 2013; 36(1): 55-62.
15. Tonduti D, Dorboz I, Imbard A, Slama A, Boutron A, Pichard S, et al. New spastic paraplegia phenotype associated to mutation of NFU1. *Orphanet J Rare Dis.* 2015; 10: 13.
16. Lossos A, Stümpfig C, Stevanin G, Gausson M, Zimmerman BE, Mundwiler E, et al. Fe/S protein assembly gene IBA57 mutation causes hereditary spastic paraplegia. *Neurology.* 2015; 84(7): 659-667.
17. Mayr JA, Zimmermann FA, Fauth C, Bergheim C, Meierhofer D, Radmayr D, et al. Lipoic acid synthetase deficiency causes neonatal onset epilepsy, defective mitochondrial energy metabolism, and glycine elevation. *Am J Hum Genet.* 2011; 89(6): 792-797.
18. Tort F, Ferrer-Cortès X, Thió M, Navarro-Sastre A, Matalonga L, Quintana E, et al. Mutations in the lipoyltransferase LIPT1 gene cause a fatal disease associated with a specific lipoylation defect of the 2-ketoacid dehydrogenase complexes. *Hum Mol Genet.* 2014; 23(7): 1.907-1.915.
19. Soreze Y, Boutron A, Habarou F, Barnerias C, Nonnenmacher L, Delpéch H, et al. Mutations in human lipoyltransferase gene LIPT1 cause a Leigh disease with secondary deficiency for pyruvate and alpha-ketoglutarate dehydrogenase. *Orphanet J Rare Dis.* 2013; 8: 192.
20. Habarou F, Hamel Y, Grisel C, Boutron A, Delahodde A, Gazah R, et al. Encephalopathy, combined deficiency of alpha-ketoacid dehydrogenases and hyperglycinemia associated with LIPT2 mutations: a novel lipoic acid biosynthesis defect. *J Inherit Metab Dis.* 2015; 38(supl 1): S35-S378.

SIMPOSIO

# Actualización en fórmulas para PKU basadas en el GMP

Ponentes: Dr. Guillem Pintos Morell, Dra. Denise Ney

Moderador: Dr. Jaime Dalmau

## Amino acid based diets. Are they innocuous for the kidney?

G. Pintos Morell

*Jefe Clínico de Pediatría. Sección de Nefrología Pediátrica, Genética y Metabolismo.  
Coordinador de Enfermedades Minoritarias. Hospital Universitario Germans Trias i Pujol. Badalona (Barcelona)  
Profesor asociado de Pediatría. Universitat Autònoma de Barcelona*

De acuerdo con una reciente publicación (Mol Genet Metab, 2015; 115: 17-22) acerca de las recomendaciones de la ingesta proteica en pacientes con PKU en Europa, aunque no existe uniformidad, observamos que el tratamiento más frecuente de los pacientes con PKU consiste en una dieta baja en fenilalanina (FA) que se asocia a un suplemento de aminoácidos (AA) exentos de FA. En algunas áreas se utilizan también concentraciones elevadas de AA neutros (LNAA) para competir con la absorción de FA a nivel gastrointestinal y en la barrera hematoencefálica, con el resultado global de una dieta relativamente elevada en proteínas (sobre todo AA sintéticos; 50-80%). Se ha demostrado que este tipo de dietas ayudan al control de la FA en plasma y en el SNC, a la vez que evitan las posibles deficiencias nutricionales que se derivarían de una dieta restrictiva en proteínas naturales.

Sin embargo, hay que tener presente que, ya en 1982, Brenner et al. (N Engl J Med, 1982; 307: 652-659) reportaron que la ingesta de altas cantidades de proteínas y la infusión de soluciones con altas concentraciones de aminoácidos (AA) determinaban la aparición de cambios hemodinámicos renales. La elevada carga proteica podría alterar la actividad

del sistema renina-angiotensina y la producción renal de eicosanoides, que favorecen una vasoconstricción renal. Los cambios hemodinámicos, especialmente la hipertensión glomerular, pueden causar alteraciones en el sistema de filtración, permitiendo el paso de proteínas al filtrado glomerular, lo que determinará un aumento de la endocitosis de proteínas por las células tubulares y la activación de un mecanismo inflamatorio nefritogénico, con la consecuente alteración túbulo-intersticial.

Una ingesta crónica elevada de proteínas puede asociarse a un aumento de la excreción de nitrógeno urinario, cambios hemodinámicos renales, aumento de la excreción neta de ácido, acidosis metabólica, hipercalciuria, microalbuminuria, hiperfiltración inicial y disminución posterior del filtrado glomerular (FG). Además, las fórmulas de AA son menos eficaces y producen mayor efecto inflamatorio que las proteínas naturales o el glicomacropéptido (AJP-Endocrinol Metab, 2012; 302: E885-E895). El conjunto de estas alteraciones puede constituir la base de la observada disminución del FG y aparición de proteinuria en una considerable proporción de pacientes PKU (J Inheri Metab Dis, 2013; 36: 747-756).

## Glycomacropeptide (GMP): Experience in the nutritional management of phenylketonuria

D. Ney

*PhD, RD, Professor of Nutritional Sciences.  
University of Wisconsin-Madison. USA*

---

**Background:** Phenylketonuria (PKU), caused by a defect in phenylalanine (phe) hydroxylase activity, requires a low-phe diet plus amino acid (AA) formula to prevent cognitive impairment. Glycomacropeptide (GMP) is a low-phe protein isolated from cheese whey that provides a palatable alternative to AA formula.

**Purpose:** To determine the metabolic effects of substituting GMP food products for AA formula in human PKU. To determine the impact of the AA and GMP diets on renal and bone status in PKU mice.

**Methods:** Eleven PKU subjects were admitted to the clinical research unit and fed AA and GMP diets for 4 days each with daily determination of plasma AAs and blood chemistry profiles. PKU (*Pah<sup>enu2</sup>*) & wild type (WT) mice were fed low-phe AA, low-phe GMP or high-phe casein diets from weaning through adulthood and effects on renal, bone and intestinal microbiota were characterized.

**Results human PKU:** The GMP diet was preferred to the AA diet and plasmaphenylalanine concentration was unchanged. Blood urea nitrogen was significantly lower with GMP, consistent with greater protein retention. Serum carbon dioxide

content was significantly higher with GMP, consistent with GMP providing a lower dietary acid load compared with AA. Plasma concentration of ghrelin, a hormone that regulates appetite, was significantly reduced after a GMP meal, consistent with normal regulation of satiety. In contrast, ghrelin was unchanged after an AA meal, consistent with persistent hunger.

**Results murine PKU:** The GMP and AA diets produced similar growth and plasma phe concentrations. Consistent with greater renal workload, the AA diet decreased urine pH from 7.4 to 5.5, and increased renal mass, urine volume, urine calcium excretion, and renal net acid excretion compared with the GMP diet. The GMP diet improved bone status reflected in larger and stronger femora compared with the AA diet in both PKU and WT mice. GMP demonstrated beneficial prebiotic properties.

**Conclusion:** Food products made with GMP provide a physiologic source of low-phe dietary protein which improves protein retention, provides a low dietary acid load, promotes satiety and may support improved renal and bone health for people with PKU compared with AA formula.

# Optimización en el diagnóstico y tratamiento enzimático en enfermedades lisosomales

Ponentes: *Dra. Mireia del Toro, Dra. Paula Garcia*

Moderadora: *Dra. Inmaculada García Jiménez*

## Terapia enzimática sustitutiva en situaciones especiales

M. del Toro

*Servicio de Neuropediatría. Hospital Universitario Vall d'Hebron. Universitat Autònoma de Barcelona*

En los últimos años, los avances en el tratamiento de las enfermedades lisosomales han supuesto un cambio importante en su pronóstico y en la calidad de vida de los pacientes. Junto con la optimización del tratamiento multidisciplinar de soporte, que sigue siendo el pilar más importante para asegurar al paciente la mejor calidad de vida posible, la terapia enzimática sustitutiva (TES) ha supuesto un hito en el cambio de la historia natural de la enfermedad. La TES consiste en la administración periódica, por vía endovenosa, de la enzima deficitaria marcada con una señal bioquímica. Su fundamento radica en la comprobación de que una enzima administrada de forma exógena a un medio celular es capaz de penetrar en las células a través de unos receptores manosa-6-fosfato (o LIMP2 en el caso de la glucocerebrosidasa) y actuar correctamente. Se ha observado, además, que un 1-5% de actividad enzimática es capaz de corregir el defecto metabólico en la línea celular. El objetivo general del tratamiento incluye la disminución del acúmulo en tejidos y órganos que conlleve la variación de la historia natural de la enfermedad. A esto se añade que debe ser un tratamiento seguro y asequible, y que la carga de recibir tratamiento sea menor que la de la propia enfermedad.

La TES presenta unas ventajas importantes: su fácil administración por vía venosa, con pocos efectos secundarios; la posibilidad de ser efectiva con niveles bajos de enzima, y la poca toxicidad de las dosis elevadas. Los efectos en los órganos más sensibles a la enzima son rápidos y duraderos. Asimismo, presenta unas limitaciones que deben tenerse en cuenta en el momento de plantear el tratamiento. Unas son debidas a la naturaleza de la enfermedad: algunos síntomas se deben a fenómenos

secundarios como inflamación, apoptosis y autofagia; en fases avanzadas no es tan efectivo; no hay marcadores óptimos de evolución y respuesta. Otras son atribuibles al propio fármaco: no atraviesa la barrera hematoencefálica y no penetra bien en hueso, cartílago y válvulas cardiacas; provoca la síntesis de anticuerpos que pueden afectar a la eficacia clínica, y por último su precio es actualmente muy elevado<sup>1</sup>.

Con todo ello, en los últimos 20 años se han desarrollado, mediante diferentes técnicas, las enzimas adecuadas para el tratamiento de varias enfermedades lisosomales (mucopolisacaridosis I, II, IV y VI, enfermedad de Gaucher, enfermedad de Fabry y enfermedad de Pompe). En todas ellas, la TES es el tratamiento de elección, salvo algunas excepciones muy concretas, como los pacientes con MPS I menores de 3 años, en los que el trasplante de células hematopoyéticas sigue siendo la terapia de elección.

A pesar de los buenos resultados de la TES en la mayoría de los pacientes, el hecho de que sean enfermedades progresivas y las limitaciones anteriormente citadas conllevan que, en ocasiones, se planteen situaciones especiales en las que puede ser difícil la decisión de iniciar o retirar un tratamiento y en las que con frecuencia intervienen dilemas de carácter ético.

### Inicio del tratamiento con terapia enzimática

Las indicaciones para el inicio del tratamiento están claras siempre que se haya diagnosticado correctamente al pacien-

te y éste presente síntomas o signos de afectación atribuibles a la enfermedad. Existen guías clínicas y recomendaciones para todas las enfermedades que facilitan el manejo de los pacientes.

No existen dudas de inicio de terapia para la mayoría de enfermedades lisosomales, pero se plantea una discusión en dos situaciones: los recién nacidos detectados por cribado neonatal y los casos en que el paciente está asintomático. En estos momentos el cribado neonatal para enfermedades lisosomales está sólo en fase de valoración en algunos países. Por ello, la situación que mejor refleja este problema en nuestra actividad diaria es la enfermedad de Pompe (EP) en su forma juvenil o tardía, en la cual, en ocasiones, los pacientes presentan un aumento de CK sin clínica aparente.

### Enfermedad de Pompe de inicio tardío

La EP es debida al déficit de la enzima lisosomal alfa-glucosidasa ácida (AGA), que hidroliza el glucógeno intralosomal a glucosa; en consecuencia, su defecto conlleva un acúmulo de glucógeno principalmente en músculo esquelético y cardíaco. En el daño muscular de la EP participan diferentes mecanismos, entre los que se encuentran: la acción mecánica del glucógeno acumulado tanto en los lisosomas como en el citoplasma, la liberación al citoplasma de otras moléculas y enzimas líticas, la alteración de los mecanismos de tráfico intracelular y mecanismos de autofagia. Con la TES se ha comprobado un aumento de la actividad de AGA en las células, pero ello no siempre se traduce en una reducción de los acúmulos de glucógeno en el músculo esquelético. Este hecho, junto con los mecanismos patogénicos señalados, hace que el efecto de la TES sobre el músculo esquelético no sea tan efectivo, por lo que están en estudio nuevas opciones terapéuticas coadyuvantes a la TES.

Los pacientes con la forma tardía de EP presentan una debilidad muscular progresiva de inicio generalmente en la 2.<sup>a</sup>-3.<sup>a</sup> década de la vida y que lleva a una limitación de la movilidad y a problemas respiratorios que requieren, en fases avanzadas, asistencia ventilatoria externa. Los beneficios de la TES en este grupo de pacientes se traducen en una mejoría en la función motora y/o respiratoria y un enlentecimiento en la progresión de la enfermedad. Estos efectos dependen de la edad y del grado de afectación muscular al inicio del tratamiento.

Los pacientes asintomáticos son generalmente diagnosticados de EP por estudio familiar o por análisis bioquímico en otro contexto. Es razonable pensar que si existe un aumento de CK es reflejo ya de un daño muscular y, por lo tanto, indicaría la necesidad de iniciar una terapia. Sin embargo, la posibilidad de sintetizar anticuerpos neutralizantes y de una reducción de la efectividad a largo plazo hace que la decisión no sea tan clara. A este respecto, las guías publicadas (tanto la española como la del grupo de consenso internacional) concluyen que no hay estudios que demuestren que la TES retrasa el inicio de los síntomas y recomiendan, en pacientes clínicamente asintomáticos, un seguimiento valorando balance muscular, pruebas funcionales respiratorias y RM muscular de forma periódica, anual o semestral. En el

momento en que aparezcan síntomas o haya empeoramiento de las pruebas de imagen, deberá iniciarse el tratamiento<sup>2,3</sup>.

### Retirada del tratamiento con terapia enzimática

En todas las guías de uso de la TES en las diferentes enfermedades lisosomales se incluye, entre otros criterios de retirada, que se considere la situación del paciente tan grave como para no beneficiarse del tratamiento. Esto da pie a múltiples interpretaciones en las que entran consideraciones éticas de difícil solución. Probablemente los dos escenarios más frecuentes en la práctica habitual sean el de los pacientes en estadios avanzados afectos de la forma severa de la EP y el de los pacientes con síndrome de Hunter y afectación neurológica severa.

### Enfermedad de Pompe de inicio temprano

En la forma de inicio precoz de la EP, todos los estudios coinciden en que la TES mejora de forma muy significativa la afectación miocárdica, pero los resultados en cuanto a la función muscular no son tan homogéneos, retrasando el deterioro motor sin un efecto permanente. Las diferentes series reflejan una mejoría transitoria de la movilidad hasta en un 70% de los pacientes, de los cuales algunos llegan a presentar deambulación autónoma. Sin embargo, en los seguimientos a más de 2 años de tratamiento se objetiva que muchos de ellos regresan hasta hacerse dependientes de la ventilación mecánica continua o hasta su fallecimiento. La tasa de pacientes fallecidos es de entre un 30 y un 80% y la de dependientes de la ventilación, de un 18 a un 90% de los supervivientes, en función de los años de seguimiento<sup>4</sup>. En la tabla 1 se reflejan los datos de las diferentes series, destacando que algunos de los pacientes que llegaron a adquirir sedestación o deambulación finalmente presentaron un deterioro a partir de los 18-24 meses de tratamiento. Un número reducido de casos es capaz de mantener sus adquisiciones motoras, con un fenotipo compatible con una miopatía moderada-severa.

No existen datos predictivos de la posible evolución motora en el momento de iniciar la TES, a pesar de que algunos autores consideran como factores que se relacionan con peor pronóstico la edad de inicio, el ser CRIM negativos y la tasa de AC contra el fármaco.

Las diferentes guías publicadas en relación con las recomendaciones de TES en la EP de inicio temprano recomiendan su administración a todos los pacientes, dada la falta de marcadores de respuesta al tratamiento. Todas coinciden en que es necesario clarificar con la familia, y a ser posible por escrito, las expectativas del efecto y la actuación en caso de mala evolución. Sin embargo, sólo el Grupo Brasileño de Consenso en el Manejo de la EP específica en su guía el consejo de retirar el tratamiento enzimático en caso de: falta de respuesta, necesidad de ventilación mecánica continuada o ausencia de movimientos musculares voluntarios<sup>5</sup>.

**TABLA 1. RESULTADOS DE LA TES CON ALGLUCOSIDASA EN PACIENTES CON LA FORMA PRECOZ DE LA ENFERMEDAD DE POMPE**

	Pacientes (n)	Edad de inicio	Tiempo de tratamiento	Exitus	VMC	Sedestación	Marcha
Kishnani 2006	8	6 m (3-15)	2 a	6	1	5	3
Kishnani 2007	18	3 m (0-6)	2 a	5	10	3	7
Nicolino 2009	21	6 m (3-13)	3 a (4 m-6 a)	6	8	8	5
Chapkrani 2010	20	6,5 m (1-30)	2 a (1 m-5 a)	7	6	8	5
Hahn 2014	23	3 m (1-9)	3 a (3 m-6 a)	10	4	7	9

TES: terapia enzimática sustitutiva; VMC: ventilación mecánica continua.

### Síndrome de Hunter

El síndrome de Hunter o mucopolisacaridosis tipo II (MPS II) es producido por la deficiencia o ausencia de la enzima iduronato-2-sulfatasa (I2S), lo que ocasiona un bloqueo en el proceso de degradación de los glucosaminoglicanos (GAG) dermatán-sulfato y heparán-sulfato, con su consiguiente acumulación en tejidos y órganos, entre los que se encuentra el sistema nervioso central. La afectación clínica es multisistémica e incluye: fenotipo característico y tosco, talla baja, visceromegalias, afectación ósea y afectación cardíaca. Aproximadamente un 60% de los pacientes están afectados de la forma severa de la enfermedad, lo que conlleva un deterioro neurológico progresivo con pérdida de habilidades neurocognitivas a partir de los 4-5 años. La TES se ha mostrado efectiva en varios de los síntomas de la enfermedad pero no atraviesa la barrera hematoencefálica y, por lo tanto, no frena la regresión neurológica en los pacientes con la forma severa. En estos momentos existen diversos ensayos que valoran la eficacia de la administración intratecal de TES en la lesión del sistema nervioso central.

No hay discusión en las diferentes guías sobre la indicación de inicio de la TES en fases tempranas de la enfermedad, a pesar del pronóstico. En los pacientes con MPS II en su forma severa y que ya presentan afectación neurológica, los objetivos del tratamiento varían y se considera que su finalidad es repercutir de forma positiva en la calidad de vida: disminución de la hepatomegalia, disminución del número de infecciones, mejoría de la apnea nocturna, mejoría del grado de movilidad articular y cambios en el pelo y la piel. En una serie multicéntrica de 66 pacientes con afectación neurológica relevante se objetivó una reducción de la hepatomegalia en el 95%, una mejoría del rango de movilidad articular en el 50%, y hasta el 80% presentaron mejoría en alguno de los otros síntomas<sup>6</sup>. En la revisión de 22 pacientes alemanes con la forma severa, el 100% presentan mejoría de la hepatomegalia y reducción del número de infecciones<sup>7</sup>. En ninguna de las series se objetivan cambios positivos en la situación neurocognitiva, y en algunos casos la TES induce un empeoramiento de la hiperactividad y los problemas conductuales.

Las guías y recomendaciones de los diferentes grupos apoyan el inicio del tratamiento en los pacientes con afectación neurológica, si la familia lo solicita. El último panel de expertos considera como excepción el estado vegetativo o la incapacidad deglutoria con alimentación por gastrostomía<sup>6</sup>. Se insiste, al igual que en la EP, en la necesidad de clarificar bien los objetivos con la familia y pactar un tiempo de tratamiento de 6-18 meses para valorar la efectividad. Se considera criterio de retirada el empeoramiento del paciente, incluyendo la conducta, y la no evidencia de beneficio. La impresión de mejoría de la calidad de vida se considera como efecto positivo de la TES, pero se debe analizar individualmente. Las guías española y británica de manejo de la MPS II suscriben estas recomendaciones<sup>8,9</sup>.

### Retirada del tratamiento

La retirada de la TES en pacientes con enfermedades lisosomales puede conllevar un empeoramiento rápido de su estado. Existen diversas referencias en la bibliografía especializada y, en el caso de las MPS, el deterioro se traduce en aumento del número de infecciones, empeoramiento de la movilidad activa y pasiva, alteraciones hematológicas (neutropenia y coagulopatía), fallo renal y muerte<sup>10</sup>.

Se postula que el acúmulo de GAG en los tejidos de los pacientes no tratados induce mecanismos de autorregulación de la síntesis de estos compuestos en un intento compensatorio que se vería bloqueado con la administración de la enzima por vía exógena. Además, la administración de TES inhibiría la actividad residual de la enzima en caso de que el defecto no fuera total. Ambos factores participarían en el rápido deterioro de los pacientes tras la retirada del fármaco: por un lado la síntesis de GAG estaría aumentada y por otro no existiría actividad de la enzima residual, por lo que el acúmulo sería mucho mayor y más rápido, y con ello el deterioro del paciente.

Esto pone en duda la eficiencia de tratar a un paciente severamente afectado durante 6-12 meses, ya que probablemente, en caso de retirada de la terapia, el deterioro será mucho más rápido. Es importante que esta posibilidad sea explicada a la familia a la hora de tomar decisiones.

Por otro lado, en caso de retirada de la TES, es aconsejable que sea de manera paulatina, con disminución progresiva de la dosis para evitar el efecto rebote descrito.

## Conclusión

La TES es el tratamiento de elección en todas las enfermedades lisosomales para las que está disponible, siempre que el paciente presente síntomas o signos de la enfermedad. A pesar de ello, tiene unas limitaciones que implican que el efecto beneficioso en fases avanzadas de la enfermedad sea discutible, lo que plantea situaciones con consideraciones éticas difíciles de resolver. Existen guías clínicas y recomendaciones con indicaciones, pero lo más importante es siempre consensuar con la familia los efectos esperables y las decisiones futuras antes de iniciar la terapia.

## Bibliografía

1. Wraith JE. Limitations of enzyme replacement therapy: current and future. *J Inher Metab Dis.* 2006; 29: 442-447.
2. Cupler EJ, Berger KI, Leshner RT, Wolfe GI, Han JJ, Barohn RJ, et al.; AANEM Consensus Committee on Late-onset Pompe Disease. Consensus treatment recommendations for late-onset Pompe disease. *Muscle Nerve.* 2012; 45: 319-333.
3. Barba-Romero MA, Barrot E, Bautista-Lorite J, Gutiérrez-Rivas E, Illa I, Jiménez LM, et al. Clinical guidelines for late-onset Pompe disease. *Rev Neurol.* 2012; 54: 497-507.
4. Hahn A, Praetorius S, Karabul N, Diebel J, Schmidt D, Motz R, et al. Outcome of patients with classical infantile Pompe disease receiving enzyme replacement therapy in Germany. *JIMD Rep.* 2015; 20: 65-75.
5. Llerena JC Jr, Horovitz DM, Marie SK, Porta G, Giugliani R, Rojas MV, et al.; Brazilian Network for Studies in Pompe Disease (ReBrPOM). The Brazilian consensus on the management of Pompe disease. *J Pediatr.* 2009; 155(4 supl): S47-S56.
6. Muenzer J, Bodamer O, Burton B, Clarke L, Frenking GS, Giugliani R, et al. The role of enzyme replacement therapy in severe Hunter syndrome, an expert panel consensus. *Eur J Pediatr.* 2012; 171: 181-188.
7. Lampe C, Bosserhoff AK, Burton BK, Giugliani R, De Souza CF, Bittar C, et al. Long-term experience with enzyme replacement therapy (ERT) in MPS II patients with a severe phenotype: an international case series. *J Inher Metab Dis.* 2014; 37: 823-829.
8. Guillén-Navarro E, Blasco AJ, Gutiérrez-Solana LG, Couce ML, Cancho-Candela R, Lázaro P; grupo de trabajo Hunter España. Guía de práctica clínica para el manejo del síndrome de Hunter. *Med Clin (Barc).* 2013; 141: 453.e1-e13.
9. Vellodi A, Wraith JE, Cleary MA, Ramaswami U, Lavery C, Jessop E. Guidelines for the investigation and management of mucopolysaccharidosis type II (2007). National Commissioning Group for Highly Specialised Services Web site. Disponible en: [http://www.specialisedservices.nhs.uk/library/23/Guidelines\\_for\\_Mucopolysaccharidosis\\_Type\\_II.pdf](http://www.specialisedservices.nhs.uk/library/23/Guidelines_for_Mucopolysaccharidosis_Type_II.pdf)
10. Zurecka A, Zuberuber Z, Opoka-Winiarska V, Węgrzyn G, Tyłki-Szymańska A. Effect of rapid cessation of enzyme replacement therapy: a report of 5 cases and a review of the literature. *Mol Genet Metab.* 2012; 107: 508-512.

## Enzyme replacement therapy in lysosomal storage diseases: new treatments and future perspectives

P. Garcia

*Inherited Metabolic Diseases. Paediatric Hospital. Coimbra.  
National Coordinating Committee on the Treatment of LSD. Portugal*

## Introduction

Lysosomal storage disorders (LSDs) are a large and heterogeneous group of rare inherited metabolic diseases. The spectrum of clinical manifestations is extremely variable, ranging from prenatal dead to attenuated late adulthood presentations, often with no clear genotype-phenotype correlation. There are more than 50 LSDs describe, with a combined incidence of 1/7700<sup>1</sup>.

For the majority of LSDs the current standard of care is mainly supportive and symptomatic treatment. To a few, enzyme replacement therapy (ERT) became the gold standard and is nowadays available to patients with Gaucher type I disease, Fabry disease, MPS types I, II, IV and VI and Pompe disease. The efficacy of this therapeutic approach is limited due to the fact that the manufactured enzymes do

not have effect on all disease features. This is caused not only by the irreversibility of already established lesions but also for the inability to treat CNS pathology. Furthermore, the development of antibodies against the exogenously supplied enzymes may have a negative impact on efficacy as well as the occurrence of infusion-related adverse events<sup>2,3</sup>.

Bone marrow transplant (BMT) and small molecules are available for some selected cases of MPS, metachromatic leukodystrophy (MLD) and Gaucher and Niemann-Pick type C (NPC) respectively<sup>3,4</sup>.

Licensed ERTs are shown in table 1.

Regulatory and commercial incentives provided by political authorities, protecting the orphan and rare diseases, has become a huge encouragement for the interest in developing specific drugs<sup>5</sup>. The prospective for new drugs in this area is therefore considerable, not only because of the num-

**TABLE 1. LICENSED ENZYME REPLACEMENT THERAPIES AVAILABLE FOR LSDS**

LSD	Enzyme	Company	EMA approval	Comments
Gaucher	Imiglucerase	Genzyme	1997	
	Velaglucerase	Shire HGT	2010	
	Taliglucerase	Protalix		Only USA
Fabry	Agalsidase alfa	Shire HGT	2001	Only Europe
	Agalsidase beta	Genzyme	2001	
MPSI	Laronidase	Genzyme	2003	
MPSII	Idursulfase alfa	Shire HGT	2001/7	
MPSIV	Elosulfase alfa	Biomarin	2014	
MPSVI	Galsulfase	Biomarin	2006	
Pompe	Alglucosidase alfa	Genzyme	2006	

LSD: lysosomal storage disease; MPS: mucopolysaccharidosis.

ber of LSDs with no available treatment, but also to come up with alternative or ameliorate therapeutic approaches for those with existing treatment, at least in single therapy, as the presently available are unable to address all the clinical aspects of these multisystemic diseases<sup>2,3</sup>.

Certain unmet medical goals is recognized in most of the LSDs and the development of new therapies based on the increasing knowledge of the pathophysiological mechanisms involved, have make conceivable the emergence of novel therapeutic concepts and therapies, including localized<sup>6,7</sup> (articular, intrathecal / intraventricular) and combined therapies.

New advances on the control of these disorders trespasses areas like gene therapy, small molecules (chaperons, substrate deprivation, substrate optimization and codon stop), second-generation enzyme replacement and cellular transplant.

Also, reflecting the complex pathology of the LSDs and the various biological processes involved, a number of investigational strategies, some including branded compounds, are being researched for use as disease modifiers. These approaches include calcium modulation, enhancing exocytosis, regulation of proteostasis, modulation of autophagy and the use of non-steroidal anti-inflammatory drugs. Several clinical trials with these diverse hypotheses are now ongoing on cells, animal models and humans. The present work will reflect in the recently approved elosulfase alfa and in future perspectives in ERTs, summarized in table 2.

## Enzyme replacement therapies

The principle of ERTs is the same as for bone marrow and hematopoietic stem cell transplantations (BMT/HSCT). The objective is the substitution of deficient enzyme by a well-designed version, pinpointing on increasing the catab-

**TABLE 2. ERTS IN INVESTIGATION/ COMMERCIAL DEVELOPMENT IN HUMANS**

LSD	Enzyme	Company
Gaucher	JR-101 (glucocerebrosidase)	JCR Pharmaceuticals/ GSK
	PRX-112 (oral glucocerebrosidase)	Protalix
Fabry	PRX-102 ( $\alpha$ -galactosidase A)	Protalix
	JR-051 ( $\alpha$ -galactosidase A)	JCR Pharmaceuticals/ GSK
MPSI	AGT-181 (HIRmAb-iduronidase)	ArmaGen
	Intrathecal rh-laronidase	Genzyme
MPSII	Intrathecal iduronate-2-sulfatase/iv ERT	Shire HGT
	AGT-182 (HIRmAb-iduronate-2-sulfatase)	ArmaGen
	JR-032 (iduronate-2-sulfatase)	JCR Pharmaceuticals/ GSK
	Hunterase® (idursulfase- $\beta$ )	Green Cross Corporation
MPSIIIA	Intrathecal HGT 1410 (heparin-N-sulfatase)	Shire HGT
MPSIIIB	SBC-103 ( $\alpha$ -N-acetylglucosaminidase)	Synageva
MPSVII	UX003 ( $\beta$ -glucuronidase)	Ultragenix
$\alpha$ -Mannosidosis	Lamazym® ( $\alpha$ -D-mannosidase)	Zymenex
Krabbe	Galaczym® (galactocerebrosidase)	Zymenex
Late infantile NCL	BMN-190 (TPP1)	Biomarin
MLD	Intrathecal HGT 1110 (arylsulfatase A)	Shire HGT
	AGT-183 (HIRmAb-arylsulfatase A)	ArmaGen
NPB	ASM	Genzyme
Pompe disease	Neo-rhGAA	Genzyme
	BMN-701 (IGF2-GAA)	Biomarin
	OXY 2098-85 (modified GAA)	Oxyrane
LALD	Sebalipase alfa	Synageva
Undisclosed LSDs	p97 (melanotransferrin)/ ERT conjugate	Shire HGT/ biOasis
	Angiopep-ERT conjugate	GSK/Angiochem

ASM: acid sphingomyelinase; GAA: acid alpha-glucosidase; HIRmAb: monoclonal antibody to the human insulin receptor; IGF2: insulin-like growth factor 2; LRP-1: low-density lipoprotein receptor-related protein 1; LSD: lysosomal storage disease; MLD: metachromatic leukodystrophy; TPP1: tripeptidyl peptidase-1; NPB: Niemann-Pick type B.

olism of accumulated substrate, correcting the pathology of non-neural tissue. This happens because the licensed enzymes do not cross the blood brain barrier (BBB) and also, many peripheral tissues such as bone, cartilage, cardiovascular, ear, eye and renal systems are not easily targeted, possible due to the biology of the receptor systems needed for the endocytosis of the exogenously delivered enzymes.

Theoretically, all of the LSDs coming from enzymatic defects are prone to this kind of therapeutic approach, provided the enzyme can be manufactured and safely administered.

The first marketed ERT, alglucerase, was developed for type I Gaucher disease, more than 20 years ago, being replaced by imiglucerase in 1997. Several papers have confirmed the long-lasting beneficial effect as well as the safety and tolerability of imiglucerase in patients suffering from type I Gaucher disease, which has guided to ERT turn out to be the standard of care for these patients, but not in the rarer neuropathic forms of the disease, not even at high doses. The success of imiglucerase, has led to the development of ERTs for other LSDs such as Fabry disease, Pompe disease, MPS I, II, VI, and more recently to MPS IV<sup>8</sup>.

As ascribed, data for all commercially available ERTs have not shown evidence of ERTs being able to penetrate the BBB, important aspect on those that have CNS affection, making the therapeutic benefit very incomplete.

Subsequently, the second-generation ERTs (as well as many of the other emerging therapies) are aiming at either crossing the BBB and/or increasing the uptake of enzyme into the affected peripheral tissues<sup>9</sup>.

Remodeling techniques of the enzyme itself, engineering of a precursor form of the enzyme or its conjugation to an insulin growing factor (IGF2)-derived peptide tag, for instance, are investigational second-generation approaches aiming to increase the enzyme bio distribution in order to reflect a larger uptake to the tissues.

Contemplating all the challenges that are placed on the second-generation ERTs, one should expect a significant clinical benefit in a near future.

Several and diverse enzymes, regarding different LSDs, are on preclinical or clinical trials (table 2), some of them showing already promising results<sup>10</sup>.

## Conclusion

Enzyme replacement therapy is an expanding field on the treatment of a growing number of lysosomal storage diseases. New enzymes, second-generation enzymes, localized deliveries or combined treatments are therapeutic options that

can be used in the future and hopefully will change the natural history of LSDs in a profound way.

The benefit of early intervention is a principle that embraces for all LSDs therapies, particularly due to the irreversible lesions occurring throughout diseases progression. For this, early diagnosis, namely selective or non-selective screening are wanted, as the awareness of the medical community to treatable LSDs disorders.

Collaborative international studies are needed to study the long-term clinical efficacy of treatments and to detect new complications or associated conditions of the diseases.

In the future tailored therapies will be delivered to patients considering their specific clinical and genetic characteristics.

## Bibliography

1. Meikle PJ, Hopwood JJ, Clague AE, Carey WF. Prevalence of lysosomal storage disorders. *JAMA*. 1999; 281(3): 249-254.
2. Kirkegaard T. Emerging therapies and therapeutic concepts for lysosomal storage diseases. *Expert Opinion on Orphan Drugs*. 2013; 1(5): 385-404.
3. Hollak CE, Wijburg FA. Treatment of lysosomal storage disorders: successes and challenges. *J Inher Metab Dis*. 2014; 37(4): 587-598.
4. Parenti G, Andria G, Valenzano KJ. Pharmacological chaperone therapy: preclinical development, clinical translation, and prospects for the treatment of lysosomal storage disorders. *Mol Ther*. 2015; 23(7): 1138-1148.
5. Mechler K, Mountford WK, Hoffmann G, Ries M. Pressure for drug development in lysosomal storage disorders – a quantitative analysis thirty years beyond the US orphan drug act. *Orphanet J Rare Dis*. 2015; 10: 46.
6. Wang RY, Aminian A, McEntee MF, Kan SH, Simonaro CM, Lamanna WC, et al. Intra-articular enzyme replacement therapy with rhIDUA is safe, well-tolerated, and reduces articular GAG storage in the canine model of mucopolysaccharidosis type I. *Mol Genet Metab*. 2014; 112(4): 286-293.
7. Dickson PI, Kaitila I, Harmatz P, Mlikotic A, Chen AH, Victoroff A, et al.; Mucopolysaccharidosis I Intrathecal Research Collaborative. Safety of laronidase delivered into the spinal canal for treatment of cervical stenosis in mucopolysaccharidosis I. *Mol Genet Metab*. 2015; 116(1-2): 69-74.
8. Hendriksz CJ, Giugliani R, Harmatz P, Mengel E, Guffon N, Valayannopoulos V, et al.; STRIVE Investigators, Yang K, Mealiffe M, Haller C. Multi-domain impact of elosulfase alfa in Morquio A syndrome in the pivotal phase III trial. *Mol Genet Metab*. 2015; 114(2): 178-185.
9. Scarpa M, Bellettato CM, Lampe C, Begley DJ. Neuronopathic lysosomal storage disorders: approaches to treat the central nervous system. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2015; 29(2): 159-171.
10. Valayannopoulos V, Malinova V, Honzik T, Balwani M, Breen C, Deegan PB, et al. Sebelipase alfa over 52 weeks reduces serum transaminases, liver volume and improves serum lipids in patients with lysosomal acid lipase deficiency. *J Hepatol*. 2014; 61(5): 1135-1142.

# Tratamiento nutricional de las enfermedades congénitas del metabolismo. ¿Hay alguna novedad?

Ponentes: *Dr. Isidro Vitoria, Dra. M.ª Dolores Rausell*

Moderador: *Dr. Jaime Dalmau*

## Las proteínas en los errores innatos del metabolismo

I. Vitoria<sup>1</sup>, M.D. Rausell<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Unidad de Nutrición y Metabolopatías. <sup>2</sup>Laboratorio de Metabolopatías. Hospital La Fe. Valencia

### Introducción

El tratamiento dietético es la piedra angular de muchos errores innatos del metabolismo (EIM), sobre todo del metabolismo intermediario. Habitualmente se reduce la ingesta del sustrato que no puede ser metabolizado eficientemente y se aportan otros nutrientes esenciales para mantener la función celular normal. En el caso de las aminoacidopatías, trastornos del ciclo de la urea y algunas acidemias orgánicas, las dietas restringidas en proteínas pueden condicionar una ingesta insuficiente de micronutrientes y aminoácidos esenciales (AAE)<sup>1</sup>. Sin embargo, en otros EIM hay un aporte aumentado de proteínas.

En la presente actualización acerca de los posibles aspectos novedosos en el manejo de proteínas en los EIM se revisan el aporte restringido de proteínas, tomando como prototipo los trastornos del ciclo de la urea, y en particular la aciduria arginosuccínica, y el aporte muy elevado de proteínas, tomando como modelo la citrulinemia II.

### Necesidades de proteínas

#### Necesidades de proteínas en el niño sano

En el niño sano se ha establecido la *necesidad biológica* de proteínas como la ingesta mínima que permita un balance nitrogenado (de modo que se mantenga la masa proteica) en situación de actividad física ligera y que cubra las necesidades de síntesis de nuevos tejidos asociados con el crecimiento. Por otro lado, se define el *nivel seguro de ingesta* como aquella cantidad de proteínas que cubre las ne-

cesidades de proteínas del 97,5% de la población, lo que implica asumir el valor medio más 2 desviaciones estándar. Estas cantidades se determinan aceptando que la ingesta energética es adecuada y que se consumen proteínas de alto valor biológico, definidas por su perfil de aminoácidos, digestibilidad y eficiencia. En las recomendaciones de proteínas reevaluadas por la FAO/WHO/UNU en 2007<sup>2</sup> se indican cantidades un 10-25% menores de las recomendadas en la revisión anterior de 1985. Este nivel seguro de ingesta equivaldría conceptualmente a las recomendaciones diarias o DRI del Instituto Americano de Medicina<sup>3</sup>. Sin embargo los valores recomendados no coinciden, como se observa en la tabla 1.

Por otro lado, el porcentaje de calorías que debe administrarse en forma de proteínas (proteínas AMDR o *acceptable macronutrient distribution ranges*) no está establecido

**TABLA 1. VALORES DE «INGESTA SEGURA» (G/KG/DÍA) DE PROTEÍNAS DE LA FAO/WHO/UNU (2007) E INGESTAS DIARIAS RECOMENDADAS POR LAS DRI (2002)**

Edad (años)	FAO/WHO/UNU (2007)	DRI (2002)
0-1	1,77-1,14	1,5 (ingesta adecuada)
1-3	1,14-0,9	1,1
4-6	0,85-0,89	0,95
7-10	0,92	0,95
11-13	0,89-0,91	0,95
15-18	0,84-0,87	0,85
>18	0,82-0,85	0,8

en el primer año, aunque se acepta que la lactancia materna tomada como alimentación ideal aporta un 5-6,5% de energía en forma de proteínas. A partir del primer año, el rango de proteínas AMDR es del 5 al 20% desde 1 a los 3 años; del 10 al 30% de los 4 a los 18 años, y del 10 al 35% a partir de los 18 años. Esta gran variabilidad o amplio rango en la recomendación de proteínas AMDR hace difícil poder conocer cuál es la relación ideal entre energía y proteínas en niños sanos.

### Necesidades de proteínas en el niño con EIM

Si en el niño sano no hay uniformidad en la recomendación de la cantidad de proteínas ni precisión en el porcentaje de energía que debe aportarse en forma de proteínas, en el niño con EIM el aporte proteico necesario es más difícil de calcular, por los motivos siguientes:

- La capacidad residual enzimática variable (lo que condiciona una distinta tolerancia individual).
- El estado nutricional, que puede ser deficiente.
- La velocidad de crecimiento, que no es siempre conocida para determinadas patologías.
- El equilibrio entre proteínas de alto y bajo valor biológico.
- El llamado aporte «de seguridad» mínimo cubre las necesidades en el 97% de la población, pero quizá sean cantidades superiores a las necesarias.
- La dificultad para conocer la relación proteínas/energía debido a la dificultad para realizar balances de energía en pacientes con tolerancia limitada al ayuno<sup>4</sup>.

Además, en el niño con EIM el número de pacientes es escaso, las recomendaciones se basan en estudios retrospectivos y hay muy pocos resultados de crecimiento final.

Por otro lado, no se sabe si los parámetros que se conocen para valorar la seguridad nutricional en la población sana, de tipo clínico (somatometría, velocidad de crecimiento, etc.), analíticos o relacionados con la ingestión de proteínas (albúmina, prealbúmina, proteína transportadora de retinol, Fe, Zn, Se, Cu, vitamina B<sub>12</sub>, ácidos grasos esenciales, etc.) u otros marcadores (p. ej., densitometría), pueden extrapolarse a los pacientes con EIM en los que la tasa de oxidación de los distintos principios inmediatos varía según cuál sea el defecto metabólico.

### Disminuyendo el aporte proteico: el caso de los trastornos del ciclo de la urea

En la mayoría de consensos se recomienda un aporte energético multiplicado por un factor para prevenir el estado catabólico. Según el consenso europeo<sup>5</sup>, la ingesta proteica segura y la energética son las indicadas por las recomendaciones FAO/WHO/UNU de 2007. Si la tolerancia a las proteínas naturales es insuficiente, se recomienda aportar un 20-30% de la ingesta proteica en forma de AAE (excepto en el déficit de arginasa), con suficiente cantidad de aminoácidos ramificados, pues disminuyen con el empleo de fenilbutirato o fenilacetato. Asimismo, se recomienda

que contengan menores cantidades de los aminoácidos precursores de neurotransmisores (Trp, Phe y Tyr).

En una encuesta europea que incluye 41 centros y 464 pacientes<sup>6</sup> se demuestra la gran variabilidad en el manejo. Así, mientras los centros del Reino Unido ofrecen 1,8 g/kg/día de proteínas en el primer año de vida, los de Francia y Alemania ofrecen 1,1-1,2 g/kg/día. En cuanto a los suplementos de aminoácidos, son utilizados, de media, en el 38% de los pacientes. Hay países que los prescriben a más del 60% de pacientes (Alemania, Portugal y Suecia) frente a otros que los prescriben a menos del 25% (Francia, Dinamarca). Además, el porcentaje de proteínas en forma de AAE varía entre el 10 y el 90%. En lo que sí hay uniformidad es en que se disminuye su aporte a medida que crece el niño. Esta disparidad en la restricción proteica y en los suplementos de AAE o fórmulas sin los aminoácidos limitantes también se observa en las acidemias orgánicas.

En el registro español de trastornos del ciclo de la urea<sup>7</sup>, de los 104 pacientes, 93 estaban en tratamiento dietético. En el primer año de vida tomaban 1,86 g/kg/día de proteínas, de las que 0,39 g/kg/día (21%) eran en forma de AAE. En mayores de 18 años la ingesta era de 0,78 g/kg/día de proteínas, de las que 0,2 g/kg/día (26%) eran AAE. En general, el aporte proteico era similar a las recomendaciones de aporte proteico de seguridad. Aproximadamente un 50% de los pacientes tomaban AAE en una cantidad próxima al 20-30% del total de la ingesta proteica.

En caso de descompensación aguda de un trastorno del ciclo de la urea, se asume que debe administrarse glucosa i.v. para evitar el catabolismo (intentando aportar un 120% de las calorías necesarias) y no deben darse proteínas durante 24-48 horas. Sin embargo, se ha demostrado que en caso de descompensación metabólica, a pesar de la hiperamonemia, hay una concentración disminuida de la mayoría de AAE y de aminoácidos ramificados (AAR), sobre todo valina<sup>8</sup>, probablemente por la menor ingestión alimentaria que precede a la descompensación, por el empleo de fenilbutirato y por la captación celular de AAR para lograr detoxificar el amonio formando glutamina a partir de ácido glutámico. Por ello, autores como Boneh especulan acerca de la utilidad del empleo de AAE (particularmente AAR) en la fase aguda en que se retiran las proteínas naturales, pues los AAR plasmáticos actuarían como fuel de la síntesis de proteínas musculares de forma preferencial, frente a los propios AAR, en el seno del músculo<sup>9</sup>.

Otro aspecto interesante en la fase aguda de descompensación es la vía elegida de administración de las proteínas. Según el consenso actual (Haberle, 2012) la nutrición enteral debe ser restablecida en cuanto se pueda, incluso por vía nasogástrica o por gastrostomía, siempre que no haya vómitos o coma. Probablemente la vía enteral es preferible a la parenteral para promover el anabolismo, por el hecho de que las vísceras que drenan a la porta (estómago, intestino, páncreas y bazo) representan el primer paso de la extracción de los aminoácidos<sup>10</sup>, de modo que el 20-35% de todo el recambio proteico ocurre en estas vísceras, permitiendo la síntesis, la oxidación y el posterior transporte de los

aminoácidos en la vena porta. A continuación, en el hígado se sintetizan los péptidos que se transportan a la circulación general.

Entre las enfermedades del ciclo de la urea, cabe destacar la aciduria arginosuccínica (ASA) por su complejidad bioquímica, clínica y genética. La ASA es el segundo trastorno más frecuente del ciclo de la urea. Se debe al déficit de la enzima arginosuccinato liasa (ASL). Ésta es una enzima tetramérica que no sólo tiene la función catalítica propia del ciclo de la urea por la que a partir de ácido arginosuccínico (AAS) se forma arginina (síntesis endógena de arginina), sino que también facilita la canalización de la arginina exógena hacia la formación de óxido nítrico a través de la acción de la nitrasa de óxido nítrico (NOS)<sup>11</sup>.

Por su clásica función catalítica, la deficiencia de ASL producirá disfunción hepática e hiperamoniemia por interrupción del ciclo de la urea. Por la otra función, la deficiencia de ASL producirá un déficit de formación de NO.

En pacientes con ASA que no han tenido descompensaciones hiperamoniémicas y con un control metabólico adecuado se describe una patología múltiple asociada: hipertensión, fibrosis hepática y retraso neurocognitivo, además en distinto grado de afectación<sup>12</sup>. Estudios en animales concluyen que el déficit de NO podría estar implicado, ya que este compuesto juega un papel en la vasodilatación y la neurotransmisión, mientras que el aumento de radicales libres debido a la acción limitada de la NOS produciría daño cerebral y quizás hepático.

Se acepta que la restricción proteica y el empleo de fenilbutirato o fenilacético y de arginina previenen las descompensaciones hiperamoniémicas. Sin embargo, este enfoque terapéutico no parece influir en el pronóstico de la enfermedad hepática o cerebral ni en la hipertensión arterial. Por ello se vienen realizando dos nuevos enfoques: la reducción de la dosis de arginina y el empleo de donantes de NO.

Estudios dinámicos de flujo han demostrado que altas dosis de arginina pueden aumentar la producción de AAS y esto podría contribuir al daño hepático. Además, administrando arginina exógena no se logra aumentar la producción de NO, al faltar la ASL. Por ello, el aporte de dosis altas de arginina generaría un aumento de AAS que podría resultar tóxico, al aumentar la síntesis de guanidín-acetato, un tóxico celular, que sería responsable del daño cerebral (se ha comprobado en espectroscopia cerebral)<sup>13</sup> y hepático. Además, dosis de 500 mg/kg/día comparadas con 100 mg/kg/día se correlacionaron con una mayor afectación hepática<sup>14</sup>. Por ello, actualmente se recomienda emplear unas dosis más bajas de arginina (alrededor de 200 mg/kg/día) frente a las previamente recomendadas (400-600 mg/kg/día)<sup>15</sup>.

El otro aspecto está relacionado con el empleo de suplementación con NO. La vía metabólica de los aniones nitrato-nitrito-NO representa una alternativa a la síntesis de NO<sup>16</sup>. Así, el empleo de nitrito sódico podría mejorar la tensión arterial. A nivel más práctico, habría que valorar si el empleo de alimentos ricos en nitritos, que son a su vez bajos en proteínas, podría ser beneficioso a partir de la edad en que se puedan emplear.

## Aumentando el aporte proteico: la citrulinemia tipo II

La citrulinemia tipo II es una enfermedad causada por mutaciones en el gen *SLC25A13*, que codifica la síntesis de citrina, un transportador de aspartato y glutamato entre la mitocondria y el citosol. Tiene dos fenotipos bien diferenciados: en el neonato y el lactante produce colestasis intrahepática por deficiencia de citrina, que cursa con aumento de galactosa, hipoproteinemias e hígado graso (NICCD); y en el adulto cursa con episodios de síntomas neurológicos asociados con hiperamoniemia (desorientación, comportamiento agresivo o irritabilidad, convulsiones y coma) e hígado graso (CTLN2), en el que los síntomas pueden ser desencadenados por el consumo de alcohol y azúcares. Recientemente se ha definido un tercer fenotipo en niños y adolescentes, que cursa con fallo de medro y dislipidemia por deficiencia de citrina (FTTDCD)<sup>17</sup>.

Tras la época de los primeros meses, en que deben seguir una dieta sin lactosa, las preferencias dietéticas de estos pacientes son de aversión hacia los glúcidos (comen menos frutas, arroces, pastas, etc.) y preferencia por las proteínas. Así, en estudios de pacientes de 1 a 18 años de edad con citrulinemia II, el porcentaje de calorías a partir de proteínas fue del  $19 \pm 2\%$ , el de hidratos de carbono del  $37 \pm 7\%$  y el de grasas del  $44 \pm 5\%$ <sup>18</sup>.

El déficit de transportador de citrina da lugar a un cociente NADH/NAD<sup>+</sup> elevado en el citosol, con lo que hay menor capacidad de glucólisis y de formación de lactato. El aporte de hidratos de carbono aumenta este cociente, con lo que hay una menor concentración de oxalacetato, lo que a su vez reduce la concentración de aspartato. Esta falta de aporte de aspartato puede producir una hiperamoniemia por alteración del ciclo de la urea<sup>19</sup>. Por otro lado, una dieta rica en proteínas puede suplir el aporte de aspartato al lograr un aumento de la concentración de oxalacetato. No obstante, no debe forzarse esta dieta, pues los pacientes con citrulinemia II tienen menor actividad enzimática de arginosuccinato-sintetasa, enzima necesaria para la formación de AAS a partir de aspartato y citrulina.

Se están intentando nuevas aproximaciones terapéuticas. Por un lado, el empleo de arginina facilitaría la detoxificación de amonio al activar las enzimas mitocondriales del ciclo de la urea, aunque el mecanismo exacto es desconocido<sup>20</sup>. Por otro lado, la administración de piruvato sódico también mejora la situación porque reduce la ratio lactato/piruvato y, por tanto, la ratio citosólica NADH/NAD<sup>+</sup> en el hígado, con lo que se mejora la inhibición de la glicólisis y también se activa la ureagénesis, al proporcionar oxalacetato y aspartato<sup>21</sup>.

Desde el punto de vista práctico, el abordaje terapéutico de la citrulinemia II es diferente según el fenotipo. Así, en la colestasis intrahepática neonatal (NICCD) el tratamiento es nutricional mediante una fórmula sin lactosa y enriquecida en MCT junto con suplementos de vitaminas liposolubles<sup>22</sup>. La restricción de lactosa reduce la galactosemia/galactosuria y la administración de MCT mejora la colestasis. A partir de los 4-6 meses, la diversificación alimentaria con otros alimentos proteicos se acompaña de una mejoría progresiva

de los parámetros bioquímicos, con normalización al año aproximadamente. Actualmente se desconoce si a partir del año tiene sentido mantener este tipo de alimentación para prevenir el paso al fenotipo FTTDCD. En este otro fenotipo –fallo de medro y dislipidemia por deficiencia de citrina (FTTDCD)– las pocas experiencias terapéuticas incluyen el tratamiento con piruvato sódico y el respeto por las preferencias y aversiones dietéticas del paciente<sup>23</sup>. Finalmente, en el fenotipo del adulto (CTLN2), hasta hace unos años, el trasplante hepático era la opción más realizada. En la actualidad, el empleo de arginina y piruvato sódico, junto con un mayor aporte proteico dietético, parecen mejorar el pronóstico. Se desconoce la proporción de niños con NICCD que harán un FTTDCD y los niños con FTTDCD que harán un cuadro de CTLN2 más tarde.

Finalmente, en caso de descompensación metabólica, que puede ser desencadenada por el aporte excesivo de glucosa, fructosa o glicerol (oral o en ocasiones por vía i.v.) o alcohol (en el adulto), la mayor complicación es la hiperamonemia. Su abordaje es muy distinto al de otros EIM<sup>24</sup>. Así, a diferencia de la mayoría de EIM, no se dará glucosa i.v. ni maltodextrina o polímeros de glucosa oral, salvo que el paciente padezca una hipoglucemia. Si tiene hiperamonemia se administrará arginina, y si se administra fluidoterapia se hará con suero fisiológico<sup>25</sup>.

Además del papel de la citrina en el ciclo de la urea, en esta enfermedad hay un estrés oxidativo incluso en el estado de compensación aparente, posiblemente por la acumulación de NADH que inhibe la capacidad de reducir dicho estado oxidativo<sup>26</sup>. Este estrés oxidativo podría estar implicado en la esteatosis hepática del adulto o en la dislipemia del adolescente.

## Conclusiones

Las necesidades de proteínas no están bien definidas en el niño sano y el porcentaje de energía procedente de las proteínas muestra una gran variabilidad. En el paciente con EIM estos valores son más difíciles de establecer, dadas las características particulares de este tipo de patologías.

Se revisan patologías relacionadas con el ciclo de la urea en las que se restringe o se aumenta el aporte de proteínas, tales como la aciduria arginosuccínica y la citrulinemia II. Se discuten las nuevas aproximaciones terapéuticas. En ambos procesos, aparte de la implicación en la detoxificación del amonio por medio del ciclo de la urea, hay otros aspectos desconocidos y que podrían estar mediados por el estrés oxidativo. En este punto, las nuevas fuentes de información metabólica, como la metabolómica, podrían aportar información útil en los próximos años.

## Agradecimientos

Al Dr. Jaime Dalmau, por sus consejos, revisión y aportaciones en el diseño y redacción del texto.

## Bibliografía

- Leonard JV. The nutritional management of urea cycle disorders. *J Pediatr*. 2001; 138: S40-S44 (discusión S44-S45).
- Joint WHO/FAO/UNU Expert Consultation. Protein and amino acid requirements in human nutrition. World Health Organization Technical Report Series, 2007; 1-265.
- Food and Nutrition Board. Institute of Medicine. National Academies. Dietary Reference Intakes for Energy, Carbohydrate, Fiber, Fat, Fatty Acids, Cholesterol, Protein, and Amino Acids (2002/2005). Disponible en: [www.nap.edu](http://www.nap.edu) [acceso 28 de junio de 2015].
- Humphrey M, Truby H, Boneh A. New ways of defining protein and energy relationships in inborn errors of metabolism. *Mol Genet Metab*. 2014; 112: 247-258.
- Haberle J, Boddaert N, Burlina A, Chakrapani A, Dixon M, Huemer M, et al. Suggested guidelines for the diagnosis and management of urea cycle disorders. *Orphanet J Rare Dis*. 2012; 7: 32.
- Adam S, Almedia MF, Assoun M, Baruteau J, Bernabei SM, Bigot S, et al. Dietary management of urea cycle disorders: European practice. *Mol Genet Metab*. 2013; 110: 439-445.
- Martín-Hernández E, Aldámiz-Echevarría L, Castejón-Ponce E, Pedrón-Giner C, Couce ML, Serrano-Nieto J, et al. Urea cycle disorders in Spain: an observational, cross-sectional and multicentric study of 104 cases. *Orphanet J Rare Dis*. 2014; 9: 187.
- Rodney S, Boneh A. Amino acid profiles in patients with urea cycle disorders at admission to hospital due to metabolic decompensation. *JIMD Rep*. 2013; 9: 97-104.
- Rennie MJ, Bohé J, Smith K, Wackerhage H, Greenhaff H. Branched-chain amino acids as fuels and anabolic signals in human muscle. *J Nutr*. 2006; 136: 264S-268S.
- Stoll B, Burrin DG. Measuring splanchnic amino acid metabolism in vivo using stable isotopic tracers. *J Anim Sci*. 2006; 86 suppl: E60-E72.
- Nagamani SC, Erez A, Lee B. Argininosuccinate lyase deficiency. *Genet Med*. 2012; 14: 501-507.
- Erez A, Nagamani SC, Lee B. Argininosuccinate lyase deficiency-argininosuccinic aciduria and beyond. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2011; 157C(1): 45-53.
- Sijens PE, Reijngoud DJ, Soorani-Lunsing RJ, Oudkerk M, Van Spronsen FJ. Cerebral 1H MR spectroscopy showing elevation of brain guanidinoacetate in argininosuccinate lyase deficiency. *Mol Genet Metab*. 2006; 88: 100-102.
- Nagamani SC, Shchelochkov OA, Mullins MA, Carter S, Lanpher BC, Sun Q; members of the Urea Cycle Disorders Consortium, et al. A randomized controlled trial to evaluate the effects of high-dose versus low-dose of arginine therapy on hepatic function tests in argininosuccinic aciduria. *Mol Genet Metab*. 2012; 107: 315-321.
- Nagamani SC, Lee B, Erez A. Optimizing therapy for argininosuccinic aciduria. *Mol Genet Metab*. 2012; 107: 10-14.
- Lundberg JO, Weitzberg E, Gladwin MT. The nitrate-nitrite-nitric oxide pathway in physiology and therapeutics. *Nat Rev Drug Discov*. 2008; 7: 156-167.
- Song YZ, Deng M, Chen FP, Wen F, Guo L, Cao SL, et al. Genotypic and phenotypic features of citrin deficiency: five-year experience in a Chinese pediatric center. *Int J Mol Med*. 2011; 28: 33-40.
- Saheki T, Kobayashi K, Terashi M, Ohura T, Yanagawa Y, Okano Y, et al. Reduced carbohydrate intake in citrin-deficient subjects. *J Inher Metab Dis*. 2008; 31: 386-394.
- Saheki T, Inoue K, Tushima A, Mutoh K, Kobayashi K. Citrin deficiency and current treatment concepts. *Mol Genet Metab*. 2010; 100 suppl 1: S59-S64.
- Mutoh K, Kurokawa K, Kobayashi K, Saheki T. Treatment of a citrin-deficient patient at the early stage of adult-onset type II citrullinaemia with arginine and sodium pyruvate. *J Inher Metab Dis*. 2008; 31 suppl 2: S343-S347.

21. Tanaka M, Nishigaki Y, Fuku N, Ibi T, Sahashi K, Koga Y. Therapeutic potential of pyruvate therapy for mitochondrial diseases. *Mitochondrion*. 2007; 7: 399-401.
22. Hayasaka K, Numakura C, Toyota K, Kimura T. Treatment with lactose (galactose)-restricted and medium-chain triglyceride-supplemented formula for neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency. *JIMD Rep*. 2012; 2: 37-44.
23. Dimmock D, Kobayashi K, Iijima M, Tabata A, Wong LJ, Saheki T, et al. Citrin deficiency: a novel cause of failure to thrive that responds to a high-protein, low-carbohydrate diet. *Pediatrics*. 2007; 119: e773-e777.
24. Fukushima K, Yazaki M, Nakamura M, Tanaka N, Kobayashi K, Saheki T, et al. Conventional diet therapy for hyperammonemia is risky in the treatment of hepatic encephalopathy associated with citrin deficiency. *Intern Med*. 2010; 49: 243-247.
25. British Inherited Metabolic Disease Group: BIMDG. Emergency Guidelines. Citrin deficiency. Disponible en: [http://www.bimdg.org.uk/store/guidelines/ER-A\\_ECitrin1-119909-22-05-2013.pdf](http://www.bimdg.org.uk/store/guidelines/ER-A_ECitrin1-119909-22-05-2013.pdf) [acceso 26 de junio de 2015].
26. Nagasaka H, Okano Y, Tsukahara H, Shigematsu Y, Momoi T, Yorifuji J, et al. Sustaining hypercitrullinemia, hypercholesterolemia and augmented oxidative stress in Japanese children with aspartate/glutamate carrier isoform 2-citrin-deficiency even during the silent period. *Mol Genet Metab*. 2009; 97: 21-26.

### Diagnóstico genético de enfermedades metabólicas hereditarias: paneles de genes *versus* exoma clínico

B. Pérez González, C. Pérez-Cerdá, P. Rodríguez-Pombo, B. Merinero, L.R. Desviat, M. Ugarte

*Centro de Diagnóstico de Enfermedades Moleculares. Universidad Autónoma de Madrid*

La confirmación genética de las enfermedades metabólicas hereditarias (EMH) se lleva a cabo en los laboratorios especializados de genética molecular mediante el análisis de mutaciones del gen o genes correspondientes. La identificación de mutaciones potencialmente patógenas, además de confirmar el diagnóstico de la enfermedad, permite en muchos casos predecir el fenotipo en función del genotipo, posibilita el asesoramiento genético y, en numerosas enfermedades, la implementación de una terapia adecuada.

Hasta hace unos años, este proceso se realizaba mediante la secuenciación de Sanger, gen a gen, combinada con técnicas genómicas de evaluación de reordenamientos genómicos (MLPA, aCGH, aSNP). Debido a que la selección del gen estaba dirigida por la patología descrita hasta ese momento, en muchos casos no se llegaba a la confirmación del diagnóstico. Además, aunque en muchas enfermedades metabólicas hay un metabolito específico que define el defecto, como es el caso de la succinilacetona en tirosinemia tipo I causada por mutaciones en el gen *FAH*, en otras un metabolito es marcador de defectos en varios genes (heterogeneidad de *locus*). Es por ejemplo el caso de la hiperfenilalaninemia, el ácido metilmalónico, el ácido propiónico, la homocistinuria, etc., por lo que es necesario analizar y secuenciar varios genes. En el caso de los defectos asociados al metabolismo de moléculas complejas como glucógeno o glicoproteínas, el diagnóstico es más difícil, ya que no hay marcadores específicos.

Actualmente, los equipos de secuenciación de «nueva generación», que utilizan metodología diferente a la convencional de Sanger, permiten analizar la secuencia del genoma de un individuo con unos costes y periodos de tiempo cada vez más bajos, ya que se genera un mayor volumen de datos en poco tiempo. Estas tecnologías de secuenciación masiva están permitiendo la identificación de genes causantes de enfermedad y de mutaciones en enfermedades genéticas raras, siendo un avance sin precedentes en la elucidación de las bases moleculares de las EMH. Su inmenso potencial permite la caracterización genética de manera rápida y eficaz de enfermedades genéticamente muy heterogéneas, como las enfermedades peroxisomales, lisosomales, o la glucogenosis, los defectos congénitos de glicosilación y

las hiperfenilalaninemias, entre otros. Además, en secuencias de buena calidad es posible identificar y caracterizar grandes reordenamientos genómicos, con lo que se podrá en el futuro utilizar una única metodología para caracterizar el espectro mutacional de una enfermedad.

La tecnología utilizada en los diferentes instrumentos que hay en el mercado es diferente, pero en todos se sigue el mismo esquema de trabajo. Tras la obtención de miles de secuencias generadas tras la creación de librerías clonales, y que además pueden proceder de varios pacientes que se secuencian a la vez por estar previamente marcados con códigos de barras biológicos, las secuencias se alinean con la secuencia del genoma humano. La cantidad de datos que se generan es inmensa, y mediante una serie de tratamientos bioinformáticos las variantes detectadas se filtran hasta determinar cuáles son las posibles mutaciones patogénicas. Así, la priorización de los cambios (SNV) está basada en filtros genéticos, funcionales y sobre todo en las características clínicas y bioquímicas de los pacientes, ya que el análisis del genoma sin el fenotipado de los pacientes tendría un valor médico muy limitado. El reto actual de la NGS no es la detección de las variantes, sino su correcta interpretación en el contexto de una patología, ya que se detectan una gran cantidad de cambios de significado clínico incierto. Son por tanto necesarios estudios metabolómicos y de medida de actividades enzimáticas para manejar con criterio diagnóstico los cambios que se identifiquen.

Esta tecnología permite la «secuenciación del genoma» completo, generándose miles de datos de difícil y laboriosa interpretación. Esta estrategia no está muy extendida en el diagnóstico de rutina y se implementará cuando el rendimiento y la precisión lo permitan. Como la mayoría de las mutaciones están sobre las regiones codificantes del genoma (exones) y sobre las secuencias conservadas de *splicing* (regiones intrónicas adyacentes), se ha desarrollado la estrategia de «secuenciación del exoma celular». De esta forma, mediante sistemas de captura de regiones del genoma utilizando sondas específicas, se capturan y se secuencian todas las regiones codificantes, procediendo a la evaluación de las variantes sólo en estas regiones. Esta aproximación es adecuada cuando no se conocen las bases moleculares de la en-

fermedad, como es el caso de los defectos congénitos de glicosilación, en los que se han descrito más de 100 genes, aunque se considera que hay muchos más porque el 2% de los genes codificantes se transcriben para proteínas implicadas en este proceso.

Otra estrategia que se está utilizando en diagnóstico es la captura de un conjunto más reducido y específico de genes (paneles de secuenciación). Esta aproximación tiene la ventaja de generar un número más reducido de datos, por lo que es una estrategia muy adecuada para enfermedades muy bien definidas aunque genéticamente heterogéneas. Finalmente, entre el exoma completo y los paneles de genes se ha desarrollado la captura de los genes descritos como causantes de patología en el OMIM (exoma clínico). Esta captura tiene la ventaja de mejorar la uniformidad de la cobertura de los genes, reducir el número de «*incidental findings*» y mejorar el rendimiento diagnóstico, ya que no sólo se analizan los genes descritos como asociados a una patología determinada.

En este contexto, presentamos nuestra experiencia en la aplicación de la NGS al diagnóstico de EMH. Se presenta la base racional para la elección de la estrategia diagnóstica que debe elegirse en cada caso. Como ejemplos, presentamos la aplicación de paneles específicos de genes como prueba de segundo nivel aplicada tras la detección bioquímica de hiperfenilalaninemias, acidurias orgánicas, defectos de ácidos grasos, etc. Se muestran además los resultados de la aplicación del exoma clínico y del exoma completo para el diagnóstico de glucogenosis y defectos congénitos de glicosilación.

Hemos desarrollado y validado un panel amplio para la captura del exoma de 111 genes causantes de EMH, en el que hemos incluido la captura de la secuencia completa de una serie de genes que tenían que ser analizados por MLPA en rutina diagnóstica. El panel es capaz de detectar SNV y CNV en todas las entidades clínicas cubiertas en el cribado neonatal, y aquellas que tienen buenos marcadores bioquímicos, patognomónico o no. Los datos de secuencia en todos ellos se estratifican y se analizan utilizando paneles virtuales basados en las características bioquímicas y clínicas del paciente. De esta forma, podemos ofrecer un diagnóstico fiable y accesible, cumpliendo con tiempos adecuados de diagnóstico en estas enfermedades raras. El panel de genes ha permitido asignar el gen y las mutaciones en el 100% de

los casos. Debido a la buena cobertura vertical, se han podido detectar deleciones, y en el caso de la captura completa de los genes *PAH*, *GLDC* y *SLC2A1* se han podido determinar los puntos de rotura de éstas, pudiendo desarrollar una prueba específica por PCR para el diagnóstico de portadores. Además, en el gen *PAH* hemos detectado posibles mutaciones intrónicas internas que podrían causar inserción de pseudoexones y que se están analizando funcionalmente.

Para el diagnóstico de glucogenosis (GSD), defectos congénitos de glicosilación (CDG), acidosis láctica o enfermedades muy raras se ha utilizado el exoma clínico, estratificando los resultados en función de las características fenotípicas del paciente. Esta aproximación ha sido implementada en el laboratorio para dar respuesta en el diagnóstico de: 1) pacientes que presentan características clínicas/bioquímicas comunes a varias enfermedades genéticas; 2) pacientes con enfermedades emergentes que no tienen definido todo el espectro genético causante de la patología, y 3) pacientes con patologías muy raras que nunca estarían en paneles de genes por su baja frecuencia. Se han analizado 188 pacientes con un rendimiento de cerca del 50%. Además, utilizando este panel hemos caracterizado pacientes diagnosticados de GSD o CDG con mutaciones en genes como *ALDOB*, *LIPA*, *NKX2-5*, *CT2* o *FOLR* no implicados en estos procesos metabólicos pero con características clínicas similares.

La aplicación del exoma completo al diagnóstico de CDG ha resultado en la identificación de genes ya descritos asociados a la patología y a un gen nuevo.

En resumen, podemos concluir que los paneles de genes son eficaces en el diagnóstico de enfermedades clínicas o bioquímicamente bien diagnosticadas, y que permiten completar el espectro mutacional utilizando un único método y evitando el uso de MLPA. En el caso de enfermedades clínicas y genéticamente muy heterogéneas, es más eficaz ampliar el espectro de genes que se analizan, bien aplicando el exoma clínico o el exoma completo, pudiendo así identificar nuevos genes que con anterioridad no se han podido asignar a determinados fenotipos clínicos. En cualquier caso, estos métodos se aplicarán mientras llega el análisis del genoma completo a la práctica clínica, porque no podemos olvidar que los genes que codifican para proteínas sólo representan el 2% del genoma.

## Paneles multigénicos para el diagnóstico de enfermedades raras en pediatría: 2 años de experiencia

A. Fernández-Marmiesse, S. Gouveia, I. Roca, J.Á. Cocho, M.L. Couce

Unidad de Diagnóstico y Tratamiento de Enfermedades Metabólicas Congénitas (UDyTEMC).  
Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela (CHUS)

Las enfermedades raras, en conjunto, representan el 10% de las hospitalizaciones pediátricas y el 20% de la mortalidad infantil, y constituyen un problema social y sanitario de primera magnitud. Uno de los retos más difíciles al que se enfrentan los especialistas de pediatría es el diagnóstico de niños que presentan signos y síntomas fenotípicos que sugieren una causa genética subyacente, pero para los que la etiología sigue siendo elusiva a pesar de realizar costosas y a menudo largas investigaciones etiológicas. Estos casos se presentan comúnmente en las unidades de neonatología, metabolismo, genética clínica y neuropediatría. Intentar alcanzar un diagnóstico implica la realización de numerosas, largas, complejas y costosas pruebas, incluyendo bioquímico-metabólicas, de imagen, biopsias, citogenéticas y moleculares, que en la mayoría de los casos no conducen a un resultado conclusivo ni identificativo. Estas odiseas diagnósticas son agotadoras emocionalmente para las familias, frustrantes para los médicos y muy costosas para el sistema nacional de salud. Muchos de estos pacientes tardan años en ser diagnosticados, o fallecen sin un diagnóstico y sin un consejo genético familiar adecuado; e incluso, a veces, se emplean tratamientos empíricos que son inútiles o contraproducentes.

El análisis genético es esencial en el contexto de este tipo de enfermedades. Es imprescindible para el diagnóstico en sí mismo, ya que uno puede llegar a un diagnóstico por otros métodos pero la confirmación definitiva es, casi siempre, genética. Además, es imprescindible para el consejo genético familiar. A finales de la pasada década surgen las nuevas tecnologías de secuenciación masiva, que suponen un salto de gigante en lo que respecta a la secuenciación del ADN. Su enorme potencia, comparada con la secuenciación clásica, va a implicar una reducción de varios órdenes de magnitud tanto del tiempo como del coste de la secuenciación. Pero también va a suponer un aumento de varios órdenes de magnitud en los datos generados que hay que analizar y manejar. Se requiere un *know-how* importante para diseñar y optimizar estas herramientas, y para su interpretación son necesarios conocimientos en supercomputación y el desarrollo y manejo de potentes programas estadísticos.

La Unidad de Diagnóstico y Tratamiento de Enfermedades Metabólicas Congénitas (UDyTEMC) del Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela ha implementado en los últimos 3 años un total de 15 paneles genéticos de apoyo al diagnóstico para este tipo de enfermedades (página web: [www.neuromegen.com](http://www.neuromegen.com)). Estos test, con un tamaño de entre 0,2 y 1,5 Mb, tienen una cobertura media de entre 150

y 300X, y metodológicamente combinan la hibridación en solución como método de enriquecimiento (SureSelect; Agilent Technologies) y una plataforma de secuenciación por síntesis (MiSeq; Illumina). Estos paneles se están ofreciendo a especialistas de diferentes unidades de pediatría y genética de nuestro país para resolver diagnósticos de patología pediátrica compleja. Con esta ponencia nos gustaría mostrar las principales características de tres de nuestros paneles más solicitados (miopatías, mitocondriales y epilepsia) tras ser sometidos a un análisis estadístico exhaustivo, incluyendo los perfiles de cobertura y los parámetros que influyen en su variabilidad, así como la importancia de poseer una base de datos propia de variantes poblacionales, y las implicaciones de estos hallazgos en la interpretación de resultados de futuros pacientes. También describiremos, basándonos en nuestra experiencia, tanto las debilidades como las fortalezas de este tipo de pruebas y lo compararemos con la secuenciación clásica y la secuenciación del exoma completo (WES). Por último, se desarrollarán las posibles causas de la tasa de pacientes no diagnosticados y los futuros retos que hemos de asumir para disminuir dicha tasa.

### Conclusión

La genómica está cambiando irrevocablemente la investigación biomédica y, más lentamente, la medicina clínica. Los pediatras tienen la responsabilidad de asegurar que sus pacientes obtienen el máximo beneficio de la genómica durante este tiempo de transición en biomedicina. Los paneles multigénicos quizás no cubran todas las bases de algunos genes específicos con la misma calidad que la secuenciación de Sanger, pero resultarán, en la mayoría de los casos, en una mayor tasa diagnóstica, sobre todo en las enfermedades con extrema heterogeneidad de *locus*. La sensibilidad reducida por gen en comparación con la secuenciación convencional puede ser compensada por el gran número de genes que se pueden incluir por test.

Nuestros resultados demuestran que los paneles multigénicos son, a día de hoy, el paso intermedio adecuado hasta que la WES se pueda realizar con una mayor cobertura a un precio asequible. El enriquecimiento altamente eficaz de los paneles ofrece una calidad muy superior en la representatividad y cobertura de las regiones que analizar y minimiza los problemas asociados con los hallazgos incidentales, además de ser más rápido y más barato que la WES.

## CONFERENCIA DE CLAUSURA

Moderador: *Dr. Félix Sánchez-Valverde Visus*

### Errores innatos del metabolismo y terapia nutricional. ¿Sigue siendo igual de relevante?

P. Sanjurjo Crespo

*Catedrático de Pediatría. Universidad del País Vasco*

---

Las denominadas terapias avanzadas en el tratamiento de los errores innatos del metabolismo (EIM) (trasplante de órganos, terapia enzimática, terapia génica) podrían cuestionar el protagonismo de primer nivel mantenido por la nutrición en el manejo de los EIM.

En la conferencia se revisa el estado actual de la terapia nutricional en los principales grupos de enfermeda-

des metabólicas, enfatizando los cambios más importantes.

Se concluye que la nutrición, a pesar de que en la actualidad se cuenta con terapias avanzadas, continúa siendo un arma de primer orden para el tratamiento de los EIM, aunque su relación con los diferentes grupos dentro de estas patologías ha variado sensiblemente.

# Comunicaciones orales

## **Cribado neonatal ampliado y nuevas enfermedades congénitas del metabolismo (CO1-CO5b)**

- 1 Resultados de la implementación del análisis de ácidos orgánicos en orina impregnada en papel en el programa de cribado neonatal de Cataluña 55
- 2 Alteraciones de la propionil-carnitina detectadas en cribado neonatal 56
- 3 ¿Ha modificado el cribado neonatal de la fibrosis quística el manejo y pronóstico de la enfermedad? 57
- 4 Medida de la actividad acil-CoA deshidrogenasa de cadena muy larga en linfocitos mediante IC-MS/MS y su posible aplicación en la confirmación diagnóstica de los casos identificados en cribado neonatal 58
- 5 Nuestra experiencia tras 5 años de la implantación de un programa de cribado metabólico ampliado en Aragón 59
- 5b Detección de aciduria formiminoglutámica en cribado neonatal por espectrometría de masas en tándem 60

## **Trastornos de la glicosilación (CO6)**

- 6 Investigación abierta colaborativa en PMM2-CDG a través de [www.rarecommons.org](http://www.rarecommons.org) 61

## **Comunicaciones orales (CO7-CO16)**

- 7 Neopterina en líquido cefalorraquídeo como marcador de procesos inmunoinflamatorios: establecimiento de un nuevo valor de corte 62
- 8 Crisis epilépticas neonatales como forma de presentación atípica de déficit de cobalamina C 63
- 9 GABA y vitamina B<sub>6</sub>: correlación con otros neurotransmisores y aminoácidos en LCR, y descripción clínica en 60 pacientes neuropediátricos 64
- 10 Registro colaborativo multicéntrico andaluz de enfermedades metabólicas hereditarias: haciendo el camino 65
- 11 Encefalopatía mitocondrial causada por mutaciones en el gen *FBXL4* 66
- 12 Errores innatos del metabolismo en cuidados intensivos pediátricos. Diferencias en la era pre y poscribado neonatal ampliado 67
- 13 Manifestaciones cardíacas en enfermedades metabólicas hereditarias 68
- 14 Validación del conjunto mínimo básico de datos al alta hospitalaria como fuente de identificación de errores congénitos del metabolismo 70
- 15 Revisión de casos de hiperglicinemia no cetósica en los últimos 15 años 71
- 16 Deficiencia de lipasa ácida lisosomal: una causa poco reconocida de dislipemia y disfunción hepática 72

## **Optimización en el diagnóstico y tratamiento enzimático en enfermedades lisosomales (CO17-CO23)**

- 17 Enfermedad de Gaucher: tratamiento enzimático. Experiencia de 20 años 73
- 18 Mucopolisacaridosis tipo VI en la población española 74
- 19 Síndrome del túnel carpiano en niños con mucopolisacaridosis 75
- 20 Terapia enzimática sustitutiva en enfermedades lisosomales: experiencia en un hospital terciario (1995-2015) 76
- 21 Tratamiento a largo plazo con terapia de sustitución enzimática con velaglucerasa alfa en niños con enfermedad de Gaucher tipo I 77
- 22 Tratamiento en la enfermedad de Pompe. A propósito de un caso 78
- 23 Tratamiento enzimático sustitutivo en síndrome de Hunter (MPSII) 79

# Comunicaciones orales

## Tratamiento nutricional de las enfermedades congénitas del metabolismo (CO24-CO29)

- |    |   |    |
|----|---|----|
| 24 | Tratamiento nutricional de la glucogenosis. Experiencia en una serie de 16 pacientes  | 80 |
| 25 | ¿Existe una adecuada información nutricional en el etiquetado de productos alimentarios transformados usados en la dieta cetogénica?  | 82 |
| 26 | Evolución y complicaciones durante el tratamiento con manosa en paciente afecta de defecto congénito de fosfomanosa isomerasa         | 83 |
| 27 | Experiencia con triheptanoína en un caso de deficiencia de proteína trifuncional mitocondrial (MTP)                                   | 84 |
| 28 | QT alargado en paciente con acidemia propiónica y tratamiento con metilfenidato por TDAH. Repercusión sobre <i>status</i> nutricional | 85 |
| 29 | Tratamiento mediante nutrición parenteral de una paciente con acidemia propiónica complicada con una pancreatitis                     | 86 |

## Controversias actuales (CO30-CO32)

- |    |   |    |
|----|---|----|
| 30 | Mutaciones en <i>NFU1</i> : fenotipo clínico en 30 pacientes españoles  | 87 |
| 31 | Diagnóstico genético dirigido en pacientes con errores congénitos del metabolismo mediante «Next Generation Sequencing»   | 88 |
| 32 | Diseño de una herramienta bioinformática para la detección de inserciones y deleciones en paneles génicos dirigidos a detectar errores congénitos del metabolismo | 89 |

## Cribado neonatal ampliado y nuevas enfermedades congénitas del metabolismo

## 1

**TÍTULO****Resultados de la implementación del análisis de ácidos orgánicos en orina impregnada en papel en el programa de cribado neonatal de Cataluña****AUTORES**

López Galera RM, Navarro-Sastre A, García-Villoria J, Pajares García S, Marín Soria JL, Ribes A

**INSTITUCIÓN**

Sección de Errores Congénitos del Metabolismo. Servicio de Bioquímica y Genética Molecular. Hospital Clínic. Barcelona

**INTRODUCCIÓN**

El Programa de Cribado Neonatal (PCN) comenzó en Cataluña a finales del año 1969, con la detección de la fenilcetonuria en los recién nacidos de la provincia de Barcelona. El año 1982 se amplió a toda la comunidad autónoma, incorporándose la detección del hipotiroidismo congénito. En el año 2000 se incorporó la fibrosis quística al PCN. En febrero de 2013 se amplió el PCN con la detección de 19 errores congénitos del metabolismo, entre los que se encuentran diversas aminoacidopatías, acidurias orgánicas y defectos de la beta-oxidación de los ácidos grasos.

La detección de las acidurias orgánicas se realiza a través del análisis de acilcarnitinas en sangre seca. Algunos programas de cribado han referenciado un elevado número de resultados con valores superiores al *cutoff* definido para las acilcarnitinas relacionadas con este grupo de enfermedades. En base a estos datos publicados, se estableció como estrategia en nuestro programa solicitar una segunda muestra de sangre seca con una muestra de orina impregnada en papel para realizar el análisis de ácidos orgánicos en esta última con el fin de ayudar a la interpretación de los resultados y reducir falsos positivos en el programa.

**OBJETIVOS**

Analizar los resultados obtenidos en la determinación de ácidos orgánicos en muestras de orina impregnada en papel solicitadas en aquellos casos con niveles de acilcarnitinas por encima del *cutoff* definido en la primera muestra de sangre seca, en un periodo de 22 meses desde la implantación del PCN ampliado en Cataluña.

**MATERIAL Y MÉTODOS**

Durante los años 2013-2014 se analizaron muestras de sangre seca impregnada en papel procedentes de 132.158 recién nacidos en nuestra comunidad autónoma. Las acilcarnitinas se analizaron por espectrometría de masas en tándem (MS/MS) y los ácidos orgánicos en orina impregnada en papel por cromatografía de gases-espectrometría de masas (GC/MS).

**RESULTADOS**

En el conjunto de las muestras analizadas, se solicitaron un total de 1.708 segundas muestras de sangre y orina: 1.067 por elevación de propionilcarnitina (C3) para la detección de acidemia propiónica y acidemias metilmalónicas; 141 por elevación de isovalerilcarnitina (C5) para la detección de acidemia isovalérica; 238 por elevación de glutarilcarnitina (C5DC) para la detección de acidurias glutáricas, y 262 por elevación de 3-hidroxi-isovaleril/2-metil-3-hidroxi-butiril/metilmalonilcarnitina/succinilcarnitina (C4DC/C5OH) para la deficiencia de 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA-liasa y beta-cetotiolasa.

Tras el análisis de las muestras de orina en estos pacientes, se encontraron en 39 de ellos alteraciones en el perfil de ácidos orgánicos: 31 casos para acidemias metilmalónicas (29 transitorios por deficiencia de vitamina B<sub>12</sub> y 2 pendientes de diagnóstico); 4 casos de aciduria glutárica tipo I (1 genéticamente confirmado y 3 falsos positivos); 2 casos con elevación de 3-hidroxi-isovalérico (1 transitorio y 1 pendiente de diagnóstico). También se encontraron 2 casos de aciduria 3-metilglutacónica, patologías no incluidas en el programa y que se detectan por diagnóstico diferencial.

**CONCLUSIONES**

La estrategia de implementar el análisis de ácidos orgánicos en orina impregnada en papel permite reducir un número muy importante de falsos positivos a enviar a las unidades clínicas, lo cual implica una menor angustia para las familias afectadas y un menor coste para el programa.

## 2

## TÍTULO

## Alteraciones de la propionil-carnitina detectadas en cribado neonatal

## AUTORES

Pedron-Giner C<sup>1</sup>, Dulín Iñiguez E<sup>2</sup>, García-Silva MT<sup>3</sup>, Morais A<sup>4</sup>, Martínez-Pardo M<sup>5</sup>, Bélanger-Quintana A<sup>5</sup>, Cañedo Villarroya E<sup>1</sup>, Martín-Hernández E<sup>3</sup>, Morales Conejo M<sup>3</sup>, Quijada Fraile P<sup>3</sup>, Merinero Cortés B<sup>6</sup>, Pérez-Cerdá C<sup>6</sup>

## INSTITUCIÓN

<sup>1</sup>Sección de Gastroenterología y Nutrición. Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Madrid. <sup>2</sup>Laboratorio de Cribado Neonatal. Hospital Gregorio Marañón. Madrid. <sup>3</sup>Unidad Pediátrica de Enfermedades Raras, Enfermedades Mitocondriales y Enfermedades Metabólicas Hereditarias. Hospital 12 de Octubre. Madrid. <sup>4</sup>Unidad de Nutrición Infantil y Enfermedades Metabólicas. Hospital La Paz. Madrid. <sup>5</sup>Unidad de Enfermedades Metabólicas. Servicio de Pediatría. Hospital Ramón y Cajal. Madrid. <sup>6</sup>Centro de Diagnóstico de Enfermedades Moleculares. Universidad Autónoma de Madrid. IdiPAZ. CIBERER. Madrid

## INTRODUCCIÓN

Las alteraciones absolutas de propionil-carnitina (C3) y su relación con otros metabolitos (relación C3/C2 y C3/metionina) en sangre seca constituyen marcadores para la detección en el cribado neonatal de enfermedades metabólicas como las acidemias metilmalónicas (AMM) y la propiónica (AP). También se elevan en otras circunstancias como la deficiencia de vitamina B<sub>12</sub> (B<sub>12</sub>) cuyos hallazgos clínicos son inespecíficos y pueden comprometer el desarrollo neurológico del recién nacido (RN) y en la hiperbilirrubinemia.

## OBJETIVO

Revisión de los casos con alteraciones en la muestra de sangre seca de 48 horas de vida de los niveles de C3 (>5,7 μmol/L), C3/C2 (>0,18) y C3/Met (>0,28) detectados desde marzo de 2011 a diciembre de 2014 en el cribado neonatal ampliado, para conocer el diagnóstico y tratamiento realizados.

## MÉTODOS

Los casos fueron remitidos a las unidades clínicas de referencia para su seguimiento. La confirmación diagnóstica se realizó determinando en los niños hemograma, bioquímica, gasometría, amonio, lactato, B<sub>12</sub>, homocisteína total (tHcy), aminoácidos y acilcarnitinas en plasma y ácidos orgánicos en orina, y en las madres hemograma, B<sub>12</sub> y tHcy. Se consideró cribado confirmado cuando existió alteración de 2 o 3 de los marcadores: C3 >0,9 μmol/L, AMM >13 mmol/mol creat, tHcy >10 μmol/L y déficit de B<sub>12</sub> <200 pg/mL.

## RESULTADOS

Se han detectado 68 neonatos con aumento de marcadores entre 229.832 recién nacidos cribados. Se solicitó segunda y tercera muestra en 33 y 8 pacientes. 18/68 RN fueron prematuros (≤37 semanas).

Se confirmó el cribado en 35/67 casos (1 perdido). No existió correlación significativa entre la confirmación del cribado y edad gestacional (p= 0,459), Zpeso (p= 0,457), Ztalla (p= 0,431), hiperbilirrubinemia (p= 0,956) ni lactancia materna (p= 0,484). Se diagnosticaron 7/35 patologías metabólicas primarias: 3 AP (gen *PCCB*), 2 AMM con Hcys (gen *MMACHC*), 1 AMM (gen *MUT*) y sorprendentemente una cistinuria (gen *SLC3A1*); todos, salvo una AP y la cistinuria, presentaban síntomas. Se identificaron 5/35 niños sin déficit de B<sub>12</sub> que podrían ser trastornos en el receptor/transportador B<sub>12</sub>; 18/35 niños con déficit de B<sub>12</sub>, y en 5/35 casos sólo pudo objetivarse déficit severo de B<sub>12</sub> en la madre.

En total, los niños con déficit de B<sub>12</sub> fueron 22/67, con correlación positiva entre niveles de B<sub>12</sub>, Zpeso (p= 0,012) y Ztalla (p= 0,039); 19 de ellos recibían lactancia materna. 15/42 madres estudiadas presentaron déficit de B<sub>12</sub>, 4 de ellas con datos de gastritis atrófica, y sólo una era vegetariana.

Los pacientes con patología primaria recibieron tratamiento específico. Los niños con déficit de B<sub>12</sub> recibieron tratamiento con B<sub>12</sub> oral y/o intramuscular con grandes variaciones en la posología. En todos desaparecieron las alteraciones metabólicas y aumentaron las cifras de B<sub>12</sub>.

## CONCLUSIONES

El aumento de C3, C3/C2 o C3/Met obliga a una sistemática diagnóstica bien establecida. El cribado llega tarde para la detección presintomática de la mayoría de AMM y AP. La causa más frecuente de cribado positivo es la deficiencia de B<sub>12</sub>. La pauta de tratamiento no está bien establecida. La administración de suplementos de B<sub>12</sub> durante el embarazo sería recomendable para evitar deficiencias en el RN y sus posibles secuelas.

## 3

**TÍTULO**

## ¿Ha modificado el cribado neonatal de la fibrosis quística el manejo y pronóstico de la enfermedad?

**AUTORES**

Fernández Lorenzo AE<sup>1</sup>, Moreno Álvarez A<sup>2</sup>, Solar Boga A<sup>2</sup>, Colón Mejeras C<sup>1</sup>, Sirvent Gómez J<sup>2</sup>, Barros Angueira F<sup>3</sup>, Leis Trabazo R<sup>1</sup>

**INSTITUCIÓN**

<sup>1</sup>Servicio de Pediatría. Complejo Hospitalario Universitario de Santiago. <sup>2</sup>Servicio de Pediatría. Complejo Hospitalario Universitario A Coruña. <sup>3</sup>Fundación Pública Galega de Medicina Genómica. Santiago de Compostela

**OBJETIVOS**

Conocer las características de los pacientes diagnosticados de fibrosis quística (FQ) mediante cribado neonatal. Analizar las potenciales ventajas que aporta este método diagnóstico en el seguimiento y evolución de los pacientes frente al diagnóstico clásico.

**MATERIAL Y MÉTODOS**

Estudio descriptivo retrospectivo de pacientes pediátricos diagnosticados de FQ en seguimiento en una unidad de gastroenterología, hepatología y nutrición pediátrica. Estudio comparativo de dos grupos basándose en el método de diagnóstico de FQ: cribado neonatal (actual) frente a diagnóstico convencional orientado por síntomas (anterior al año 2003). Para el análisis estadístico se utiliza el programa SPSS v20.0 ( $p \leq 0,05$ ).

**RESULTADOS**

Se incluyen un total de 39 pacientes (21 niños y 18 niñas, mediana de edad 8,55 años), con un tiempo medio de seguimiento de 7,7 años. El 53,8% de los pacientes se diagnostican mediante cribado neonatal. Del total de pacientes, el 74,3% presenta la mutación D-F508 en alguno de los alelos (28% homocigosis), apreciándose mayor variabilidad genética en el grupo de cribado. En este grupo se aprecia al diagnóstico una edad media menor ( $3,3 \pm 16,2$  meses vs  $27,6 \pm 46,8$  meses) y niveles de cloro en sudor inferiores ( $73,8 \pm 30,4$  mEq/L cribado vs  $101,9 \pm 13,7$  mEq/L en el diagnóstico clásico [ $p < 0,001$ ]). Por el contrario, este grupo de pacientes presenta niveles de vitamina D superiores ( $41,2 \pm 33,4$  ng/mL vs  $29,6 \pm 16,5$  ng/mL) y un mejor estado nutricional (61,9% con IMC  $>p50$  vs 11,2% con IMC  $>p50$ ). En su evolución, se aprecia una mejor función pulmonar en el grupo de cribado que en el grupo de diagnóstico convencional ( $FEV_1$ :  $112,0 \pm 24,9\%$  vs  $86,0 \pm 31,8\%$ ). Todos los pacientes que presentan malnutrición severa en el momento del diagnóstico (definida como IMC  $<P3$  para edad y sexo) pertenecen al grupo de diagnóstico convencional. Un 20,5% del total de pacientes presenta formas atípicas de la enfermedad, definidas sobre la base de los niveles de cloro en sudor. Los pacientes con FQ atípica presentan una menor sintomatología, siendo todos ellos suficientes pancreáticos en el momento del diagnóstico.

**CONCLUSIONES**

Los pacientes con FQ diagnosticados mediante cribado neonatal presentan una mejor situación analítica, nutricional y pulmonar al inicio de la enfermedad y en su evolución. El diagnóstico en fase presintomática permite una anticipación en el tratamiento, con una evolución más favorable a largo plazo. La detección de formas atípicas, en un porcentaje no descrito hasta la fecha, puede explicar parte de los resultados encontrados en nuestro estudio aunque el beneficio del diagnóstico precoz se aprecia también en las formas clásicas.

## 4

**TÍTULO****Medida de la actividad acil-CoA deshidrogenasa de cadena muy larga en linfocitos mediante LC-MS/MS y su posible aplicación en la confirmación diagnóstica de los casos identificados en cribado neonatal****AUTORES**

Alcaide P<sup>1</sup>, Ruiz-Sala P<sup>1</sup>, García-Silva MT<sup>2</sup>, Morais A<sup>3</sup>, Martín-Hernández E<sup>2</sup>, Quijada P<sup>2</sup>, Pedrón-Giner C<sup>4</sup>, Martínez-Pardo M<sup>5</sup>, Dulín Iñiguez E<sup>6</sup>, Pérez B<sup>1</sup>, Ugarte M<sup>1</sup>, Pérez-Cerdá C<sup>1</sup>, Merinero Cortés B<sup>1</sup>

**INSTITUCIÓN**

<sup>1</sup>CEDEM. Universidad Autónoma de Madrid. IdiPAZ. CIBERER. Madrid. <sup>2</sup>Unidad Pediátrica de Enfermedades Raras. Enfermedades Mitocondriales y Metabólicas Hereditarias. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid. <sup>3</sup>Unidad de Nutrición Infantil y Enfermedades Metabólicas. Hospital Universitario La Paz. Madrid. <sup>4</sup>Sección de Gastroenterología y Nutrición. Hospital Universitario Niño Jesús. Madrid. <sup>5</sup>Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid. <sup>6</sup>Laboratorio de Cribado Neonatal. Hospital Universitario Gregorio Marañón. Madrid

**INTRODUCCIÓN**

La determinación de acilcarnitinas en sangre en papel mediante la espectrometría de masas en tándem (MS/MS) ha supuesto la posibilidad de identificar la deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena muy larga (VLCAD) en neonatos presintomáticos. La tetradecenoil-carnitina (C14:1) es el marcador primario para la detección de este defecto. Desde la introducción en los programas de cribado ampliado de la deficiencia de VLCAD, se ha observado un aumento en el número de casos, posiblemente debido a la detección de fenotipos más leves, o incluso asintomáticos. Es bien sabido que ligeros aumentos de C14:1 no constituyen en sí mismos una confirmación fiable del diagnóstico, ya que los recién nacidos sanos pueden presentar alteraciones idénticas durante el catabolismo de los tres primeros días de vida. Además el análisis genético en estas formas asintomáticas puede no ser concluyente respecto al riesgo de presentar descompensaciones metabólicas, ya que en numerosos casos se identifican variantes nucleotídicas nuevas de significado clínico incierto. Por este motivo, se ha puesto a punto un método rápido de medida de la actividad enzimática VLCAD en linfocitos.

**OBJETIVO**

Estudio retrospectivo de la actividad VLCAD en individuos identificados en el cribado neonatal y estudio genético realizado, con el fin de facilitar la confirmación diagnóstica y evaluar el riesgo de presentar sintomatología clínica.

**MUESTRAS Y MÉTODOS**

Se han utilizado linfocitos aislados de muestras de sangre de individuos control (n= 9), de niños asintomáticos detectados en el cribado neonatal con aumento de C14:1 en muestra de sangre seca y estudio genético realizado (n= 8), de pacientes diagnosticados previamente de deficiencia de VLCAD en la adolescencia con la forma miopática de la enfermedad (n= 2) y de un portador obligado (n= 1).

El ensayo de la actividad VLCAD se basa en la oxidación de palmitoil-CoA en presencia de ferrocenilo hexafluorofosfato y cuantificación de los productos de la reacción 2-hexadecenoil-CoA (C16:1) e hidroxihexadecanoil (C16-OH) mediante LC-MS/MS. Se han realizado estudios de linealidad de la actividad respecto a tiempo y cantidad de proteína, y se han establecido los rangos de referencia control.

**RESULTADOS**

En linfocitos control la actividad VLCAD fue  $4,44 \pm 1,78$  nmol/min/mg (2,17-7,30). La actividad residual en 7 casos de cribado asintomáticos con confirmación molecular de VLCAD (presencia de dos mutaciones patogénicas) fue 0,3-8,9% de la actividad control. Los dos pacientes que habían sido diagnosticados por su sintomatología presentaban una actividad muy deficiente (<3%). Un caso de cribado, portador de una única mutación, tenía una actividad residual del 23%, similar a la encontrada en el portador obligado.

**CONCLUSIÓN**

El método desarrollado permite distinguir entre individuos control, deficientes en VLCAD y posibles portadores. Sin embargo, probablemente debido a que la serie estudiada es aún pequeña, no hay diferencias significativas de actividad residual entre los dos pacientes VLCAD que debutaron en la adolescencia y los 7 individuos detectados mediante el cribado.

La determinación enzimática en linfocitos es de gran utilidad para el diagnóstico de la enfermedad, sobre todo en los casos con ligero aumento del marcador, y podría ayudar a predecir la evolución de la enfermedad.

## 5

**TÍTULO****Nuestra experiencia tras 5 años de la implantación de un programa de cribado metabólico ampliado en Aragón****AUTORES**

Roncalés Samanes P<sup>1</sup>, González Irazábal Y<sup>2</sup>, Fuertes Rodrigo C<sup>3</sup>, López Úbeda M<sup>4</sup>, Monge Galindo L<sup>1</sup>, García Jiménez MC<sup>1</sup>

**INSTITUCIÓN**

<sup>1</sup>Unidad de Enfermedades Metabólicas. Servicio de Pediatría. <sup>2</sup>Laboratorio de Bioquímica. <sup>3</sup>Unidad de Neuropediatría. Servicio de Pediatría. <sup>4</sup>Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza

**INTRODUCCIÓN**

Los errores congénitos del metabolismo (ECM) son enfermedades en las que se produce una alteración proteica, que da lugar a cambios en el metabolismo, provocando un desorden que afectará al desarrollo y la salud. El cribado o *screening* es la aplicación de procedimientos de selección a poblaciones de individuos aparentemente «sanos» con objeto de identificar, en la fase de latencia, a aquellos que pueden estar enfermos o que presentan un riesgo incrementado de padecer una enfermedad. El desarrollo de la espectrometría de masas en tándem (MS/MS) en los últimos años ha facilitado la introducción de programas de cribado neonatal ampliado en muchos países. En Aragón se instauró este programa hace 5 años.

**OBJETIVOS**

El objetivo principal de este trabajo es determinar qué enfermedades metabólicas se han detectado en nuestra comunidad en estos 5 años. Como objetivos secundarios, valorar si se cumplen los estándares de acreditación; determinar la incidencia de estas enfermedades en nuestro medio; mejor conocimiento de la historia natural de algunas enfermedades raras, y valorar los puntos débiles del cribado en nuestra experiencia hasta la fecha, para intentar mejorar estas debilidades.

**MATERIAL Y MÉTODOS**

Se ha revisado la base de datos de la unidad de enfermedades metabólicas de nuestro hospital, en la que se han recogido todos los pacientes con cribado neonatal alterado desde 1983. Se incluyen todos los pacientes desde septiembre de 2009.

Se han recogido datos epidemiológicos, consanguinidad parental, marcadores alterados, tiempo hasta la primera consulta, determinación de nuevas muestras para confirmación, enfermedad diagnosticada y tratamiento instaurado. Además, se han revisado las historias de aquellos pacientes cuyos datos estaban incompletos, así como para el seguimiento de dichos pacientes.

Los datos se han manejado mediante SPSS Statistics en su versión 21 para Mac.

**RESULTADOS**

Hasta septiembre de 2014, de 132 niños a los que se repitió el cribado por resultado alterado en la primera determinación, un total de 52 ECM fueron detectados (39%). De ellos, el grupo más prevalente han sido las aminoacidopatías, siendo la alteración más diagnosticada la tirosinemia transitoria, seguido de la fenilcetonuria. El segundo grupo más detectado fueron los defectos de la beta-oxidación, y como otras alteraciones, el déficit adquirido de vitamina B<sub>12</sub>. También se detectaron acidurias orgánicas y defectos del ciclo de la urea.

La prevalencia de ECM ha sido 0,08%. Se ha encontrado asociación entre ECM y consanguinidad, aunque ésta no fue estadísticamente significativa. No se ha hallado relación con sexo, edad gestacional o peso al nacimiento. 77 fueron falsos positivos (FP) en la segunda determinación. No hubo asociación significativa entre FP y prematuridad. No se han detectado falsos negativos en estos años. El valor predictivo positivo fue 21%, mientras que el valor predictivo negativo fue 100%.

**CONCLUSIONES**

El cribado neonatal ampliado permite detectar enfermedades metabólicas en periodo de latencia o paucisintomático. Desde su implantación hace 5 años en Aragón, se cumplen los estándares de acreditación de un programa de cribado, siendo la prevalencia de ECM del 0,08%.

## 5b

**TÍTULO****Detección de aciduria formiminoglutámica en cribado neonatal por espectrometría de masas en tándem****AUTORES**

Delgado Pecellín C<sup>1</sup>, Bueno Delgado MA<sup>2</sup>, Álvarez Ríos AI<sup>1</sup>, Ruiz-Sala P<sup>3</sup>, Ferrer-López I<sup>3</sup>, Pérez-Cerdá C<sup>3</sup>

**INSTITUCIÓN**

<sup>1</sup>Servicio de Bioquímica. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla. <sup>2</sup>Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla. <sup>3</sup>CEDEM. Universidad Autónoma de Madrid

**INTRODUCCIÓN**

La glutamato formiminotransferasa es una proteína bifuncional, codificada por el gen *FTCD*, que contiene las actividades glutamato formiminotransferasa y formiminoTHF ciclodeaminasa en el catabolismo de la histidina. Estos pacientes presentan excreción elevada de formiminoglutamato (FIGLU) en orina. Se han descrito dos fenotipos clínicos: uno grave con fallo de medro, retraso mental, anemia megaloblástica y niveles elevados de folato en plasma, y otro leve con retraso psicomotor leve sin alteraciones hematológicas y niveles normales de folato en plasma.

**OBJETIVOS**

Se procede a realizar confirmación diagnóstica tras detección de aumento de C4 (butiril + isobutirilcarnitina) en dos neonatos.

**MATERIAL Y MÉTODOS**

La unidad de metabolopatías realiza el cribado neonatal de Andalucía occidental. Se determinan aminoácidos y acilcarnitinas por espectrometría de masas en tándem (MS/MS) en sangre seca en papel. Las alteraciones encontradas se confirman, en el CEDEM, con segundas muestras de suero para cuantificación de acilcarnitinas por MS/MS con dilución con isótopos estables y de orina para estudio de ácidos orgánicos por cromatografía de gases-espectrometría de masas.

**RESULTADOS**

El primer paciente presentaba niveles de C4 de 2,19  $\mu\text{M}$  y el segundo de 1,46  $\mu\text{M}$  (valor normal menor de 0,84  $\mu\text{M}$ ). Se realiza determinación de acilcarnitinas en suero y orina, con resultados de C4 dentro de la normalidad en ambos; sin embargo, se detectan concentraciones elevadas de FIGLU, compuesto que interfiere en la cuantificación de C4 en algunas metodologías. En el estudio de ácidos orgánicos en orina del paciente se detecta la excreción muy elevada de ácido hidantoín-5-propiónico, metabolito obtenido tras la degradación de ácido formiminoglutámico. Se complementa estudio de vitamina B<sub>12</sub> y ácido fólico, sin hallazgos significativos. En controles bioquímicos posteriores se observó la no detección de FIGLU en el análisis de acilcarnitinas en suero, persistiendo la excreción de ácido hidantoín-5-propiónico.

En el segundo paciente los primeros análisis en suero y orina dieron resultados similares a los del primer paciente. El hallazgo de FIGLU persistió en un segundo análisis de acilcarnitinas en suero.

**CONCLUSIONES**

La deficiencia de glutamato formiminotransferasa puede ser detectada indirectamente tras elevación de C4 en sangre seca en papel en el cribado neonatal.

La implantación de la espectrometría de masas abre el abanico de enfermedades que es posible detectar, muchas de ellas anteriormente poco conocidas.

## 6

**TÍTULO****Investigación abierta colaborativa en PMM2-CDG a través de [www.rarecommons.org](http://www.rarecommons.org)****AUTORES**

Serrano M<sup>1</sup>, De Diego V<sup>1</sup>, Nafría B<sup>1</sup>, Pérez-Dueñas B<sup>1</sup>, Castejón E<sup>2</sup>, Meavilla S<sup>2</sup>, Catalá J<sup>3</sup>, Suárez L<sup>4</sup>; familias y médicos participantes en RareCommons

**INSTITUCIÓN**

<sup>1</sup>Departamentos de Neurología y de Innovación. <sup>2</sup>Departamento de Gastroenterología y Nutrición. <sup>3</sup>Departamento de Oftalmología. <sup>4</sup>Departamento de Endocrinología. Hospital Sant Joan de Déu. Esplugues de Llobregat (Barcelona)

**ANTECEDENTES Y OBJETIVOS**

Los padres de niños con enfermedades raras desarrollan, por la convivencia con la enfermedad, un gran conocimiento que hasta ahora no ha sido utilizado. Su colaboración en la investigación, probablemente, reduce su sufrimiento además de ser una fuente de información.

Muchos pacientes con enfermedades raras recurren a Internet para encontrar familias con su misma enfermedad, desarrollando muchas habilidades para las nuevas tecnologías y compartiendo, de forma poco segura, información muy valiosa sobre la enfermedad.

Los médicos que llevamos enfermedades raras a menudo necesitaríamos un lugar seguro donde contactar con otros compañeros para compartir experiencias y consensuar pautas de actuación.

RareCommons busca incrementar el conocimiento sobre enfermedades raras, actualmente la deficiencia de fosfomanomutasa, a través de una plataforma segura de investigación colaborativa. Se presentan los datos preliminares del trabajo entre familias y sus médicos en esta web.

**MÉTODOS**

La metodología seguida en RareCommons se denomina «investigación mediante la colaboración abierta» (*crowdsourced health research studies*) y ha sido validada en enfermedades comunes.

Las familias son invitadas abiertamente y, una vez firmado el consentimiento, pueden invitar a sus médicos de referencia. Las familias reciben capítulos con información en lenguaje sencillo pero exhaustivo y, seguidamente, se les ofrecen cuestionarios minuciosos para generar conocimiento de la enfermedad. En el caso de sus médicos se ofrece bibliografía actualizada, cuestionarios para aportar información de sus pacientes y un foro para realizar observaciones y debatir hipótesis y casos clínicos.

Para mejorar aspectos de continuidad y persuasión, se ofrece un área social para familias.

**RESULTADOS**

La comunidad de defectos congénitos de la glicosilación (CDG) se abrió en mayo de 2015. Actualmente participan 53 familias españolas con niños con CDG (52 PMM2-CDG) y 2 familias latinoamericanas.

Se presentarán los datos recabados hasta la fecha referentes a la afectación de diferentes órganos y sistemas:

- Aspectos enzimáticos/moleculares: gran heterogeneidad genotípica de los pacientes.
- Forma de presentación: variada, con frecuencia se debe a fallo de medro (u otras nutricionales) y retraso en el desarrollo neurológico.
- Alteraciones de la coagulación: frecuentes desde el punto de vista analítico. Los eventos *stroke-like* descritos en ocasiones vienen precedidos de pequeños traumatismos craneoencefálicos y producen una regresión neurológica.
- Alteraciones endocrinológicas, inmunológicas, oftalmológicas, etc.

**CONCLUSIÓN**

La participación de familias y especialistas en [www.rarecommons.org](http://www.rarecommons.org) posibilita llegar a tamaños muestrales que nos permiten conocer mejor las características de enfermedades de menor prevalencia. Es esencial la colaboración entre profesionales y familias para alcanzar este progreso.

La colaboración de las familias con PMM2-CDG en el momento actual es, según nuestros datos, de 2/3 del total en España.

## Comunicaciones orales

## 7

**TÍTULO****Neopterina en líquido cefalorraquídeo como marcador de procesos inmunoinflamatorios: establecimiento de un nuevo valor de corte****AUTORES**Ormazabal A<sup>1</sup>, Molero-Luis M<sup>1</sup>, Sierra March C<sup>1</sup>, García-Cazorla À<sup>2</sup>, Muñoz Almagro C<sup>3</sup>, Artuch R<sup>1</sup>**INSTITUCIÓN**<sup>1</sup>Servicio de Bioquímica. <sup>2</sup>Servicio de Neurología. <sup>3</sup>Servicio de Microbiología Molecular. Hospital Sant Joan de Déu. Esplugues de Llobregat (Barcelona)**INTRODUCCIÓN**

La producción de neopterina puede estar aumentada en aquellos fluidos donde hay un proceso inmunoinflamatorio. Este proceso está provocado por citocinas que estimulan directamente la vía de síntesis de la neopterina. Recientemente la elevada concentración de neopterina en líquido cefalorraquídeo (LCR) se ha impuesto como un biomarcador de la activación del sistema inmunoinflamatorio, siendo de gran utilidad su determinación en fluidos biológicos.

Los pocos estudios de la literatura que evalúan la neopterina en LCR en pediatría van orientados al estudio de las metabolopatías de la tetrahidrobiopterina, habiendo un vacío científico y bioquímico en el valor cuantitativo de la neopterina en situaciones inmunoinflamatorias. Dentro de los trastornos neuropediátricos hay un elevado porcentaje de pacientes que no tienen diagnóstico confirmado, algunos de los cuales presentan elevaciones de neopterina en LCR, evidenciando que podría existir un proceso inmunoinflamatorio que justificara la sintomatología neurológica.

**OBJETIVOS**

1. Establecer un punto de corte para la neopterina en LCR en una cohorte de pacientes con infección del sistema nervioso central (SNC) confirmada.
2. Evaluar el nuevo punto de corte de la neopterina como marcador de infección central en una cohorte de 606 pacientes neuropediátricos desde un punto de vista clínico y bioquímico.

**MÉTODOS**

Para establecer el punto de corte de la neopterina en LCR se seleccionaron dos grupos de pacientes: grupo 1 (n= 68), pacientes con diagnóstico del SNC confirmado; y grupo 2 (n= 52), pacientes con infecciones periféricas sin implicación del SNC. Posteriormente se estudiaron 606 muestras de LCR de pacientes neuropediátricos clasificados desde el punto de vista clínico en: grupo A (n= 160), pacientes con diagnóstico genético; grupo B (n= 423), pacientes con alteraciones neurológicas de etiología desconocida/adquirida, y grupo C (n= 23), pacientes con procesos inmunoinflamatorios en el SNC. En todos los pacientes también se analizaron los leucocitos, proteínas y glucosa en LCR.

**RESULTADOS**

El nuevo valor de corte para la neopterina en LCR fue de 61 nmol/L con una sensibilidad y especificidad de 91,3 y 88,5%, respectivamente.

De la cohorte de 606 pacientes neuropediátricos, 56 presentaron un valor de neopterina por encima de dicho valor. El grupo C (n= 23) presentó valores estadísticamente superiores de neopterina, proteínas y leucocitos en LCR en comparación con los otros grupos, A y B. De estos 23 pacientes, 16 presentaron concentraciones de neopterina por encima del valor de corte, mientras que sólo tres pacientes presentaron aumento de leucocitos normales (>5 células/mm<sup>3</sup>) en LCR y siete presentaron hiperproteinoorraquia (>40 mg/dL).

Se observó una relación estadísticamente significativa, en los 606 pacientes, entre los valores en LCR de neopterina, proteína y leucocitos.

Además, en los pacientes con alteraciones en la sustancia blanca éstas estuvieron estadísticamente relacionadas con la concentración de neopterina en LCR.

Un porcentaje importante de pacientes con trastornos neurológicos mostraron una concentración de neopterina por encima del valor de corte, dando a conocer la importancia de la cuantificación de este biomarcador en LCR para la identificación de procesos inmunoinflamatorios en el SNC, y así poder hacer una mejor discriminación entre procesos inmunoinflamatorios y neurológicos.

## 8

**TÍTULO****Crisis epilépticas neonatales como forma de presentación atípica de déficit de cobalamina C****AUTORES**

Felipe A<sup>1</sup>, Chávez E<sup>1</sup>, Macaya A<sup>1</sup>, Redecillas S<sup>2</sup>, Arranz JA<sup>3</sup>, Carnicer C<sup>3</sup>, Clemente S<sup>4</sup>, Delgado I<sup>5</sup>, Del Toro M<sup>1</sup>

**INSTITUCIÓN**

<sup>1</sup>Servicio de Neurología Pediátrica. <sup>2</sup>Servicio de Nutrición. <sup>3</sup>Laboratorio de Metabolopatías. <sup>4</sup>Servicio de Farmacia. <sup>5</sup>Servicio de Radiología Pediátrica. Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona

**FUNDAMENTOS Y OBJETIVO**

El déficit de cobalamina C (Cbl-C) es el error innato congénito más común del metabolismo de la cobalamina, debido a mutaciones en el gen *MMACHC* y causado por un bloqueo en la vía responsable de la conversión de la vitamina B<sub>12</sub> en sus dos formas metabólicamente activas, metilcobalamina y adenosilcobalamina. Provoca la acumulación de ácido metilmalónico y homocisteína, así como la disminución de la síntesis de metionina, siendo éstos los principales indicadores bioquímicos. La forma de inicio temprano tiene peor pronóstico y se puede presentar en forma de enfermedad multisistémica con manifestaciones neurológicas, oculares, hematológicas, renales, gastrointestinales, cardíacas y pulmonares.

Presentamos un caso de déficit de Cbl-C de presentación neonatal en forma de crisis epilépticas con resultados metabólicos iniciales normales.

**OBSERVACIONES CLÍNICAS**

Recién nacido a término sin antecedentes perinatales relevantes, que a las 48 horas de vida inicia cuadro de hipoactividad-letargia, con rechazo de la alimentación y crisis epilépticas tónicas. Los estudios etiológicos iniciales mostraron un EEG patológico (trazo hipoactivo y anomalías epileptiformes bitemporales), una neuroimagen compatible con lesión difusa de sustancia blanca, y un cribado metabólico por prueba de detección precoz y por análisis de laboratorio, en varias ocasiones, normal-inespecífico. No presentó alteración multisistémica y el resto de estudio etiológico fue normal (ecocardiografía, ecografía abdominal, fondo de ojo y estudio neurofisiológico visual y auditivo). En su evolución, el EEG se normalizó y las crisis fueron de fácil control con tratamiento antiepiléptico, presentando también mejoría de las lesiones de sustancia blanca, con práctica resolución. Sin embargo, se constató un retraso en el desarrollo con una microcefalia progresiva y una neutropenia, por lo que se repitió el estudio metabólico a los 8 meses, que detectó un aumento importante de metilmalónico y homocisteína. Ante la sospecha de déficit de cobalamina C inició tratamiento con dieta, hidroxicobalamina y carnitina, con normalización del perfil metabólico. El estudio genético resultó positivo, presentando dos mutaciones en heterocigosis en *MMACHC* (mutación común c.271dupA y c.556g>A, no descritas hasta el momento). Actualmente, a los 22 meses de vida, se mantiene libre de crisis sin tratamiento, estable a nivel metabólico con carnitina e hidroxicobalamina, pero persistiendo un mal desarrollo neurológico.

**COMENTARIOS**

Presentamos un caso de déficit de Cbl-C de debut neonatal con una presentación atípica, por predominio de afectación neurológica sin la afectación multisistémica inicial y con cribado metabólico inicial negativo.

Ante una sospecha de leucoencefalopatía de debut neonatal de causa no aclarada, el estudio metabólico debe reconsiderarse y repetirse en su evolución.

## 9

**TÍTULO****GABA y vitamina B<sub>6</sub>: correlación con otros neurotransmisores y aminoácidos en LCR, y descripción clínica en 60 pacientes neuropediátricos****AUTORES**

Cortès-Saladelafont E<sup>1</sup>, Molero-Luis M<sup>2,3</sup>, Duarte S<sup>4,5</sup>, Casado M<sup>2,3</sup>, Sierra C<sup>2,3</sup>, Ormazabal A<sup>2,3</sup>, O'Callaghan-Gordo M<sup>1,2</sup>, Sanmartí-Vilaplana F<sup>1</sup>, Fons C<sup>1</sup>, González-Álvarez V<sup>1</sup>, Pérez-Dueñas B<sup>1,2</sup>, Campistol J<sup>1,2</sup>, Ortez C<sup>1,2</sup>, Ramos F<sup>1</sup>, Ramírez A<sup>1</sup>, Agut T<sup>6</sup>, García-Alix A<sup>6</sup>, Armstrong J<sup>2,3</sup>, Artuch R<sup>2,3</sup>, García-Cazorla À<sup>1,2</sup>

**INSTITUCIÓN**

<sup>1</sup>Servicio de Neuropediatría. Hospital Universitari Sant Joan de Déu. Esplugues de Llobregat (Barcelona). <sup>2</sup>CIBERER. Instituto de Salud Carlos III. Madrid. <sup>3</sup>Servicio de Medicina Genética y Metabolismo. Hospital Universitari Sant Joan de Déu. Esplugues de Llobregat (Barcelona). <sup>4</sup>Molecular Medical Institute. Universidad de Lisboa (Portugal). <sup>5</sup>Child Neurology Department. Hospital D. Estefânia. Lisboa (Portugal). <sup>6</sup>Servicio de Cuidados Intensivos Neonatales. Hospital Universitari Sant Joan de Déu. Esplugues de Llobregat (Barcelona)

**OBJETIVOS Y ANTECEDENTES**

El ácido  $\gamma$ -aminobutírico (GABA) es el principal aminoácido inhibidor cerebral, aunque en los primeros estadios del desarrollo ejerce un papel mayoritariamente excitatorio. Otras funciones importantes del GABA están relacionadas con el neurodesarrollo, describiéndose en enfermedades como el X frágil, síndrome de Rett, síndrome de Down y autismo. También se ha relacionado con la epilepsia, e incluso hay errores innatos del metabolismo y síntesis de este neurotransmisor (NT) como el SSADH y el déficit de GABA-transaminasa. Por otra parte, el piridoxal fosfato (PLP) es la forma activa de la vitamina B<sub>6</sub>, y actúa como cofactor en la síntesis de GABA y otras múltiples reacciones enzimáticas, entre las cuales destacan la síntesis de otros neurotransmisores o algunos aminoácidos. El objetivo es describir, en 60 pacientes neuropediátricos, cómo se comportan los niveles de GABA en relación con el PLP, y estudiar su posible correlación con otros neurotransmisores y aminoácidos estudiados en LCR, así como su probable correlación clínica.

**PACIENTES Y MÉTODOS**

La cohorte está formada por 60 pacientes en los cuales se realizó una punción lumbar diagnóstica o por descompensación de la patología de base, entre el 01/04/2013 y el 01/06/2015, con determinación de GABA, B<sub>6</sub>, NT y aminoácidos según metodología previamente descrita por M. Casado et al. (2014) y Ormazabal et al. (2005 y 2008). Se excluyeron aquellas muestras no recogidas correctamente (n= 1) y aquellos pacientes con alta sospecha o confirmación de defectos primarios de los neurotransmisores (n= 6). Se dividieron los pacientes en 4 grupos fenotípicos: trastornos del movimiento (n= 3), encefalopatía epiléptica (n= 32), déficit intelectual/trastornos del comportamiento (n= 13) y otros (n= 12, destacando enfermedad del jarabe de arce, déficit de la quinasa reguladora de BCDH, enfermedad de Aicardi-Goutières, enfermedad de Krabbe, déficit del transportador cerebral de T<sub>3</sub> y síndrome hipoglucemia-hiperamonemia).

**RESULTADOS**

No se observan correlaciones significativas entre PLP, GABA y otros NT, excepto correlación positiva entre HVA y 5HIAA, como ya se espera. Los fármacos GABAérgicos no interfieren de forma significativa en los niveles de GABA. En los pacientes más pequeños (<6 m) se observan mayores correlaciones entre los niveles de GABA y PLP.

**CONCLUSIONES**

Se conoce muy poco de los niveles de GABA y su correlación clínica y con otros NT, a diferencia de las aminas biógenas. Éste es uno de los primeros trabajos que describen el «estatus GABAérgico» en diferentes trastornos neuropediátricos. El estudio de NT en LCR podría ayudar a desvelar nuevos errores congénitos del metabolismo del GABA. Es difícil concluir que niveles bajos o altos de este NT en LCR determinan un estado excitatorio o inhibitorio final. Se observa una especial vulnerabilidad de los neonatos y pacientes de menor edad, con niveles más bajos y más fácilmente alterados. Esto tiene un papel relevante teniendo en cuenta el importante papel del GABA en los primeros estadios del neurodesarrollo. Son necesarios más estudios a este nivel para poder delinear terapias específicas más dirigidas a corregir los probables desequilibrios existentes.

## 10

**TÍTULO****Registro colaborativo multicéntrico andaluz de enfermedades metabólicas hereditarias: haciendo el camino****AUTORES**

Blasco Alonso J<sup>1</sup>, Serrano Nieto J<sup>1</sup>, Bueno Delgado MA<sup>2</sup>, Gil-Campos M<sup>3</sup>, Arrabal Fernández L<sup>4</sup>, Galera Martínez R<sup>5</sup>, Venegas Moreno E<sup>2</sup>, Gonzalo Martín M<sup>1</sup>, Ley Martos M<sup>6</sup>, Sierra Corcoles C<sup>7</sup>, Ruiz García C<sup>8</sup>, Jiménez Gómez J<sup>3</sup>, López Ruzafa E<sup>5</sup>, Aguirre J<sup>5</sup>, Blanca García JA<sup>6</sup>, Roldán Aparicio S<sup>4</sup>, Tapia Ceballos L<sup>8</sup>, Delgado Pecellín C<sup>2</sup>, Yahyaoui Macías R<sup>1</sup>, en representación del Grupo Andaluz de Estudio de Enfermedades Metabólicas Hereditarias

**INSTITUCIÓN**

<sup>1</sup>Hospital Regional Universitario de Málaga. <sup>2</sup>Hospital Virgen del Rocío. Sevilla. <sup>3</sup>Hospital Reina Sofía. Córdoba. <sup>4</sup>Hospital Virgen de las Nieves. Granada. <sup>5</sup>Hospital Torrecárdenas. Almería. <sup>6</sup>Hospital Puerta del Mar. Cádiz. <sup>7</sup>Hospital Universitario de Jaén. <sup>8</sup>Hospital Costa del Sol. Marbella (Málaga)

**INTRODUCCIÓN**

En las enfermedades metabólicas hereditarias (EMH) la experiencia y conocimientos son limitados, la caracterización de la enfermedad es incompleta y hay una falta de datos a largo plazo. Con un registro de enfermedades raras se pueden agregar datos longitudinales, incrementar el conocimiento de la enfermedad, mejorar la calidad de la atención y los resultados en los pacientes. En el caso de las enfermedades raras existen dificultades para utilizar herramientas como los registros de enfermedades.

**OBJETIVO**

Describir la casuística de las EMH en Andalucía, lo cual sirve de estudio piloto para un registro colaborativo de mayor envergadura.

**MATERIAL Y MÉTODOS**

Se realiza un estudio transversal colaborativo multicéntrico entre 8 centros hospitalarios de la comunidad autónoma andaluza, lo cual representa a las unidades de seguimiento de todas las provincias. La población andaluza es de 8 millones y medio de habitantes, pero si nos centramos en los menores de 18 años, es de 1.650.000. Los datos se obtienen mediante protocolo consensuado por las UN, en el que se recogen todas las variables incluidas en el estudio. Se ha realizado esta primera fase en la que se han recogido datos generales del centro y números de cada EMH. Las enfermedades recogidas son tanto de debut clínico como de cribado neonatal. Se ha agrupado las EMH en 8 grupos: trastorno del metabolismo de las proteínas, trastorno de los carbohidratos, trastorno del metabolismo lipídico, enfermedades de almacenamiento lisosomal, enfermedades peroxisomales, defectos congénitos de la glicosilación de proteínas, enfermedades mitocondriales y un grupo de miscelánea.

**RESULTADOS**

Ha sido recogido un total de 910 pacientes con EMH: 571 trastornos del metabolismo de las proteínas (340 PKU, 53 HPA benignas, 29 trastornos del ciclo de la urea, 14 homocistinurias, 15 acidurias glutáricas tipo 1, 17 tirosinemias, 17 metilcrotonilglicinurias, 33 acidemias orgánicas, 10 trastornos con orina olor a jarabe de arce, 11 encefalopatías por glicina y 30 de un grupo misceláneo), 53 trastornos del metabolismo de los carbohidratos (29 glucogenosis, 9 fructosemias, 13 galactosemias, 1 déficit de GLUT-1 y 1 déficit de fructosa-1,6-bifosfatasa), 64 trastornos del metabolismo lipídico (23 MCAD, 14 SCAD, 4 VLCAD, 6 CPT2, 3 CPT-1, 4 Smith-Lemli-Opitz, 2 xantomatosis cerebrotendinosas y 1 CACT), 74 enfermedades lisosomales (25 Fabry, 10 Hurler, 8 Pompe, 6 Niemann-Pick, 6 Sanfilippo, 4 Morquio, 2 Gaucher, 5 gangliosidosis [3 tipo 1 y 2 tipo 2] y 1 manosidosis), 16 enfermedades peroxisomales (9 adrenoleucodistrofias ligadas al X, 5 Zellweger, 1 Refsum y 1 mosaicismo peroxisomal), 12 defectos congénitos de glicosilación de proteínas, 87 enfermedades mitocondriales y un grupo misceláneo de 33 casos (11 Wilson, 9 ataxia-teleangiectasia, 7 Canavan, 4 sepiapterina reductasa, 1 Hartnup y 1 leucodistrofia metacromática). Hay dos unidades de adultos que han aportado casos, así como dos centros de referencia de seguimiento de cribado neonatal ampliado que empezaron con el mismo en 2009.

**DISCUSIÓN**

El presente trabajo representa un gran esfuerzo para la realización de un registro multicéntrico de EMH en nuestro país. Es seguro que hay pacientes que no han sido incluidos en el actual trabajo. Es necesario continuar los esfuerzos por mejorar la información disponible sobre las EMH.

## 11

**TÍTULO****Encefalopatía mitocondrial causada por mutaciones en el gen *FBXL4*****AUTORES**

Gil-Campos M<sup>1</sup>, Fernández-Marmiesse A<sup>2</sup>, Emperador S<sup>3</sup>, Roca I<sup>2</sup>, López-Gallardo E<sup>3</sup>, López-Laso E<sup>4</sup>, Flores-Rojas K<sup>1</sup>, Montoya J<sup>3</sup>

**INSTITUCIÓN**

<sup>1</sup>Unidad de Metabolismo e Investigación Pediátrica. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba. Universidad de Córdoba. IMIBIC. CIBER de Enfermedades Raras (CIBERER). <sup>2</sup>Unidad de Diagnóstico y Tratamiento de los ECM. Hospital Clínico de Santiago de Compostela. <sup>3</sup>Departamento de Bioquímica, Biología Molecular y Celular. CIBERER. Instituto de Investigación Sanitaria de Aragón. Universidad de Zaragoza. <sup>4</sup>Unidad de Neuropediatria. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba. Universidad de Córdoba. IMIBIC. CIBERER

**FUNDAMENTO Y OBJETIVOS**

Las enfermedades mitocondriales son un grupo heterogéneo de enfermedades progresivas, multisistémicas y de transmisión genética que causan una función anormal de las mitocondrias. En su conjunto, afectan a 1 de cada 5.000 personas. El curso de la enfermedad varía enormemente de un paciente a otro, dependiendo del tipo de mutación y del grado de afectación de los diferentes órganos implicados según la misma. La herencia de estas enfermedades, la cual se creía exclusivamente dependiente del ADN mitocondrial materno, puede en algunos casos depender además de las mutaciones en el ADN nuclear de ambos progenitores, permitiendo el consejo genético. El objetivo es dar a conocer nuevas mutaciones del ADN nuclear y el fenotipo asociado, que permita establecer un diagnóstico precoz y conocer su pronóstico.

**OBSERVACIONES CLÍNICAS**

Recién nacido a término de 37 semanas con peso en P3 con arteria umbilical única, megacisterna magna y múltiples focos de alteración de intensidad de señal en hemisferios cerebelosos, cortical de lóbulo temporal izquierdo, en surcos caudotalámicos e intraventriculares. Discreta atrofia del lóbulo temporal izquierdo. Estos hallazgos son compatibles con focos de sangrado y/o calcificación que sugieren infección prenatal, con serologías negativas.

En gasometrías se observa de forma repetida hiperlactacidemia (cifra superior de 11,3) sin acidosis ni alteración de bicarbonato. Se amplía estudio de errores innatos del metabolismo y hematológico, resultando normal.

**EVOLUCIÓN**

La paciente tiene un retraso psicomotor severo, apareciendo también un síndrome de West a los 7 meses. Escasa ganancia ponderal. Progresiva presentando un trastorno de deglución severo. Sospecha de síndrome de Leigh. Fallecimiento a los 10 meses de edad por fallo respiratorio.

**DIAGNÓSTICO**

Estudio de depleción, deleciones y secuenciación completa del ADN mitocondrial por técnica de PCR cuantitativa en tiempo real en ADN obtenido de biopsia muscular: depleción del 85% en este tejido. Estudio de genes nucleares *POLG* y *RRM2B* negativo. Posteriormente se realiza secuenciación simultánea de las zonas codificantes de los genes asociados a defectos en la fosforilación oxidativa (panel gR4) utilizando tecnología de secuenciación masiva.

Se detecta la mutación c.1510T>C en heterocigosis en el exón 8 y la mutación IVS4 +5C>G en heterocigosis en el intrón 4 del gen *FBXL4*. Este último cambio podría implicar una alteración en el corte y empalme de este ARNm. Se confirman las mutaciones en los progenitores en heterocigosis. Estas variantes no están registradas en las bases de datos internacionales asociadas a patología.

**COMENTARIOS**

El gen *FBXL4* ha sido asociado a la deficiencia combinada de fosforilación oxidativa tipo 13 (OMIM\_615471), de herencia recesiva con clínica muy similar a la de la paciente de este caso clínico.

**BIBLIOGRAFÍA**

Bonnen P, et al. Mutations in *FBXL4* cause mitochondrial encephalopathy and a disorder of mitochondrial DNA maintenance. *Am J Hum Genet.* 2013; 93: 471-481.

Gai X, et al. Mutations in *FBXL4*, encoding a mitochondrial protein, cause early-onset mitochondrial encephalomyopathy. *Am J Hum Genet.* 2013; 93: 482-495.

## 12

**TÍTULO****Errores innatos del metabolismo en cuidados intensivos pediátricos. Diferencias en la era pre y poscribado neonatal ampliado****AUTORES**

Gil Gómez R<sup>1</sup>, Blasco Alonso J<sup>2</sup>, Serrano Nieto J<sup>2</sup>, Yahyaoui Macías R<sup>3</sup>, De la Mota Ybancos JL<sup>1</sup>, Sierra Salinas C<sup>2</sup>, Milano Manso G<sup>1</sup>

**INSTITUCIÓN**

<sup>1</sup>Unidad de Gestión Clínica de Cuidados Críticos y Urgencias Pediátricas. <sup>2</sup>Unidad de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Infantil. <sup>3</sup>Servicio de Laboratorio Clínico. Hospital Regional Universitario de Málaga

**INTRODUCCIÓN**

Los errores innatos del metabolismo (EIM) son una causa cada vez más frecuente de la admisión a unidades de cuidados intensivos pediátricos (UCIP), siendo un desafío para los pediatras que trabajan en estas unidades.

**OBJETIVOS**

El cribado ampliado de EIM se emplea en nuestro centro desde 2010. Queremos valorar su impacto en el perfil de ingresos por EIM en nuestra unidad de cuidados intensivos pediátricos.

**MÉTODOS**

Revisión retrospectiva de historias clínicas de pacientes ingresados por debut de EIM entre enero de 2001 y mayo de 2015.

**RESULTADOS**

Fueron diagnosticados de EIM 33 niños. Un 54% mujeres; 39% magrebíes; mediana de edad de debut 120 días (2 días-5 años). Los principales motivos de ingreso fueron deterioro del nivel de conciencia (17), convulsiones (8), insuficiencia respiratoria (5) y hepatopatía grave (3). Los principales datos analíticos fueron acidosis metabólica (11 pacientes), hiperamonemia (9), coagulopatía (8), citolisis (12), hipoglucemia (2) y alteraciones electrolíticas (2). Se presentaron datos de *shock* en 16 casos, fallo multiorgánico en 8, lesiones cerebrales en 11, coagulopatía en 7 e insuficiencia hepatocelular en 5. Todos precisaron tratamiento médico (quelante de amonio, detoxificadores, cofactores) y/o dietético. Las técnicas más empleadas fueron ventilación mecánica (22), drogas vasoactivas (17), diálisis peritoneal (7) y hemofiltración venovenosa (6).

Los diagnósticos fueron: 20 casos de aminoacidopatías (7 trastornos del ciclo de la urea, 9 acidemias orgánicas [5 metilmalónicas, 3 propiónicas y 1 déficit de  $\beta$ -cetotiolasa], 2 tirosinemias, 1 defecto de síntesis de ácido lipoico y 1 cistinosis), 9 enfermedades mitocondriales, 3 CDG-I y 1 glucogenosis. En la era poscribado ha habido 12 de los 33 casos y sólo 2 con un EIM cribable (propiónica) que no se había diagnosticado por haber nacido en Marruecos.

Fallecieron 18 pacientes (8/21 en la era precibado y 11/12 en la post), 7 sufrieron secuelas neurológicas graves, 1 fallo hepático precisó trasplante, 1 quedó en insuficiencia respiratoria crónica y 7 sin secuelas. En los tres años poscribado ha fallecido el 91% de EIM y en los 10 años anteriores el 38%.

**CONCLUSIONES**

El perfil de EIM que ingresaron tras ampliarse el cribado neonatal ha cambiado, siendo mínimo el debut de patologías cribables, lo cual genera un evidente aumento de mortalidad ya que el programa de cribado busca detectar patologías potencialmente tratables. Hay niños ya diagnosticados por cribado que pueden necesitar ingreso por descompensación y otros sin posibilidad de cribado que pueden requerir ingreso por debut.

## 13

**TÍTULO****Manifestaciones cardiacas en enfermedades metabólicas hereditarias****AUTORES**

Serrano Nieto J<sup>1</sup>, Blasco Alonso J<sup>1</sup>, Ortiz Garrido A<sup>2</sup>, Yahyaoui Macías R<sup>3</sup>, Cuenca Peiró V<sup>2</sup>, Zabala Argüelles JI<sup>2</sup>, Sierra Salinas C<sup>1</sup>

**INSTITUCIÓN**

<sup>1</sup>Unidad de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Infantil. <sup>2</sup>Unidad de Cardiología Infantil. <sup>3</sup>Servicio de Laboratorio Clínico. Hospital Materno-Infantil. Hospital Regional Universitario de Málaga

**INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS**

Las enfermedades metabólicas hereditarias (EMH) constituyen una patología cada vez más prevalente, pudiendo ser detectadas mediante el cribado neonatal, en su debut clínico por descompensación aguda o ante síntomas crónicos. El corazón es un órgano diana en estos trastornos, pudiendo comprometer la vida del paciente, siendo primordial el tratamiento precoz.

El objetivo del presente estudio es revisar los casos acaecidos en nuestro centro y analizar la patología cardiológica en los mismos.

**MÉTODOS**

Estudio retrospectivo de 10 casos diagnosticados de miocardiopatía asociada a EMH en un hospital de tercer nivel desde enero de 2010 a mayo de 2015. Se analizaron distintas variables (descritas en la tabla 1).

**RESULTADOS**

De los 13 casos descritos, 4 fueron enfermedades lisosomales (2 enfermedades de Pompe, 1 enfermedad de Hunter [EH], 1 MPS tipo IX [síndrome de Sly]), 6 trastornos de la  $\beta$ -oxidación (3 deficiencias de CPT2, 2 trastornos del transportador de carnitina, 1 caso de VLCAD), 1 defecto de la glicosilación, 1 síndrome progeroide atípico (SPA) y 1 caso de encefalopatía por glicina. En lo referente a las formas de cardiopatía, la miocardiopatía hipertrófica fue la más frecuente, seguida de los trastornos del ritmo (3 casos de CPT II, hermanos con padres consanguíneos y afectos de variante neonatal letal), un caso de miocardiopatía dilatada y uno de hipertensión pulmonar grave refractaria con fallo cardiaco secundario. En 8 casos el diagnóstico se realizó al debut de la enfermedad, siendo únicamente 3 casos (EH, VLCAD, SPA) en los que la afectación cardiaca apareció en el curso evolutivo tras haberse diagnosticado la enfermedad previamente. Respecto a la evolución, 6 pacientes fallecieron y 4 quedaron con secuelas derivadas de su enfermedad de base o secundarias a cardiopatía, permaneciendo sólo 3 sanos, con remisión de la miocardiopatía. Los tratamientos cardiológicos fueron médicos-farmacológicos, precisando cirugía cardiaca el paciente con EH por rotura valvular mitral en el contexto de una infección respiratoria aguda que precisó ingreso en UCIP con ventilación mecánica prolongada, y trasplante cardiaco el caso de SPA secundario a miocardiopatía dilatada severa. En 3 casos (EH y enfermedad de Pompe) se está administrando tratamiento enzimático, siendo preciso, tanto en ellos como en el resto, tratamiento sintomático de la enfermedad de base.

**CONCLUSIONES**

Las miocardiopatías son una entidad comúnmente asociada a EMH, siendo la más frecuente la miocardiopatía hipertrófica, pero pudiendo existir otras alteraciones cardiacas (arritmias ventriculares, fallo cardiaco progresivo o complicaciones postrasplante) debido a las características heterogéneas de estas patologías, además de la propia evolución de la enfermedad de base o el deterioro clínico por descompensaciones agudas de la enfermedad.

Destacamos que el cribado neonatal ampliado permite el diagnóstico precoz de algunas enfermedades (4 casos de nuestra serie) y puede ser la clave diagnóstica antes o después de manifestarse la miocardiopatía, lo cual puede ayudar al manejo terapéutico o al consejo genético en futuros pacientes, en unas patologías con mortalidad elevada (46% en nuestra serie).

TABLA 1

	Enfermedad de base	Miocardopatía	Momento de diagnóstico de la miocardopatía respecto al EIM	Evolución	Tratamiento de la miocardopatía	Tratamiento de la enfermedad	Genética					
1	Defecto congénito de la glicosilación (CDG)	Miocardopatía hipertrófica	Debut	<i>Exitus</i>	Médico	Sintomático	c.131C>T, c.422G>A Gen <i>PMM2</i>					
2	Enfermedad de Pompe (EP)	Enfermedades lisosomales		Desaparición de MCP		Enzimático	Heterocigosis mutaciones c.1415 dup C c.2662 G>T					
3	Enfermedad de Pompe (EP)			Secuelas				Heterocigosis gen <i>GAA</i> Mutación c.845C>G c.1798 C>T				
4	MPS IX (Sly)			<i>Exitus</i>					Obstétrico	Sintomático	Pendiente	
5	Enfermedad de Hunter (SH)			Evolutivo					Secuelas	Cirugía valvular	Enzimático	
6	VLCAD			Trastornos de la beta-oxidación de ácidos grasos						Desaparición de MCP	Médico	Sintomático
7	T. de carnitina	Debut	Desaparición de MCP		Pendiente							
8	CPT II	Arritmia	<i>Exitus</i>			c.534_558 del25bpinsT Gen <i>CPT2</i>						
9	CPT II											
10	CPT II	Miocardopatía dilatada	Secuelas				Pendiente					
11	T. de carnitina											
12	Síndrome progeroide atípico (SPA)		Evolutivo	Secuelas (insuficiencia cardíaca grave)				Trasplante	Heterocigosis gen <i>LMNA</i> (Thr10Ile)			
13	Encefalopatía por glicina (hiperglicinemia no cetósica)	Fallo cardíaco derecho por hipertensión pulmonar	Debut	<i>Exitus</i>	Médico			Pendiente				

## 14

**TÍTULO****Validación del conjunto mínimo básico de datos al alta hospitalaria como fuente de identificación de errores congénitos del metabolismo****AUTORES**

Vicente E<sup>1</sup>, Mosquera-Gorostidi A<sup>2</sup>, González-Benavides A<sup>2</sup>, Naberan Mardaras I<sup>2</sup>, Vaquero Iñigo I<sup>2</sup>, Herrero-Varas A<sup>2</sup>, Lavilla Oiz A<sup>2</sup>, Bengoa-Alonso A<sup>3</sup>, Álvarez N<sup>4</sup>, Ramos Arroyo MA<sup>3</sup>, Ardanaz E<sup>1</sup>, Sánchez-Valverde F<sup>2</sup>

**INSTITUCIÓN**

<sup>1</sup>Servicio de Epidemiología, Prevención y Promoción de la Salud. Instituto de Salud Pública y Laboral de Navarra. Pamplona. <sup>2</sup>Servicio de Pediatría. Complejo Hospitalario de Navarra. Pamplona. <sup>3</sup>Servicio de Genética Médica. Complejo Hospitalario de Navarra. Pamplona. <sup>4</sup>Servicio de Coordinación, Calidad y Control Asistencial. Servicio Navarro de Salud-Osasunbidea. Pamplona

**OBJETIVOS**

Los errores congénitos del metabolismo (ECM) son considerados enfermedades raras (ER) por tener una prevalencia <5 casos/10.000 habitantes.

En el marco de la Red Española de Registros de ER para la Investigación (SpainRDR), el Instituto de Salud Pública y Laboral de nuestra comunidad autónoma (CA) está implementando un registro de ER de base poblacional, cuyas fuentes de información son, entre otras: el Conjunto Mínimo Básico de Datos (CMBD) de todos los hospitales de la CA, el Registro de Anomalías Congénitas y Enfermedades Hereditarias del Servicio de Genética (incluye todos los nacidos en la CA desde 1991) y la base de datos (BD) asistencial del Servicio de Pediatría.

Este trabajo plantea la validación del CMBD como fuente de identificación de casos de ECM para el registro de ER.

**MATERIAL Y MÉTODOS**

Se seleccionaron los códigos de la 9.<sup>a</sup> revisión de la Clasificación Internacional de Enfermedades, Modificación Clínica (CIE 9 MC) que podían corresponder a casos de ECM: 270.0 a 270.4, 270.6 a 270.8, 271.0 a 271.2, 271.8, 272.5, 272.7, 272.8, 275.0, 275.1, 277.0, 277.1, 277.5, 277.6, 277.8, 330.0, 330.1 y 331.81.

Se extrajeron del CMBD los pacientes que presentaban alguno de estos códigos entre sus diagnósticos, principales o secundarios, en altas del periodo 2000-2014. Se seleccionaron aquellas personas que habían nacido a partir de 1980 y se contrastaron con los casos contenidos en las BD de Genética y Pediatría. Se revisaron individualmente todas las historias clínicas informatizadas (HCI) de los casos identificados. Se estimó el valor predictivo positivo (VPP) del CMBD y su sensibilidad máxima frente a los registros de Genética y Pediatría.

**RESULTADOS**

En el CMBD de 2000-2014 se identificaron 192 personas nacidas desde 1980 que habían presentado algún diagnóstico de los seleccionados como posibles ECM. Al revisar sus HCI se descubrieron: 57 afectados de la enfermedad codificada, 6 pacientes con algún ECM pero mal codificado, 2 casos sin confirmación diagnóstica, 8 incoherencias en los datos personales y 118 personas que no presentaban ningún ECM. Así, el VPP del CMBD para los ECM es del 30%.

Por otro lado, el cruce de los identificadores personales seleccionados del CMBD aportó 32 coincidencias con el registro de Genética y 28 con el de Pediatría, siendo 20 pacientes comunes a las 3 BD. Además, se localizaron 30 casos de ECM no detectados por el CMBD: 15 desde el registro de Genética, 6 desde el de Pediatría y 9 aportados por ambas BD. Teniendo esto en cuenta, la sensibilidad máxima del CMBD para los ECM es del 66%.

**CONCLUSIONES**

Este trabajo ha permitido identificar 93 personas afectadas de ECM, 23 de las cuales han sido detectadas exclusivamente por el CMBD.

El CMBD tiene una sensibilidad intermedia como fuente de identificación de casos de ECM y un VPP bajo. Como los ECM son ER, una tasa alta de falsos positivos (FP) afecta de forma importante a la estimación de prevalencias e incidencias. Así, resulta fundamental la utilización de otras fuentes que permitan maximizar la capacidad de detección de casos y descartar FP.

## 15

## TÍTULO

## Revisión de casos de hiperglicinemia no cetósica en los últimos 15 años

## AUTORES

Sánchez-Soler MJ<sup>1</sup>, López-González V<sup>1</sup>, Domingo-Jiménez R<sup>2</sup>, González Gallego I<sup>3</sup>, Guillén-Navarro E<sup>1</sup>, Gil Ortega D<sup>4</sup>

## INSTITUCIÓN

<sup>1</sup>Genética Médica. Servicio de Pediatría. <sup>2</sup>Neuropediatría. Servicio de Pediatría. <sup>3</sup>Sección de Metabolopatías. Centro de Bioquímica y Genética Clínica. <sup>4</sup>Gastroenterología Infantil. Servicio de Pediatría. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia

## INTRODUCCIÓN

La hiperglicinemia no cetósica (NKH) es un error innato del metabolismo de la glicina (Gly) caracterizado por la acumulación de este aminoácido en tejidos y fluidos del organismo. Los síntomas, fundamentalmente neurológicos y de gravedad variable, suelen aparecer en el primer mes de vida. Es una enfermedad rara, de prevalencia desconocida, pero en nuestra región ha habido 4 casos en los últimos 15 años.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Revisión retrospectiva de historias clínicas de pacientes diagnosticados de NKH durante los años 2000-2014. Descripción de características epidemiológicas, clínicas, diagnósticas, tratamiento recibido y pronóstico de los casos.

## RESULTADOS

Describimos 4 casos (2 niños y 2 niñas), sin antecedentes de consanguinidad. Tras una gestación y parto sin incidencias, ingresaron a las pocas horas de vida (5-26 h) por hipotonía, succión débil e hiporreactividad. Tres (75%) desarrollaron crisis convulsivas en las siguientes 12-24 horas y progresión al coma; el otro caso presentó crisis mioclónicas tras el primer mes de vida a pesar del tratamiento. Patrón paroxismo-supresión en EEG (100%). Valor medio de Gly en plasma (Gly P) al diagnóstico 6,6 mg/100 mL (VN 1,7-5,5), aunque un caso presentó cifras normales. Todos presentaron cociente Gly LCR/P alterado (VN <0,04). Sin otros hallazgos en el estudio analítico habitual en sangre y orina. Todos recibieron fármacos antiepilépticos, dextrometorfano (inhibidor de los receptores NMDA), cofactores enzimáticos (fólico, piridoxina) y carnitina con respuesta parcial inicial. En dos casos, el tratamiento dietético con una fórmula de aminoácidos sin Gly, combinado con un quelante de Gly (benzoato sódico), demostró un descenso de ésta tanto en P como en LCR, apreciando progresiva mejoría neurológica en ambos casos (tabla 1).

## CONCLUSIONES

Ante un neonato con deterioro neurológico progresivo y convulsiones, sin alteraciones en la analítica sanguínea, debemos sospechar NKH y ampliar el estudio metabólico a LCR. Los niveles de Gly P no son un buen indicador diagnóstico ni pronóstico. El pronóstico es grave con alta morbilidad y mortalidad, pero el tratamiento dietético y farmacológico agresivo disminuye los niveles de glicina y sus efectos a nivel del SNC, y puede resultar en mejoría clínica.

TABLA 1

Mutación	Gly P	Gly LCR	Gly LCR/P	Evolución
Desconocida	1,9	0,98	0,51	Fallecido (sepsis y fallo multiorgánico) 9.º día
Delección E1-E2/delección E1-E15 gen <i>GLDC</i>	7,6	0,96	0,126	Fallecido (sepsis y fallo multiorgánico) 7.º día
c.259-1G>C/c.806G>A gen <i>AMT</i>	8,9	0,67	0,075	Diagnóstico al 4.º mes. Encefalopatía moderada. Deambulación a los 4 años. 6 años
c.924delT homocigosis gen <i>GLDC</i>	12,3	1,2	0,097	Encefalopatía severa. Gastrostomía. 8 meses

Gly en mg/100 mL.

## 16

**TÍTULO****Deficiencia de lipasa ácida lisosomal: una causa poco reconocida de dislipemia y disfunción hepática****AUTORES**

García Jiménez MC<sup>1</sup>, Roncalés Samanes P<sup>1</sup>, Monge Galindo L<sup>1</sup>, Ros Arnal I<sup>1</sup>, Cebolla Sanz J<sup>2</sup>, Rodríguez-García E<sup>3</sup>, Amigó N<sup>4</sup>, Heras M<sup>5</sup>, Yahyaoui R<sup>3</sup>

**INSTITUCIÓN**

<sup>1</sup>Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza. <sup>2</sup>Unidad de Investigación Traslacional. IIS Aragón. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza. <sup>3</sup>Laboratorio Clínico. Hospital Regional de Málaga. <sup>4</sup>Biosfer Teslab. Reus (Tarragona). <sup>5</sup>Unitat de Recerca en Lípids i Arteriosclerosi. IISPV. Universitat Rovira i Virgili. Reus (Tarragona)

**INTRODUCCIÓN**

La deficiencia de lipasa ácida lisosomal (DLAL) es una enfermedad metabólica progresiva con un amplio espectro de presentación que puede causar importante morbimortalidad en la infancia y en la edad adulta.

**OBJETIVO**

Presentar dos casos de DLAL de diagnóstico en la infancia, así como su evolución y tratamiento. Se propone un algoritmo diagnóstico.

**CASO CLÍNICO**

Niña de 10 años que se remitió para estudio por hepatomegalia e hiperlipemia. En la exploración física destaca un peso en P3, talla en P10, hepatoesplenomegalia, siendo el resto normal. En el estudio metabólico realizado presenta una hiperlipemia franca con elevación de CT y LDL y disminución de HDL. El perfil hepático era normal. Ante la sospecha de una enfermedad del metabolismo lipídico se realizó, entre otras pruebas, una biopsia de piel donde se aprecia una disminución de la lipasa ácida lisosomal. Durante su evolución ha presentado progresivo aumento de las enzimas hepáticas con fibrosis hepática grado 2. Ha recibido tratamiento con estatinas desde los 3 años, con mejoría del perfil lipídico pero con escaso efecto sobre la afectación hepática.

El segundo caso es un niño de 10 años remitido para valoración por hiperlipemia e hipertransaminasemia de larga evolución y fibrosis hepática. Ante la sospecha de DLAL se solicitó estudio enzimático en sangre seca de lipasa ácida lisosomal, que mostró una actividad enzimática de LAL indetectable. Se ha iniciado tratamiento con estatinas, con mejoría del perfil lipídico y con discreta disminución de las transaminasas, sin lograr su normalización.

A ambos pacientes se les ha realizado un novedoso test para estudio de lipoproteínas basado en la resonancia magnética nuclear (Liposcale®). Ambos presentan un perfil lipoproteico muy aterogénico a pesar del tratamiento con estatinas, ya que no sólo aumenta LDL y VLDL sino también IDL y a costa mayoritariamente de partículas densas y pequeñas.

Se ha solicitado el tratamiento mediante uso compasivo con sebelipasa alfa para ambos pacientes.

**COMENTARIOS**

En caso de presencia de dislipemia y/o hipertransaminasemia mantenidas, especialmente en ausencia de antecedentes familiares de dislipemia, debemos sospechar la posibilidad de una DLAL.

La mejoría de las técnicas diagnósticas en la DLAL con la posibilidad de realizar el estudio enzimático en sangre seca permite plantearse hacer el estudio de la enfermedad de una forma mucho menos cruenta y más accesible.

Es posible que las mediciones de perfil lipídico rutinarias que se hacen en el laboratorio no asesoren suficientemente bien el riesgo cardiovascular.

La existencia de un nuevo tratamiento enzimático para la enfermedad hace más relevante el diagnóstico.

## 17

**TÍTULO****Enfermedad de Gaucher: tratamiento enzimático.  
Experiencia de 20 años****AUTORES**

Vitoria Miñana I<sup>1</sup>, Hernández Berto T<sup>2</sup>, Dalmau Serra J<sup>1</sup>

**INSTITUCIÓN**

<sup>1</sup>Unidad de Nutrición y Metabolopatías. Hospital La Fe. Valencia. <sup>2</sup>Servicio de Pediatría. Complejo Hospitalario Universitario de Albacete

**INTRODUCCIÓN**

Hay pocos datos a largo plazo sobre la seguridad y mantenimiento de la eficacia del tratamiento enzimático sustitutivo (TES) en las diversas formas de enfermedad de Gaucher (EG) iniciado en la edad pediátrica. Se expone la experiencia de un hospital terciario pediátrico en el que se inició este tratamiento desde que estuvo disponible en España.

**MATERIAL Y MÉTODOS**

Estudio descriptivo retrospectivo de la evolución clínica de 7 pacientes afectados de EG (5 con EG tipo 1 y 2 con EG tipo 2). Se administró TES cada dos semanas a dosis de 60 mg/kg en los 5 casos de EG tipo 1 y 120 mg/kg en 1 caso de EG tipo 2.

**RESULTADOS**

Los 5 pacientes con EG tipo 1 presentaron hepatoesplenomegalia, anemia y trombopenia moderada. La edad de diagnóstico osciló entre 22 meses y 11 años. Un caso presentaba lesiones de infarto óseo y dos tenían la forma de matraz de Erlenmeyer en los fémures. Tres pacientes tienen la mutación N370S del gen *GBA* en heterocigosis y dos tienen la mutación L444P en heterocigosis y en homocigosis, respectivamente.

Todos los casos se han tratado con imiglucerasa a 60 UI/kg/dosis quincenalmente. Desde 1995 a 1998 dos pacientes recibieron tratamiento con alglucerasa, siguiendo con imiglucerasa desde entonces. En todos los casos ha habido mejoría en el peso y talla, hemoglobina y cifra de plaquetas. Con el TES se ha reducido el volumen hepático hasta 3 veces y el del bazo de 4 a 15 veces. Estas mejorías se produjeron especialmente en los primeros 12-24 meses de tratamiento. No han precisado transfusiones de sangre. Un paciente tuvo un nuevo infarto óseo a los 2 meses de TES.

Los dos pacientes con EG 2 iniciaron su sintomatología en el primer semestre de vida y fallecieron antes de los 9 meses de vida. En un caso se administraron 4 dosis quincenales de 120 UI/kg de glucocerebrosidasa. Ambos tenían la mutación L444P en heterocigosis.

**COMENTARIOS**

Durante los 20 años en los que se ha tratado a pacientes con EG se ha objetivado:

1. Los pacientes con EG tipo 1 con genotipos no asociados a formas neuronopáticas han evolucionado bien salvo los 2 pacientes que durante el episodio de desabastecimiento de 2009 tuvieron marcado aumento de la quitotriosidasa y del CCL18 aunque sin repercusión clínica, lo cual sugiere que estos marcadores son más sensibles y precoces.
2. Dos pacientes con EG 1 con genotipos asociados a formas neuronopáticas no han presentado ningún síntoma o signo neurológico tras 10 y 2 años de TES. Queda por saber si el TES iniciado precozmente puede prevenir las alteraciones neurológicas asociadas a genotipos de riesgo.
3. Los dos pacientes con EG tipo 2 fallecieron en 2 y 3 meses tras el diagnóstico, independientemente de si se puso TES muy precozmente y alta dosis o no, lo cual confirma lo referido por otros autores y que ha sido el motivo por el cual en las guías clínicas actuales no se recomienda TES en la EG tipo 2.

## 18

**TÍTULO****Mucopolisacaridosis tipo VI en la población española****AUTORES**

Gómez García de la Banda M<sup>1</sup>, Aguirre J<sup>2</sup>, Bosch J<sup>3</sup>, Cabrera JC<sup>4</sup>, Del Toro M<sup>1</sup>, Duque MR<sup>5</sup>, Galán E<sup>6</sup>, González L<sup>7</sup>, Murray M<sup>8</sup>, Pineda M<sup>9</sup>, Sánchez F<sup>10</sup>

**INSTITUCIÓN**

<sup>1</sup>Servicio de Neurología Pediátrica. Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona. <sup>2</sup>Servicio de Pediatría. Hospital de Torrecárdenas. Almería. <sup>3</sup>Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Son Espases. Palma de Mallorca. <sup>4</sup>Servicio de Neurología Pediátrica. Hospital Materno-Infantil. Las Palmas de Gran Canaria. <sup>5</sup>Servicio de Neurología Pediátrica. Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria. Santa Cruz de Tenerife. <sup>6</sup>Servicio de Pediatría. Hospital Materno-Infantil. Badajoz. <sup>7</sup>Servicio de Neurología Pediátrica. Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Madrid. <sup>8</sup>Servicio de Neurología Pediátrica. Complejo Hospitalario Universitario de Canarias. Santa Cruz de Tenerife. <sup>9</sup>Neurología Pediátrica. Centre Mèdic. Hospital Universitario Sant Joan de Déu. Esplugues de Llobregat (Barcelona). <sup>10</sup>Servicio de Gastroenterología Pediátrica. Complejo Hospitalario de Navarra. Pamplona

**FUNDAMENTOS Y OBJETIVO**

La mucopolisacaridosis VI (MPS VI) o enfermedad de Maroteaux-Lamy es una enfermedad de depósito lisosomal, de herencia autosómica recesiva y de carácter progresivo. Desde 2006 está disponible la terapia de reemplazo enzimática (TRE), lo que ha supuesto un importante avance en el pronóstico de estos pacientes. En España existen actualmente 12 pacientes en tratamiento con TRE. El objetivo de esta revisión es presentar los pacientes españoles y su evolución antes y después del inicio de la TRE.

**MATERIAL Y MÉTODOS**

Estudio retrospectivo y descriptivo de 12 pacientes diagnosticados de MPS VI con confirmación enzimática y/o genética.

**RESULTADOS**

Se trata de 12 pacientes de edades comprendidas entre los 2 y los 22 años. La edad media de diagnóstico fue a los 2 años y la de inicio del tratamiento a los 4 años y medio. En el momento del diagnóstico la mayoría de los pacientes presentaban la facies característica de la enfermedad (10/12), signos de afectación en la columna vertebral (8/12) y hepatomegalia (8/12). Todos los pacientes iniciaron TRE entre los 18 meses y los 15 años de edad. Han requerido varias intervenciones quirúrgicas, entre ellas: colocación de Porth-a-Cath<sup>®</sup>, adenoidectomía, drenajes timpánicos, intervención del túnel carpiano y colocación de derivación ventrículo-peritoneal.

**COMENTARIOS**

Todos los pacientes han presentado una evolución clínica favorable con la TRE, con escasos efectos secundarios. A pesar de ello requieren seguimiento por un equipo multidisciplinar debido a las complicaciones que no son reversibles con TRE, algunas de las cuales conllevan la necesidad de intervenciones quirúrgicas.

# 19

## TÍTULO

# Síndrome del túnel carpiano en niños con mucopolisacaridosis

## AUTORES

Chávez E<sup>1</sup>, García-Fontecha C<sup>2</sup>, Aguirre M<sup>2</sup>, Gratacós M<sup>3</sup>, Elorza I<sup>4</sup>, Carnicer C<sup>5</sup>, Domínguez C<sup>6</sup>, Fernández A<sup>7</sup>, Del Toro M<sup>1</sup>

## INSTITUCIÓN

<sup>1</sup>Servicio de Neurología Pediátrica. <sup>2</sup>Servicio de Ortopedia Pediátrica. <sup>3</sup>Servicio de Neurofisiología. <sup>4</sup>Servicio de Hematología Pediátrica. <sup>5</sup>Laboratorio de Metabolopatías. <sup>6</sup>CIBIM Nanomed. <sup>7</sup>Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona

## OBJETIVO

El síndrome del túnel carpiano (STC) es frecuente en los pacientes con mucopolisacaridosis (MPS) debido al acúmulo de glucosaminoglicanos (GAGs) en el tejido conectivo. Así mismo, las MPS son una causa común de STC en niños y adolescentes. Dada la naturaleza progresiva de las MPS, es esencial que el STC en estos niños se diagnostique y trate antes de que el daño al nervio mediano sea irreversible. El estudio describe nuestra experiencia en STC en pacientes con MPS en nuestro centro.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio retrospectivo de 28 pacientes (12 MPS I, 10 MPS II, 2 MPS III, 4 MPS IV, 1 MPS VI, 1 MPS VII) seguidos en los últimos 10 años.

## RESULTADOS

Once pacientes de los 28 fueron estudiados con neurografía y todos diagnosticados de STC en diversos estadios. La neurografía mostró afectación bilateral y grave del nervio mediano en el 80% de los casos, con prevalencia de mano derecha (dominante) en el 40% de ellos. La edad media de diagnóstico fue de 8,8 años (4 y 15 años). El 100% presentaban algún signo de déficit funcional motor (11/11) y el 38% parestesias (4/10). Todos los pacientes recibían tratamiento excepto uno (6 trasplante de médula ósea y 4 tratamiento enzimático). Todos los casos fueron tratados quirúrgicamente con la sección del ligamento carpiano central y neurlisis del nervio mediano. Todos los pacientes mostraron mejoría funcional clínica.

## CONCLUSIONES

El STC fue diagnosticado en todos los pacientes afectados con MPS estudiados por neurografía, alguno de ellos sin claros signos de déficit motor. Los estudios periódicos para detección de STC deberían realizarse en todos los pacientes con MPS, especialmente en los más jóvenes, aunque no presenten manifestaciones clínicas claras. La solución quirúrgica del STC proporciona mejoría clínica y funcional en los pacientes.

# 20

## TÍTULO

# Terapia enzimática sustitutiva en enfermedades lisosomales: experiencia en un hospital terciario (1995-2015)

## AUTORES

Vitoria Miñana I, Herrero García A, Dalmau Serra J

## INSTITUCIÓN

Servicio de Nutrición y Metabolopatías Infantil. Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Valencia

## OBJETIVOS

Las enfermedades lisosomales constituyen un grupo de metabolopatías algunas de las cuales son actualmente tratables. Desde 1993 se dispone de TES (terapia enzimática sustitutiva) para el tratamiento de la enfermedad de Gaucher (EG) y desde 2003 para distintos tipos de mucopolisacaridosis (MPS). El objetivo de este trabajo es revisar la casuística de enfermedades lisosomales en un CSUR y exponer la experiencia global en TES.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio retrospectivo descriptivo de la prevalencia de enfermedades lisosomales diagnosticadas y tratadas entre 1995 y 2015 por el servicio de metabolopatías infantil en un hospital terciario.

## RESULTADOS

Se presentan un total de 55 pacientes con enfermedades lisosomales confirmadas, 23 han recibido TES, lo que supone casi la mitad de los pacientes tratados. La TES fue iniciada inmediatamente a su autorización en España en 9 pacientes. Los diagnósticos más frecuentes por subgrupos fueron: MPS 54,6% (MPS I: 8; MPS II: 11; MPS III: 3; MPS IV: 8), esfingolipidosis 27,3% (EG: 7). Han recibido TES: 7 pacientes con MPS I, 9 pacientes con MPS II, 5 pacientes con EG tipo 1, 1 paciente con EG tipo 2 y otro paciente con enfermedad de Pompe (EP). Además, se utilizó terapia de reducción de sustrato con miglustat en 2 de los 4 pacientes con enfermedad de Niemann-Pick C, donde la TES no es una opción (tabla 1). La eficacia de la TES ha sido muy buena en la EG tipo 1 y no eficaz en la tipo 2 y en la EP. No todos los parámetros analizados han sido eficaces en las MPS I y II. No ha habido reacciones adversas graves asociadas a la TES.

TABLA 1				
Enfermedades lisosomales		Pacientes (n)	%	TES
Mucopolisacaridosis	MPS I (Hurler) + (Hurler-Scheie)	1 + 7	14,5	7
	MPS II (Hunter)	11	20	9
	MPS III (Sanfilippo)	3	5,4	0
	MPS IV (Morquio)	8	14,5	0
Esfingolipidosis	Gaucher tipo 1	5	9,1	5
	Gaucher tipo 2	2	3,6	1
	Niemann-Pick A-B	4	7,3	0
	Sandhoff	1	1,8	0
	Gangliosidosis GM2 (Tay-Sachs)	2	3,6	0
	Leucodistrofia metacromática	1	1,8	0
Glucogenosis II (Pompe)		2	3,6	1
Enfermedad de depósito de lípidos	Niemann-Pick C	4	7,3	0
	Enfermedad de Wolman	1	1,8	0
Mucopolisacaridosis		2	3,6	0
Lipofuscinosis neuroceroidea		1	1,8	0
TOTAL		55	100	23

## CONCLUSIONES

- Tras 20 años de experiencia en TES se concluye que las MPS son las enfermedades lisosomales más prevalentes, habiendo recibido TES más de la mitad de estos pacientes.
- La TES es segura.
- La eficacia depende del tipo de enfermedad.

## 21

**TÍTULO****Tratamiento a largo plazo con terapia de sustitución enzimática con velaglucerasa alfa en niños con enfermedad de Gaucher tipo I****AUTORES**

Pastores GM<sup>1</sup>, Rhead W<sup>2</sup>, Charrow J<sup>3</sup>, Longo N<sup>4</sup>, Harmatz P<sup>5</sup>, Hangartner TN<sup>6</sup>, Wang N<sup>7</sup>, Smith L<sup>8</sup>

**INSTITUCIÓN**

<sup>1</sup>Mater Misericordiae University Hospital. Dublín (Irlanda). <sup>2</sup>Children's Hospital of Wisconsin (Milwaukee. Estados Unidos). <sup>3</sup>Ann & Robert H. Lurie Children's Hospital. Chicago (Illinois. Estados Unidos). <sup>4</sup>Universidad de Utah. Salt Lake City (Utah. Estados Unidos). <sup>5</sup>Children's Hospital Oakland (Oakland. Estados Unidos). <sup>6</sup>Wright State University. Dayton (Ohio. Estados Unidos). <sup>7</sup>Shire. Lexington (Massachusetts. Estados Unidos). <sup>8</sup>Children's Mercy Hospital. Kansas City (Missouri. Estados Unidos)

**OBJETIVO**

Evaluar la seguridad y eficacia de velaglucerasa alfa en niños con enfermedad de Gaucher tipo I.

**MÉTODOS**

A los pacientes que completaron los ensayos TKT032, TKT034 o HGT-GCB-039 se les ofreció incluirse en el estudio abierto HGT-GCB-044 (estudio de extensión) y recibir cada 2 semanas infusiones de velaglucerasa alfa.

**RESULTADOS**

24 de los 95 pacientes reclutados en el estudio HGT-GCB-044 fueron <18 años (rango 4-17 años; n= 7 TKT032, n= 9 TKT034, n= 8 HGT-GCB-039). Durante el estudio HGT-GCB-044, la duración del tratamiento varió de 10,1 a 57,1 meses. 7/24 experimentaron ≥1 efecto adverso (EA) relacionado con el fármaco en estudio y se comunicaron 3 EA graves en un paciente, todos ellos no relacionados con el tratamiento aunque uno fue una convulsión fatal. Ningún paciente discontinuó el estudio debido a EA. El perfil de seguridad en niños fue consistente con el observado en los pacientes adultos y el patrón de EA fue muy similar. Nueve niños cambiaron de tratamiento de larga duración con imiglucerasa a terapia con velaglucerasa alfa, 12 meses antes de la entrada en el estudio HGT-GCB-044. Las variables primarias de eficacia: concentración de hemoglobina, recuento plaquetario, volumen de bazo e hígado, se mantuvieron estables durante los 12 meses del ensayo principal (TKT034) y el de extensión (HGT-GCB-044). Quince niños comenzaron terapia de sustitución enzimática (velaglucerasa alfa o imiglucerasa) 9 o 12 meses antes de su entrada en el estudio HGT-GCB-044, TKT032 o HGT-GCB-039; sus variables de eficacia continuaron mejorando durante el estudio HGT-GCB-044.

**CONCLUSIÓN**

Las variables de eficacia se mantuvieron estables o mejoraron en el estudio de extensión. No se identificaron acontecimientos adversos distintos a los esperados.

## 22

## TÍTULO

## Tratamiento en la enfermedad de Pompe. A propósito de un caso

## AUTORES

Lahílla Cuello L, Jiménez Olmos A, Feo Ortega S, Adán Lanceta V, Roncalés Samanes P, García Jiménez I, Monge Galindo L

## INSTITUCIÓN

Hospital Infantil Universitario Miguel Servet. Zaragoza

## INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Pompe o glucogenosis tipo II es una enfermedad metabólica rara, progresiva, autosómica recesiva, cuya clínica comprende afectación cardíaca, respiratoria y de la función muscular, con una esperanza de vida muy corta.

La glucosidasa alfa es el primer tratamiento enzimático sustitutivo (TES) específico, disponible en Europa para pacientes afectados de esta enfermedad. Fue aprobado en 2006. Las guías disponibles respecto al manejo y tratamiento son las del NHS (National Health System) y el Consenso Brasileño (*Journal of Pediatrics*. 2009; 155[4], supl 2), que definen el tratamiento efectivo como «mejoría o prevención de la progresión de la sintomatología clínica, mediante una estabilización de la situación clínica y mejoría de las anomalías presentes al diagnóstico».

El TES ha ampliado las posibilidades de supervivencia y mejorado la calidad de vida, especialmente disminuyendo o retrasando la necesidad de ventilación mecánica. Su indicación está bien establecida en el Pompe infantil y la eficacia se relaciona con su instauración precoz, por lo que el inicio del tratamiento ha de ser considerado como una urgencia.

## OBJETIVOS

1. Evaluar dificultades en el inicio del tratamiento enzimático sustitutivo así como en la retirada del tratamiento según los criterios establecidos.
2. Identificar los dilemas éticos en la retirada del tratamiento.

## CASO CLÍNICO

Niño de 4 años afecto de enfermedad de Pompe, en el que se inició tratamiento enzimático sustitutivo con glucosidasa alfa a los 11 meses de vida.

Los primeros meses tras el inicio del tratamiento se observó una mejoría de la función motora, presentando progresivamente un empeoramiento y precisando desde los 3 años de edad ventilación mecánica invasiva a través de traqueostomía durante las 24 horas del día. En el estudio cardiológico se observa normalización de la miocardiopatía hipertrófica observada inicialmente.

Este paciente cumplía criterios de retirada del tratamiento una vez instaurada la ventilación invasiva, que no se ha podido retirar tras 18 meses. En la reevaluación del tratamiento, dada su condición de fármaco de alto impacto, se decidió su supresión. En todo momento los familiares se negaron a su retirada. La Administración decidió no suspender su administración dada la presión familiar y de la asociación de pacientes.

## COMENTARIOS

La continuación del tratamiento se reevalúa en función de la evolución mediante parámetros establecidos. La posibilidad de discontinuación debe ser considerada con los padres desde el inicio del mismo.

El pronóstico de nuestro paciente dada su evolución es infausto, con o sin tratamiento, pero como profesionales su retirada supone un desafío ético y un conflicto con la familia. Asimismo, la información disponible actualmente *online*, así como la presión social y mediática, hacen a veces compleja la aplicación de los protocolos y guías.

Consideramos necesaria la elaboración de protocolos a nivel nacional sobre el inicio y retirada del tratamiento.

La información y la firma de un consentimiento informado al inicio del tratamiento sobre los criterios de retirada, desde el inicio, pueden fomentar una mejor comunicación y aceptación de la evolución de una enfermedad todavía, y a pesar del tratamiento, letal.

## 23

**TÍTULO****Tratamiento enzimático sustitutivo en síndrome de Hunter (MPSII)****AUTORES**

Vitoria Miñana I, Herrero García A, Dalmau Serra J

**INSTITUCIÓN**

Unidad de Nutrición y Metabolopatías. Hospital La Fe. Valencia

**INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS**

El síndrome de Hunter (SH) es un trastorno genético ligado al cromosoma X, debido a deficiencia de iduronato-2-sulfatasa. Desde el año 2007 se dispone en España de tratamiento enzimático sustitutivo (TES) con idursulfasa.

Se presenta una descripción retrospectiva de la evolución clínica de ocho pacientes de sexo masculino con diagnóstico establecido de SH, tratados con TES.

**MÉTODOS**

Se analizaron de forma retrospectiva las variables clínicas registradas en la práctica clínica habitual de 8 pacientes de sexo masculino (3 niños, 3 adolescentes y 2 adultos) con diagnóstico establecido de enfermedad de Hunter tratados con idursulfasa a dosis de 0,5 mg/kg/semana por infusión intravenosa. En 5 pacientes se inició TES inmediatamente tras su autorización en España.

**RESULTADOS**

Las características típicas de la enfermedad estaban presentes: dismorfia facial (100%), pérdida auditiva neurosensorial (87,5%), otitis media crónica (62,5%), hiperplasia adenoidea (75%), enfermedad valvular cardiaca e hipertrofia ventricular (87,5%), hepatomegalia (100%), esplenomegalia (25%), hernia umbilical (75%), rigidez de articulaciones (100%) y síndrome del túnel carpiano (88%).

El tiempo desde el diagnóstico hasta el TES varió de 0,2 a 13,7 años. Se inició TES en 2007-2008 en 5 pacientes. La edad de inicio del TES osciló entre 2,3 y 20,2 años. Duración del TES de 12,9 a 77,1 meses.

Con el TES se ha producido una disminución en los valores urinarios de GAG y en el tamaño del hígado y bazo en todos los pacientes y mejora de la función respiratoria (en el patrón obstructivo, pero no en el restrictivo). En otros parámetros (función cardiaca, movilidad, infecciones respiratorias, edad de aparición del síndrome del túnel carpiano, etc.) las respuestas son más heterogéneas. No hubo cambios en las manifestaciones óseas.

**CONCLUSIONES**

El TES mejora ciertos síntomas relevantes aunque posiblemente no modifique o modifique poco otros parámetros, probablemente en relación con la edad de inicio del TES. Ello sugiere que el TES debe iniciarse lo más precozmente posible, con el fin de mejorar los síntomas existentes y/o impedir la aparición o progresión de otros, lo que conduciría a una mejoría global con respecto a la evolución natural de la enfermedad.

## Tratamiento nutricional de las enfermedades congénitas del metabolismo

## 24

## TÍTULO

## Tratamiento nutricional de la glucogenosis. Experiencia en una serie de 16 pacientes

## AUTORES

Mendizábal Díez M<sup>1</sup>, Amezqueta Tiraplegui A<sup>1</sup>, Martínez Merino M<sup>1</sup>, Naberan Mardaras I<sup>1</sup>, Justo Ranera A<sup>1</sup>, González-Benavides A<sup>1</sup>, Vaquero Iñigo I<sup>1</sup>, Etayo Etayo V<sup>2</sup>, Ramos Arroyo MA<sup>3</sup>, Aznal Sainz E<sup>1</sup>, Moreno-Villares JM<sup>4</sup>, Manzanares López-Manzanares J<sup>4</sup>, Medina Benítez E<sup>4</sup>, Urruzuno Tellería P<sup>4</sup>, Sánchez-Valverde F<sup>1</sup>

## INSTITUCIÓN

<sup>1</sup>Servicio de Pediatría. Complejo Hospitalario de Navarra. Pamplona. <sup>2</sup>Pediatra de Atención Primaria. Centro de Salud de Tafalla (Navarra). <sup>3</sup>Servicio de Genética. Complejo Hospitalario de Navarra. Pamplona. <sup>4</sup>Servicio de Gastroenterología Pediátrica. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

## OBJETIVOS

Las glucogenosis son enfermedades hereditarias causadas por déficits enzimáticos que afectan al metabolismo del glucógeno. El tratamiento dietético de las glucogenosis tiene como objetivo mantener unos niveles óptimos de glucemia mediante el aporte externo de glucosa, tanto de día como de noche. Nuestro objetivo es analizar las consecuencias del tratamiento nutricional en 16 pacientes afectados de glucogenosis.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Describimos 16 pacientes diagnosticados de glucogenosis en los últimos 20 años, en los servicios de gastroenterología de los hospitales 12 de Octubre de Madrid y Complejo Hospitalario de Navarra en Pamplona. Analizamos las variables tipo de glucogenosis, edad y datos de laboratorio al diagnóstico, evolución/asociación a otras patologías, necesidad de intervención nutricional, entendiendo como tal la administración de almidón crudo en tomas fraccionadas, o nutrición enteral a través de sondas o de ostomías (tabla 1).

## RESULTADOS

De los ocho pacientes que precisaron intervención nutricional compleja, dos casos de glucogenosis tipo Ia desarrollaron complicaciones a largo plazo, precisando trasplante hepático. El paciente con glucogenosis tipo III, tras la colocación de gastrostomía, presentó un buen control glucémico y desaparición de la lactacidemia con disminución de la hepatomegalia y del tamaño de los adenomas. Posteriormente, se inicia la alimentación con tomas fraccionadas de almidón de maíz crudo, persistiendo hasta la actualidad un correcto control metabólico. En las glucogenosis tipo IX la hipoglucemia sintomática es excepcional, pero dos de nuestros pacientes al debut de la enfermedad precisaron gastrostomías por mal control de glucemia. En la actualidad, la evolución es adecuada sin precisar soporte nutricional salvo en situaciones de ayuno prolongado.

## CONCLUSIONES

- El tratamiento dietético de las glucogenosis tiene como objetivo prevenir la hipoglucemia y sus consecuencias metabólicas. Las glucogenosis tipo I y III son más complejas en el manejo nutricional, tienen más complicaciones y peor pronóstico a largo plazo.
- Las glucogenosis tipo VI y IX son menos complejas desde el punto de vista nutricional, necesitando sólo apoyo mínimo y tienen mejor pronóstico.

TABLA 1

N.º de caso	Tipo	Edad (meses)	Análítica al diagnóstico	Retraso pondero-estatural	Tratamiento nutricional	Evolución/asociaciones
1	Ia	168	Hipoglucemia Lactoacidosis Hipertrigliceridemia	Sí	Almidón crudo	Trasplante hepático
2	Ia	3	Hipoglucemia Lactoacidosis Hipertrigliceridemia	No	Alimentación enteral (gastrostomía) Almidón crudo	
3	Ib	9	Hiperlactacidemia Hipertrigliceridemia	Sí	Alimentación enteral (gastrostomía) Almidón crudo	Adenoma hepático Osteoporosis Neutropenia
4	Ia	3	Hipoglucemia Lactoacidosis Hipertrigliceridemia Hiperuricemia	Sí	Almidón crudo Alimentación enteral (gastrostomía)	Adenomas hepáticos Nefromegalia Osteoporosis Trasplante hepático
5	III	9	CPK elevada Hipertransaminasemia	Sí	Almidón crudo	Miocardopatía infiltrativa
6	V	165	CPK elevada	No	Almidón crudo	
7	V	150	CPK elevada	No	–	
8	VI	20	Hiperlactacidemia	Sí		
9	VI	22	–	Sí		
10	IX	6	Hipertrigliceridemia Hiperlactacidemia	Sí	Alimentación enteral (gastrostomía)	Asintomático sin soporte nutricional
11	IX	18	Hipertrigliceridemia Hipoglucemia	Sí	Alimentación enteral (gastrostomía)	Asintomático sin soporte nutricional
12	IX	17	–	No		
13	IX	18	Hipoglucemia leve Hiperlactacidemia Hipertrigliceridemia	No		E. celiaca
14	IX	22	Hipertrigliceridemia	Sí		E. celiaca
15	IX	242	–	Sí		
16	IX	15	Hipertransaminasemia Hipertrigliceridemia	No		

## 25

**TÍTULO****¿Existe una adecuada información nutricional en el etiquetado de productos alimentarios transformados usados en la dieta cetogénica?****AUTORES**

Gil-Campos M<sup>1</sup>, Gómez Mateos R<sup>2</sup>, Flores-Rojas K<sup>1</sup>

**INSTITUCIÓN**

<sup>1</sup>Unidad de Metabolismo e Investigación Pediátrica. Hospital Universitario Reina Sofía. IMIBIC. Córdoba. <sup>2</sup>Departamento de Bromatología y Tecnología de los Alimentos. Universidad de Córdoba

**OBJETIVO**

Conocer la cantidad y tipos de productos alimentarios transformados que tienen información nutricional respecto al tipo de grasa, para conseguir un mejor cumplimiento de la dieta cetogénica y que ésta sea más saludable.

**MATERIAL Y MÉTODO**

Se trata de un estudio descriptivo transversal con una muestra de 1.677 productos analizados obtenidos de tres grandes superficies. Los productos seleccionados en el estudio para uso común en la dieta cetogénica han sido: aceites, aceitunas, mayonesas, mantequillas y margarinas, natas, frutos secos, semillas, patatas fritas tipo chips, embutidos, leche entera, yogures tipo griego, quesos, pescados en conserva, patés, huevo y carnes envasadas. Se ha recogido la siguiente información del etiquetado: presencia o ausencia de información nutricional, información de la cantidad de grasa, y/o la calidad de la grasa, y concretamente de porcentaje de grasas *trans*.

**RESULTADOS**

De los 1.677 productos analizados, un 18,5% no llevaba información nutricional, un 8,1% tenía información sólo de la cantidad de grasa, un 57,5% sólo indicaba la cantidad de grasa total y saturada, un 15,9% tenía información de los tres tipos de grasas (monoinsaturado, poliinsaturado, saturado) y un mínimo 1,4% de todos los productos tenía la información de la presencia o ausencia de grasas *trans*. Un 0,2% de las margarinas tenían información acerca de la presencia de grasas *trans* en el etiquetado, mientras que aquellas margarinas que se ofrecen hechas con grasa de mejor calidad como el aceite de oliva detallan en un 92% los tres tipos de ácidos grasos.

Se observa globalmente que las empresas agroalimentarias se rigen en cumplir el carácter «obligatorio» en el etiquetado nutricional sobre cantidad de grasa total y cuánta corresponde a ácidos grasos de tipo saturado, mientras que los productos de las marcas blancas tienden a incluir además los tres tipos de ácidos grasos de forma complementaria.

**CONCLUSIONES**

Los resultados del presente trabajo apoyan la teoría de que tanto los profesionales implicados en la elaboración de una dieta cetogénica como los pacientes que las consumen no tienen una información completa y detallada de las cantidades de grasas y tipos de ácidos grasos presentes en los productos alimentarios. Ello conlleva dificultades para conseguir una adherencia a la dieta cetogénica, así como un patrón más saludable. Sería conveniente que las instituciones sanitarias procedieran a regular más específicamente el contenido de este macronutriente para que los consumidores puedan tomar decisiones sobre la ingesta de alimentos ricos en grasas que puedan repercutir en su estado de salud.

## 26

## TÍTULO

## Evolución y complicaciones durante el tratamiento con manosa en paciente afecta de defecto congénito de fosfomanosa isomerasa

## AUTORES

Monge Galindo L<sup>1</sup>, Roncalés Samanes P<sup>1</sup>, Jiménez Olmos A<sup>1</sup>, González Irazábal Y<sup>2</sup>, Recasens Flores MV<sup>3</sup>

## INSTITUCIÓN

<sup>1</sup>Unidad de Enfermedades Metabólicas. Servicio de Pediatría. Hospital Infantil Universitario Miguel Servet. Zaragoza. <sup>2</sup>Servicio de Bioquímica. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza. <sup>3</sup>Servicio de Hematología. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza

## FUNDAMENTO Y OBJETIVOS

Se presenta la evolución y complicaciones en paciente con defecto congénito de fosfomanosa isomerasa (MPI-CDG) tratada con manosa.

## OBSERVACIONES CLÍNICAS

Niña de 9 años con MPI-CDG, confirmada mutación M51T. Diagnosticada con 6 meses ante cuadro de vómitos y diarreas que requirió ingreso por afectación del estado general, mala perfusión periférica y hepatomegalia. Glucemia 38 mg/dL, cetonemia 0,6. Durante la evolución presentó anemia hipocroma, hiposideremia, hepatopatía con hipocolesterolemia, hipertransaminasemia, alteración de factores hepáticos de la coagulación, hipoproteinemia con hipoalbuminemia marcada e hiperinsulinismo. En el estudio metabólico realizado se detectó una alteración del test de CDT y un perfil de isoelectroforesis de sialotransferrinas compatible con defecto de la glicosilación de las proteínas tipo I. Ante sospecha de MPI-CDG, se inició aporte enteral con manosa a 1 g/kg, con mejoría clínica y normalización analítica.

Al reintroducir alimentación complementaria presenta episodio de anafilaxia no IgE mediada, precisando ingreso en UCIP 24 horas. Desarrolló una enteropatía que requirió introducción de alimentación complementaria de forma muy lenta. Alta hospitalaria 2 meses tras el ingreso.

En controles ambulatorios posteriores continúa tratamiento con manosa, ajustándose dosis según peso con evolución clínica y analítica favorable. Ritmo deposicional: 4-5 deposiciones blandas/día. Retraso ponderoestatural. Escolarización con adaptación curricular. Otitis medias de repetición y SAOS, realizándose amigdalectomía con 5 años.

A los 6 años presenta varios episodios de anemias hemolíticas coincidiendo con procesos infecciosos, precisando transfusión en 2 ocasiones. También refiere episodios diarreicos repetidos junto con dolor abdominal e hiporexia. En la reanamnesis en un ingreso, se objetiva que han cambiado de medida con la que administran la manosa, administrándole 3 veces más dosis de la que le correspondía (50 g/día). Hb glicosilada 6,6% y CDT 11,2%. Se reajusta manosa a 750 mg/kg/día en 5 tomas (16 g/día), resolviéndose los cuadros diarreicos y no vuelve a repetir episodios de anemia hemolítica. CDT vuelve a valores de 4%.

A los 9 años acude a urgencias por presentar desde hace 4 días episodios consistentes en nerviosismo, taquipnea, comienza a rasarse el cuerpo y posteriormente la notan desorientada, con disartria y en ocasiones con discurso poco coherente. Duración variable entre 1-30 minutos. Posteriormente, recuperación completa espontánea.

EEG con privación de sueño, TAC craneal, glucemia durante episodio, hemograma, bioquímica, enzimas hepáticas normales. Dímero D 1.680 µg/L. Estudio cardiológico normal. Estudio hipercoagulabilidad: descenso de niveles de FVIII 47% y de la ratio de RPCA 77,2% (resistencia de proteína C activada con calcio); resto de estudio normal. Se inicia Adiro® 100 mg al día ante sospecha de episodios de microembolias. Es valorada por psiquiatría infantil, que cree compatible con trastorno por conducta estereotipada.

## COMENTARIOS

La manosa induce una depleción de energía intracelular. Por tanto, el sobretratamiento con manosa podría causar hemólisis por inhibición de la glicolisis, siendo ésta la única fuente de ATP en los reticulocitos. Se ha descrito algún caso de anemia hemolítica, alteración del nivel de conciencia y convulsiones, pero con infusión de manosa intravenosa. La ingestión excesiva de manosa puede provocar diarrea osmótica y ligero aumento de hemoglobina glicosilada.

Se plantea mantener tratamiento antiagregante añadido a la manosa ante los episodios confusionales presentados.

## 27

**TÍTULO****Experiencia con triheptanoína en un caso de deficiencia de proteína trifuncional mitocondrial (MTP)****AUTORES**

De Azua Brea B, López García MS, Fuertes Blas S, Ramakers J, Vidal Palacios C

**INSTITUCIÓN**

Servicio de Pediatría. Hospital Son Llàtzer. Palma de Mallorca

**FUNDAMENTO Y OBJETIVOS**

La deficiencia de MTP (alteración de la betaoxidación de ácidos grasos de cadena larga) es una enfermedad rara, que produce cuadros de rabdomiolisis recurrente, cardiomiopatía, hepatopatía, fallo de medro, neuropatía periférica y retinitis pigmentaria entre otros, con un pronóstico infausto.

El tratamiento es dietético, con elevado aporte de hidratos de carbono y restricción grasa.

En los últimos años se ha utilizado la triheptanoína en algunos casos, con buena respuesta. La triheptanoína es un triglicérido de cadena media de cadena impar, con lo que además de aportar energía (al igual que hace el MCT) tiene una función anaplerótica, lo que parece jugar un papel importante en estos niños.

**OBSERVACIONES CLÍNICAS**

Niña de 3 años diagnosticada, en periodo neonatal, de LCHAD/MTP: perfil de acilcarnitinas y estudio en fibroblastos de piel compatible, confirmándose en el estudio genético una deficiencia de MTP.

AF: sin relación. AP: embarazo con preeclampsia, parto a término, eutócico, BPEG, 2.200 g, Apgar 9/10, lactancia artificial. EA: a la semana de vida sufre ALTE, con un cuadro grave que precisa ventilación mecánica e inotropos, sin hipoglucemia, con hiperamonemia leve inicial. HiperCKemia: 4.300 UI/L. Ecocardiografía: miocardiopatía hipertrófica no obstructiva.

Mejoría con aporte glucosado estándar y medidas de soporte, con normalización de CPK y con una leve hipertrofia septal miocárdica residual. Inicia alimentación con restricción grasa.

El primer año de vida evolución favorable, sólo un ingreso por rabdomiolisis en contexto de varicela. El segundo-tercer año de vida, al iniciar deambulación, sufre múltiples episodios de rabdomiolisis severa (CPK entre 10.000 y 170.000) que mejoran con aportes elevados de glucosa. Precisa colocación de Port-a-Cath® y gastrostomía. Intercrisis precisa alimentación enteral continua o semicontinua (cuando no está en reposo precisa aportes de glucosa/MCT cada 15 min) con intolerancia muy importante al ejercicio. A los 3 años inicia tratamiento con triheptanoína (se suspende MCT y se aporta triheptanoína hasta 4 g/kg/día).

Evolución muy favorable: el primer mes al inicio de tratamiento sufre 2 episodios de rabdomiolisis que precisan ingreso, todavía con triheptanoína a dosis bajas. Posteriormente no ha vuelto a precisar ingreso, se han podido espaciar las tomas de alimentación (si bien hace tomas de alimento durante el día cada 2-3 horas, se han suspendido los bolos de glucosa/MCT que precisaba cada 15 min), hace ejercicio sin problemas, pudiendo iniciar escolarización. El aceite ha sido bien tolerado en general, únicamente ha presentado molestias digestivas leves.

**COMENTARIOS**

La triheptanoína ha cambiado a corto-medio plazo (9 meses de tratamiento) el pronóstico de la enfermedad en esta niña, con una importante mejoría en la calidad de vida. Ha disminuido el número de ingresos y ha mejorado de forma llamativa en las actividades de la vida diaria (al realizar ejercicio sin problemas y no precisar tomas de alimento tan frecuentes). Pendiente de ver la evolución a largo plazo (desarrollo de retinopatía, neuropatía, etc.).

La triheptanoína ha sido bien tolerada, sin efectos secundarios graves, presentando sólo molestias digestivas leves.

## 28

## TÍTULO

## QT alargado en paciente con acidemia propiónica y tratamiento con metilfenidato por TDAH. Repercusión sobre *status* nutricional

## AUTORES

García Ayerra M<sup>1</sup>, Vaquero Iñigo I<sup>1</sup>, Naberan Mardaras I<sup>1</sup>, Martínez Oloron P<sup>2</sup>, Ruiz de las Heras de la Hera A<sup>3</sup>, Amezueta Tiraplegui A<sup>1</sup>, Ortigosa Pezonaga B<sup>3</sup>, Yoldi Petri ME<sup>4</sup>, Sánchez-Valverde F<sup>1</sup>

## INSTITUCIÓN

<sup>1</sup>Sección de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica. Servicio de Pediatría. <sup>2</sup>Cardiología Pediátrica. Servicio de Pediatría. <sup>3</sup>Sección de Dietética y Nutrición. <sup>4</sup>Neurología Pediátrica. Servicio de Pediatría. Complejo Hospitalario de Navarra. Pamplona

## FUNDAMENTO Y OBJETIVOS

Se presenta un caso de acidemia propiónica (AP) en tratamiento con metilfenidato por trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) asociado a síndrome de QT largo. El objetivo es describir la asociación entre estas dos patologías, su posible relación con el tratamiento y la repercusión de la retirada del metilfenidato sobre el *status* nutricional antropométrico.

## CASO CLÍNICO

Paciente de 16 años, afecta de acidemia propiónica, diagnosticada a los 20 días de vida, con buena evolución clínica, en tratamiento con biotina, carnitina y dieta. Última descompensación clínica a los 3 años. A los 10 años se inicia tratamiento con hormona de crecimiento por talla baja severa (<p3) y test de generación de IGF-1 positivo. Posteriormente se frena pubertad con Decapeptyl®. A los 13 años comienza tratamiento con metilfenidato por TDAH.

A los 15 años de edad se realiza revisión cardiológica programada en la que se detecta síndrome de QT largo (intervalo QT hasta 0,53, habiendo sido normal en revisiones previas). Se inicia tratamiento con betabloqueante, evitando el sobre esfuerzo físico, y se suspende el tratamiento con metilfenidato. El intervalo QT persiste prolongado a pesar de ello.

En la última revisión nutricional, los padres refieren incremento de la ingesta tras haber suspendido tratamiento para TDAH, y presenta un incremento de peso de 10 kg en un intervalo de 12 meses, pasando de peso en p27 a p66, con un crecimiento de 5 cm; el IMC pasa de 20,35 (p53) a 23,75 (p93). La calibración de la dieta antes de la retirada de metilfenidato y del consejo de evitar sobre esfuerzo físico era: pauta 1.200 mg valina/día; energía: kcal/día: 1.788 kcal, 39 g de proteína (9%), 285 g de hidratos de carbono (64%) y 54 g de lípidos (27%). Tras la retirada de metilfenidato la calibración fue la siguiente: pauta 1.200 mg Valina/día; kcal/día: 2.317 kcal, 39 g de proteína (6%), 333 g de hidratos de carbono (57%) y 98 g de lípidos (38%).

## COMENTARIOS

La asociación entre AP y el síndrome de QT largo está descrita en la literatura, siendo el mecanismo implicado en su desarrollo todavía desconocido. Se barajan diversas hipótesis, como que pudiera estar en relación con la toxicidad de metabolitos presentes en estos pacientes que produjesen una repolarización prolongada en el miocardio, la depleción de substratos intermediarios en el metabolismo que provocasen una deficiencia energética en el miocardio o por la inhibición del sistema oxidativo mitocondrial debido al déficit de propionil CoA.

Por otro lado, el efecto anorexigénico de los derivados anfetamínicos, así como el posible efecto «rebote» al suspenderlos, es ampliamente conocido. Recientemente se ha postulado que la rapidez y la intensidad de la ganancia ponderal observadas en estos pacientes pueden estar relacionadas con el TDAH subyacente y afectar a la disregulación de los mismos mecanismos. El interés de esta comunicación está en la demostración de la rápida repercusión que puede tener en la antropometría un cambio real en la ingesta dietética en estos pacientes sometidos a dietas especiales.

## 29

**TÍTULO****Tratamiento mediante nutrición parenteral de una paciente con acidemia propiónica complicada con una pancreatitis****AUTORES**

Bélanger-Quintana A<sup>1</sup>, Stanescu S<sup>1</sup>, Alonso Martín DE<sup>1</sup>, Gómez de Salazar E<sup>2</sup>, Corral Aragón A<sup>3</sup>, Reviriego Moreno L<sup>4</sup>, Martínez-Pardo M<sup>1</sup>

**INSTITUCIÓN**

<sup>1</sup>CSUR Enfermedades Metabólicas. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid. <sup>2</sup>Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid. <sup>3</sup>La Botica de Argensola. Farmacia Corral Aragón. Madrid. <sup>4</sup>Enfermería Pediátrica. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid

**FUNDAMENTOS**

La pancreatitis es una complicación conocida pero poco habitual de la acidemia propiónica. Las causas de esta relación no se conocen con claridad, pero se sabe que es una complicación muy grave, con una mortalidad que alcanza hasta el 80% en estos pacientes. Nuestro caso se trata de una niña de 8 años, diagnosticada de acidemia propiónica a los 4 meses de edad por fallo de medio y que hasta la fecha había tenido un desarrollo psicomotor adecuado y no había tenido importantes descompensaciones. Con motivo de un exantema urticarial se trata con un ciclo corto de corticoides orales, tras los cuales aparece una hipertrigliceridemia que aumenta progresivamente. A los 3 meses tiene un primer episodio de pancreatitis aguda, que remite tras 3 días de dieta absoluta y fluidoterapia. Tras este episodio, mantiene niveles de triglicéridos, amilasa y lipasa fluctuantes, y 6 meses tras el primer episodio tiene de nuevo claros síntomas de pancreatitis. Se trata de nuevo con dieta absoluta y fluidoterapia pero la clínica persiste, empeorando cuando se intenta iniciar una mínima dieta enteral. Ante la necesidad de mantener la dieta absoluta se hace imprescindible iniciar una nutrición parenteral, pero no existen preparados en el mercado con un perfil de aminoácidos adecuado.

**OBJETIVOS**

Desarrollo de unos preparados de aminoácidos aislados para administración parenteral, para administración a los pacientes con errores innatos del metabolismo según el perfil proteico que necesiten.

**OBSERVACIONES CLÍNICAS**

En colaboración con el departamento de desarrollo e innovación de una farmacia privada, así como con la farmacia hospitalaria, se consiguió la preparación de unos preparados de arginina, lisina, treonina, isoleucina y leucina para administración parenteral. La paciente se trató con una nutrición parenteral estándar que cubriera 0,5 g/kg/día del aporte proteico, así como las necesidades completas energéticas y de oligoelementos. Se administraron por separado los aminoácidos referidos según los controles bioquímicos. Este tratamiento se mantuvo una semana, tras lo cual la paciente comenzó una recuperación que permitió iniciar una nutrición enteral con sus preparados habituales.

**COMENTARIOS**

Es poco habitual que los pacientes con errores innatos del metabolismo precisen nutrición parenteral, pero cuando es necesaria, la falta de productos para estos pacientes en el mercado hace que su nutrición sea imposible o deficitaria, lo que empeora enormemente el pronóstico. La colaboración de distintos laboratorios farmacéuticos con el personal sanitario que atiende a estos pacientes es imprescindible para el desarrollo y tratamiento con nuevos productos.

## Controversias actuales

30

## TÍTULO

Mutaciones en *NFU1*: fenotipo clínico en 30 pacientes españoles

## AUTORES

Del Toro M<sup>1</sup>, González-Gutiérrez Solana L<sup>2</sup>, García-Cazorla À<sup>3</sup>, Aldamiz L<sup>4</sup>, Campistol J<sup>3</sup>, De Castro P<sup>5</sup>, Dorao P<sup>6</sup>, Labanda J<sup>7</sup>, Labayru MT<sup>4</sup>, Lara J<sup>8</sup>, Martín del Valle F<sup>9</sup>, Martínez-Pardo M<sup>10</sup>, Sanjurjo P<sup>7</sup>, Tort F<sup>11</sup>, Navarro-Sastre A<sup>11</sup>, Arranz JA<sup>1</sup>, Rodríguez-Pombo P<sup>12</sup>, Pérez-Cerdá C<sup>12</sup>, Ribes A<sup>11</sup>

## INSTITUCIÓN

<sup>1</sup>Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona. <sup>2</sup>Hospital Universitario Niño Jesús. Madrid. <sup>3</sup>Hospital Universitario Sant Joan de Déu. Barcelona. <sup>4</sup>Hospital Cruces. Barakaldo (Vizcaya). <sup>5</sup>Hospital Gregorio Marañón. Madrid. <sup>6</sup>Hospital Universitario La Paz. Madrid. <sup>7</sup>Hospital Nuestra Señora de Aranzazu. San Sebastián (Guipúzcoa). <sup>8</sup>Hospital Puerta de Hierro. Madrid. <sup>9</sup>Hospital de Torrejón. Torrejón de Ardoz (Madrid). <sup>10</sup>Hospital Ramón y Cajal. Madrid. <sup>11</sup>Hospital Clínic. CIBERER. Barcelona. <sup>12</sup>CEDEM. Universidad Autónoma de Madrid

## FUNDAMENTO Y OBJETIVOS

La *NFU1* es necesaria para la transferencia de complejos Fe-sulfuro a las proteínas que lo requieren para su correcta formación y funcionamiento. Dentro de este grupo de proteínas se encuentra la lipoato sintasa y algunas subunidades del complejo II de la cadena respiratoria mitocondrial. La lipoato sintasa es imprescindible para la maduración de 4 enzimas mitocondriales que requieren ácido lipoico: piruvato deshidrogenasa,  $\alpha$ -cetoglutarato dehidrogenasa, deshidrogenasa de los aminoácidos ramificados, y la proteína H del complejo de degradación de la glicina. Las mutaciones en *NFU1* se han asociado con una enfermedad letal de la primera infancia que combina, como síntomas principales, hipertensión pulmonar (HTP), leucoencefalopatía y acidosis metabólica. Describimos 30 pacientes españoles con mutaciones en *NFU1* que se agrupan en 4 fenotipos clínicos diferentes.

## RESULTADOS

Treinta pacientes de 23 familias con mutaciones en *NFU1* (24 pacientes eran homocigotos para c.[622G>T];[622G>T] y los otros 6 compuestos heterocigotos). El inicio de los síntomas fue desde los 15 días a los 14 meses, siendo en el 70% de los casos entre los 2 y los 6 meses. La edad media de fallecimiento fue de 9 meses (3 a 18 meses). Los síntomas de presentación inicial fueron: hipertensión pulmonar (18), regresión neurológica (6), crisis de acidosis metabólica (4). En función de la evolución pudimos agruparlos en 4 grupos. El primer grupo (10) presentó HTP y regresión neurológica tras un desencadenante infeccioso; la neuroimagen mostró una leucoencefalopatía cavitada bilateral con preservación de fibras subcorticales, hallazgos que se confirmaron en la necropsia. En el segundo grupo la HTP (8) fue el único síntoma, de aparición temprana hasta el inicio de una descompensación con acidosis metabólica refractaria a los pocos meses de vida. El tercer grupo (6) se caracterizó por una leucoencefalopatía progresiva aguda o subaguda sin HTP. El último grupo (4) presentó acidosis metabólica y un deterioro neurológico agudo en los primeros meses de la vida. Finalmente, 2 pacientes debutaron en el periodo neonatal con una combinación de todos los síntomas anteriores. Todos los pacientes mostraron hiperglicinemia combinada con hiperlactacidemia y/o metabolitos del ciclo de Krebs o de los aminoácidos ramificados, entre otros hallazgos. Cuando se estudió la actividad del complejo de degradación de la glicina o de la PDH los resultados mostraron una actividad deficiente. Los hallazgos necrópsicos confirmaron la afectación del SNC incluso en pacientes sin aparente afectación neurológica.

## COMENTARIOS

Tanto la HTP como la leucoencefalopatía de forma aislada o combinada y asociadas a hiperglicinemia son altamente sugestivas de alteración en *NFU1* por lo que, en esas ocasiones, deben buscarse otros datos metabólicos que apoyen la sospecha diagnóstica.

## 31

**TÍTULO****Diagnóstico genético dirigido en pacientes con errores congénitos del metabolismo mediante «Next-Generation Sequencing»****AUTORES**

Yubero Siles D<sup>1</sup>, Gerotina E<sup>2</sup>, Brandi Tarrau NM<sup>2</sup>, Casado M<sup>1</sup>, Montero Sánchez R<sup>1,3</sup>, Ormazabal A<sup>1</sup>, Artuch R<sup>1,3</sup>, Armstrong J<sup>2,3</sup>

**INSTITUCIÓN**

<sup>1</sup>Servicio de Metabolopatías. Hospital Sant Joan de Déu. Esplugues de Llobregat (Barcelona). <sup>2</sup>Servicio de Genética Bioquímica&Rett. Hospital Sant Joan de Déu. Esplugues de Llobregat (Barcelona). <sup>3</sup>Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER). Instituto de Salud Carlos III. Madrid

**OBJETIVOS**

Los errores congénitos del metabolismo (ECM) engloban un conjunto de enfermedades raras, genéticas y heterogéneas cuyo defecto causa alteraciones metabólicas en el organismo.

La detección de biomarcadores alterados en distintos fluidos corporales convierte el diagnóstico bioquímico en una herramienta fundamental en asociación con el diagnóstico clínico. En los últimos años, las nuevas tecnologías de secuenciación masiva (NGS) han permitido propulsar el diagnóstico genético, convirtiéndolo en más asequible y más rápido. Para evaluar la utilidad de la NGS en el ámbito clínico, se han diseñado dos paneles génicos para el diagnóstico de un conjunto de ECM agrupados por rutas metabólicas afectadas: defectos neurometabólicos, defectos del metabolismo intermediario, defectos del metabolismo energético, defectos del metabolismo de las moléculas complejas y enfermedades de acúmulo.

**MATERIAL Y MÉTODOS**

Se han diseñado dos paneles génicos con un total de 175 genes causantes de ECM mediante la tecnología HaloPlex Target Enrichment System para Illumina Sequencing. Los resultados de NGS han sido comprobados por secuenciación Sanger y se ha estudiado el origen de la mutación en los progenitores.

Se han estudiado pacientes con diagnóstico clínico y bioquímico de ECM, así como pacientes con sospecha clínica pero con biomarcador inespecífico o negativo.

**RESULTADOS**

El 60% de los pacientes se han diagnosticado genéticamente. Un 19% no presentan mutaciones en los genes estudiados, mientras que el 21% restante están en estudio, habiendo hallado únicamente una mutación. No se ha encontrado la causa genética en pacientes sin un marcador bioquímico claro, evidenciando la importancia de biomarcadores que faciliten una vía más rápida hacia el diagnóstico definitivo.

**CONCLUSIÓN**

El diagnóstico genético en nuestra cohorte de pacientes ha sido ágil y efectivo, especialmente en grupos de pacientes que comparten biomarcador. La efectividad en la obtención de resultados genéticos se incrementa cuando a la sospecha clínica se le suman hallazgos bioquímicos que orientan hacia una o unas pocas patologías concretas.

## 32

### TÍTULO

## Diseño de una herramienta bioinformática para la detección de inserciones y deleciones en paneles génicos dirigidos a detectar errores congénitos del metabolismo

### AUTORES

De Castro MJ, Roca I, Gouveia S, Sánchez Pintos P, Cocho JA, Fernández-Marmiesse A, Couce ML

### INSTITUCIÓN

Unidad de Diagnóstico y Tratamiento de Enfermedades Metabólicas Congénitas (UDyTEMC). Hospital Clínico Universitario de Santiago (CHUS). Santiago de Compostela

### INTRODUCCIÓN

Las deleciones e inserciones intragénicas, así como las variaciones en el número de copias, pueden ser la causa de una enfermedad metabólica. Las tecnologías de secuenciación de nueva generación (SNG) han evolucionado para detectar estas alteraciones genéticas con una mayor cobertura, resolución y precisión.

### OBJETIVOS

Desarrollar una herramienta de SNG para comparar la cobertura de unas muestras caso frente a muestras controles.

### MATERIAL Y MÉTODOS

La UdyTEMC del CHUS ha puesto a disposición de especialistas de nuestro país con pacientes pediátricos complejos 17 paneles génicos basados en SNG y que permiten el estudio simultáneo de desde docenas hasta cientos de enfermedades mendelianas en un plazo de 4-8 semanas. También se está desarrollando un software para la detección automática de este tipo de mutaciones. Para ello, en primer lugar, comparamos la relación logarítmica para cada par de bases en cada región tanto del paciente como del control. La hipótesis nula sigue una distribución normal con  $N(0,1)$  y un p valor  $<0,05$ .

### RESULTADOS

En nuestro estudio hemos analizado 195 muestras caso que hemos comparado con 10 controles mediante el mismo kit de enriquecimiento. Identificamos 6 deleciones y 8 inserciones nuevas en 8 pacientes; en uno de ellos la inserción era una duplicación de un grupo de genes relacionados con los canales de calcio que se habían descrito previamente en pacientes con epilepsia.

### CONCLUSIONES

A la vista de los hallazgos, consideramos que el desarrollo de este tipo de herramientas permitirá realizar una medicina personalizada en el futuro para detectar variantes genómicas críticas y entender su relación con distintas patologías. Por otro lado, debe ampliarse el estudio de las muestras control y aplicarse test de calidad que garanticen la eficacia diagnóstica de esta herramienta bioinformática.

# Pósteres

## Sesión A (P1-P11)

Moderadores: David Gil Ortega, José Ángel Cocho de Juan

- 1 Afectación hepática en niña con mutación en gen *PHKA2* en heterocigosis y revisión de casos de glucogenosis IXa en un hospital terciario 92
- 2 Características clínico-epidemiológicas de los errores congénitos del metabolismo identificados en nuestra comunidad autónoma 93
- 3 Caso de déficit de Glut-1 fenotipo «no clásico» con buena respuesta con la dieta cetogénica 94
- 4 Correlación genotipo-fenotipo en la acidemia metilmalónica de debut neonatal 95
- 5 Deficiencia de la ATP sintetasa mitocondrial asociada a la mutación TMEM70, un reto diagnóstico con difícil consejo genético 96
- 6 Diagnóstico prenatal de malformaciones cerebrales en pacientes con déficit múltiple de deshidrogenasas 97
- 7 Enfermedad de Niemann-Pick tipo B: descripción de una nueva mutación y correlación fenotípica 98
- 8 Actividad cistationina  $\beta$ -sintasa normal en plasma de pacientes homocistinúricos con mutaciones no sensibles a la activación por S-adenosilmetionina 99
- 9 Análisis de oligosacáridos en orina de pacientes con posibles defectos en el depósito lisosomal mediante MS/MS 100
- 10 Análisis de trimetilamina y trimetilamina N-óxido por espectrometría de masas en tándem para el diagnóstico bioquímico de trimetilaminuria 101
- 11 Cribado de las oligosacaridosis y enfermedades relacionadas mediante electroforesis capilar 102

## Sesión B (P12-P22)

Moderadores: David Gil Ortega, José Ángel Cocho de Juan

- 12 Enfermedades mitocondriales en cuidados intensivos pediátricos. Dificultades de diagnóstico e incertidumbres 103
- 13 Pancreatitis y acidemia propiónica: buscando la etiología 104
- 14 Estudio de motricidad fina en pacientes PKU de diagnóstico precoz 105
- 15 Fenotipo atípico de deficiencia de DHPH detectado a partir del cribado neonatal 106
- 16 Comparación de funciones cognitivas entre pacientes PKU de diagnóstico precoz en tratamiento con BH4 *versus* pacientes PKU tratados con dieta 107
- 17 Gangliosidosis tipo 1: variación fenotípica clínica con genética idéntica. A propósito de dos casos familiares 108
- 18 Hallazgo casual de aciduria urocánica 109
- 19 Herramienta de apoyo diagnóstico para las enfermedades congénitas del metabolismo 110
- 20 Tiamina libre como potencial biomarcador en los defectos del transportador-2 de tiamina: una causa tratable del síndrome de Leigh 111
- 21 Manejo terapéutico inicial de la enfermedad de Wilson con acetato de zinc 112
- 22 Resultados cardiacos en pacientes con enfermedad de Fabry después de 10 años de tratamiento enzimático sustitutivo con agalsidasa alfa 113

# Pósteres

## Sesión C (P23-P34)

Moderadores: Inmaculada García Jiménez, Begoña Merinero Cortés

- 23** Déficit de lipasa ácida lisosomal y enfermedad por depósito de ésteres de colesterol 114
- 24** Déficit de lipoproteinlipasa y pancreatitis recurrente: tratamiento con dieta controlada en grasa y orlistat, una opción esperanzadora de tratamiento 115
- 25** Hígado graso e hipercolesterolemia: ¿es la deficiencia de lipasa ácida lisosomal una enfermedad a considerar? 116
- 26** Mucopolisacaridosis tipo VII (síndrome de Sly) como causa de hidropesía fetal de repetición 117
- 27** Síndrome de Hunter por deleción xp27.3q28 de origen materno que altera los genes *IDS*, *FMR1* y *FMR2* 118
- 28** Marcadores de remodelado óseo en pacientes con enfermedad de Gaucher tipo I (EG1) que reciben tratamiento enzimático sustitutivo a largo plazo con velaglucerasa alfa 119
- 29** Lisinuria con intolerancia a proteínas. Dificultades en el diagnóstico y el manejo 120
- 30** Nuevo fenotipo y genotipo en déficit combinado de la fosforilación oxidativa tipo 3 (gen *TSFM*) 121
- 31** Deficiencia en acil-CoA deshidrogenasa de cadena muy larga: experiencia en el cribado neonatal ampliado de la comunidad de Madrid 122
- 33** Determinación de la relación de hexosaminas urinarias para el diagnóstico de mucopolisacaridosis mediante HPLC 123
- 34** Importancia del estudio molecular en el diagnóstico de las enfermedades metabólicas 124

## Sesión D (P35-P45)

Moderadores: Inmaculada García Jiménez, Begoña Merinero Cortés

- 35** Rabdomiólisis severa recurrente en la infancia. Expresión de una enfermedad mitocondrial 125
- 36** Rendimiento de un protocolo de estudio de retraso psicomotor en el diagnóstico de enfermedades metabólicas 126
- 37** Síndrome de enterocolitis inducida por proteína (FPIES) de fruta, otra entidad en la que pensar en el diagnóstico diferencial de la intolerancia hereditaria a la fructosa 127
- 38** Trastorno conductual como debut de homocistinuria por déficit de cistationina  $\beta$ -sintasa 128
- 39** Variabilidad en el espectro clínico de la fenilcetonuria en pacientes no tratados 129
- 40** Tratamiento con CoQ<sub>10</sub> en pacientes con acidemia propiónica. Estudio multicéntrico, resultados preliminares 130
- 41** Atención al paciente con una enfermedad metabólica hereditaria tras su transferencia a una unidad de nutrición clínica de adultos 131
- 42** Control metabólico en pacientes con enfermedad metabólica, hiperfenilalaninemia, transferidos a una unidad de nutrición de adultos 132
- 43** Diagnóstico de homocistinuria clásica en la edad escolar 133
- 44** Evaluación de la serie de adultos con metabopatías seguidos en endocrinología en Andalucía 134
- 45** Suplementación con yodo durante el embarazo. ¿Causa de hipotiroidismo transitorio? 135

## SESIÓN A

## 1

**TÍTULO****Afectación hepática en niña con mutación en gen *PHKA2* en heterocigosis y revisión de casos de glucogenosis IXa en un hospital terciario****AUTORES**

Blanco Sánchez T<sup>1</sup>, Cañedo Villarroya E<sup>1</sup>, Martínez Zazo A<sup>2</sup>, Merinero Cortés B<sup>3</sup>, Pérez-Cerdá C<sup>3</sup>, Pedrón-Giner C<sup>1</sup>

**INSTITUCIÓN**

<sup>1</sup>Sección de Gastroenterología y Nutrición. Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Madrid. <sup>2</sup>Servicio de Pediatría. Hospital La Moraleja. Madrid. <sup>3</sup>Centro de Diagnóstico de Enfermedades Moleculares. Universidad Autónoma de Madrid. IdiPAZ. CIBERER. Madrid

**INTRODUCCIÓN**

Las glucogenosis (GSD) son un grupo de enfermedades hereditarias caracterizadas por una alteración en el metabolismo del glucógeno. La GSD tipo IX por déficit de glucógeno-fosforilasa quinasa (PHK) es una de las formas más frecuentes y entre ellas se encuentra el subtipo PHKA2 (GSD IXa; MIM 306000), con herencia recesiva ligada al cromosoma X. En las mujeres heterocigotas, debido al fenómeno de la inactivación aleatoria del cromosoma X, se pueden presentar manifestaciones variables de la enfermedad, en general leves, aunque apenas hay casos descritos.

**OBJETIVOS**

Describir las características clínicas, epidemiológicas y evolutivas de una serie de pacientes afectados de GSD IXa.

**MATERIAL Y MÉTODO**

Se revisan los datos clínicos, tratamiento y evolución de los pacientes en seguimiento en nuestro centro.

**RESULTADOS**

Se recogieron datos de 4 pacientes, 2 parejas de hermanos (dos niños y un niño y una niña) con antecedentes de consanguinidad en la segunda. Los síntomas iniciales en los casos índice (varones) fueron hepatomegalia e hipertransaminasemia progresivas tras infección por virus de Epstein-Barr en uno de ellos, y distensión abdominal con hepatomegalia y fallo de crecimiento en el otro. Por este motivo se realizó biopsia hepática en ambos y se remitieron a nuestro servicio por GSD de afectación hepática. Se solicitó entonces estudio genético, que confirmó la mutación en el gen *PHKA2*. Posteriormente, ante el hallazgo de hepatomegalia en los hermanos en revisiones programadas, se solicitó también estudio genético en éstos. La pareja de hermanos varones presentó la mutación c.899G>C en hemicigosis y la otra pareja, c.1404dupT en hemicigosis en el caso del niño y en heterocigosis en la niña. La edad al diagnóstico de nuestros pacientes fue de 7-15 meses, con un periodo de seguimiento hasta el momento actual entre 2 y 7 años.

Todos presentaron aumento de GOT (cifras máximas 1.896-212 UI/L) y GPT (1.245-144 UI/L), con normalización progresiva; hipertrigliceridemia (812-143 mg/dL), con clara mejoría durante el seguimiento, y hepatomegalia, que disminuyó aunque sin resolución completa. El cuadro clínico de la niña fue más leve que en los varones, con presencia de hipoglucemias sólo en estos últimos. El tratamiento adoptado fue la suplementación nocturna con hidratos de carbono de absorción lenta y en los niños también durante el día. Uno de ellos presentó hipoglucemias nocturnas de repetición debido a dificultades para realizar una ingesta adecuada, precisando soporte enteral nocturno con sonda nasogástrica y posteriormente con gastrostomía. La evolución antropométrica fue favorable, presentando una mejoría pondero-estatural, especialmente en el niño con fallo de crecimiento.

**CONCLUSIONES**

La GSD IXa es un trastorno con herencia recesiva ligada al cromosoma X que padecen mayoritariamente los varones y con una sintomatología variable que desaparece progresivamente con la edad. Ante una afectación hepática compatible con GSD debería realizarse estudio genético de mutaciones, no siendo necesaria la realización de biopsia hepática. Nuestra paciente, portadora en heterocigosis de una mutación en el gen *PHKA2* es, tras la revisión de la literatura, la primera paciente comunicada en España.

## 2

**TÍTULO****Características clínico-epidemiológicas de los errores congénitos del metabolismo identificados en nuestra comunidad autónoma****AUTORES**

Mosquera-Gorostidi A<sup>1</sup>, Vicente E<sup>2</sup>, Naberan Mardaras I<sup>1</sup>, González-Benavides A<sup>1</sup>, Vaquero Iñigo I<sup>1</sup>, Herrero-Varas A<sup>1</sup>, Lavilla Oiz A<sup>1</sup>, Bengoa-Alonso A<sup>3</sup>, Ramos Arroyo MA<sup>3</sup>, Ardanaz E<sup>2</sup>, Sánchez-Valverde F<sup>1</sup>

**INSTITUCIÓN**

<sup>1</sup>Servicio de Pediatría. Complejo Hospitalario de Navarra. Pamplona. <sup>2</sup>Servicio de Epidemiología, Prevención y Promoción de la Salud. Instituto de Salud Pública y Laboral de Navarra. Pamplona. <sup>3</sup>Servicio de Genética. Complejo Hospitalario de Navarra. Pamplona

**OBJETIVOS**

El término de errores congénitos del metabolismo (ECM) hace referencia a un grupo de enfermedades genéticas de carácter hereditario, cuya prevalencia individual es baja. Los avances de la medicina han permitido un mayor conocimiento y diagnóstico de éstos. El objetivo de nuestro trabajo es revisar las características epidemiológicas de los pacientes diagnosticados de ECM en nuestra comunidad autónoma en los últimos quince años.

**MATERIAL Y MÉTODOS**

Estudio observacional retrospectivo utilizándose como fuente de información el Registro Poblacional de Enfermedades Raras de la comunidad autónoma (RER). Se extrajeron del RER los casos de pacientes identificados, en el periodo 1991-2014, como susceptibles de padecer un ECM, seleccionándose los nacidos a partir de 1980. Posteriormente se revisaron las historias clínicas (HC) de dichos pacientes de manera individual para verificar y especificar el diagnóstico, así como para estudiar otras características.

Variables analizadas: sexo, edad, inicio de sintomatología, edad al diagnóstico, tipo de ECM, tratamiento, mortalidad.

**RESULTADOS**

Se revisaron un total de 245 HC, de las cuales se confirmaron 98 ECM (40%). De ellas, el 48% eran mujeres y el 52% hombres. El debut clínico fue neonatal en el 13% y tardío en un 49%, sin poder comprobarse en el 38%.

Del total de pacientes afectados, el 38% (n= 37) correspondía a ECM del metabolismo intermedio, desglosados de la siguiente manera: 10 defectos del metabolismo de carbohidratos (el 80% de los cuales son glucogenosis), 20 defectos del metabolismo de los aminoácidos (n= 7 hiperfenilalaninemias, n= 5 acidemias metilmalónicas y propiónicas, n= 2 tirosinemias agudas, n= 2 hiperglicemias no cetóticas), 4 defectos del transporte de los aminoácidos (todos cistinurias) y 2 trastornos del metabolismo de los lípidos (todos alteraciones de la beta-oxidación).

Por otro lado, se identificaron 24 casos de patología congénita de organelas celulares: 10 lisosomales (n= 4 mucopolisacaridosis, n= 3 gangliosidosis, n= 2 enfermedades de Niemann-Pick), 9 mitocondriales (n= 6 enfermedades de la fosforilación oxidativa, n= 2 déficits bioquímicos de la cadena respiratoria) y 4 peroxisomales (todos adrenoleucodistrofias).

También se detectaron 5 casos de errores congénitos en ciclos metabólicos específicos (el 80% de los cuales eran déficits de ornitina transcarbamilasa) y 3 trastornos del metabolismo de los metales (todos eran enfermedades de Wilson).

Además, se revisaron 29 HC correspondientes a otras enfermedades metabólicas: el 55% eran fibrosis quísticas (n= 16, n= 5 trimetilaminurias y n= 3 hipomagnesemias-hipercalcemias-nefrocalcinosis familiares).

Con respecto al tratamiento, al menos el 50% fueron tratados con fármacos y al menos el 32% con dieta sustitutiva. La mortalidad ha sido del 16%.

**CONCLUSIONES**

- En nuestra serie, la fibrosis quística es el ECM más frecuente, seguida de errores congénitos del metabolismo intermedio, principalmente glucogenosis e hiperfenilalaninemias, con una proporción igualmente elevada de defectos de la fosforilación oxidativa.
- El conocimiento de las bases fisiopatológicas de estas enfermedades ha permitido obtener nuevas dianas terapéuticas con clara disminución de la mortalidad, tal y como muestra nuestra serie.

## 3

**TÍTULO****Caso de déficit de Glut-1 fenotipo «no clásico» con buena respuesta con la dieta cetogénica****AUTORES**

Nabera Mardaras I<sup>1</sup>, Yoldi Petri ME<sup>1</sup>, Mosquera Gorostidi A<sup>1</sup>, Justo Ranera A<sup>1</sup>, Aguilera Albasa S<sup>1</sup>, Vaquero Iñigo I<sup>2</sup>, Aznal Sainz E<sup>2</sup>, Sánchez-Valverde F<sup>2</sup>

**INSTITUCIÓN**

<sup>1</sup>Servicio de Neuropediatría. <sup>2</sup>Sección de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica. Servicio de Pediatría. Complejo Hospitalario de Navarra. Pamplona

**INTRODUCCIÓN**

El síndrome de deficiencia del transportador de glucosa tipo 1 (Glut-1) es un defecto genético causado por cambios en el gen *SLC2A1*. Se caracteriza por hipoglucorraquia y disminución del cociente glucosa en líquido cefalorraquídeo (LCR)/glucosa en sangre. Se manifiesta clásicamente como encefalopatía epiléptica de principio precoz refractaria al tratamiento con fármacos anti-epilépticos. El 20% de los casos se presentan como un fenotipo «no clásico», entre los que hasta el momento se han descrito tres fenotipos: 1) encefalopatía con trastornos del movimiento no asociada a epilepsia; 2) discinesias paroxísticas inducidas por el ejercicio, y 3) epilepsia idiopática con ausencias de comienzo variable.

A causa del diagnóstico tardío, los niños presentan secuelas neurológicas graves. Presentamos el caso de un paciente con déficit de Glut-1 «no clásico» confirmado genéticamente y con una buena evolución después de un año de tratamiento con dieta cetogénica.

**CASO CLÍNICO**

Niño de 13 meses con epilepsia mioclónica desde los 6 meses diagnosticado de epilepsia mioclónica benigna del lactante (EMB). El EEG muestra descargas punta-onda generalizadas, la RM craneal es normal, y se inicia tratamiento con ácido valproico sin control de la epilepsia. Paralelamente, se objetiva un retraso psicomotor con torpeza motriz y un retraso del lenguaje. En la evolución, presenta una convulsión febril simple y posteriormente un deterioro neurocognitivo asociado con los episodios de desconexión. Por ello se completa el estudio con estudio neurofisiológico (EEG prolongado, PEV, PEATC, PESS, EMG, VCN) y una RM craneal, siendo todos los resultados normales.

Presenta una posible reacción idiosincrásica al ácido valproico, por lo que se suspende, apreciándose una significativa mejoría clínica. Cuatro meses después, comienza con episodios de pérdida brusca de tono, sin pérdida de conciencia, sin predominio horario, sugestivos de una distonía paroxística. Por todo ello se sospecha un déficit de Glut-1, que se confirma por PL y estudio genético (una mutación en heterocigosis 103G>A). A los dos años y medio se inicia tratamiento con dieta cetogénica, con excelente resultado.

**CONCLUSIÓN**

Debemos sospechar un síndrome de deficiencia de Glut-1 en los casos de epilepsia refractaria y de trastornos paroxísticos no epilépticos con un retraso del desarrollo psicomotor asociado. Aunque la forma clásica se presenta como un tipo grave de epilepsia con mala respuesta a los antiepilépticos, las formas «no clásicas» se presentan con fenotipos más leves, que pueden parecerse entre ellos, y a veces con los fenotipos clásicos. La instauración precoz de la dieta cetogénica mejora el pronóstico.

## 4

## TÍTULO

## Correlación genotipo-fenotipo en la acidemia metilmalónica de debut neonatal

## AUTORES

González-Benavides A<sup>1</sup>, Lavilla Oiz A<sup>1</sup>, Mosquera Gorostidi A<sup>1</sup>, Torrús Carmona S<sup>1</sup>, García-Solaesa V<sup>2</sup>, García-Villoria J<sup>3</sup>, Sánchez-Valverde F<sup>1</sup>

## INSTITUCIÓN

<sup>1</sup>Servicio de Pediatría y áreas específicas. Complejo Hospitalario de Navarra. Pamplona. <sup>2</sup>Servicio de Genética. Complejo Hospitalario de Navarra. Pamplona. <sup>3</sup>Sección de Errores Congénitos del Metabolismo. Servicio de Bioquímica y Genética Molecular. Hospital Clínico. Barcelona

## INTRODUCCIÓN

La acidemia metilmalónica (AMM) es una acidemia orgánica de origen genético heterogéneo. Presentamos dos casos de AMM aislada, asociados a mutaciones del gen *MUT*, cuya evolución dispar ilustra la correlación genotipo-fenotipo de la enfermedad.

## CASO 1

Varón producto de una primera gestación a término, sin antecedentes familiares de interés, con depresión moderada y distrés respiratorio al nacimiento de recuperación espontánea. Ingresó en UCIN a las 48 horas de vida por cuadro de afectación general, polipnea, deshidratación y disfunción neurológica. Destaca acidosis metabólica severa con anión GAP elevado, cetonemia e hiperamonemia moderada (glucemia y láctico normales). Ante la sospecha de acidemia orgánica, se dejó a dieta con aportes elevados de glucosa, bicarbonato y tratamiento con vitaminas, cofactores y detoxificadores de amonio, con buena respuesta. A las 72 horas del debut se inicia alimentación con fórmula especial, de entrada exclusiva y posteriormente combinada con fórmula normal en cantidades crecientes hasta una proporción 50-50, monitorizando los niveles de amonio, aminoácidos en sangre y metilmalónico en orina. Al 8.º día de vida se confirma el diagnóstico de AMM sin homocistinuria (por perfil de ácidos orgánicos en orina), manteniéndose hidroxibalamina y carnitina.

La evolución posterior ha sido favorable, realizando controles periódicos ambulatorios. Actualmente está asintomático y tiene un desarrollo antropométrico y psicomotor normal para la edad.

El estudio genético reveló dos mutaciones del gen *MUT* (c.682C>T y c.1277G>A), una de ellas no descrita previamente en la literatura.

## CASO 2

Mujer a término producto de un tercer embarazo normal, sin antecedentes familiares ni perinatales de interés salvo madre afectada de enfermedad desmielinizante a estudio. Ingresó en UCIN a las 43 horas de vida por distrés respiratorio, pérdida ponderal excesiva y rechazo de las tomas. Presenta una acidosis metabólica grave con anión GAP elevado, sin lactacidosis, hipoglucemia sin cetonemia e hiperamonemia moderada. Ante la sospecha de acidemia orgánica, se dejó a dieta y se inició sueroterapia con aportes elevados de glucosa, insulina, bicarbonato y tratamiento con vitaminas, cofactores y detoxificadores de amonio, que desciende de forma adecuada. Presenta un empeoramiento clínico con disfunción neurológica grave y una acidosis metabólica grave persistente a las que se añade una disfunción multiorgánica progresiva con insuficiencia respiratoria, renal, hepática y cardíaca (hipertensión pulmonar grave). El electroencefalograma muestra un trazado isoelectrico. A las 96 horas del debut se confirma el diagnóstico de AMM por perfil de ácidos orgánicos en orina. Ante la evolución tórpida a pesar del tratamiento y el mal pronóstico, se acuerda con los padres adecuación del esfuerzo terapéutico. Fallece a los 5 días de vida tras parada cardiorrespiratoria.

El diagnóstico final es el de una AMM sin homocistinuria. El estudio genético revela una mutación en homocigosis en el gen *MUT* (c.671\_678dupAATTATG).

## CONCLUSIONES

El genotipo *MUT* en nuestros pacientes parece haber sido un factor determinante en la severidad del cuadro. En el caso 1, más leve, podría deducirse que el genotipo ha generado cierta actividad enzimática residual (*MUT*<sup>-</sup>). En el caso 2, de evolución fatal, la mutación está descrita como una pérdida completa de la actividad enzimática (*MUT*<sup>0</sup>).

## 5

**TÍTULO****Deficiencia de la ATP sintetasa mitocondrial asociada a la mutación TMEM70, un reto diagnóstico con difícil consejo genético****AUTORES**

Amézqueta Tiraplegui A, Lavilla Oiz A, Naberan Mardaras I, Justo Ranera A, Lecumberri García N, Sierra Colomina G, Ribes A<sup>1</sup>, Sánchez-Valverde F

**INSTITUCIÓN**

Servicio de Pediatría. Complejo Hospitalario de Navarra. Pamplona. <sup>1</sup>Hospital Clínic. Barcelona

**FUNDAMENTO Y OBJETIVOS**

La mutación TMEM70 es una causa genética que se asocia a la deficiencia del complejo V, el cual realiza el paso final de la fosforilación oxidativa de la cadena respiratoria mitocondrial, convirtiendo ADP en ATP. La mayoría de genes relacionados con el complejo V no se analizan de rutina al diagnóstico, ya que la deficiencia del complejo V es infrecuente y los genes candidatos, numerosos.

Nuestro objetivo es describir una paciente con error innato del metabolismo (EIM), en concreto un déficit de la cadena respiratoria mitocondrial asociada a la mutación TMEM70, detectado en el periodo neonatal, confirmado por biología molecular y completado con estudio genético familiar.

**OBSERVACIONES CLÍNICAS**

Recién nacida a término producto de una cuarta gestación bien controlada de un matrimonio no consanguíneo, con antecedentes de dos hijas fallecidas (una con sospecha de enfermedad metabólica no filiada) y un hijo varón sano. Sospecha de EIM con pocas horas de vida por presentar acidosis metabólica con hiperlactacidemia e hiperamoniemia moderada, así como hipoglucemia sin cetonemia. Clínicamente, disfunción neurológica con hipoactividad y alteración del tono muscular. Se inicia dieta absoluta y sueroterapia con aportes elevados de glucosa, normalizándose la glucemia; se administra bicarbonato i.v. y se instaura tratamiento con vitaminas, cofactores y detoxificadores de amonio. Se produce buena respuesta inicial al tratamiento, con descenso del amonio y corrección de la acidosis. Ecocardiografía, electroencefalograma y ecografía cerebral normales. Se extraen muestras de sangre, orina y líquido cefalorraquídeo para controles analíticos y estudio metabólico completo. Al 7.º día de vida sufre un empeoramiento clínico, objetivándose acidosis metabólica severa (pH: 6,80) con hiperlactacidemia e hiperamoniemia. Se recuperan aportes de glucosa y bicarbonato, precisando además insulino terapia i.v. Se objetivan datos indirectos de insuficiencia cardíaca (fracción de eyección disminuida) e hipertensión pulmonar sin signos de miocardiopatía hipertrófica, iniciándose dobutamina y oxigenoterapia. Asimismo, asocia insuficiencia respiratoria progresiva, requiriendo ventilación no invasiva. Ante la sospecha de enfermedad metabólica de pronóstico letal, los antecedentes familiares y la situación de gravedad, se acuerda con la familia adecuación del esfuerzo terapéutico, falleciendo por parada cardiorrespiratoria con 8 días de vida. La necropsia no muestra hallazgos significativos.

**COMENTARIOS**

En los estudios analíticos destacan alteraciones en el perfil de ácidos orgánicos, con aumento de ácido 3-metilglutacónico en orina y actividad normal de los complejos I-IV de la cadena respiratoria mitocondrial. Los resultados definitivos por biología molecular revelan deficiencia de la ATP sintetasa mitocondrial, en concreto deficiencia en el ensamblaje del complejo V de la cadena respiratoria mitocondrial, asociada a una mutación en homocigosis del gen *TMEM70*: c.317-2A>G (ADN nuclear). Se amplía el estudio genético a los padres, que demuestra que son portadores de la mutación, y se estudia a la segunda hija fallecida analizando una muestra de músculo parafinado sin detectar la mutación, sugiriendo otras etiologías como causantes de su patología. A pesar de haber llegado a un diagnóstico molecular y genético definitivo en nuestra paciente, no es extensible a uno de los miembros de la familia afecto de EIM, lo que hace pensar en la heterogeneidad de estas enfermedades y la dificultad que entraña un asesoramiento genético familiar.

## 6

**TÍTULO**

## Diagnóstico prenatal de malformaciones cerebrales en pacientes con déficit múltiple de deshidrogenasas

**AUTORES**

Gómez García de la Banda M<sup>1</sup>, Del Toro M<sup>1</sup>, Vázquez E<sup>2</sup>, Delgado I<sup>2</sup>, Arranz JA<sup>3</sup>, Carnicer C<sup>3</sup>, Camba F<sup>4</sup>, Redecillas S<sup>5</sup>, Raspall M<sup>1</sup>, Macaya A<sup>1</sup>

**INSTITUCIÓN**

<sup>1</sup>Servicio de Neurología Pediátrica. <sup>2</sup>Servicio de Radiología Pediátrica. <sup>3</sup>Laboratorio de Metabolopatías. <sup>4</sup>Servicio de Neonatología. <sup>5</sup>Servicio de Nutrición. Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona

**FUNDAMENTO Y OBJETIVOS**

El déficit múltiple de acil-CoA deshidrogenasas (MADD) es un error congénito del metabolismo causado por deficiencia de la flavoproteína de transferencia de electrones, de su oxidorreductasa, o de ambas, de herencia autosómica recesiva. La forma neonatal se caracteriza por una afectación multisistémica precoz y severa que puede asociar malformaciones renales y cerebrales. Presentamos dos pacientes con debut neonatal y anomalías cerebrales, uno de ellos detectado en RM fetal que sugirió el diagnóstico prenatal de posible aciduria glutárica.

**OBSERVACIONES CLÍNICAS**

**Paciente 1.** Se trata del primer hijo de una pareja sana de padres no consanguíneos. Se detectó una anomalía renal en la ecografía, por lo que se realizó RM fetal, que objetivó malformaciones renales y anomalías cerebrales compatibles con aciduria glutárica. Al nacimiento presentó macrocefalia, rasgos dismórficos, distrés respiratorio, acidosis metabólica e hipoglucemia. La RM confirmó el déficit de opercularización, patrón giral frontal simplificado e hipomielinización. El perfil metabólico fue compatible con MADD. A pesar del tratamiento falleció a los 2 meses de vida.

**Paciente 2.** Corresponde al tercer hijo de padres sanos consanguíneos con antecedente de un hijo previo que falleció al segundo día de vida. No presentaba rasgos dismórficos al nacer, pero sí se acompañaba de hipotonía y distrés respiratorio con acidosis láctica, hipoglucemia e hiperamonemia. La RM objetivó polimicrogiria perisilviana, hipoplasia de los lóbulos temporales y aumento de los espacios subaracnoideos. Fue diagnosticado de MADD y falleció a los 7 días de vida.

**COMENTARIOS**

Hallazgos radiológicos como el déficit de opercularización en la RM fetal deberían hacer sospechar una posible MADD y facilitar un diagnóstico y tratamiento precoces.

## 7

**TÍTULO****Enfermedad de Niemann-Pick tipo B: descripción de una nueva mutación y correlación fenotípica****AUTORES**Reig del Moral C<sup>1</sup>, Irún P<sup>2</sup>, Moreno Vicente-Arche B<sup>1</sup>, García Velázquez J<sup>1</sup>**INSTITUCIÓN**<sup>1</sup>Servicio de Pediatría. Hospital General de Segovia. <sup>2</sup>Unidad de Investigación Traslacional. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza**FUNDAMENTOS Y OBJETIVOS**

La enfermedad de Niemann-Pick (ENP) es un grupo heterogéneo de desórdenes metabólicos de herencia autosómica recesiva. Los tipos A y B se producen por mutaciones en el gen *SMPD1* que ocasionan una deficiente actividad de la enzima esfingomielinasa ácida lisosomal (ASMasa), con acúmulo de esfingomielina en diversos órganos. El tipo A, más severo, presenta enfermedad neurodegenerativa y muerte precoz. El tipo B presenta un fenotipo ampliamente variable entre formas severas en continuidad con el tipo A y formas leves. Clínicamente se caracteriza por presentar hepatoesplenomegalia, enfermedad pulmonar intersticial e hiperlipemia, entre otros.

Presentamos dos casos con enfermedad de Niemann-Pick tipo B.

**OBSERVACIONES CLÍNICAS**

**Caso 1.** El primer caso es una niña de 4 años y 10 meses de edad que en el contexto de una intervención quirúrgica (adenoidectomía) presenta un episodio de sangrado severo que precisa su traslado a una unidad de cuidados intensivos, donde presenta un episodio de parada cardiorrespiratoria y edema agudo de pulmón con patrón reticular en radiografía de tórax. Se objetiva hepatoesplenomegalia y reingresa posteriormente para estudio, por sospecha de enfermedad de depósito. En la exploración física destaca: distensión abdominal, hepatomegalia a 8 cm del reborde costal y esplenomegalia de 12 cm. Se realizan pruebas complementarias, objetivándose patrón pulmonar reticular difuso bilateral, alteraciones de los perfiles lipídico, hepático y de la coagulación. Análisis enzimático: actividad ASMasa leucocitaria 29%, quitotriosidasa y biomarcadores elevados. Análisis molecular del gen *SMPD1*: mutaciones c.1096delG y p.W32X.

**Caso 2.** El segundo caso es el hermano pequeño del primero. Niño de 18 meses de edad, asintomático, que ingresa para estudio por sospecha de enfermedad de depósito. En la exploración física destaca: distensión abdominal, hepatomegalia a 7 cm del reborde costal y esplenomegalia de 12 cm. Se realizan pruebas complementarias objetivándose patrón pulmonar reticular difuso bilateral, alteración de los perfiles lipídico y hepático, trombopenia y alteración de la coagulación. Análisis enzimático: actividad ASMasa leucocitaria 26%, quitotriosidasa y biomarcadores elevados. Análisis molecular del gen *SMPD1*: mutaciones c.1096delG y p.W32X.

Progenitores no enfermos. Madre heterocigota para la mutación p.W32X del gen *SMPD1*, con actividad ASMasa leucocitaria 70%. Padre heterocigoto para la mutación c.1096delG del gen *SMPD1*, con actividad ASMasa leucocitaria 56%.

**COMENTARIOS**

Se han descrito más de 100 mutaciones en el gen *SMPD1* con alelos tipo A severos y tipo B neuroprotectores según su actividad enzimática y correlación fenotípica. Además, el *imprinting* del gen con expresión preferente del alelo materno y otros factores pueden influir en la diversidad fenotípica observada, incluso en pacientes con idéntico genotipo.

La mutación W32X fue descrita por Pittis en varios pacientes de origen mediterráneo con ENP tipo B, considerándolo un alelo neuroprotector por su actividad enzimática y expresión fenotípica. Sin embargo, éstas pueden variar en función de la mutación acompañante.

La mutación c.1096delG=G367fs\*17, no descrita anteriormente, crea un codón de parada de 17 aminoácidos tras la delección, perdiéndose 247 residuos terminales del péptido señal. Aun desconociendo el tipo de alelo, nuestros pacientes presentan una significativa actividad enzimática y un fenotipo sin afectación neurológica actual, siendo candidatos a tratamiento con ASMasa recombinante.

Se realiza estudio familiar para consejo genético.

## 8

**TÍTULO**

## Actividad cistationina $\beta$ -sintasa normal en plasma de pacientes homocistinúricos con mutaciones no sensibles a la activación por S-adenosilmetionina

**AUTORES**

Alcaide P, Ruiz-Sala P, Navarrete R, Pérez B, Pérez-Cerdá C, Ugarte M, Merinero Cortés B

**INSTITUCIÓN**

Centro de Diagnóstico de Enfermedades Moleculares. Universidad Autónoma de Madrid. IdiPAZ. CIBERER. Madrid

**INTRODUCCIÓN**

La causa más frecuente de homocistinuria es la deficiencia de cistationina  $\beta$ -sintasa (CBS), enzima que cataliza la conversión de homocisteína a cisteína en la vía de transulfuración. La CBS se libera al plasma desde los órganos que la expresan, lo que permite medir esta actividad enzimática mediante LC-MS/MS y confirmar la deficiencia en pacientes homocistinúricos. Recientemente hemos determinado la actividad en plasma de 24 pacientes con criterio clínico y/o bioquímico de homocistinuria, siendo en todos ellos deficientes (<3,5% de media de controles) excepto en 4 casos que presentaban actividad en el rango de controles.

**OBJETIVO**

Estudio del efecto de S-adenosilmetionina (SAM) sobre la actividad en plasma de los cuatro casos que presentaban actividad CBS normal, y su posible correlación con el genotipo que presentan.

**MUESTRAS Y MÉTODOS**

Muestras de plasma de tres casos con síntomas clínicos e hiperhomocisteinemia (>100  $\mu\text{mol/L}$ ); hipermetioninemia y excreción normal de ácidos orgánicos; y de un caso asintomático detectado en el programa de cribado neonatal ampliado.

El método se basa en la cuantificación por LC-MS/MS de la 3,3- $^2\text{H}_2$ -cistationina sintetizada a partir de homocisteína y 2,3,3- $^2\text{H}_3$ -L-serina por la acción de la CBS en presencia del regulador alostérico SAM y del cofactor piridoxal-fosfato (PLP).

**RESULTADOS**

La actividad CBS en presencia de SAM en plasma de controles fue  $114 \pm 60$  nmol/L/h ( $n=34$ ), con una relación de activación por SAM de 2,1-4,90 ( $n=7$ ). Dos pacientes con actividad en el rango de la normalidad (138; 169 nmol/L/h) y una relación  $\pm\text{SAM} < 1$  eran homocigotos para la mutación p.D444N. El tercer caso con actividad 113 nmol/L/h y relación  $\pm\text{SAM}=1,7$  era compuesto heterocigoto para dicha mutación p.D444N y p.P111L. El cuarto caso con actividad CBS muy superior a la media de controles (2.700 nmol/L/h) y una relación  $\pm\text{SAM}=2$  era también homocigoto para la mutación p.D444N. Este paciente ya había iniciado el tratamiento con piridoxina en el momento de la toma de la muestra, hecho que aumenta la actividad CBS y también la relación  $\pm\text{SAM}$  hasta casi la normalidad, como hemos comprobado en muestras post-tratamiento en otros dos pacientes.

Está descrito que la mutación p.D444N, localizada en el dominio regulador de la proteína, produce alteraciones conformacionales que podrían causar actividad CBS normal y la ausencia de activación por SAM.

**CONCLUSIÓN**

Estos resultados ponen de manifiesto que es esencial estudiar la actividad CBS en presencia y ausencia de SAM, ya que ciertas mutaciones pueden dar lugar a actividad CBS normal. Así mismo, es importante conocer las condiciones a la toma de la muestra, ya que el tratamiento con piridoxina sobreestimula la actividad CBS con este tipo de mutaciones, y por tanto una actividad muy aumentada debe hacernos continuar el estudio.

Este método rápido y sensible requiere una muestra no invasiva como es el plasma y resulta muy útil para la confirmación diagnóstica de los casos de cribado neonatal ampliado.

## 9

**TÍTULO****Análisis de oligosacáridos en orina de pacientes con posibles defectos en el depósito lisosomal mediante MS/MS****AUTORES**

Ferrer-López I, Ruiz-Sala P, Garrido M, Fernández M, Merinero Cortés B, Pérez-Cerdá C, Ugarte M

**INSTITUCIÓN**

Centro de Diagnóstico de Enfermedades Moleculares (CEDEM). Facultad de Ciencias. Universidad Autónoma de Madrid. Madrid

**INTRODUCCIÓN**

Los oligosacáridos se elevan en orina debido a la deficiencia de una o más hidrolasas lisosomales que están implicadas en el catabolismo de glicoproteínas y glicosfingolípidos. Tradicionalmente, la técnica más utilizada para el análisis bioquímico de oligosacáridos en orina es la cromatografía en capa fina, pero es un análisis lento, laborioso y con una interpretación complicada de los resultados debido a que no es suficientemente sensible.

**OBJETIVOS**

Desarrollo de un método analítico por espectrometría de masas en tándem (MS/MS), para cuantificar de forma rápida y fiable oligosacáridos en orina para el diagnóstico de oligosacaridurias y mucopolisidosis:  $\alpha$ -manosidosis, fucosidosis, galactosialidosis, sialidosis (mucopolisidosis tipo I), mucopolisidosis tipo II (I-cell); de esfingolipidosis: GM1, GM2 (enfermedades de Tay-Sachs o Sandhoff) y enfermedad de Gaucher; y de la enfermedad de Pompe.

**MATERIALES Y MÉTODO**

En este estudio se han incluido 112 orinas de individuos control y 24 orinas de individuos con sospecha de enfermedad de depósito lisosomal.

Las orinas se derivatizan con PMP (1-fenil-3-metil-5-pirazolona), usándose 2-metil-lactosa como patrón interno. Se hace una extracción líquido-líquido con cloroformo y posteriormente una extracción en fase sólida con cartuchos Bond Elut C18. Se han analizado los oligosacáridos en orina mediante MS/MS por modo ión precursor  $m/z$  175 con ionización positiva. Con un rango de masas  $m/z$  de 500 a 1.700. Se inyecta la muestra, mediante un método isocrático, directamente al espectrómetro de masas en tándem, con una duración de 5 minutos por análisis.

**RESULTADOS**

Con este método pueden identificarse y cuantificarse monosacáridos (hexosas, pentosas y sus N-acetilados), disacáridos, así como aproximadamente 40 especies de oligosacáridos diferentes, siendo las más abundantes la serie de hexosas (Hex2-Hex4), la sialil-lactosa y el sialiltrisacárido. El análisis de las orinas control ha permitido el establecimiento de cuatro grupos de valores de referencia dependiendo de la edad (meses [m]): <1 m; 2-6 m; 7-12 m y >13 m, respectivamente. Se observan perfiles más complejos con aumentos inespecíficos de oligosacáridos de cadena corta en los lactantes o niños con alimentación especial. También se ha observado que los rangos de valores normales de oligosacáridos disminuyen con respecto a la edad.

Entre las 24 orinas de pacientes con sospecha de enfermedad lisosomal analizadas se han identificado perfiles alterados en 4 pacientes con las siguientes enfermedades: fucosidosis (deficiencia de alfa-L-fucosidasa; MIM 230000), con elevación de las especies  $m/z$  698 y 860, correspondientes a los oligosacáridos con la composición fucosa-N-acetilhexosamina y fucosa-hexosa-N-acetilhexosamina, respectivamente; enfermedad de Sandhoff (deficiencia en la subunidad  $\beta$  de hexosaminidasa; MIM 268800), con aumento de las especies  $m/z$  1080, 1242, 1283, 1445 y 1648, que pertenecen al grupo de oligosacáridos hexosas-N-acetilhexosaminas;  $\alpha$ -manosidosis (deficiencia de la enzima alfa-D-manosidasa; MIM 248500), con aumento de las especies  $m/z$  714, 876, 1038, 1200, 1362 y 1524, que pertenecen al grupo de oligosacáridos terminados en manosa tipo manosa<sub>n</sub>- $\alpha$ -manosa- $\beta$ 1-N-acetilglucosamina; enfermedad de Pompe (deficiencia de alfa-glucosidasa ácida; MIM 232300), con aumento de la especie  $m/z$  998, glucotetraosa.

**CONCLUSIONES**

El método es muy reproducible y robusto, y permite detectar elevaciones de oligosacáridos en orina de forma rápida y sensible.

## 10

**TÍTULO**

## Análisis de trimetilamina y trimetilamina N-óxido por espectrometría de masas en tándem para el diagnóstico bioquímico de trimetilaminuria

**AUTORES**

Ruiz-Sala P, Ferrer I, Fernández M, Garrido M, Vega A, Pérez B, Merinero Cortés B, Pérez-Cerdá C, Ugarte M

**INSTITUCIÓN**

Centro de Diagnóstico de Enfermedades Moleculares. Universidad Autónoma de Madrid. IdiPAZ. CIBERER. Madrid

**INTRODUCCIÓN**

La trimetilaminuria es un defecto autosómico recesivo que produce una deficiente oxidación de la trimetilamina (TMA) hacia trimetilamina N-óxido (TMAO), produciendo mal olor corporal. La enzima responsable es la flavín monooxigenasa 3 (FMO3) y está codificada por el gen homónimo. Se ha descrito un rango amplio de pérdida de actividad enzimática en función de las variantes alélicas, siendo la forma más común la variante suave asociada a polimorfismos sinténicos. Se considera que la trimetilaminuria es una condición bioquímica benigna, pero que puede causar graves problemas psicosociales. La TMA procede principalmente de la dieta, del metabolismo de colina, lecitina y carnitina, y sobre todo, del metabolismo por parte de las enterobacterias de la TMAO contenida en el pescado.

**OBJETIVO**

Validar el análisis de TMA y TMAO en muestras de orina por espectrometría de masas en tándem (MS/MS) para el diagnóstico de trimetilaminuria.

**MATERIAL Y MÉTODOS**

Orina de controles sanos para el establecimiento de rangos de normalidad por edades y estudiar la influencia de una dieta rica en pescado sobre la excreción de los metabolitos, y orina de veinte casos con sospecha de trimetilaminuria y estudio genético realizado.

El análisis de TMA y TMAO en orina se realizó mediante MS/MS con dilución isotópica; para la valoración de los resultados también se utilizó la relación %TMAO ( $\text{TMAO} \times 100 / [\text{TMAO} + \text{TMA}]$ ).

**RESULTADOS**

Se establecieron cuatro grupos de edad de valores normales (<6 m, 6 m-1 a, 1 a-14 a y >14 a). En controles sanos, la excreción de TMA fue inferior a 1 mmol/mol creatinina en dietas exentas de pescado y llegó a un máximo de 3 mmol/mol tras una sobrecarga. El %TMAO fue superior a 99,0 en todos los casos (99,5 y 99,7 antes y después de pescado).

En pacientes, la excreción de TMA se encontró desde próxima a la normalidad en los genotipos asociados a las formas suaves hasta excreciones de 3.000 mmol/mol en pacientes con genotipos graves.

La influencia de las dietas ricas en pescado también quedó confirmada en los 5 pacientes de los que se dispuso de los dos tipos de muestra, en los que %TMAO en muestras antes de tomar pescado y después estuvo entre 92,0-99,6 y 97,1-99,9, por lo que pareció más conveniente analizar muestras sin pescado en la dieta.

En general, los %TMAO mayores se presentaron en casos solamente con el polimorfismo sinténico asociado a formas suaves (p.Glu158Lys;p.Glu308Gly) en los dos o sólo en un alelo (entre 94,6-99,9), mientras que %TMAO fue menor (49,8-98,5) en pacientes con al menos una mutación severa (p.Val187Ser fs\*25, p.Tyr331\*, p.Glu305\*). Un paciente en el que no se hallaron variantes genéticas presentó un %TMAO de 78,0 y en otro paciente con genotipo suave fue de 99,9 y considerado normal desde el punto de vista bioquímico.

**CONCLUSIÓN**

El análisis de TMA y TMAO en muestras de orina por MS/MS y la valoración conjunta utilizando el %TMAO permite alcanzar el diagnóstico bioquímico de pacientes con sospecha de trimetilaminuria, además de dar información acerca del grado de severidad del defecto, que posteriormente se puede confirmar genéticamente.

## 11

**TÍTULO****Cribado de las oligosacaridosis y enfermedades relacionadas mediante electroforesis capilar****AUTORES**

Batliori M, Casado M, Ormazabal A, Molero-Luis M, Sierra C, Artuch R

**INSTITUCIÓN**

Laboratorio de Genética y Bioquímica. Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona. CIBERER

**INTRODUCCIÓN**

El método más ampliamente utilizado para el cribado bioquímico de oligosacaridosis es el análisis del patrón de oligosacáridos en orina por cromatografía en capa fina sobre placas de gel de sílice. Sin embargo, este método no siempre es suficientemente sensible, y es extremadamente lento y laborioso.

**MÉTODOS**

En este trabajo, se estandarizó por primera vez el análisis del patrón de oligosacáridos en orina mediante el uso de electroforesis capilar con detector de fluorescencia inducida por láser (CE-LIF) en el analizador Beckman P/ACE MDQ con módulo de láser de argón a 488 nm. Todos los análisis se realizaron utilizando el Carbohydrate Labeling and Analysis Kit (Beckman Coulter), que utiliza el 8-aminopireno-1,3,6-trisulfonato (APTS) como derivatizante de las muestras. Se analizaron 40 muestras de orina de sujetos control (intervalo de edad: de 1 semana a 16 años) y 10 muestras de pacientes diagnosticados de ocho enfermedades lisosomales distintas, seis de las cuales pertenecían al Educational Oligosaccharide Kit (ERNDIM EQA).

**RESULTADOS**

En el análisis de orina de sujetos control se establecieron dos patrones de referencia de excreción de oligosacáridos de acuerdo con la edad (menores o mayores de 1 año). En el análisis de las orinas de pacientes afectos de fucosidosis,  $\alpha$ -manosidosis, gangliosidosis GM1, gangliosidosis GM2 variante 0, enfermedad de Pompe y glucogenosis tipo 3, se obtuvieron perfiles con picos anómalos correspondientes a oligosacáridos no presentes en las orinas normales.

**CONCLUSIONES**

En este estudio se ha estandarizado el primer método de CE-LIF para la detección de oligosacaridosis y enfermedades relacionadas, que también cursan con oligosacariduria. En todos los casos, el análisis de oligosacáridos en orina fue marcadamente informativo y mostró patrones anormales que no estaban presentes en ninguna de las muestras de orina de los sujetos control. Sólo las orinas de los pacientes con aspartilglucosaminuria y enfermedad de Schindler mostraron resultados normales.

## SESIÓN B

## 12

## TÍTULO

## Enfermedades mitocondriales en cuidados intensivos pediátricos. Dificultades de diagnóstico e incertidumbres

## AUTORES

Gil Gómez R<sup>1</sup>, Blasco Alonso J<sup>2</sup>, Serrano Nieto J<sup>2</sup>, Martínez Martínez PL<sup>1</sup>, Sierra Salinas C<sup>2</sup>, Rodríguez Amuedo F<sup>1</sup>, Milano Manso G<sup>1</sup>

## INSTITUCIÓN

<sup>1</sup>Unidad de Gestión Clínica de Cuidados Críticos y Urgencias Pediátricas. <sup>2</sup>Unidad de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Infantil. Hospital Materno-Infantil. Hospital Regional Universitario de Málaga

## OBJETIVO

Mostrar la variabilidad de la expresión clínica y la actuación diagnóstica en las encefalomiopatías mitocondriales, que exige sospecha clínica e investigación especializada, incluida biopsia muscular con análisis enzimático mitocondrial.

## MÉTODOS

Estudio descriptivo retrospectivo mediante revisión de historias clínicas de pacientes diagnosticados de enfermedades primarias mitocondriales, con clínica de presentación que precisó ingreso en cuidados intensivos pediátricos (UCIP), entre septiembre de 2012 y mayo de 2015.

## RESULTADOS

Se recogieron un total de 6 casos (5 caucásicos, 4 varones). Mediana (Me) de edad de debut de 6 (RIQ 2-9,2) meses. El motivo de ingreso en UCIP fue insuficiencia respiratoria con necesidad de soporte ventilatorio (3/6) o neurológica (3/6), siendo *status* convulsivo (1/3) o disminución de nivel de conciencia (2/3). Se pudo catalogar miopatía en 4 casos y afectación cardiaca en 1 (hipertrofia ventricular concéntrica), apareciendo muerte cerebral por ictus isquémico en un caso. El láctico sólo fue alterado en 2/6, con lesiones cerebrales en neuroimagen en 4/6. Se realizó biopsia muscular como parte del diagnóstico de rutina en todos, encontrando alteración ultraestructural en microscopía óptica (MO) o electrónica (ME) sólo en 2. Los diagnósticos finales fueron: defecto de citrato sintasa (1), defecto combinado de complejos de cadena respiratoria I y II (1) y aislado de cadena III (1), defecto de la síntesis de ácido lipoico (1), enfermedad de Leigh (1) diagnosticada por hallazgos clínicos y neuropatológicos, y enfermedad mitocondrial infantil letal o LIMD (1), esta última en base a debut precoz en periodo neonatal, hallazgos musculares enzimáticos positivos y muerte precoz. Cinco casos recibieron tratamiento con carnitina y 3 casos recibieron diversos cofactores (biotina, piridoxina, coenzima Q<sub>10</sub>). Mediana de tiempo de estancia 5,2 días. Precisaron VM 4/6 (mediana de 3,8 días), drogas vasoactivas 3/6 (mediana de 4 días) y técnicas continuas de depuración extrarrenal 2/6 (mediana 6,5 días). Fallecieron todos los casos: 3 durante el ingreso en UCIP que motivó el diagnóstico, en los primeros días, y 3 en los siguientes 4 meses.

## CONCLUSIONES

La biopsia muscular para análisis histoquímico, ME y estudio de ADN es definitiva para la confirmación diagnóstica de estos trastornos. La presencia de fibras rojo-rotas en MO es sugerente de trastorno de la membrana mitocondrial interna, aunque su ausencia no es excluyente, como ocurre en 4/6 casos. Nuestra observación de que sólo 1/6 tenía elevación de láctico en plasma es consistente con estudios previos. Destacamos que no todas las enfermedades con la misma denominación, como ocurre con las enfermedades mitocondriales, se comportan de la misma manera o tienen la misma causa subyacente. Queda duda de si la propia situación de respuesta inflamatoria sistémica puede generar alteraciones en el estudio enzimático de cadena respiratoria mitocondrial sin suponer realmente una patología primaria.

## 13

## TÍTULO

## Pancreatitis y acidemia propiónica: buscando la etiología

## AUTORES

Stanescu S<sup>1</sup>, Bélanger-Quintana A<sup>1</sup>, Martínez-Pardo M<sup>1</sup>, Alonso Martín DE<sup>1</sup>, Arrieta Blanco F<sup>2</sup>, Pérez-Cerdá C<sup>3</sup>, Merinero Cortés B<sup>3</sup>

## INSTITUCIÓN

<sup>1</sup>Unidad de Enfermedades Metabólicas. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid. <sup>2</sup>Unidad de Enfermedades Metabólicas. Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid. <sup>3</sup>Centro de Diagnóstico de Enfermedades Moleculares. Facultad de Ciencias. Universidad Autónoma de Madrid

## FUNDAMENTO Y OBJETIVOS

La pancreatitis aguda, recurrente o crónica es una de las complicaciones posibles de la acidemia propiónica (AP). La patogénesis no está completamente aclarada, pudiéndose observar también en pacientes con buen control metabólico. Las manifestaciones clínicas y radiológicas son similares a la población general, sin embargo la evolución suele ser más tórpida e imprevisible, dadas las dificultades de manejo de estos pacientes por su patología de base. Presentamos dos casos de afectación pancreática en pacientes con AP.

## OBSERVACIONES CLÍNICAS

**Caso clínico 1.** Paciente de 7 años con AP, diagnosticada en el primer año de vida, con buen control metabólico. Ingresó por hallazgo casual de hipertrigliceridemia severa (2.925 mg/dL) y aumento de las enzimas pancreáticas (lipasa hasta 158 U/L), presentando dolor abdominal errático en los últimos días. Había realizado tratamiento con corticoides orales durante 10 días el mes previo por urticaria. El resto de la analítica no objetivaba datos de descompensación metabólica. La ecografía abdominal evidenció edema de la cabeza del páncreas y de las estructuras adyacentes. Se dejó a dieta absoluta y se inició perfusión continua de insulina y heparina para el control de la hipertrigliceridemia, con buena evolución clínica y analítica. A los 6 meses vuelve a presentar dolor abdominal y vómitos, con nuevo aumento de las enzimas pancreáticas (lipasa 176 U/L), sin aumento significativo de los triglicéridos. La ecografía confirma edema del páncreas, sin complicaciones locales. Se inicia nutrición parenteral con aminoácidos esenciales, limitados en aminoácidos ramificados, durante 1 semana, con buena evolución clínica y analítica. Descartamos en los dos episodios causas locales o tóxicas de la pancreatitis. Dada la presencia de hipertrigliceridemia en el episodio inicial, realizamos un estudio amplio, que confirmó la presencia de un déficit parcial de lipoproteinlipasa endotelial.

**Caso clínico 2.** Paciente de 23 años con AP diagnosticada en el primer año de vida, portadora de gastrostomía y catéter central, con múltiples descompensaciones, que ingresa por vómitos y dolor abdominal. La analítica objetiva acidosis metabólica moderada e hiperamoniemia leve, además del aumento de las enzimas pancreáticas y de los reactantes de fase aguda, con hallazgos ecográficos de pancreatitis aguda no complicada. Se dejó a dieta y se realizó corrección de los trastornos hidroelectrolíticos. Hemocultivos positivos por *Enterococcus faecalis*, por lo que se retiró el catéter central y se administró tratamiento antibiótico. Buena evolución clínica y analítica, con normalización de la función pancreática.

## COMENTARIOS

La afectación pancreática en la AP es una de las complicaciones a largo plazo, sin una etiología clara y con pronóstico grave en muchos casos. Nuestras pacientes evolucionaron favorablemente; además, hemos podido identificar una posible patogénesis: hipertrigliceridemia secundaria a un déficit parcial de lipoproteinlipasa en el primer caso y una infección relacionada con catéter central que desencadenó una descompensación metabólica en el segundo caso. Consideramos fundamental un estudio amplio para identificar una causa desencadenante potencialmente tratable.

## 14

## TÍTULO

## Estudio de motricidad fina en pacientes PKU de diagnóstico precoz

## AUTORES

Gassió R, Colomé R, González MJ, Mesas A, Sierra C, Castejón E, Meavilla S, Campistol J

## INSTITUCIÓN

Unidad de Seguimiento de la PKU. Hospital Universitari Sant Joan de Déu. Esplugues de Llobregat (Barcelona)

## OBJETIVOS

Los pacientes PKU presentan un déficit en la síntesis de dopamina (DP) secundario a niveles elevados de Phe incluso en los pacientes tratados precozmente. Este déficit es el responsable de la disfunción del córtex prefrontal que se observa en los pacientes PKU. También se han reportado alteraciones en motricidad fina, así como una mayor incidencia de temblor. Dado que uno de los principales tractos dopaminérgicos cerebrales es la vía nigroestriada, involucrada en la planificación motora, realizamos un estudio de motricidad fina en un grupo de pacientes PKU tratados precozmente y su relación con marcadores periféricos de dopamina.

## MATERIAL Y MÉTODOS

La muestra se compone de 33 pacientes PKU tratados precozmente (13 pacientes en tratamiento prolongado con BH4 y dieta libre y 20 pacientes tratados sólo con dieta). La edad media del grupo PKU es de 10,5 años (DS 3,3). Comparamos los resultados con un grupo control (GC) de 16 sujetos sanos con las mismas características sociodemográficas que el grupo PKU.

Realizamos estudio de motricidad fina mediante el test de habilidad manual de Purdue, que valora la destreza de la mano y de los dedos. Consideramos como alterado el test cuando fallaban como mínimo en el subtest montaje.

Se han evaluado en los pacientes PKU los siguientes parámetros bioquímicos: Phe y tirosina del día del examen, ICD del último año, ICD de los 0-6 años, ICD de los 7-12 años, ICD de los 13-18 años, variabilidad de Phe del último año y de toda la vida, ferritina y prolactina en sangre y metabolitos de DP en orina (ácidos homovanílico y 5-hidroxiindolacético).

## RESULTADOS

El 30,3% del grupo PKU presentaba alteraciones en motricidad fina, *versus* el 6,25% del GC, aunque la dependencia no llega a ser significativa ( $p=0,076$ ;  $OR=6,52$ ) seguramente debido al escaso tamaño del grupo control. Los pacientes con regular control ( $n=10$ ) eran los que presentaban con mayor frecuencia la alteración (60%) ( $p=0,01$ ).

El ICD del último año es mayor en los pacientes con motricidad alterada ( $430 \mu\text{mol/L}$ ), siendo la diferencia casi significativa ( $p=0,055$ ). Los valores del resto de medidas de Phe (Phe del día, ICD 0-6 años, ICD 7-12 años, ICD 13-18 años, variabilidad de Phe de toda la vida y del último año) son superiores en los pacientes con motricidad alterada; sin embargo, las diferencias no son significativas. Los pacientes PKU con motricidad alterada presentan una menor concentración en orina de ácido homovanílico y ácido 5-hidroxiindoleacético, aunque las diferencias tampoco llegan a ser significativas. No encontramos correlación estadísticamente significativa con tirosina, ferritina y prolactina.

## CONCLUSIONES

La alteración de la motricidad fina es frecuente en los pacientes PKU. Los niveles de Phe del último año son los que más se correlacionan con la presencia de alteraciones en motricidad fina, lo cual sugeriría que esta alteración no es debida a un efecto crónico de las concentraciones de Phe, sino un efecto más agudo. La causa de esta disfunción neurológica sigue sin estar aclarada, y serán necesarios más estudios para conocer el origen y su prevención.

## 15

## TÍTULO

## Fenotipo atípico de deficiencia de DHPR detectado a partir del cribado neonatal

## AUTORES

González MJ<sup>1,2</sup>, Meavilla S<sup>2,3</sup>, Armstrong J<sup>4,7</sup>, Brandi N<sup>4</sup>, Gerotina E<sup>4</sup>, Castejón E<sup>2,3</sup>, Gutiérrez A<sup>2,5</sup>, García-Cazorla À<sup>1,7</sup>, Artuch R<sup>2,6,7</sup>, Campistol J<sup>1,2,7</sup>

## INSTITUCIÓN

<sup>1</sup>Servicio de Neuropediatría. <sup>2</sup>Unidad de Seguimiento de PKU. <sup>3</sup>Servicio de Gastroenterología y Nutrición. <sup>4</sup>Servicio de Medicina Genética y Molecular. <sup>5</sup>Servicio de Dietética y Nutrición. <sup>6</sup>Servicio de Bioquímica Clínica. Unidad de Enfermedades Metabólicas. Hospital Sant Joan de Déu. Esplugues de Llobregat (Barcelona). <sup>7</sup>Centro de Investigación Biomédica para el Estudio de las Enfermedades Raras (CIBERER)

## FUNDAMENTO Y OBJETIVOS

La deficiencia de dihidropteridina reductasa (DHPR) es un trastorno genético autosómico recesivo que produce una alteración en el metabolismo de la tetrahydrobiopterina (BH4), causando un trastorno en la neurotransmisión por déficit secundario de las enzimas tirosina y triptófano hidroxilasa. Presentamos el primer caso de deficiencia de DHPR en nuestra área geográfica detectado a través del cribado neonatal alterado.

## OBSERVACIONES CLÍNICAS

Paciente de 12 días que presenta antecedentes de consanguinidad de 2.º grado (padres primos hermanos), hermana de 21 meses sana. No otros antecedentes familiares ni personales de interés. El aminograma inicial en plasma muestra Phe 1.716 µmol/L (40-87), tirosina 135 µmol/L (40-80). Ante la sospecha de fenilcetonuria (PKU) clásica se decide iniciar alimentación con lactancia materna y fórmula sin proteínas naturales con buena tolerancia, hasta la confirmación genética. A las 72 horas de iniciada la dieta baja en proteínas, presenta reducción de Phe del 91,5% de la inicial. En ningún momento de la evolución presentó aumento de Phe >360 µmol/L. Se obtiene una actividad enzimática de DHPR disminuida 0,9% (>1,5).

En el control de los 6 meses en neurología se observa hipotonía axial y retraso en área postural, sin otro síntoma acompañante, y se deriva a estimulación precoz. El perfil de pterinas en orina mostró neopterina normal (2,59 mmol/mol de creatina [0,9-3,15]), con biopterina aumentada (5,96 mmol/mol de creatina [0,3-3]). Ante la sospecha de una deficiencia de BH4 se decide estudio de neurotransmisores en líquido cefalorraquídeo (LCR), que muestra MHPG disminuido (16 nmol/L [20-80]), 5-hidroxiindolacético disminuido (19 nmol/L [170-490]), ácido homovanílico disminuido (233 [344-906]), y el estudio de pterinas con: neopterina normal (20 nmol/L [8-43]) y biopterina aumentada (45 nmol/L [10-39]). También se objetivó un aumento de prolactina (592 mU/L [79-325]), y la segunda determinación enzimática de DHPR de 0,7% (>1,5), que confirmó bioquímicamente la sospecha de déficit de DHPR. A los 17 meses se inicia tratamiento con levodopa/carbidopa a 4 mg/kg/día, 5-hidroxitriptófano (5-OHT) a 5 mg/kg/día, con buena evolución y tolerancia. El estudio genético detecta la mutación c.44T>C en homocigosis del gen *QDPR* (NM\_000320), que produce la alteración de la proteína p.Val15Ala. Mutación que no ha sido reportada previamente en la literatura. EEG de vigilia y sueño normal.

A los 19 meses, 2 meses de iniciado el tratamiento con precursores de neurotransmisores, se observa franca mejoría, con inicio de la marcha autónoma y desarrollo psicomotor adecuado a la edad.

## COMENTARIOS

Este fenotipo es una presentación atípica de deficiencia de DHPR respecto a las publicadas previamente, que debutan con HPA moderadas y florido cuadro neurológico (trastornos del movimiento, epilepsia y retraso psicomotor). Nuestro paciente debutó con valores de PKU clásica, apareciendo posteriormente síntomas neurológicos leves (hipotonía axial sin trastornos del movimiento) que mejoran luego del inicio del tratamiento.

## 16

**TÍTULO**

## Comparación de funciones cognitivas entre pacientes PKU de diagnóstico precoz en tratamiento con BH4 *versus* pacientes PKU tratados con dieta

**AUTORES**

Gassió R, Colomé R, Mesas A, González MJ, Artuch R, Castejón E, Meavilla S, Campistol J

**INSTITUCIÓN**

Unidad de Seguimiento de la PKU. Hospital Universitari Sant Joan de Déu. Barcelona

**OBJETIVOS**

Hay pocos estudios de funciones cognitivas en pacientes PKU tratados con BH4 a largo plazo. El objetivo del estudio es analizar si existen diferencias en el rendimiento de las funciones cognitivas en los pacientes en tratamiento con BH4 respecto de los pacientes tratados sólo con dieta.

**MATERIAL Y MÉTODOS**

La muestra se compone de 13 pacientes en tratamiento prolongado (3-11,5 años) con BH4 y dieta libre (8 niñas) y un grupo de 20 pacientes tratados sólo con dieta (9 niñas). De este último grupo, 10 son pacientes con buen control dietético (ICD último año  $<360 \mu\text{mol/L}$  en  $<$  de 12 años o  $<480 \mu\text{mol/L}$  en  $>$  de 13) y otros 10 con regular control. La edad media del grupo BH4 es de 12,5 años (DS 3,4), la del grupo con buen control dietético 8,3 años (DS 1,7), y la del grupo con regular control 10,3 años (DS 2,9). Comparamos los resultados con un grupo control (GC) de 16 sujetos sanos con las mismas características socio-demográficas que los grupos de estudio.

Se ha realizado estudio neuropsicológico evaluando las siguientes funciones cognitivas: capacidad intelectual, funciones visuoespaciales, motricidad fina; y funciones ejecutivas: control atencional, flexibilidad, establecimiento de objetivos, procesamiento de la información. Se ha valorado también el comportamiento mediante el cuestionario CBCL de Achenbach, la conducta ejecutiva mediante la escala BRIEF, y la Rating Scale-IV se ha empleado para evaluar la presencia de síntomas de TDAH.

**RESULTADOS**

El ICD del último año fue mayor en el grupo de regular control ( $496 \mu\text{mol/L}$ ) respecto del grupo con BH4 ( $355 \mu\text{mol/L}$ ) y del grupo con buen control ( $261 \mu\text{mol/L}$ ) ( $p=0,000$ ). El grupo con BH4 presentaba una menor variabilidad (DS) en los niveles de Phe del último año, respecto de los otros dos grupos ( $p=0,005$ ).

Las medias de las funciones evaluadas se encuentran todas dentro del rango de la normalidad. En el CI existen diferencias significativas entre el GC y el grupo con regular control ( $p=0,008$ ) (GC: media 110; buen control: media 108,22; grupo BH4: media 107,77; regular control: 96,22). En general el GC es el que obtiene mejores puntuaciones, seguido del grupo con buen control, el grupo con BH4 y finalmente el grupo con regular control. Cualitativamente, únicamente encontramos diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,01$ ) en motricidad fina, estando más frecuentemente alterada (60%) en el grupo con control regular, respecto de los otros grupos (23,1% en el grupo BH4, 10% en el grupo con buen control y 6,3% en el GC). Se realizó el diagnóstico de TDAH en 1 paciente en el grupo con BH4 y en 2 del grupo con buen control.

**CONCLUSIONES**

- El perfil cognitivo en los pacientes PKU en tratamiento con BH4 es el mismo que en los pacientes con tratamiento dietético con buen control.
- La motricidad fina es la función cognitiva con mayor frecuencia alterada tanto en el grupo con BH4 como en el resto de grupos.
- El grupo con BH4 es el que presenta una menor variabilidad en los niveles de Phe.

## 17

## TÍTULO

## Gangliosidosis tipo 1: variación fenotípica clínica con genética idéntica. A propósito de dos casos familiares

## AUTORES

Martínez Merino M<sup>1</sup>, Justo Ranera A<sup>1</sup>, Mendizábal Díez M<sup>1</sup>, Yoldi Petri ME<sup>2</sup>, Aznal Sainz E<sup>1</sup>, De Miguel Medina C<sup>3</sup>, Ramos Arroyo MA<sup>4</sup>, Sánchez-Valverde F<sup>1</sup>

## INSTITUCIÓN

<sup>1</sup>Sección de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica. Servicio de Pediatría. <sup>2</sup>Neurología Pediátrica. Servicio de Pediatría. <sup>3</sup>Servicio de Anatomía Patológica. <sup>4</sup>Servicio de Genética. Complejo Hospitalario de Navarra. Pamplona

## FUNDAMENTO Y OBJETIVOS

La gangliosidosis GM1 es una enfermedad autosómica recesiva de depósito por déficit de la actividad de  $\beta$ -galactosidasa que cursa con depósito de gangliósidos GM1 en los lisosomas de células nerviosas y viscerales. Hay distintos subtipos en función del gen afecto. Suelen debutar en la primera infancia, aunque hay formas de inicio más tardío.

Las manifestaciones clínicas de la forma infantil pueden ser evidentes en el nacimiento, con hepatoesplenomegalia, edema y erupciones cutáneas. Durante los primeros meses de vida presentan retraso del desarrollo psicomotor y crisis epilépticas tónico-clónicas. Al final del primer año de vida, la mayoría tienen afectación neurológica grave. El diagnóstico se hace determinando la actividad enzimática en leucocitos periféricos, fibroblastos o identificando las mutaciones específicas.

## OBSERVACIONES CLÍNICAS

Presentamos dos casos clínicos de gangliosidosis GM1 afectados del mismo gen (primos) con diferente debut clínico.

**Caso 1.** Recién nacida pretérmino (36 semanas), embarazo no controlado y padres consanguíneos (primos terceros). Presenta al nacimiento microcefalia, escaso panículo adiposo y edema palpebral, fractura de clavícula derecha e hipotonía axial con hipertensión de extremidades inferiores. A los 50 días ingresa por bronconeumonía. Se controla en consulta de neurolopediatría para estudio de hepatomegalia, hipotonía y microcefalia. Se le realizan diversos exámenes complementarios: aminoácidos en sangre y orina (normales), fondo ocular (normal), serie ósea (osteopenia y osteomalacia con formas óseas compatibles con enfermedad de depósito), medulograma (médula ósea infiltrada por células espumosas), enzimas lisosomales en cultivo de fibroblastos (déficit significativo de  $\beta$ -galactosidasa). Tras ello fue diagnosticada de gangliosidosis GM1.

El primer año de vida presenta diversos ingresos por infecciones respiratorias recurrentes y cuadros sépticos. Con 14 meses presenta dificultad respiratoria grave con mala evolución. Saturación de oxígeno: 60%, precisando ingreso en UCI para soporte respiratorio, donde fallece a las doce horas del ingreso.

**Caso 2.** Neonato de 11 días de vida que ingresa para estudio de hipoproteinemia, edemas generalizados, polipnea y deposiciones de consistencia blanda. Consanguinidad importante en la familia y varios primos fallecidos por enfermedades de depósito (paciente caso 1). Embarazo no controlado y parto por cesárea por sufrimiento fetal agudo.

Al ingreso presenta edemas generalizados de predominio palpebral, escrotal y maleolar, abdomen distendido y hepatoesplenomegalia de 2 cm. El cuadro diarreico se fue agravando de forma progresiva, persistiendo hipoproteinemia, edemas y acidosis metabólica, deshidratación (más de 20 deposiciones/día) a pesar de soporte nutricional enteral (L-aminoácidos) y parenteral. Exámenes complementarios normales: ecocardiograma, ecografía transfontanelar, test del sudor, electromiograma/electroneurograma/EEG normales. Biopsia duodenal: vellosidades ensanchadas y aplanadas y marcada vacuolización de los enterocitos, con imágenes sugestivas de depósito de gangliósidos. Se realiza estudio de enfermedad lisosomal en leucocitos y fibroblastos de piel, diagnosticándose de gangliosidosis GM1. Por motivos familiares fue derivado a Portugal para continuar estudio, donde falleció a las pocas semanas.

## COMENTARIOS

- La diarrea intratable, como en el caso 2, puede ser un síntoma de una enfermedad de depósito como la GM1.
- A pesar de presentar el mismo genotipo, el fenotipo clínico ha sido diferente en ambos pacientes.

## 18

## TÍTULO

## Hallazgo casual de aciduria urocánica

## AUTORES

Delgado Pecellín C<sup>1</sup>, Álvarez Ríos AI<sup>1</sup>, Bueno Delgado MA<sup>2</sup>, Hernández García C<sup>1</sup>, Castro M<sup>3</sup>, Arenas Cabrera CM<sup>4</sup>

## INSTITUCIÓN

<sup>1</sup>Servicio de Bioquímica. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla. <sup>2</sup>Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla. <sup>3</sup>CEDEM. Universidad Autónoma de Madrid. <sup>4</sup>Servicio de Neurología. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla

## FUNDAMENTO Y OBJETIVOS

La aciduria urocánica, también llamada deficiencia de urocanato-hidratasa hepática o de urocanasa, es un trastorno metabólico autosómico recesivo englobado dentro de los trastornos del metabolismo de los aminoácidos no esenciales; concretamente, es una alteración del metabolismo de la histidina. Pocos casos hay descritos en la literatura de este déficit causado por una mutación en el gen *UROCI* del cromosoma 3q21, el cual se manifiesta con un cuadro neurometabólico acompañado con ataxia y retraso mental.

## OBSERVACIONES CLÍNICAS

Mujer con antecedentes familiares de primer y segundo grado de epilepsia con diferentes niveles de desarrollo cognitivo. Acude a consulta de neurología a los 17 años por presentar anomalías paroxísticas focales temporales de hemisferio derecho con ocasional difusión contralateral. Se realiza RM y EEG de cráneo, que fueron normales. Inicia tratamiento con Trileptal® y controles periódicos. En las determinaciones bioquímicas rutinarias no presenta alteraciones, excepto niveles de ácido úrico muy disminuidos (0,20 mg/dL), que hacen sospechar el déficit de adeninsuccinato liasa (ADSL), por lo que se solicita estudio de purinas.

## COMENTARIOS

Los resultados del estudio del metabolismo de purinas estaban dentro de lo normal. Sin embargo, se detectaron niveles elevados de ácido urocánico (55  $\mu\text{mol}/\text{mmol creat}$ , valor normal  $<5 \mu\text{mol}/\text{mol creat}$ ). Se confirmó con otra recogida de orina y el resultado de ácido urocánico fue 114  $\mu\text{mol}/\text{mol creat}$ . La excreción elevada de ácido urocánico podría ser compatible con una aciduria urocánica (MIM 276860). Se solicitó estudio genético, que actualmente se encuentra pendiente de resultados.

## 19

**TÍTULO****Herramienta de apoyo diagnóstico para las enfermedades congénitas del metabolismo****AUTORES**

Poyatos Martínez RM, Galisteo González F, García-Villanova Ruiz J, Romero Nogueras JM

**INSTITUCIÓN**

Servicio de Laboratorio. Complejo Hospitalario Universitario de Granada

**OBJETIVO**

Elaboración de una base de datos abierta que permita incluir los parámetros clínicos y de laboratorio presentes en las diferentes enfermedades metabólicas y diseño de un algoritmo que oriente sobre las pruebas de laboratorio óptimas para un diagnóstico diferencial con objeto de reducir el tiempo empleado en el mismo y disminuir el gasto de laboratorio clínico, mediante la selección de las pruebas pertinentes más eficientes en el diagnóstico diferencial en cada caso.

**MATERIAL Y MÉTODOS**

Bases de datos de enfermedades congénitas del metabolismo disponibles en la extensa bibliografía específica y su prevalencia.

**RESULTADOS Y DISCUSIÓN**

Se ha obtenido una herramienta diagnóstica consistente en una aplicación informática que, basada en los datos clínicos del paciente y pruebas bioquímicas básicas seleccionadas (gasometría venosa, bioquímica esencial, ácido láctico, ácido pirúvico, cuerpos cetónicos, beta-hidroxibutírico, amonio, sialotransferrinas, aminoácidos en plasma y orina, ácidos orgánicos en orina y acilcarnitinas plasmáticas), analiza la base de datos de patologías ya descritas y selecciona una relación de pruebas de laboratorio complementarias que agilizan el diagnóstico diferencial, con el consecuente ahorro económico y, fundamentalmente, de sufrimiento al paciente (generalmente niños de corta edad).

El programa multidisciplinar se inicia con la generación de un caso posible. A continuación, el médico introduce síntomas y signos del mismo, y posteriormente el laboratorio añade los resultados de las pruebas bioquímicas básicas ya mencionadas. Se inicia así el motor de búsqueda, que selecciona coincidencias e inmediatamente elabora varios diagnósticos probables que mostraría al usuario según el grado de congruencia y prevalencia, junto a una recomendación de pruebas bioquímicas complementarias. Una vez obtenidos los resultados de estas últimas pruebas, nuevamente se elabora el diagnóstico, que si se confirma de forma definitiva, por estudios enzimáticos o genéticos, es incorporado a la base de datos, mejorando de esta forma la aplicación informática.

El portal está restringido a profesionales que intervienen en el diagnóstico y seguimiento de pacientes con sospecha clínica de enfermedad congénita del metabolismo, con el objeto de facilitar el uso racional de los recursos de laboratorio. Mediante su utilización se pretende ayudar en la interpretación de los resultados de las pruebas analíticas realizadas y orientar, en su caso, para la realización de otras más eficientes en el diagnóstico diferencial.

Este portal de Internet ofrece al usuario, de forma fácil e integrada, los datos y prevalencias sobre patologías recopilados durante años en la práctica clínica y en búsquedas bibliográficas especializadas para, mediante un análisis complejo de lógica difusa, determinar las posibles patologías compatibles con los datos recogidos por el médico y el laboratorio clínico en un caso concreto. Este análisis consigue, en definitiva, un rápido y eficiente acercamiento a un diagnóstico más probable, sugiriendo las pruebas complementarias necesarias para su confirmación.

## 20

## TÍTULO

## Tiamina libre como potencial biomarcador en los defectos del transportador-2 de tiamina: una causa tratable del síndrome de Leigh

## AUTORES

Molero-Luis M<sup>1</sup>, Ortigoza-Escobar JD<sup>2</sup>, García-Cazorla À<sup>2</sup>, Rodríguez-Pombo P<sup>3</sup>, Gort L<sup>4</sup>, Ribes A<sup>4</sup>, Artuch R<sup>1</sup>, Pérez-Dueñas B<sup>2</sup>

## INSTITUCIÓN

<sup>1</sup>Servicio de Bioquímica. Hospital Sant Joan de Déu. Esplugues de Llobregat (Barcelona). <sup>2</sup>Servicio de Neurología. Hospital Sant Joan de Déu. Esplugues de Llobregat (Barcelona). <sup>3</sup>Departamento de Biología Molecular. Centro de Diagnóstico de Enfermedades Moleculares (CEDEM). Madrid. <sup>4</sup>División de Errores Congénitos del Metabolismo (IBC). Hospital Clínic. Barcelona

## INTRODUCCIÓN

La tiamina es una vitamina hidrosoluble que actúa como cofactor de diversas enzimas implicadas en el metabolismo energético celular y mitocondrial. Para que la tiamina ingrese a la célula son necesarios el transportador de tiamina tipo 1 (gen *SLC19A2*) y el tipo 2 (gen *SLC19A3*). La deficiencia del transportador de tiamina tipo 2 (ThT2) es una enfermedad de herencia autosómica recesiva que cursa con encefalopatía aguda y daño cerebral en la infancia. Al contrario de otras causas del síndrome de Leigh, la administración precoz de tiamina (y biotina) conlleva una mejora clínica inmediata.

## OBJETIVOS

Evaluar la utilidad de la determinación de tiamina libre en líquido cefalorraquídeo (LCR) y en fibroblastos como potencial biomarcador en los defectos de ThT2.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Las isoformas de tiamina (tiamina libre, tiamina monofosfato y tiamina difosfato) fueron analizadas por HPLC con detección de fluorescencia en 106 muestras de sangre y 38 muestras de LCR de pacientes control, y 16 muestras de LCR de pacientes con síndrome de Leigh, 6 de los cuales diagnosticados de deficiencia de ThT2.

## RESULTADOS

Se establecieron diferentes rangos de edad, ya que se observó una correlación negativa de las distintas isoformas de tiamina en sangre y LCR con la edad. Sólo las concentraciones de tiamina-libre en LCR estuvieron muy disminuidas en cinco pacientes con mutaciones en el gen *SLC19A3*, antes del tratamiento. En contraste, el sexto paciente con mutaciones en el gen *SLC19A3* (que estaba con suplemento tiamínico) presentó unas concentraciones de tiamina libre en LCR por encima de los valores de referencia. Los otros 10 pacientes con síndrome de Leigh (sin mutaciones en el gen *SLC19A3*) mostraron concentraciones normales o ligeramente bajas de tiamina libre en LCR. También se observaron deficiencias de tiamina libre y tiamina monofosfato en los fibroblastos de tres pacientes con mutaciones en el gen *SLC19A3*, comparados con seis muestras de fibroblastos control. Estas deficiencias se normalizaron después de la adición de tiamina en el medio de cultivo. Genéticamente, dos de estos pacientes arborizaron dos mutaciones distintas *dupT Null mutation* con un cambio de *splicing* c.980-14A>G que codificó para un transcrito aberrante.

## DISCUSIÓN

Estos resultados sugieren que la captación de tiamina se realiza a través de un transportador alternativo cuando hay un defecto en el ThT2. La oxidación de sustratos mitocondriales en fibroblastos no mostró diferencias entre los pacientes y los controles en medio con o sin suplementación de tiamina. Este hallazgo podría explicarse por las correctas concentraciones de la tiamina difosfato intracelular.

## CONCLUSIONES

Se encontró una deficiencia profunda de tiamina libre en LCR en los pacientes con defectos en el ThT2 distinguiéndose de otras causas del síndrome de Leigh. La suplementación de tiamina mejora espectacularmente la clínica de los pacientes tratados precozmente, restaurando sus concentraciones de tiamina en LCR y fibroblastos. En aquellos pacientes con síndrome de Leigh se recomienda un tratamiento precoz con tiamina después de la realización de la punción lumbar. Unas concentraciones muy bajas de tiamina en LCR y/o una buena respuesta terapéutica tendrían que orientar a los clínicos a considerar un análisis genético del gen *SLC19A3*.

## 21

**TÍTULO****Manejo terapéutico inicial de la enfermedad de Wilson con acetato de zinc****AUTORES**

Serrano Nieto J<sup>1</sup>, Luque Pérez S<sup>1</sup>, Gallego Gutiérrez S<sup>1</sup>, Navas López VM<sup>1</sup>, Blasco Alonso J<sup>1</sup>, Girón Fernández-Crehuet F<sup>2</sup>, Sierra Salinas C<sup>1</sup>

**INSTITUCIÓN**

<sup>1</sup>Unidad de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Infantil. Hospital Regional Universitario de Málaga. <sup>2</sup>Servicio de Pediatría. Hospital Universitario San Cecilio. Granada

**JUSTIFICACIÓN**

Clásicamente se ha recomendado el tratamiento de la enfermedad de Wilson con D-penicilamina para la detoxificación del cobre tisular; sin embargo, su perfil de efectos secundarios obligaba, en ocasiones, a su sustitución por otros fármacos.

**MÉTODO**

Se realiza un análisis retrospectivo de 8 pacientes diagnosticados durante los últimos 10 años de enfermedad de Wilson en una unidad de gastroenterología y hepatología infantil de un hospital terciario, para valorar el tratamiento recibido, su eficacia y su perfil de efectos secundarios. Se evaluaron los datos clínicos y analíticos de cada paciente.

**RESULTADOS**

Se revisan 8 casos. Los antecedentes familiares resultaban de interés en 4 pacientes (50%): tres hermanos presentaban antecedentes de patología renal (rama materna) y un cuarto paciente un hermano fallecido por cirrosis hepática (etiología desconocida). La mediana de edad al diagnóstico fue de 10 años (RIQ 4,3). La clínica de presentación fue variable: 5 casos (62,5%) se encontraban sintomáticos (clínica neurológica o de disfunción hepática) y 3 (37,5%) presintomáticos (hipertransaminasemia).

Los valores medianos de AST fueron de 120 U/L (RIQ 113), ALT 137 U/L (RIQ 369,3), GGT 78 U/L (RIQ 120,2), ceruloplasmína 7 mg/dL (RIQ 14), cobre plasmático 21 µg/dL (RIQ 16) y cobre urinario 157 µg/día (RIQ 114,25). El test de D-penicilamina resultó positivo en 4 de los 6 casos en que se realizó.

La ecografía abdominal mostró hepatoesplenomegalia en 4 pacientes, datos de hipertensión portal en 3 y esteatosis hepática en otro. Se realizó biopsia hepática a 3 pacientes (37,5%), observándose cirrosis en 1, fibrosis en 1 y se documenta elevación de cobre en tejido hepático (980 µg/g) en otro. El estudio genético reveló alteraciones en 4 pacientes (50%): 2 con un cambio I1184T, uno con I381S y el último con un genotipo p [Val845SerfX28] + [M645R].

El tratamiento se inició con D-penicilamina en 3 casos (37,5%), siendo retirada en todos por aparición de reacciones adversas graves, sustituyéndose por acetato de zinc; éste fue el tratamiento inicial en los 5 pacientes restantes (62,5%). No hubo reacciones medicamentosas con este fármaco y los datos analíticos posteriores al inicio del tratamiento mostraron un adecuado cumplimiento de los objetivos terapéuticos.

**DISCUSIÓN**

El acetato de zinc es un tratamiento adecuado para el manejo inicial en la enfermedad de Wilson, ya que su administración logra, igual que la D-penicilamina, el cumplimiento de los objetivos de excreción de cobre, y su perfil de seguridad supera al de esta última.

## 22

**TÍTULO****Resultados cardiacos en pacientes con enfermedad de Fabry después de 10 años de tratamiento enzimático sustitutivo con agalsidasa alfa****AUTORES**Kampmann C<sup>1</sup>, Perrin A<sup>2</sup>, Beck M<sup>1</sup>**INSTITUCIÓN**<sup>1</sup>University Medical Center. Department of Pediatrics. Mainz (Alemania). <sup>2</sup>Shire Australia. North Ryde (NSW. Australia)**OBJETIVOS**

Evaluar la eficacia a largo plazo del tratamiento enzimático sustitutivo (TES) con agalsidasa alfa para controlar la progresión de la miocardiopatía en la enfermedad de Fabry.

**PACIENTES Y MÉTODOS**

Análisis gráfico retrospectivo de las variaciones morfológicas y funcionales cardiacas en pacientes  $\geq 16$  años después de 10 años de TES con agalsidasa alfa.

**RESULTADOS**

La media de edad al inicio del TES era de 34,7 años (DE 12,8; n= 45) y la mediana de la duración del tratamiento fue de 10,8 años (intervalo 9,6-12,5). Las clasificaciones de insuficiencia cardiaca según la New York Heart Association mejoraron en  $\geq 1$  punto en 22 pacientes (n= 42) y empeoraron en 1 punto en 1 paciente. Las puntuaciones de angina de pecho según la Canadian Cardiovascular Society mejoraron en 15 pacientes y empeoraron en 1. La masa ventricular izquierda indexada para la estatura (índice de masa ventricular izquierda [IMVI]) se mantuvo sin cambios después de 10 años en aquellos pacientes con un IMVI basal  $< 50 \text{ g/m}^{2.7}$  (varones, media [DE]: 44,4 [4,6]  $\text{g/m}^{2.7}$ ; n= 6; mujeres, 39,6 [5,0]; n= 8) y en las mujeres con un IMVI  $\geq 50 \text{ g/m}^{2.7}$  (69,2 [14,6]; n= 16). En los varones con un IMVI basal  $\geq 50 \text{ g/m}^{2.7}$  (73,7 [17,6]; n= 15), la mejoría, aparente después de 1 año, fue mantenida (variación de la media de mínimos cuadrados a 10 años, 13,55  $\text{g/m}^{2.7}$  [IC del 95%: de -23,05 a -4,06]; p= 0,0061). Los parámetros funcionales cardiacos (p. ej., fracción de eyección ventricular izquierda, frecuencia cardiaca) se mantuvieron sin cambios después de 10 años.

**CONCLUSIONES**

En este análisis, el TES durante 10 años con agalsidasa alfa parece controlar la progresión de la miocardiopatía en la enfermedad de Fabry.

## SESIÓN C

## 23

## TÍTULO

## Déficit de lipasa ácida lisosomal y enfermedad por depósito de ésteres de colesterol

## AUTORES

Alcaraz A<sup>1</sup>, Montraveta M<sup>1</sup>, Bosch L<sup>1</sup>, Hamilton J<sup>2</sup>, Camarena C<sup>3</sup>, Pintos G<sup>1</sup>

## INSTITUCIÓN

<sup>1</sup>Servicio de Pediatría y áreas específicas. Hospital Universitario Germans Trias i Pujol. Badalona (Barcelona). <sup>2</sup>Biochemistry Department. Yorkhill Hospital. Yorkhill (Glasgow. Reino Unido). <sup>3</sup>Servicio de Hepatología y Trasplante Hepático Infantil. Hospital Universitario La Paz. Madrid

## FUNDAMENTOS Y OBJETIVOS

La enfermedad por depósito de ésteres de colesterol (CESD) es un defecto autosómico recesivo. Es debida a la mutación del gen *LIPA* que codifica para la lipasa ácida lisosomal (LAL). El déficit de esta enzima comporta una acumulación progresiva de los ésteres de colesterol en todo el organismo, pero especialmente en los hepatocitos, glándulas suprarrenales y sistema macrofágico-monocítico.

Clínicamente tiene dos formas de presentación. La más severa, denominada enfermedad de Wolman, de debut neonatal con un déficit severo del enzima y mal pronóstico. La forma más progresiva, llamada CESD, puede debutar a cualquier edad ya que el déficit de la enzima es variable. Clínicamente, se manifiesta con organomegalia, dislipemia y arteriosclerosis prematura.

La biopsia hepática muestra típicamente esteatosis microvesicular. El diagnóstico definitivo se obtiene por determinación de la mutación del gen *LIPA* y por la actividad enzimática.

Históricamente se han probado diferentes tratamientos con malos resultados. Actualmente disponemos de tratamiento sustitutivo enzimático, que está en fase experimental.

## OBSERVACIONES CLÍNICAS

Nuestra paciente es una niña de 3 años que acude solicitando segunda opinión por dislipemia e hipertransaminasemia de 1 año y medio de evolución.

Como antecedentes familiares relevantes, su padre presenta hipercolesterolemia e hipertransaminasemia pendiente de estudio en la unidad de hepatología de nuestro centro.

A la exploración presenta hepatomegalia de 7 cm, que sobrepasa la línea media y de consistencia intermedia.

Aportan analíticas donde destaca hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia e hipertransaminasemia. Los estudios para celiaquía, hormonas tiroideas, metabolismo del cobre, anticuerpos de hepatitis autoinmune y alfa-1-antitripsina fueron normales. La ecografía abdominal fue normal. Se realizó biopsia hepática que mostró hepatocitos de citoplasma PAS+ con leve fibrosis. El estudio genético para la glucogenosis fue normal.

Ante la sospecha de una enfermedad de depósito se solicita analítica general con alfa-fetoproteína, quitotriosidasa, aminoácidos en plasma y ácidos orgánicos en orina. Se orientó como una posible CESD, por lo que se cursa la determinación de la actividad de LAL en sangre seca, que es baja (<0,02 nmol/punch/h; valores normales: 0,37-2,30 nmol/punch/h). Se confirma además una mutación en homocigosis del gen *LIPA* (c.894G>A).

Se incluye en el estudio con la enzima sustitutiva (sebelipasa alfa) en el Hospital Universitario La Paz a finales del año 2014.

## COMENTARIOS

Descartar una CESD en un paciente que presente hepatomegalia y dislipemia es fundamental, ya que actualmente se dispone de enzima sustitutiva. De esta manera garantizamos que los pacientes inicien un tratamiento precoz que con mucha probabilidad mejorará su pronóstico.

Ante la sospecha de esta entidad deberíamos fijar la pieza histológica en un medio adecuado que permita la conservación de los lípidos.

## 24

## TÍTULO

## Déficit de lipoproteinlipasa y pancreatitis recurrente: tratamiento con dieta controlada en grasa y orlistat, una opción esperanzadora de tratamiento

## AUTORES

Meavilla S<sup>1</sup>, Llerena E<sup>1</sup>, Castejón E<sup>1</sup>, Pinillos S<sup>1</sup>, De los Santos M<sup>1</sup>, Pérez N<sup>1</sup>, Gutiérrez A<sup>1</sup>, Egea N<sup>1</sup>, García D<sup>1</sup>, Armstrong J<sup>2</sup>, Artuch R<sup>3</sup>, Martín de Carpi FJ<sup>1</sup>

## INSTITUCIÓN

<sup>1</sup>Sección de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición. <sup>2</sup>Genética Molecular. <sup>3</sup>Bioquímica Clínica. Hospital Sant Joan de Déu. Esplugues de Llobregat (Barcelona)

## FUNDAMENTO Y OBJETIVO

El déficit de lipoproteinlipasa (DLPL) es un error congénito del metabolismo autosómico recesivo, frecuencia 1/10<sup>6</sup> niños, de aparición en los primeros meses de vida con hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia. Manifestaciones clínicas más frecuentes: dolor cólico, alteración del crecimiento, xantomas eruptivos en nalgas y zonas de extensión, hepatoesplenomegalia con aumento de enzimas y pancreatitis recurrente. El tratamiento es limitado, basado en una dieta controlada en grasa (10-15% calorías), MCT u omega-3. Los fármacos hipolipemiantes habituales son inefectivos, y hasta el momento el tratamiento más esperanzador es la terapia génica. Presentamos el caso de una niña con DLPL y pancreatitis de repetición que se han podido controlar gracias al uso de orlistat (fármaco inhibidor de la lipasa pancreática), que disminuye en un 30% la absorción grasa, usado habitualmente para perder peso.

## OBSERVACIONES CLÍNICAS

Niña de 9 años diagnosticada de DLPL tras detección de hipertrigliceridemia al mes de vida, controlada en nuestro centro desde los 15 meses. Se instaura tratamiento dietético (dieta controlada en grasa e hidratos de carbono simples) y se realiza suplementación con aceite MCT y ácidos grasos esenciales tipo omega-3. Estable desde el punto de vista clínico hasta los 9 años, cuando ingresa por dolor abdominal y fiebre, acompañado de imagen ecográfica sugestiva de pancreatitis, triglicéridos en sangre 2.034 mg/dL, amilasa 86 UI/L y lipasa 497 UI/L. Tras antibioterapia endovenosa, dieta e hidratación, remite el cuadro y es dada de alta tras normalización de la dieta a los cinco días. Trece días más tarde reingresa por cuadro similar sin fiebre, triglicéridos 3.312 mg/dL, amilasa 26 UI/L, lipasa 160 UI/L, y TC abdominal con empeoramiento con respecto a la ECO previa, apareciendo áreas quísticas y de necrosis. Se objetivó alteración de las glucemias con hemoglobinas glucosiladas posteriores normales. Se da de alta a los nueve días, y reingresa a los tres días por nuevo episodio de dolor (TG 2.878 mg/dL, amilasa 50 UI/L, lipasa 146 UI/L, con leucocitosis y aumento de PCR) sin empeoramiento en TC de control. A los dos meses acude de nuevo a urgencias por dolor abdominal y náuseas, TG 2.880 mg/dL, lipasa 64 UI/L. Ante el riesgo de presentar nueva pancreatitis ingresó a dieta absoluta e hidratación, y cuando se reinició la alimentación habitual por vía oral se comenzó tratamiento con orlistat 120 mg/12 horas y suplementación vitamínica. Desde ese momento, ahora un año de evolución, ha permanecido asintomática, manteniendo niveles de TG <900 mg/dL todo el tiempo, con recuperación ponderal.

## COMENTARIOS

El DLPL es un error congénito muy poco frecuente y con posibilidades terapéuticas muy limitadas. Hasta que la terapia génica sea una realidad para todos nuestros pacientes, el uso de orlistat para frenar la aparición de pancreatitis recurrentes, con las graves implicaciones que conlleva, en este grupo de pacientes, puede ser una alternativa segura y eficaz. La experiencia en pediatría es escasa y harán falta más estudios, y valorar a más largo plazo su beneficio y control de los posibles efectos secundarios.

## 25

## TÍTULO

## Hígado graso e hipercolesterolemia: ¿es la deficiencia de lipasa ácida lisosomal una enfermedad a considerar?

## AUTORES

Moreno Álvarez A<sup>1</sup>, Solar Boga A<sup>1</sup>, Lorenzo Patiño MJ<sup>2</sup>

## INSTITUCIÓN

<sup>1</sup>Servicio de Pediatría. Hospital Materno-Infantil Teresa Herrera. Complejo Hospitalario Universitario A Coruña. <sup>2</sup>Servicio de Anatomía Patológica. Complejo Hospitalario Universitario A Coruña

## FUNDAMENTO Y OBJETIVOS

La deficiencia de lipasa ácida lisosomal es una enfermedad autosómica recesiva causada por mutaciones en el gen de esta enzima. La actividad deficiente produce un acúmulo progresivo de ésteres de colesterol en los lisosomas a nivel del hígado, las glándulas suprarrenales, el intestino y el sistema monocito-macrófago. La forma clásica, conocida como enfermedad de Wolman, se presenta en lactantes de corta edad, cursa con hepatoesplenomegalia asociada en ocasiones a calcificaciones suprarrenales y hasta el momento tenía un pronóstico desfavorable. Una forma de presentación más tardía, variable en función de la actividad de la enzima, puede presentarse como hipertransaminasemia e hipercolesterolemia asociadas a una anatomía patológica característica en el hígado. Se describe el caso de dos pacientes con una forma de presentación tardía que puede simular inicialmente hígado graso no alcohólico.

## OBSERVACIONES CLÍNICAS

Gemelos monocigotos remitidos para valoración a los 4 años de edad por presentar hipercolesterolemia.

Antecedentes personales: embarazo gemelar monocorial biamniótico. Paciente 1: malformación linfática intervenida en miembro inferior izquierdo en periodo lactante. Antecedentes familiares: hermano mayor sano, resto no refieren de interés relacionado. Exploración física: IMC 0,50-0,60 SD. Buen estado general, buen color y perfusión. Auscultación cardiopulmonar: normal. Abdomen: no distendido, blando, depresible; se aprecia hepatomegalia a 4-5 cm bajo reborde costal, no esplenomegalia. Sin otras alteraciones relevantes.

Pruebas complementarias. Análítica de sangre. *Paciente 1*. Hemograma: leucocitos  $13 \times 10^3/\mu\text{L}$  (neutrófilos 50%, linfocitos 43%, monocitos 6%, eosinófilos 1%); hemoglobina 11,5 g/dL; hematocrito 32%; plaquetas  $283 \times 10^3/\mu\text{L}$ . Bioquímica: AST 116 UI/L, ALT 113 UI/L, GGT 49 UI/L, bilirrubina total 1,4 mg/dL, albúmina 4,5 g/dL, fosfatasa alcalina 373 UI/L, colesterol total 387 mg/dL (HDL 36 mg/dL), triglicéridos 205 mg/dL. *Paciente 2*. Hemograma: leucocitos  $8 \times 10^3/\mu\text{L}$  (neutrófilos 42%, linfocitos 51%, monocitos 5,5%, eosinófilos 1,5%); hemoglobina 11,3 g/dL; hematocrito 33%; plaquetas  $163 \times 10^3/\mu\text{L}$ . Bioquímica: AST 138 UI/L, ALT 176 UI/L, GGT 87 UI/L, bilirrubina total 0,4 mg/dL, albúmina 4,3 g/dL, fosfatasa alcalina 401 UI/L, colesterol total 381 mg/dL (HDL 38 mg/dL), triglicéridos 216 mg/dL.

En ambos pacientes, glucosa, urea, creatinina, sodio, cloro, potasio, proteínas totales y proteína C reactiva con valores dentro del rango de la normalidad. Equilibrio ácido-base sin alteraciones. Estudio de coagulación dentro de la normalidad.

Ecografía abdominal: hepatomegalia moderada con marcada hiperecogenicidad difusa, sin otras alteraciones.

Biopsia hepática (paciente 1): microvacuolización difusa con histiocitos vacuolados. Fibrosis grado III. Histiocitos espumosos en los tractos portales y en los lobulillos, PAS positivos y diastasa resistentes.

Actividad de lipasa ácida lisosomal en gota seca:  $<0,02$  nmol/punch/h (valores de referencia 0,37-2,30 nmol/punch/h). El estudio genético confirmó la presencia de la mutación E8SJM (c.894G>A).

## COMENTARIOS

Además de la clásica enfermedad de Wolman, la deficiencia de lipasa ácida lisosomal puede tener otras formas de expresión con diferentes edades de presentación y manifestaciones clínicas. Esta enfermedad debe considerarse en el diagnóstico diferencial del hígado graso. La determinación de la actividad enzimática en gota seca puede ser útil como método de cribado en casos con sospecha clínica.

## 26

## TÍTULO

## Mucopolisacaridosis tipo VII (síndrome de Sly) como causa de hidropesía fetal de repetición

## AUTORES

Narbona Arias I<sup>1</sup>, Yahyaoui R<sup>2</sup>, Blasco Alonso M<sup>1</sup>, Blasco Alonso J<sup>3</sup>, Serrano Nieto J<sup>3</sup>, Benito López C<sup>4</sup>, González de Mesa E<sup>1</sup>

## INSTITUCIÓN

<sup>1</sup>Unidad de Gestión Clínica de Ginecología y Obstetricia. <sup>2</sup>Unidad de Laboratorio de Metabolopatías. Servicio de Laboratorio Clínico. <sup>3</sup>Unidad de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Infantil. <sup>4</sup>Unidad de Genética. Servicio de Laboratorio Clínico. Hospital Regional Universitario de Málaga

## INTRODUCCIÓN

La hidropesía fetal o acúmulo anormal de líquido seroso en al menos dos compartimentos fetales puede ser el resultado de una gran variedad de etiologías. La etiología inmune era la causa más frecuente hasta la aparición de la inmunoprofilaxis anti-D en todas las gestantes Rh negativas de forma sistemática, y actualmente es una causa aún frecuente en la práctica diaria en nuestro medio, aunque según algunas publicaciones recientes representa el 10% de los casos, y la no inmune el 75-85%; las enfermedades metabólicas hereditarias constituyen el 0,5-1%, destacando la posibilidad de enfermedades lisosomales. La frecuencia de aparición de la hidropesía no inmune varía según las series entre 1/1.500 y 1/4.000 partos. Las mucopolisacaridosis (MPS) son trastornos de depósito lisosomal crónicos, multisistémicos y progresivos, causados por deficiencia de las enzimas que degradan los mucopolisacáridos o glucosaminoglicanos. El síndrome de Sly es una enfermedad muy rara de la que hay alrededor de 30 pacientes descritos en el mundo, y que se debe a la deficiencia de  $\beta$ -glucuronidasa. Tiene un amplio espectro de manifestaciones clínicas, incluyendo una forma neonatal grave con aparición de hidropesía fetal, disostosis múltiples y síntomas compatibles con una enfermedad lisosomal.

## CASO CLÍNICO

Presentamos el caso de una gestante de 20 años, de raza caucasiana y sin antecedentes familiares de interés, sin datos de consanguinidad con su pareja, en la cual se lleva a cabo el diagnóstico de hidropesía fetal, desde las 17 semanas de embarazo, en dos gestaciones consecutivas, sin tener embarazos anteriores. En el primer embarazo se descartó la etiología inmune, deficiencia de glucosa-6-P-deshidrogenasa y causas infecciosas (herpes, parvovirus, CMV, toxoplasma), presentando cariotipo normal, con nacimiento pretérmino y fallecimiento tras pocas horas de vida, realizándose necropsia, sin hallazgos etiológicos de interés. En la segunda gestación se investigó, entre otras, la asociación con enfermedades de depósito lisosomal, mediante muestra de amniocitos extraídos por amniocentesis a la semana 20, realizándose un panel de hidrolasas lisosomales ( $\beta$ -glucuronidasa,  $\beta$ -hexosaminidasa,  $\beta$ -galactosidasa,  $\beta$ -glucocerebrosidasa): se descartó gangliosidosis GM1, enfermedad de Gaucher debida a déficit enzimático, galactosialidosis y mucopolisacaridosis II/III, detectándose, sin embargo, una actividad disminuida de  $\beta$ -glucuronidasa en amniocitos cultivados (0,9 nmol/[h\*mg prot], con un valor de referencia de 58,0 a 195,0), indicativo de enfermedad de Sly o mucopolisacaridosis tipo VII, de herencia autosómica recesiva. A la semana 25 se le realizó nueva ecografía, objetivándose muerte fetal, con datos de gran anasarca. Se extrajo muestra de líquido ascítico fetal y se inició estudio genético, que aún está pendiente, y se procedió a la necropsia del mortinato.

## CONCLUSIONES

El diagnóstico prenatal es posible en todas las formas de MPS. El método aplicado a las células del líquido amniótico es similar al utilizado con fibroblastos. Los estudios necrópsicos deben ser mejorados, enfocándose también a etiologías metabólicas. La detección de esta enfermedad permite consejo genético para próximas gestaciones. El largo tiempo empleado para cultivar y analizar las células amnióticas ha movido a los investigadores a desarrollar técnicas diagnósticas más rápidas.

## 27

## TÍTULO

## Síndrome de Hunter por deleción xp27.3q28 de origen materno que altera los genes *IDS*, *FMR1* y *FMR2*

## AUTORES

Mosquera Gorostidi A<sup>1</sup>, Justo Ranera A<sup>1</sup>, Lucea Martínez L<sup>1</sup>, Aguilera Albesa S<sup>1</sup>, Yoldi Petri ME<sup>1</sup>, Ramos Arroyo MA<sup>2</sup>, Coll Rosell MJ<sup>3</sup>, Aznal Sainz E<sup>1</sup>, Sánchez-Valverde F<sup>1</sup>

## INSTITUCIÓN

<sup>1</sup>Servicio de Pediatría. Complejo Hospitalario de Navarra. Pamplona. <sup>2</sup>Servicio de Genética Médica. Complejo Hospitalario de Navarra. Pamplona. <sup>3</sup>Laboratorio de Bioquímica. IBC Clínic. Barcelona

## OBJETIVOS

Se describe la evolución clínica de un paciente con diagnóstico temprano de síndrome de Hunter, antes del año de vida, cuya afectación neurológica se presentó de una forma severa y precoz, comparada con la afectación visceral y osteoarticular en grado leve, durante los dos primeros años.

## OBSERVACIÓN CLÍNICA

Varón nacido a término, aparentemente sano, con peso, longitud y perímetro craneal en percentil 50. Presentaba hidrocele bilateral y hernia umbilical leves. Desde los 6 meses de vida se objetivaba un retraso motor leve y macrosomía con crecimiento estaturoponderal armónico pero progresivo por encima del P97, con macrocefalia, sin dismorfias. Asociaba discreta cifoescoliosis dorsolumbar con corrección parcial en suspensión vertical. Los estudios de ecografía transfontanelar y radiografía de columna no mostraron anomalías. A los 10 meses, coincidiendo con gastroenteritis por *Campylobacter*, presentó *status* convulsivo focal de hemisfero derecho, con foco de punta-onda frontotemporal izquierdo, controlado con levetiracetam. La neuroimagen mostró una dilatación patológica de los espacios de Virchow-Robin, con quistes en cuerpo caloso y leucoencefalopatía de predominio periventricular.

Con la sospecha de enfermedad de depósito, se realizó de nuevo radiografía de columna que mostró una ligera prominencia en pico de la porción anterior-inferior de L2, una ecografía abdominal que mostró hepatomegalia homogénea leve, y un estudio oftalmológico y cardiológico que fue normal. Los rasgos faciales, observados en fotografías seriadas, revelaban una progresiva aunque sutil tosquedad. El estudio en orina indicó una excreción de glucosaminoglicanos (GAG) aumentada (83 mg/mmol creatinina), con dos bandas de dermatán y heparán sulfato. El estudio en leucocitos reveló una actividad iduronosulfatasa disminuida (0,4% respecto al control paralelo). La ausencia de resultados tras amplificación por PCR y secuenciación del gen *IDS* indicaba una deleción completa, que se confirmó por estudio FISH + MLPA. La deleción afecta al brazo largo del cromosoma X (Xp27.3q28), altera la dosis de los genes *FMR1*, *FMR2* e *IDS*, y es heredada por vía materna.

Durante los 3 primeros años de vida presentó progresión antropométrica >P97 y se fue constatando un retraso psicomotor global en grado severo, con ausencia de lenguaje oral expresivo, conductas de autoagresión progresivas y trastorno del sueño, compatible con síndrome de X frágil. Es a partir de los 3 años y hasta los 5 años actuales cuando van apareciendo complicaciones sistémicas asociadas al síndrome de Hunter: quistes de erupción dentaria, atrapamiento del mediano en túnel carpiano intervenido, atrapamiento poplíteo, disminución del rango articular, cifoescoliosis progresiva, hipoacusia neurosensorial moderada y apneas obstructivas del sueño. La neuroimagen seriada muestra una leucoencefalopatía lentamente progresiva.

Recibe tratamiento enzimático sustitutivo con idursulfasa semanal desde los 12 meses de vida, con buena tolerancia. La excreción de GAG se mantiene reducida un 50%, y no se objetiva progresión visceral.

## COMENTARIOS

La coexistencia de ambas enfermedades, Hunter y X frágil, es rara. La afectación neurológica y la macrosomía predominantes los primeros años pueden retrasar el diagnóstico de la enfermedad de depósito. La neuroimagen nos orientará si se realiza de forma precoz. La deleción de ambos genes, *FMR1* y *FMR2*, probablemente le confiere un peor pronóstico neurológico.

28

**TÍTULO**

## Marcadores de remodelado óseo en pacientes con enfermedad de Gaucher tipo I (EG1) que reciben tratamiento enzimático sustitutivo a largo plazo con velaglucerasa alfa

**AUTORES**

Zimran A<sup>1</sup>, Mehta A<sup>2</sup>, González DE<sup>3</sup>, Ben Dridi MF<sup>4</sup>, Lukina EA<sup>5</sup>, Chang P<sup>6</sup>, Olivier C<sup>7</sup>, Elstein D<sup>1</sup>

**INSTITUCIÓN**

<sup>1</sup>Gaucher Clinic. Shaare Zedek Medical Center, affiliated with the Hebrew University-Hadassah Medical School. Jerusalem (Israel). <sup>2</sup>Royal Free Hospital. Londres (Reino Unido). <sup>3</sup>Sanatorio Español. Asunción (Paraguay). <sup>4</sup>La Rabta Hospital. Túnez (Túnez). <sup>5</sup>Hematology Research Center. Moscú (Rusia). <sup>6</sup>Shire. Lexington (Massachusetts, Estados Unidos). <sup>7</sup>Shire. Zug (Suiza)

**OBJETIVOS**

Comunicar los resultados de la determinación de los niveles de NTx y CTx séricos de los pacientes que recibieron velaglucerasa alfa y su correlación con la DMO. Analizar los datos de pacientes con EG1 que completaron los ensayos multinacionales fase II/III (TKT032, TKT034, HGT-GCB-039) y que posteriormente entraron en el estudio abierto de extensión HGT-GCB-044.

**MATERIALES Y MÉTODOS**

Los pacientes recibieron infusiones intravenosas de velaglucerasa alfa cada 2 semanas (rango de dosis 15-60 U/kg) durante 1,9-5,8 años. En el estudio de no inferioridad 039, la mitad de los pacientes recibieron 60 U/kg de imiglucerasa cada 2 semanas durante 9 meses. La DMO fue medida en los pacientes  $\geq 18$  a la entrada en el estudio mediante DXA y los niveles séricos de NTx y CTx fueron determinados mediante ELISA. En todos los estudios las variables de eficacia relacionadas con el hueso fueron exploratorias (se necesitan estudios confirmatorios para llegar a conclusiones definitivas). Se definieron tres grupos de análisis: adultos tratados previamente con imiglucerasa que recibieron velaglucerasa alfa en los estudios TKT034 y 044 (VELA-IE); adultos sin tratamiento previo que recibieron imiglucerasa en el estudio 039 y después velaglucerasa alfa en el 044 (IMI->VELA); adultos sin tratamiento previo que recibieron velaglucerasa alfa en TKT032 o 039 y 044 (VELA-TN). Se utilizó una correlación de Pearson para evaluar la relación lineal entre la TES, la DMO, NTx y CTx.

**RESULTADOS Y DISCUSIÓN**

En los grupos VELA-TN (n= 31), IMI->VELA (n= 11) y VELA-IE (n= 29), la edad media fue de 35, 35 y 41 años respectivamente, y el 48, 27 y 55% fueron varones. Los valores medios basales de NTx y CTx fueron más altos en el grupo VELA-TN, si bien los valores medios de NTx en los tres grupos estaban entre los valores de referencia. En el grupo VELA-TN se observó un incremento en la media del CTx tras 24 meses, tras los cuales descendió ligeramente durante el tratamiento extendido. En el grupo IMI->VELA la media de CTx se incrementó tras 9 meses de imiglucerasa y retornó al nivel basal cuando se inició el tratamiento con velaglucerasa. En el grupo VELA-IE hubo un descenso modesto en la media de CTx a los 12 meses, que se mantuvo en el periodo de extensión del tratamiento. Se observaron hallazgos similares en las medias del NTx. No hubo correlación significativa con la TES y los valores de NTx, CTx y los Z-scores de DMO en ningún grupo. Esto puede relacionarse en parte por el amplio rango de edades, que incluye adultos jóvenes (que no han alcanzado el pico de masa ósea), mujeres posmenopáusicas y hombres mayores. El número de pacientes también disminuyó a los 24 meses porque fueron transicionados al tratamiento con velaglucerasa alfa fuera de ensayo. También algunos pacientes recibieron bifosfonatos, pudiendo afectar a los resultados.

**CONCLUSIONES**

Es la primera vez que se han evaluado marcadores óseos en los ensayos con velaglucerasa. No se ha observado empeoramiento metabólico. Se necesitan nuevas investigaciones sobre el remodelado óseo y su relación con la TES en esta población.

## 29

## TÍTULO

## Lisinuria con intolerancia a proteínas. Dificultades en el diagnóstico y el manejo

## AUTORES

Rausell Félix D<sup>1</sup>, Manrique Moral O<sup>2</sup>, Vitoria Miñana I<sup>3</sup>, Bonet Estruch E<sup>1</sup>, Pérez-Cerdá C<sup>4</sup>, Hernández Martí V<sup>1</sup>, Giménez Lozano C<sup>1</sup>, Ballenilla Antón MV<sup>5</sup>, García Gómez AM<sup>1</sup>, Laiz Marro B<sup>1</sup>, Dalmau Serra J<sup>3</sup>

## INSTITUCIÓN

<sup>1</sup>Servicio de Análisis Clínicos. Unidad de Metabolopatías. Hospital La Fe. Valencia. <sup>2</sup>Servicio de Pediatría. Sección de Medicina Digestiva y Nutrición Pediátrica. Hospital General de Alicante. <sup>3</sup>Servicio de Pediatría. Unidad de Metabolopatías. Hospital La Fe. Valencia. <sup>4</sup>Centro de Diagnóstico de Enfermedades Moleculares. Universidad Autónoma de Madrid. IdiPAZ. CIBERER. Madrid. <sup>5</sup>Servicio de Análisis Clínicos. Hospital General de Alicante

## FUNDAMENTOS Y OBJETIVOS

La principal causa de hiperamoniemia grave son los trastornos del ciclo de la urea. También se producen hiperamoniemias importantes por defectos del transporte de metabolitos intermediarios del ciclo y secundariamente a diversas acidurias orgánicas.

La lisinuria con intolerancia a proteínas (LIP) es un trastorno multiorgánico causado por una deficiencia del transporte de lisina, ornitina y arginina en la membrana basolateral de las células epiteliales del intestino y el riñón. Los perfiles bioquímico y metabólico de las hiperamoniemias no siempre se ajustan a lo descrito en la literatura, por lo que su diagnóstico diferencial puede ser complicado.

El tratamiento farmacológico de urgencia ante un paciente con hiperamoniemia de etiología desconocida incluye el aporte de L-arginina, pero los pacientes con LIP tienen una absorción intestinal deficiente de la misma. Se presenta un caso de LIP con el objetivo de mostrar las dificultades que pueden entrañar el diagnóstico y el manejo inicial del paciente.

## OBSERVACIONES CLÍNICAS

Varón de 18 meses que ingresa en UCI procedente de otro hospital por cuadro de vómitos y diarreas con acidosis metabólica severa (pH 6,8) difícil de corregir con bicarbonato, asociado a retraso psicomotor, fallo de medro (P <3), hepatomegalia y convulsiones parciales y generalizadas. Al ingreso presenta anemia microcítica (Hb 8,1 g/dL, VCM 69 fL), elevación de GPT (123 U/L), normoglucemia, acidosis metabólica (pH 7,34, bicarbonato 18 mmol/L [22-26]), anión GAP normal, hiperlactacidemia mantenida (5,6 mmol/L), hiperamoniemia grave (amonio 810 µmol/L), beta-hidroxiubutirato normal. Además, destacan niveles elevados de ferritina (1.827 ng/mL [20-300]) y de LDH (2.102 U/L [500-850]). Tras practicar hemofiltración veno-venosa continua se reducen los niveles de amonio a <55 µmol/L y se normalizan las cifras de lactato a las 24 horas. Los estudios metabólicos muestran los siguientes resultados: aminoácidos en suero (µmol/L): glutamina 1.323 (333-809), citrulina 44 (8-47), glicina 394 (107-343), alanina 714 (120-600), ornitina 17 (20-136), lisina 84 (66-270), arginina 54 (12-161). Aminoácidos en orina (mmol/mol creat): lisina 1.190 (16-69), ornitina 61 (0-8), arginina 40 (0-8). Ácido orótico: 84 mmol/mol creat (0,1-3,7). Ácidos orgánicos y acilcarnitinas sin alteraciones significativas. Estudio molecular: delección de 9,18 kb en homocigosis en el cromosoma 14 (14q11.2, 23279842-23289024) que incluye al gen *SLC7A7*.

Normalizados los niveles de amonio, se sustituye la vía de administración de L-arginina, pasando de intravenosa a oral, observándose un empeoramiento del cuadro digestivo. Completados los estudios metabólicos, ante el diagnóstico bioquímico de LIP se sustituye L-arginina por citrulina, normalizándose el cuadro.

## COMENTARIOS

1. Ante un paciente con hiperamoniemia y diarreas osmóticas con marcada elevación de ferritina y LDH se debería sospechar un error congénito del metabolismo e iniciar un estudio metabólico.
2. Aunque los niveles disminuidos de ornitina en suero pueden orientar hacia una LIP, la hiperamoniemia muy grave, la hiperlactacidemia, la acidosis metabólica severa documentada junto con los niveles de ácido orótico podrían dificultar el diagnóstico. Sin embargo, la marcada excreción de lisina nos condujo al diagnóstico de LIP, por lo que destacamos la importancia de realizar en paralelo el análisis de aminoácidos en sangre y orina ante un paciente con hiperamoniemia.
3. En pacientes con hiperamoniemia, el diagnóstico debe realizarse con celeridad pues, una vez normalizados los niveles de amonio, la administración oral de intermediarios del ciclo de la urea en pacientes con LIP sólo debe hacerse con citrulina.

## 30

**TÍTULO****Nuevo fenotipo y genotipo en déficit combinado de la fosforilación oxidativa tipo 3 (gen *TSFM*)****AUTORES**

De Castro MJ<sup>1</sup>, Fernández-Marmiesse A<sup>1</sup>, Felgueroso B<sup>2</sup>, Montoya J<sup>3</sup>, Couce ML<sup>1</sup>

**INSTITUCIÓN**

<sup>1</sup>Unidad de Diagnóstico y Tratamiento de Enfermedades Metabólicas Congénitas (UDyTEM). Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela (CHUS). <sup>2</sup>Unidad de Neurología Pediátrica. Complejo Hospitalario Universitario A Coruña (CHUAC). <sup>3</sup>Departamento de Bioquímica y Biología Molecular y Celular. Universidad de Zaragoza

**INTRODUCCIÓN**

El gen *TSFM* codifica un factor de elongación imprescindible para la adecuada traslación proteica mitocondrial. Las mutaciones en este gen se asocian con el déficit combinado de la fosforilación oxidativa tipo 3 (COXPD3), cuyos síntomas incluyen acidosis metabólica, encefalopatía y cardiomiopatía hipertrófica. De los 7 pacientes descritos con COXPD3, 5 fallecieron antes de los 2 meses de edad y eran portadores de la misma mutación sinsentido en homocigosis p.Arg312Trp.

**OBJETIVOS**

Describir un caso de COXPD3 con una nueva mutación en homocigosis del gen *TSFM* que da lugar a un fenotipo menos grave que los descritos previamente.

**MATERIAL Y MÉTODOS**

Se llevó a cabo un examen clínico (pruebas de neuroimagen, estudio cardiológico y oftalmológico) y bioquímico, incluyendo biopsia muscular, de un paciente de 20 años en seguimiento desde los 6 por déficit de atención y trastorno de aprendizaje no verbal, ataxia congénita no progresiva y cardiomiopatía hipertrófica. Los estudios genéticos incluyeron la secuenciación de los 150 genes asociados con COXPD3.

**RESULTADOS**

Los análisis moleculares evidenciaron una nueva mutación sinsentido en homocigosis en el gen *TSFM* (p.Cys240Ser) que no se encuentra descrita en bases de datos públicas ni en 200 controles españoles. También se demostró cosegregación familiar y un déficit combinado de complejos mitocondriales.

**CONCLUSIONES**

Éste es el octavo paciente portador de una mutación en el gen *TSFM*, y la quinta mutación encontrada en dicho gen, la cual da lugar a una presentación clínica diferente que en el resto de los casos descritos. Nuestro estudio amplía el espectro genético de las mutaciones de *TSFM* y el fenotipo clínico de COXPD3. También ilustra el gran potencial de los estudios de secuenciación dirigidos de nueva generación para esclarecer casos de diagnóstico difícil.

## 31

**TÍTULO****Deficiencia en acil-CoA deshidrogenasa de cadena muy larga: experiencia en el cribado neonatal ampliado de la comunidad de Madrid****AUTORES**

Merinero Cortés B<sup>1</sup>, Dulín Iñiguez E<sup>2</sup>, García-Silva MT<sup>3</sup>, Morais A<sup>4</sup>, Pedrón-Giner C<sup>5</sup>, Martínez-Pardo M<sup>6</sup>, Martín-Hernández E<sup>3</sup>, Quijada P<sup>3</sup>, Bélanger-Quintana A<sup>6</sup>, Cañero E<sup>5</sup>, Campos MartínezP<sup>3</sup>, Ferrer I<sup>1</sup>, Leal F<sup>1</sup>, Ruiz-Sala P<sup>1</sup>, Pérez González B<sup>1</sup>, Pérez-Cerdá C<sup>1</sup>

**INSTITUCIÓN**

<sup>1</sup>Centro de Diagnóstico de Enfermedades Moleculares. Universidad Autónoma de Madrid. IdiPAZ. CIBERER. Madrid. <sup>2</sup>Laboratorio de Cribado Neonatal. Hospital Universitario Gregorio Marañón. Madrid. <sup>3</sup>Unidad Pediátrica de Enfermedades Raras. Enfermedades Mitocondriales y Metabólicas Hereditarias. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid. <sup>4</sup>Unidad de Nutrición Infantil y Enfermedades Metabólicas. Hospital Universitario La Paz. Madrid. <sup>5</sup>Sección de Gastroenterología y Nutrición. Hospital Universitario Niño Jesús. Madrid. <sup>6</sup>Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid

**INTRODUCCIÓN**

La deficiencia en acil-CoA deshidrogenasa de cadena muy larga (VLCAD; MIM 201475) es una enfermedad con herencia autosómica recesiva de la  $\beta$ -oxidación mitocondrial de ácidos grasos. La tetradecenoil-carnitina (C14:1) es el marcador primario para la detección de la enfermedad en sangre seca mediante la espectrometría de masas en tándem en los programas de cribado neonatal ampliado. Hasta la fecha no se han publicado casos de VLCAD identificados en los programas de cribado neonatal en España.

**OBJETIVO**

Revisión de los casos con sospecha de VLCAD detectados en el periodo abril 2011-abril 2015 en el cribado neonatal ampliado de nuestra Comunidad, con el fin de establecer recomendaciones de seguimiento.

**MÉTODOS**

Los casos fueron remitidos a las unidades clínicas de referencia antes de los 10 días de vida para su seguimiento clínico. La confirmación diagnóstica se realizó determinando acilcarnitinas en plasma, ácidos orgánicos en orina, y en algunos casos análisis de mutaciones en el gen *ACADVL*.

**RESULTADOS**

Se han detectado 26 neonatos con aumento de C14:1 ( $>0,50 \mu\text{mol/L}$ ;  $N <0,43$ ) en la muestra de sangre en papel tomada a las 48 horas de vida entre 295.986 recién nacidos cribados. Todos estaban asintomáticos en la primera visita. Ocho casos, pertenecientes a 7 familias, presentaron aumento en plasma de C14:1 ( $0,55-1,73 \mu\text{mol/L}$ ;  $N <0,17$ ) y de las relaciones C14:1/C16 y C14:1/C12:1. En estos casos se identificaron dos mutaciones patogénicas en el gen *ACADVL*, siendo la mutación más frecuente (6/14 alelos) la p.Val283Ala, asociada a la forma moderada de la enfermedad. Algunos han presentado alteraciones analíticas leves (aumento de CK) o precisado ingresos para evitar descompensaciones durante procesos intercurrentes; ninguno muestra miocardiopatía. Todos están con tratamiento dietético nutricional y con buen estado de salud. Otros cuatro casos presentaron ligero aumento plasmático de C14:1 ( $0,36-0,87 \mu\text{mol/L}$ ;  $N <0,17$ ), identificándose en tres una única mutación nueva probablemente severa. Los catorce casos restantes presentaron un perfil normal de acilcarnitinas en los controles sucesivos durante el primer año de vida. El estudio de la región exómica en 7/14 mostró que cinco eran portadores de una mutación en un alelo y ausencia de éstas en otros dos. Todos se mantienen asintomáticos hasta la fecha.

**CONCLUSIONES**

Se presentan por primera vez datos de casos con sospecha de VLCAD detectados en el cribado neonatal de la comunidad de Madrid. La mayoría de los niños identificados permanecen asintomáticos hasta el momento. El análisis retrospectivo parece indicar que los niños detectados en el cribado con confirmación genética (mutaciones en dos alelos) podrían corresponderse con un fenotipo moderado de la enfermedad y que necesitarán seguimiento clínico y tratamiento dietético habitual sobre todo en situaciones de demanda energética; mientras que los casos con concentraciones normales o ligeramente alteradas de C14:1 en plasma no parecen estar en riesgo de presentar síntomas en el futuro.

## 33

**TÍTULO****Determinación de la relación de hexosaminas urinarias para el diagnóstico de mucopolisacaridosis mediante HPLC****AUTORES**

Sierra March C, Casado M, Molero-Luis M, Ormazabal A, Artuch R

**INSTITUCIÓN**

Servicio de Bioquímica. Hospital Sant Joan de Déu. Esplugues de Llobregat (Barcelona)

**INTRODUCCIÓN**

Las mucopolisacaridosis (MPS) son un grupo de alteraciones metabólicas hereditarias debidas a una deficiencia de enzimas lisosómicas específicas, encargadas de la degradación de los diferentes glucosaminoglicanos (GAG). Este déficit provoca un acúmulo del sustrato de la enzima deficiente en tejidos y fluidos. Su cribado inicial se realiza mediante el análisis de GAG totales en orina. Éstos se encuentran elevados en todos los tipos de MPS, a excepción de la MPS tipo III (Sanfilippo), en la que una excreción de GAG normal no descarta la enfermedad. Ante una alta sospecha de síndrome de Sanfilippo con una excreción normal de GAG, se continuaba con el proceso diagnóstico realizando una electroforesis cualitativa en acetato de celulosa que permitía separar los diferentes GAG urinarios. En este trabajo se muestra una alternativa a la electroforesis clásica, que junto con la determinación de la excreción de GAG totales cubre el cribado para todos los tipos de MPS.

Todos los GAG son polímeros formados por N-acetilglucosamina (NAc-Glu) y/o N-acetilgalactosamina (NAc-Gal); diferencias en el grado de sulfatación, acetilación o inclusión de otros monosacáridos dan lugar a los diferentes tipos de GAG.

En este trabajo realizamos una hidrólisis de los GAG urinarios y determinamos la relación entre los monómeros resultantes.

**OBJETIVOS**

Establecer valores de referencia de la ratio NAc-Gal/NAc-Glu a partir de una población control infantil y analizar muestras de pacientes con distintas MPS.

**MATERIAL Y MÉTODOS**

Se analizan las orinas de 81 sujetos control (niños: 52; rango de edad: 6 meses-19 años) y diferentes pacientes diagnosticados de MPS: 10 Sanfilippo (MPS III) y 2 Hurler (MPS I).

Se realiza una hidrólisis ácida de los GAG urinarios y se derivatizan las hexosaminas liberadas con ácido antranílico. Posteriormente se separan mediante HPLC en fase reversa con detector de fluorescencia y se calcula la ratio NAc-Gal/NAc-Glu mediante relación de áreas.

**RESULTADOS**

Se establecieron tres grupos de edad: grupo 1 (n= 50; 0-8 años), rango ratio de 0,42-1,27; grupo 2 (n= 18; 9-13 años), rango ratio de 0,47-1,03; y grupo 3 (n= 13; 14-19 años), rango ratio de 0,48-0,93. Todos los pacientes Sanfilippo obtuvieron una ratio disminuida, ya que en esta enfermedad se acumula heparán sulfato, el cual contiene NAc-Glu pero no NAc-Gal. Los rangos de las ratios fueron para el grupo 1 (n= 4): 0,3-0,4; para el grupo 2 (n= 5): 0,17-0,34, y para el grupo 3 (n= 1) una ratio de 0,24. En el caso de los pacientes Hurler (1 y 2 años edad) se obtuvo una ratio muy elevada, ya que el GAG acumulado con más abundancia es el dermatán sulfato, que contiene NAc-Gal (rango ratio 1,49-1,84).

**CONCLUSIONES**

El estudio de la ratio de hexosaminas urinarias discrimina claramente todos los pacientes con MPS estudiados, incluso aquellos con un valor de GAG totales muy discretamente aumentado, permitiendo así prescindir en muchas ocasiones de la tipificación electroforética de GAG.

## 34

## TÍTULO

## Importancia del estudio molecular en el diagnóstico de las enfermedades metabólicas

## AUTORES

García Jiménez MC<sup>1</sup>, Roncalés Samanes P<sup>1</sup>, Monge Galindo L<sup>1</sup>, González Irazábal Y<sup>2</sup>, Izquierdo Álvarez S<sup>3</sup>, Miramar Gallart MD<sup>3</sup>, Rodríguez Valle A<sup>3</sup>

## INSTITUCIÓN

<sup>1</sup>Servicio de Pediatría. <sup>2</sup>Servicio de Bioquímica. <sup>3</sup>Servicio de Genética. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza

## INTRODUCCIÓN

La introducción del cribado ampliado permite detectar, en fase presintomática, a individuos afectados de una enfermedad congénita del metabolismo. A pesar de la baja tasa de falsos negativos de los programas de *screening*, en algunos casos puede no detectarse alguno de ellos.

## OBJETIVO

Presentar un caso de deficiencia primaria de carnitina que no se detectó en el cribado neonatal ampliado.

## CASO CLÍNICO

Niña de 4 años que presentó al año de vida un episodio paroxístico en contexto de hipoglucemia hipocetósica. Entre las analíticas realizadas al inicio destaca una glucemia de 45 mg/dL con insulina <0,2 µUI/mL, cociente ácidos grasos libres/cuerpos cetónicos elevado (28), acilcarnitinas en sangre seca sin alteraciones (C0 13,51 µmol/L [VN 6,6-41,93]). Preciso aportes elevados de glucosa i.v. y se detectó una glucemia de 32 mg/dL con insulina de 3,81 µUI/mL, por lo que ante la sospecha de un hiperinsulinismo se inició tratamiento con diazóxido, con buena evolución.

Durante la evolución posterior precisó varios ingresos por hipoglucemias que precisaban perfusión intravenosa de glucosa y aumento de diazóxido, siempre coincidiendo con episodios intercurrentes. Dosis máxima de diazóxido 9 mg/kg. En uno de los ingresos a los 2,5 años se detectó una C0 de 11,65 µmol/L (VN 7,47-67,6). Perfil de ácidos orgánicos en orina sin alteraciones.

Se solicitó el estudio genético de panel de hipoglucemias, en el que se detectaron dos mutaciones en heterocigosis en el gen asociado a deficiencia primaria de carnitina *SLC22A5* (c.34G>A/c.1463G>A) que se confirmaron por secuenciación clásica (Sanger). En el estudio familiar del gen *SLC22A5* la madre es portadora de la mutación c.34G>A en el exón 1 y el padre es portador de la mutación c.1463G>A en el exón 9.

Tras el diagnóstico se inicia la administración de carnitina a dosis de 100 mg/kg con excelente evolución, por lo que se disminuyó progresivamente el diazóxido, pudiéndose retirar completamente a los 10 meses del inicio de la carnitina. No ha presentado nuevos episodios de hipoglucemia y los niveles de C0 se mantienen en torno a 25 µmol/L. Su desarrollo psicomotor y pondoestatural es normal (peso y talla p25).

## COMENTARIOS

No está descrita en la bibliografía la asociación entre la deficiencia primaria de carnitina y el hiperinsulinismo.

Ante clínica y datos bioquímicos compatibles con una enfermedad metabólica incluida en el programa de cribado, la normalidad de éste no debe implicar su no investigación.

La introducción de las nuevas técnicas de secuenciación masiva ha ampliado las posibilidades diagnósticas en las enfermedades hereditarias.

## SESIÓN D

## 35

## TÍTULO

## Rabdomiólisis severa recurrente en la infancia. Expresión de una enfermedad mitocondrial

## AUTORES

Gil-Campos M<sup>1</sup>, Flores-Rojas K<sup>2</sup>, López-Gallardo E<sup>3</sup>, Emperador S<sup>3</sup>, Montoya J<sup>3</sup>

## INSTITUCIÓN

<sup>1</sup>Unidad de Metabolismo e Investigación Pediátrica. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba. Universidad de Córdoba. IMI-BIC. CIBER de Enfermedades Raras (CIBERER). <sup>2</sup>Unidad de Metabolismo e Investigación Pediátrica. IMIBIC. <sup>3</sup>Departamento de Bioquímica, Biología Molecular y Celular. CIBERER. Instituto de Investigación Sanitaria de Aragón. Universidad de Zaragoza

## FUNDAMENTO Y OBJETIVOS

Las mitocondrias son orgánulos celulares cuya misión más importante es la provisión de energía en forma de ATP, a través de diferentes rutas metabólicas. Aunque eran consideradas enfermedades raras, las enfermedades mitocondriales son relativamente frecuentes en su conjunto, afectando a 1 de cada 5.000 personas. El curso de la enfermedad varía enormemente de un paciente a otro dependiendo del tipo de mutación y del grado de afectación de los diferentes órganos implicados según la misma. Esto hace que el pronóstico de estas enfermedades sea impredecible. La herencia de estas enfermedades es habitualmente, aunque no exclusivamente, dependiente del ADN mitocondrial materno. El objetivo de esta presentación es conocer un fenotipo no habitual, y que aparece de forma intercurrente pero muy severa, de una enfermedad mitocondrial.

## OBSERVACIONES CLÍNICAS

Niña de 6 años ingresada en varias ocasiones (2-3 veces al año) desde los 3 años en UCIP por episodios muy severos de rabdomiólisis.

Antecedentes personales familiares: sin interés. En la exploración física, en las intercrisis está asintomática, con un desarrollo psicomotor adecuado a su edad; no hipotonía.

Las crisis de rabdomiólisis han estado asociadas a infecciones banales por virus, comenzando con dolor muscular intenso en miembros inferiores, orina colúrica y aumentos de creatinfosfoquinasa (CK), con un máximo de 750.000. Posteriormente a estos episodios, la recuperación es completa, presentando de nuevo una exploración física normal y valores de CK normales.

Actualmente, la paciente está en tratamiento con carnitina, coenzima Q y rivo flavina, además de adherencia a hábitos saludables de alimentación y descanso, presentando menos episodios, y más leves, asociados a un diagnóstico y tratamiento precoz de las crisis.

Tras despistaje de otras causas de rabdomiólisis, en la biopsia muscular se detectó una deficiencia en el complejo II de la cadena respiratoria mitocondrial.

Se realizó un estudio de depleción, deleciones y secuenciación completa del ADN mitocondrial por técnica de PCR cuantitativa en tiempo real en ADN obtenido de la biopsia muscular, no presentando deleción ni depleción del genoma mitocondrial. Se detectó la mutación INS7472C que se encuentra en el ARNt, descrita previamente como mutación patológica. Mediante PCR-RFLP se determinó el porcentaje de heteroplasmia, encontrándose en un 25% del músculo de la paciente. La madre presenta la misma mutación con una heteroplasmia mínima.

## COMENTARIOS

Es importante estudiar los síntomas y signos clínicos de presentación de las enfermedades mitocondriales, tanto de aparición progresiva como en crisis.

El diagnóstico de una enfermedad mitocondrial implica actualmente realizar estudio de la cadena respiratoria mitocondrial en biopsia muscular, y/o estudios genéticos, que permitan conocer las mutaciones y asociarlas a un fenotipo determinado.

## 36

**TÍTULO****Rendimiento de un protocolo de estudio de retraso psicomotor en el diagnóstico de enfermedades metabólicas****AUTORES**

García Jiménez MC<sup>1</sup>, López Pisón J<sup>2</sup>, Roncalés Samanes P<sup>1</sup>, Monge Galindo L<sup>1</sup>, Peña Segura JL<sup>2</sup>, Fernando R<sup>2</sup>, Fuertes Rodrigo C<sup>2</sup>

**INSTITUCIÓN**

<sup>1</sup>Unidad de Metabolopatías. <sup>2</sup>Unidad de Neuropediatría. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza

**INTRODUCCIÓN**

Las enfermedades metabólicas hereditarias (EMH) son una causa rara de retraso psicomotor global/discapacidad intelectual (RPG/DI) (aproximadamente 1%), particularmente si no hay signos o síntomas que sugieran un problema metabólico. Sin embargo, el efecto de identificar una EMH puede ser sustancial en el pronóstico del paciente. La posibilidad de instaurar un tratamiento efectivo debe tener influencia en la práctica clínica, por encima de exclusivamente la rentabilidad diagnóstica.

**OBJETIVO**

Revisar nuestro protocolo de RPG/DI para el diagnóstico de EMH en un periodo de 9 años, entre 2006 y 2014.

**MATERIAL Y MÉTODOS**

En 2008 ampliamos nuestra estrategia diagnóstica ante encefalopatías prenatales o RGD/DI, en un intento de identificar alteraciones genéticas y enfermedades metabólicas hereditarias (EMH). Aplicamos dicha estrategia a casos nuevos y casos antiguos sin diagnóstico etiológico. A la mayoría de los niños incluidos en la revisión se les ha hecho un extenso estudio bioquímico en sangre y orina, neuroimagen (en la mayoría resonancia magnética [RM] cerebral), cariotipo y estudio de síndrome X frágil y otros estudios genéticos orientados. Se revisan las bases de datos de las unidades de neuropediatría y metabolismo. Éste es un estudio de incidencia de casos en este periodo y de prevalencia de aquellos casos diagnosticados previamente y controlados durante el periodo de estudio. Se incluye a niños con RGD/DI aislado o asociado a otras afecciones concomitantes, como parálisis cerebral infantil, trastorno del espectro autista o epilepsia; se incluyen también casos de regresión.

**RESULTADOS**

El estudio de EMH en niños con RPG/DI tiene una rentabilidad diagnóstica que oscila entre un 0,2 y un 4,6%, dependiendo de la presencia de indicadores clínicos y la amplitud de los estudios realizados. El test de CDT (% de transferrina deficientemente carboxilada) para el diagnóstico de los síndromes CDG tiene una rentabilidad de hasta un 1,4% y el estudio de los defectos de síntesis y transporte de creatina, de hasta un 2,8%. En nuestra serie, no se han realizado estudios en orina de defectos de síntesis y transporte de creatinina; aunque estos defectos también pueden ser detectados con la RM espectroscópica, deben ser incluidos en los estudios sistemáticos, dado que existe opción de tratamiento.

**COMENTARIOS**

Dada la inespecificidad de los signos y síntomas clínicos de muchas EMH, con sus formas atípicas y en sus fases iniciales, para establecer un diagnóstico precoz es necesario establecer una estrategia de estudio de las EMH.

En el protocolo de estudio de las EMH es fundamental tener establecido un buen sistema de envío de muestras biológicas a los laboratorios de referencia, incluida una comunicación fluida entre los clínicos y el laboratorio.

Los continuos avances en genética y en estudios neurometabólicos exigen una permanente revisión de los procesos diagnósticos.

En el estudio de las EMH es difícil establecer límites y no disponemos de «evidencias» que justifiquen dichos estudios. Compartimos la opinión de Lyon et al. de que las ventajas potenciales del diagnóstico y prevención de las EMH probablemente sobrepasan las implicaciones financieras de dichas estrategias.

## 37

## TÍTULO

## Síndrome de enterocolitis inducida por proteína (FPIES) de fruta, otra entidad en la que pensar en el diagnóstico diferencial de la intolerancia hereditaria a la fructosa

## AUTORES

Meavilla S<sup>1</sup>, Castejón E<sup>1</sup>, Artuch R<sup>2</sup>, Ormazabal A<sup>2</sup>, Sierra C<sup>2</sup>, Armstrong J<sup>3</sup>, García A<sup>4</sup>, Martín de Carpi FJ<sup>1</sup>

## INSTITUCIÓN

<sup>1</sup>Sección de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición. <sup>2</sup>Bioquímica Clínica. <sup>3</sup>Genética Molecular. <sup>4</sup>Unidad de Neurología. Hospital Sant Joan de Déu. Esplugues de Llobregat (Barcelona)

## FUNDAMENTO Y OBJETIVOS

La intolerancia hereditaria a la fructosa (IHF) es un error congénito del metabolismo, autosómico recesivo, por déficit de la enzima aldolasa B. La clínica aparece cuando se introduce la fructosa (frutas, verduras, azúcar), apareciendo náuseas, vómitos, sudoración, deshidratación, letargia, *shock*, y alteración hepática con/sin hipoglucemia. La clínica aguda es muy similar a la que aparece en el síndrome de enterocolitis inducida por proteína (FPIES) de fruta, entidad poco conocida. Se trata de una hipersensibilidad gastrointestinal no IgE mediada, que provoca vómitos de repetición con/sin diarrea, deshidratación, hipotensión y letargia, tras 1-3 horas postingesta del alimento problema (leche de vaca, soja, arroz, pescado, pollo... o fruta). La fisiopatología y la incidencia se desconocen. No aparece ninguna alteración bioquímica, y el diagnóstico es clínico. Presentamos dos casos de niños catalogados como IHF, que nunca se ha podido demostrar, que posiblemente tengan un FPIES inducido por proteína de fruta.

## OBSERVACIONES CLÍNICAS

**Caso 1.** Lactante de 5 meses que acude a urgencias por vómito alimenticio acompañado de hipoactividad e hiporreactividad, tres horas tras administración de papilla de fruta. No otra clínica acompañante. Refieren episodio similar 4 días antes con la introducción de la fruta, que se acompañó también de dos deposiciones mucosas. Inicio de la fruta a los 4 meses sin incidencias. Antecedentes de bronquiolitis a los 3 meses, en tratamiento con antihistamínicos y corticoides inhalados. Ingresó bajo la sospecha de IHF, sin evidenciar alteraciones analíticas sugestivas de IHF (hipertransaminasemia, hipoglucemias, cuerpos reductores en orina evidentes tras episodio); se realiza estudio genético que es negativo y la familia se niega a realizar test de sobrecarga y/o biopsia hepática. En la actualidad tiene 9 años, nunca se han evidenciado alteraciones bioquímicas, y por voluntad familiar se fue introduciendo fruta y sacarosa en la dieta, presentando sólo repercusión clínica con la ingesta de plátano, judía blanca y zumo de naranja (en este caso deposiciones diarreicas acompañantes). Ecografías abdominales y estudios inmunoalérgicos normales.

**Caso 2.** Lactante de 6 meses que inicia ingesta de fruta y a la semana presenta deposiciones dispépticas y un vómito sin otra clínica acompañante. Suspenden administración de fruta e inician la verdura sin incidencias. Al reintroducir la fruta, a las 5 horas vómitos, palidez y decaimiento. Ante la sospecha de IHF se suspende la administración de fruta y verdura. En su hospital de referencia se le realiza un test de H<sub>2</sub> a fructosa tras el que realiza dos episodios de diarrea sin otra clínica acompañante, por lo que se decide reintroducir la fructosa, sin éxito por vómitos y diarrea, y se suspende hasta resultado genético, que es negativo. En ningún momento alteraciones analíticas. Actualmente tiene 2 años, se ha ido introduciendo la fruta, sacarosa, sin incidencias. Alergia de contacto en mano.

## COMENTARIOS

Ante un lactante con cuadro de vómitos al iniciar ingesta de fruta, nuestra primera hipótesis diagnóstica es la IHF u otro trastorno del metabolismo. Ante la ausencia de parámetros bioquímicos que la apoyen, debemos pensar en esta entidad poco conocida para evitar intervenciones diagnósticas/terapéuticas no necesarias.

## 38

## TÍTULO

Trastorno conductual como debut de homocistinuria por déficit de cistationina  $\beta$ -sintasa

## AUTORES

Crespo Madrid N<sup>1</sup>, Quijada Fraile P<sup>2</sup>, García Campos O<sup>1</sup>, Campos Martínez P<sup>2</sup>, Martín Hernández E<sup>2</sup>, García-Silva MT<sup>2</sup>, Merinero Cortés B<sup>3</sup>, Martín-Sacristán B<sup>1</sup>

## INSTITUCIÓN

<sup>1</sup>Servicio de Pediatría. Hospital Virgen de la Salud. Toledo. <sup>2</sup>Unidad Pediátrica de Enfermedades Raras. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid. <sup>3</sup>Centro de Diagnóstico de Enfermedades Moleculares. CIBERER. Universidad Autónoma de Madrid

## FUNDAMENTO Y OBJETIVOS

La deficiencia de cistationina  $\beta$ -sintasa (CBS) es un trastorno autosómico recesivo y el más frecuente del metabolismo de la homocisteína. Clínicamente ésta se caracteriza por trastornos vasculares prematuros, alteraciones óseas, cutáneas y *ectopia lentis*, así como afectación del sistema nervioso central, presentando retraso mental la mitad de los pacientes aproximadamente, siendo menos frecuentes los síntomas psiquiátricos, sobre todo en la infancia. Dados los pocos casos documentados en la literatura con manifestaciones conductuales como debut de CBS, consideramos de importancia la presentación de nuestro caso.

## OBSERVACIONES CLÍNICAS

Niña de 7 años, sin antecedentes previos, que acude a urgencias por cuadro de vómitos y deshidratación como consecuencia de trastorno de conducta con negativa a comer desde hacía 3 semanas. Ante la presencia de acidosis metabólica e hipertransaminasemia se decide ingreso para estudio y rehidratación. Antropometría: peso 43 kg (>P99; 4,88 DE); talla 139 cm (>P99; 2,74 DE); IMC 22,26 kg/m<sup>2</sup> (>P99; 3,91 DE). Mantiene negativa a la ingesta y asocia conductas de agresividad, por lo que se decide nutrición enteral por sonda nasogástrica (SNG), la cual debe administrarse mientras duerme por rechazo a ésta. Tras la rehidratación se corrige la acidosis metabólica y descienden las transaminasas. El estudio metabólico presenta homocisteína 122  $\mu$ mol/L (VN 6,3  $\pm$  2,4), metionina 66  $\mu$ mol/L (VN 21  $\pm$  6), homocistina 2  $\mu$ mol/L (VN 0,1  $\pm$  0,2) y homocistinuria 7 mmol/mol creat (VN 2  $\pm$  1), compatibles con déficit de CBS. Actividad enzimática de CBS normal. Análisis genético del gen CBS: homocigota para la mutación c.1330G>A (p.Asp444Asn). Se realizó valoración oftalmológica y resonancia magnética cerebral, que fueron normales. Se inicia tratamiento con piridoxina, ácido ascórbico, hidroxycobalamina, ácido folínico y ácido acetilsalicílico, así como dieta baja en proteínas y restringida en metionina por SNG. Ante la escasa respuesta bioquímica y clínica se añade betaína. Es valorada por el servicio de psiquiatría, pautando risperidona y posteriormente cambio a aripiprazol. Presenta mejoría progresiva de los niveles de homocisteína así como del trastorno de conducta, permitiendo retirar la SNG a los 6 meses del inicio de la clínica. Actualmente realiza actividades propias de su edad y mantiene un comportamiento adecuado. Niveles de homocisteína 3,41  $\mu$ mol/L (VN 3,2-8) y metionina 27  $\mu$ mol/L (VN 15-45).

## COMENTARIO

Las manifestaciones psiquiátricas como debut de déficit de CBS en la edad pediátrica son infrecuentes. Estas manifestaciones complican el curso de la enfermedad al diagnóstico por la dificultad para la alimentación con las fórmulas especiales y el tratamiento. La sospecha diagnóstica permite el tratamiento precoz para conseguir la normalización de los niveles y consecuentemente la sintomatología secundaria.

## 39

## TÍTULO

## Variabilidad en el espectro clínico de la fenilcetonuria en pacientes no tratados

## AUTORES

Fuentes Guerrero M<sup>1</sup>, Cáceres Marzal C<sup>1,2</sup>, Márquez Armenteros AM<sup>1,3</sup>, Sardina González MD<sup>1,4</sup>

## INSTITUCIÓN

<sup>1</sup>Servicio de Pediatría. <sup>2</sup>Unidad de Neuropediatría y Unidad de Diagnóstico y Seguimiento de Enfermedades Metabólicas. <sup>3</sup>Unidad de Digestivo Infantil y Unidad de Diagnóstico y Seguimiento de Enfermedades Metabólicas. <sup>4</sup>Unidad de Neuropediatría. Complejo Hospitalario Universitario de Badajoz (CHUB)

## INTRODUCCIÓN

La fenilcetonuria (PKU) es un trastorno metabólico hereditario que da lugar a un aumento del aminoácido fenilalanina. Clásicamente se distinguen tres variantes clínicas (leve, moderada y severa) en función de la concentración plasmática al diagnóstico y de la tolerancia de fenilalanina. La existencia de cribado neonatal en Extremadura, plenamente implantado desde 1984, permite el diagnóstico precoz e instauración de tratamiento adecuado que evita secuelas neurológicas irreversibles. Presentamos cuatro pacientes diagnosticados de PKU que por diversas causas no han recibido tratamiento precoz de la enfermedad, con diferente expresión clínica.

## CASOS CLÍNICOS

**Caso 1.** Paciente de 6 años de edad de procedencia ecuatoriana derivada a la unidad de neuropediatría de nuestro hospital a los 3 años por epilepsia farmacorresistente. Se objetiva encefalopatía severa y epilepsia del lóbulo frontal. En el estudio diagnóstico se objetiva una hiperfenilalaninemia (forma leve) junto con lesiones en sustancia blanca y corteza frontal en la neuroimagen. Se confirma el diagnóstico de PKU mediante estudio molecular.

**Caso 2.** Paciente de 23 años de edad diagnosticada de PKU mediante cribado neonatal (forma severa), con muy mala adhesión al tratamiento dietético. Presenta déficit cognitivo leve, trastorno conductual severo y trastorno del movimiento.

**Caso 3.** Paciente de 15 años de edad diagnosticado al nacimiento mediante cribado neonatal (forma severa), con mal control metabólico. Clínicamente presenta una hipoacusia neurosensorial severa, con afectación del lenguaje secundaria y mínimo retraso cognitivo.

**Caso 4.** Paciente de 25 años de edad, hermano del anterior, diagnosticado de fenilcetonuria (forma moderada) tras el diagnóstico del paciente anterior a los 10 años de edad. Mal control metabólico. Presenta déficit cognitivo severo e hipoacusia neurosensorial.

## DISCUSIÓN

La fenilcetonuria no tratada es causa de grave discapacidad neurológica. El déficit de fenilalanina hidroxilasa ocasiona de forma directa alteración del desarrollo y función cerebral por la producción de metabolitos normales en concentraciones anómalas. Además se postula que la neurotoxicidad es debida en parte a la competencia de la fenilalanina con otros aminoácidos neutros, precursores de neurotransmisores, por los mismos transportadores dificultando así su paso a través de la barrera hematoencefálica. También es relevante el déficit proteico y de colesterol ocasionado que da lugar a hipomielinización y gliosis.

Existe gran variabilidad interindividual fenotípica aun cuando las concentraciones plasmáticas de fenilalanina se mantengan en rangos parecidos. Se han demostrado diferencias significativas en el transporte de fenilalanina a través de la barrera hematoencefálica entre individuos con las mismas mutaciones para el gen *PAH*.

## CONCLUSIONES

En el contexto de la salud pública actual, debido a la implantación universal de los programas de cribado neonatal, es extremadamente infrecuente la existencia de pacientes afectados de forma clásica no convenientemente tratados.

Existe una gran heterogeneidad en las manifestaciones neurológicas de los pacientes no tratados, independientemente del grado de hiperfenilalaninemia, dato que nos orienta hacia una disfunción de la neurotransmisión cerebral que varía de unos pacientes a otros.

## 40

## TÍTULO

## Tratamiento con CoQ<sub>10</sub> en pacientes con acidemia propiónica. Estudio multicéntrico, resultados preliminares

## AUTORES

Stanescu S<sup>1</sup>, Bélanger-Quintana A<sup>1</sup>, Martínez-Pardo M<sup>1</sup>, Alonso Martín DE<sup>1</sup>, Arrieta Blanco F<sup>2</sup>, Pérez-Cerdá C<sup>3</sup>, Merinero Cortés B<sup>3</sup>

## INSTITUCIÓN

<sup>1</sup>Servicio de Pediatría. Unidad de Enfermedades Metabólicas. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid. <sup>2</sup>Servicio de Endocrinología y Nutrición. Unidad de Enfermedades Metabólicas. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid. <sup>3</sup>Centro de Diagnóstico de Enfermedades Moleculares. Facultad de Ciencias. Universidad Autónoma de Madrid

## FUNDAMENTO Y OBJETIVOS

Las complicaciones a largo plazo en la acidemia propiónica (AP) afectan a los órganos con alta demanda de energía (encefalopatía, cardiomiopatía, miopatía, etc.). En este sentido, varios estudios han demostrado que los metabolitos del propionil-CoA son potentes inhibidores de las vías metabólicas de la fosforilación oxidativa y del ciclo de Krebs. La alteración del metabolismo energético se propone como explicación para las complicaciones crónicas incluso en los pacientes con buen control metabólico, sugiriendo un mecanismo alternativo a la teoría clásica de la «intoxicación». La coenzima Q<sub>10</sub> (CoQ<sub>10</sub>) facilita el *transfer* de electrones de las dehidrogenasas que forman los complejos respiratorios mitocondriales, siendo uno de los antioxidantes naturales más potentes.

Los objetivos de nuestro estudio son: determinar la presencia en sangre y orina de metabolitos sugestivos de disfunción del metabolismo energético; observar si los pacientes con datos de disfunción del metabolismo energético son aquellos con mayor sintomatología y si la patología mitocondrial se asocia a otros marcadores utilizados en el seguimiento de los pacientes con AP; observar si el tratamiento con CoQ<sub>10</sub> mejora los parámetros de control bioquímico; determinar los niveles plasmáticos basales de CoQ<sub>10</sub>.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio multicéntrico prospectivo intervencional. Se ha administrado CoQ<sub>10</sub> en una dosis de 5-10 mg/kg/día durante 6 meses, con ajuste según los niveles plasmáticos. Durante el estudio, los pacientes han continuado con su tratamiento dietético y farmacológico habitual.

## RESULTADOS

Presentamos resultados preliminares. Los pacientes con AP presentan metabolitos sugestivos de fallo del ciclo de Krebs. Los niveles plasmáticos de CoQ<sub>10</sub> se encuentran disminuidos en nuestros pacientes. El tratamiento con CoQ<sub>10</sub> ha sido bien tolerado.

## CONCLUSIONES

Las complicaciones crónicas de la AP sugieren una disfunción secundaria del metabolismo energético. Dada la ausencia de las alternativas terapéuticas, el tratamiento con CoQ<sub>10</sub> en estos pacientes podría aportar beneficios por el fuerte efecto antioxidante y de estimulación de la fosforilación oxidativa.

## 41

## TÍTULO

## Atención al paciente con una enfermedad metabólica hereditaria tras su transferencia a una unidad de nutrición clínica de adultos

## AUTORES

Forga Visa MT<sup>1</sup>, Montserrat Carbonell C<sup>2</sup>, Leyes García P<sup>2</sup>, Trabal Vílchez J<sup>2</sup>, Vinagre Torres I<sup>2</sup>

## INSTITUCIÓN

<sup>1</sup>Servicio de Endocrinología y Nutrición. Institut de Malalties Digestives i Metabòliques. Hospital Clínic. Barcelona. <sup>2</sup>Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Clínic. Barcelona

## INTRODUCCIÓN

El cribado neonatal y los avances terapéuticos han modificado la historia natural y el pronóstico de las enfermedades metabólicas hereditarias (EMH) susceptibles de responder a medidas terapéuticas. Por ello, los pacientes alcanzan la edad adulta y continúan requiriendo asistencia especializada.

## DESCRIPCIÓN

A finales de 2010, a iniciativa de especialistas de nuestro centro pediátrico de referencia (el Hospital Sant Joan de Déu de Barcelona), se creó un grupo de trabajo multidisciplinar cuyo objetivo era resolver los aspectos relacionados con la transferencia de la atención especializada de pacientes adultos con EMH: la documentación a transferir, el diseño del circuito de asistencia, el aumento de la carga de trabajo, los protocolos de tratamiento, la adecuación de la farmacia hospitalaria y la estimación de costes, entre otros. Dicho grupo de trabajo integra especialistas en medicina interna, endocrinología y nutrición, bioquímica, genética, neurología y ginecología.

Hasta el año 2011, la unidad de nutrición atendía a 15 pacientes con EMH de procedencias diversas no reguladas. Con el inicio de la transferencia, se asumió la atención de un nuevo paciente por día de consulta externa del especialista. Los pacientes transferidos durante el bienio 2012-2013 fueron 18 y en el bienio actual (2014-2015), no finalizado, suman 25 más, tal como se describe en la tabla 1.

TABLA 1

	Hasta 2011	2012-2013	2014-2015
Homocistinurias	4	2	1
Hiperfenilalaninemias/PKU	1	10	17
Galactosemia	5	4	1
Defectos ciclo urea	2	1	2
Acid. orgánicas (3 tipos distintos)	2	0	1
Glucogenosis	0	1	0
MSUD	0	0	1
Trastornos de $\beta$ -oxidación	0	0	1
Hiperglicinemia no cetósica	1	0	0
Lisinuria	0	0	1

## SITUACIÓN ACTUAL

Tras casi cuatro años desde el inicio de la transferencia reglada, los pacientes en seguimiento en la unidad de nutrición ascienden a 58, de los que 28 (48%) tienen una hiperfenilalaninemia/fenilcetonuria, 10 (17%) tienen galactosemia, 5 (8,6%) un defecto del ciclo de la urea, 7 (12%) algún tipo de homocistinuria y 8 pacientes (13,8%) con diagnósticos menos frecuentes, lo que en conjunto suma doce entidades diferentes. El promedio de visitas ha sido de 1,75 por paciente al año.

## CONCLUSIONES

1. La transferencia es un proceso complejo que debe ser planificado.
2. La incorporación paulatina de los nuevos pacientes ha permitido su integración a la consulta externa de la unidad de nutrición.
3. La asistencia a pacientes con patologías tan distintas supone una mayor dificultad.

## 42

**TÍTULO****Control metabólico en pacientes con enfermedad metabólica, hiperfenilalaninemia, transferidos a una unidad de nutrición de adultos****AUTORES**

Montserrat Carbonell C, Forga Visa MT, Trabal Vilchez J, López Galera RM, Rigau Martín J, Leyes García P, Pérez Heras A

**INSTITUCIÓN**

Nutrición y Dietética Clínica. Servicio de Endocrinología. Institut de Malalties Digestives i Metabòliques. Hospital Clínic. Barcelona

**INTRODUCCIÓN**

La hiperfenilalaninemia/PKU es la enfermedad metabólica (EM) hereditaria más frecuente y representa el 48% de los pacientes con EM en seguimiento en la unidad de nutrición de adultos.

El aumento de la autonomía personal propia de la edad adulta comporta un abandono de las pautas de alimentación establecidas durante la infancia, tutorizadas a nivel familiar, lo cual puede conducir a un empeoramiento del control metabólico.

**OBJETIVO**

Valorar el efecto de la intervención dietética sobre el control metabólico en los primeros 22 pacientes con hiperfenilalaninemia/PKU transferidos a la unidad de nutrición de adultos.

**MÉTODO**

Sesenta y siete pacientes han sido transferidos a la unidad de nutrición, 22 de los cuales han pasado control por endocrinología/nutrición, en una proporción de 14 mujeres/8 hombres y con una media de edad de 31 años.

En el seguimiento de este grupo se realizan de una a dos visitas presenciales anuales con el médico especialista en nutrición e, intercaladas con las visitas médicas, de dos a cuatro con la nutricionista, además de contacto telefónico y de correo electrónico. Los datos recogidos se obtuvieron de los registros de ingestas de 5 a 10 días y de las anamnesis realizadas en la primera visita, así como en una segunda visita tras intervención dietética en la que principalmente se hace especial énfasis en el control de alimentos proteicos. En la valoración de las ingestas alimentarias en la primera visita se observa que es frecuente el consumo de alimentos no permitidos (alto contenido en fenilalanina [Phe]). En todos los casos y de forma individualizada la ingesta proteica se complementó con fórmula nutricional exenta de Phe.

**RESULTADOS**

El resultado promedio de Phe de los 22 casos en el momento de la transferencia a la unidad de nutrición de adultos fue 687,5  $\mu\text{mol/L}$ . Tras la primera visita con nutricionista con intervención nutricional el resultado promedio de Phe de los 22 casos fue 655,7  $\mu\text{mol/L}$ . En tres casos, uno de ellos por abandono del plan dietético y dos más por presentar conflictos personales, se obtuvo una respuesta negativa a la intervención. Tras retirar los tres casos de la muestra, el resultado promedio de Phe de los 19 casos en el momento de la transferencia fue 684,7  $\mu\text{mol/L}$ . De este grupo y tras primera visita con nutricionista con intervención nutricional, el resultado promedio de Phe fue 595  $\mu\text{mol/L}$ .

**CONCLUSIONES**

Cuanto más estrecho es el control y el seguimiento dietético, mejores resultados analíticos metabólicos se obtienen. Los diferentes factores independientes y/o ajenos a la dieta comprometen el seguimiento de ésta. El contacto virtual es necesario en este grupo de pacientes para obtener una mayor adherencia al plan dietético propuesto.

## 43

## TÍTULO

## Diagnóstico de homocistinuria clásica en la edad escolar

## AUTORES

Blanco Sánchez T<sup>1</sup>, Cañedo Villarroya E<sup>1</sup>, Ruiz Herrero J<sup>1</sup>, López Marín L<sup>2</sup>, Merinero Cortés B<sup>3</sup>, Pérez-Cerdá C<sup>3</sup>, Pedrón-Giner C<sup>1</sup>

## INSTITUCIÓN

<sup>1</sup>Sección de Gastroenterología y Nutrición. Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Madrid. <sup>2</sup>Sección de Neurología. Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Madrid. <sup>3</sup>Centro de Diagnóstico de Enfermedades Moleculares. Universidad Autónoma de Madrid. IdiPAZ. CIBERER. Madrid

## INTRODUCCIÓN

La homocistinuria clásica (HC) por déficit de cistationina  $\beta$ -sintasa (CBS; MIM 236200) es el tipo más frecuente de los trastornos relacionados con la homocisteína (Hcy) y puede diagnosticarse por cribado neonatal. Cuando éste no se realiza, esta patología probablemente resulte infradiagnosticada con una confirmación tardía a pesar de un fenotipo y una afectación oftalmológica característicos.

## OBJETIVOS

Describir las características clínicas y evolutivas de los pacientes afectados de HC diagnosticados en nuestro centro.

## MATERIAL Y MÉTODO

Revisión retrospectiva de las historias clínicas.

## RESULTADOS

Describimos 2 pacientes con HC, una mujer y un varón. La niña fue remitida con 5 años por astigmatismo de rápida evolución, detectándose una subluxación bilateral de cristalinios en la exploración; su talla era >percentil 97, junto con otros rasgos marfanoides. Se realizó estudio cardiológico (normal) y 22 meses después, tras referir problemas de memoria, se solicitó Hcy plasmática, con cifras de 285  $\mu\text{mol/L}$  (VN: 3,3-8,3). Otros parámetros analíticos, incluyendo vitamina B<sub>12</sub> y ácido fólico, fueron normales.

El varón fue remitido a los 8 años de edad por pérdida de visión de un año de evolución, retraso mental ligero (cociente intelectual 65) y pies cavos bilaterales. Durante el seguimiento presentó una miopía progresiva con subluxación bilateral de cristalinios en los 14 meses siguientes, solicitándose entonces estudio cardiológico (normal) y Hcy en plasma con niveles de 272,3  $\mu\text{mol/L}$ , con el resto de la analítica sanguínea normal.

Se inició seguimiento en la sección de nutrición, pautándose dieta de 1.600 kcal en la niña y de 2.000 kcal en el niño, con restricción de 15 g de proteínas de alto valor biológico y 45 g de proteínas de un preparado exento en metionina para un aporte proteico total de 1,9 g/kg y de 1,5 g/kg, respectivamente. Inicialmente, los dos presentaron grandes dificultades para el cumplimiento dietético, junto con una compleja aceptación de los padres. Se pautó piridoxina a 300 mg/día y tras comprobar que no eran respondedores se indicaron 100 mg/día, junto con ácido fólico e hidroxicobalamina. Reciben además suplementos de L-cistina (100-150 mg/kg/día), añadiéndose, a los 3 meses del seguimiento en el varón y a los 11 meses en la mujer, betaína anhidra (150 mg/kg/día) para mejorar el control. Los dos niños presentan controles de Hcy < a 20  $\mu\text{mol/L}$ , con normalidad de todas las determinaciones plasmáticas y adecuada evolución antropométrica.

Se realizó estudio genético del gen CBS, confirmándose mutación c.572C>T (T191M) en homocigosis en el niño y C209 +1G>A/C5722c>T en la niña. En ambos la angio-RM craneal fue normal y el EEG mostró sobrecargas de potenciales lentos. La densitometría ósea fue normal en la mujer y con Z -2,23 en el varón.

## CONCLUSIONES

La subluxación del cristalino o una miopía rápidamente progresiva son en muchos casos las manifestaciones iniciales de los pacientes con HC, debiendo pensar en esta patología ante su hallazgo, sobre todo si asocian rasgos marfanoides y/o retraso mental. El diagnóstico precoz y la instauración del tratamiento adecuado permiten un mejor pronóstico, aunque en ocasiones la escasa aceptación de la dieta restringida en proteínas en pacientes en edad escolar puede dificultar su manejo.

## 44

**TÍTULO****Evaluación de la serie de adultos con metabopatías seguidos en endocrinología en Andalucía****AUTORES**

Gonzalo Marín M<sup>1</sup>, Venegas Moreno E<sup>2</sup>, Dios Fuentes E<sup>2</sup>, Blasco Alonso J<sup>3</sup>, Bueno Delgado MA<sup>4</sup>, Serrano Nieto J<sup>3</sup>, Sierra Salinas C<sup>3</sup>, Oliveira Fuster G<sup>1</sup>, Tinahones Madueño F<sup>1</sup>, Soto Moreno A<sup>2</sup>

**INSTITUCIÓN**

<sup>1</sup>Unidad de Gestión Clínica de Endocrinología y Nutrición. Hospital Regional Universitario de Málaga. <sup>2</sup>Unidad de Gestión Clínica de Endocrinología y Nutrición. Hospital Virgen del Rocío. Hospital Universitario Virgen de Macarena. Sevilla. <sup>3</sup>Unidad de Gestión Clínica de Pediatría. Servicio de Gastroenterología Pediátrica. Hospital Materno-Infantil. Hospital Regional Universitario de Málaga. <sup>4</sup>Unidad de Gestión Clínica de Pediatría. Hospital Virgen del Rocío. Sevilla

**OBJETIVO**

La transición de la atención sanitaria de la edad pediátrica a la adulta es un periodo particularmente vulnerable en los pacientes con enfermedades metabólicas congénitas. En Andalucía existen dos unidades de adultos en los hospitales de referencia de Sevilla y Málaga para el seguimiento de los pacientes con metabopatías. Nuestro objetivo en este estudio fue evaluar la actual serie de pacientes atendidos.

**MATERIAL Y MÉTODOS**

Evaluamos todos los pacientes trasladados a las unidades de adultos desde 2008. Se analizaron retrospectivamente las historias clínicas de casos pediátricos y las historias actuales de los pacientes.

**RESULTADOS**

En el momento actual se realiza el seguimiento de 143 adultos con metabopatías (95 en Sevilla y 48 en Málaga). Edades comprendidas entre los 14 y 65 años. 71 mujeres y 72 varones.

92 pacientes con PKU (70 en Sevilla y 22 en Málaga); HPA benigna (1); fructosemia (4); galactosemia (4); glucogenosis Ia (1), Ib (1) y III (2); trimetilaminuria (2); tirosinemia tipo 1 (1); tirosinemia tipo 2 (2); aciduria 3-OH-3-metilglutárica (2); acidemia propiónica (1); acidemia metilmalónica (1); acidemia metilmalónica con homocistinuria (1); acidemia metilglutacónica (1); enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce (1); homocistinuria clásica (déficit CBS) (4) y déficit MTHFR (3); alcaptonuria (2); déficit de OTC (1); déficit de succinil-CoA (1); déficit beta-oxidación ácidos grasos (CPT1) (4); déficit transportador carnitina (4); metilcrotonilglicinuria (2); xantomatosis cerebrotendinosa (2); síndrome de hiperinsulinismo hiperamoniémico (1); adrenoleucodistrofia (2).

9 pacientes se diagnosticaron de adultos (1 alcaptonuria, 1 adrenoleucodistrofia, 2 AMM por déficit de cblc y cbla, 2 xantomatosis cerebrotendinosa, 3 déficit MTHFR).

5 pacientes se diagnosticaron en edad adulta a raíz del cribado neonatal de sus hijos (3 déficit transportador de carnitina y 2 metilcrotonilglicinuria).

17 gestaciones en pacientes con metabopatías (12 PKU, 2 homocistinuria, 2 AP, 1 AMM).

**CONCLUSIONES**

La patología mayoritaria en nuestra serie es la fenilcetonuria. Aunque la mayoría de los pacientes proceden de la consulta de pediatría, también se han diagnosticado pacientes en edad adulta y a raíz del cribado neonatal.

El tratamiento multidisciplinar, integral, coordinado e individualizado es la garantía para conseguir una atención óptima y una buena calidad de vida en estos pacientes.

Es un reto para la endocrinología la formación y el conocimiento de estas patologías, que permitan la atención a estos pacientes en consultas especializadas.

## 45

**TÍTULO****Suplementación con yodo durante el embarazo.  
¿Causa de hipotiroidismo transitorio?****AUTORES**

Vila Vidal MM<sup>1</sup>, García Raja AM<sup>1</sup>, Martín Navas I<sup>1</sup>, Pérez Esteban G<sup>1</sup>, Caimari Jaume M<sup>2</sup>, Carrasco Martínez C<sup>1</sup>, Sáiz Adrover A<sup>1</sup>

**INSTITUCIÓN**

<sup>1</sup>Servicio de Análisis Clínicos. <sup>2</sup>Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Son Espases. Palma de Mallorca

**OBJETIVOS**

Tras las recomendaciones de la OMS, puestas en práctica por muchos gobiernos, como la yodación de aguas o sal y suplementación con yodo a las embarazadas, es posible que ahora nos encontremos ante patología tiroidea por exceso de yodo. Se suplementa sin tener en cuenta el estado nutricional de la mujer ni su estatus de yodo. La mayoría de preparados comerciales contienen una cantidad de yodo superior a la IDR para el embarazo, que hace que se supere la tasa de yodo considerada segura.

El objetivo es calcular las tasas de incremento de hipotiroidismos transitorios e hipertiropinemias transitorias (HTTT) detectados mediante el programa de cribado neonatal en Baleares (octubre 2005-diciembre 2014) y valorar su posible relación con la suplementación con yodo.

**MATERIAL Y MÉTODOS**

Determinamos la tirotrópina (TSH) en sangre seca mediante ensayo fluoroinmuno métrico (DEL FIA) y lector VICTOR2 D 1420. Punto de corte 10  $\mu\text{U}/\text{mL}$ . Los valores iguales o superiores se confirman en suero determinando TSH y FT4. Se derivan a la unidad de seguimiento clínico los casos con TSH suero  $>7 \mu\text{U}/\text{mL}$ , tengan o no la FT4 alterada. Si la TSH en suero es  $<7 \mu\text{U}/\text{mL}$  y la FT4 normal, se considera el valor en cartón como una HTTT. La yoduria se midió mediante ICP-MS en el NexION<sup>®</sup> 300 (Perkin-Elmer<sup>®</sup>).

De los 105.166 nacidos en nuestra comunidad autónoma, desde octubre de 2005 hasta diciembre de 2014, hemos calculado el porcentaje de neonatos con TSH entre 5 y 10  $\mu\text{U}/\text{mL}$ , valor considerado por el Grupo de Tiroides de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica como un indicador de deficiencia de yodo.

Hemos revisado los casos de HTTT y evaluado los que se han derivado a la unidad de seguimiento por presentar TSH elevada, confirmada en suero, con FT4 normal. Hemos investigado si las madres de estos RN tomaron yodo durante el embarazo y determinado desde el 2012 las yodurias a los RN de los que disponíamos de muestra.

**RESULTADOS**

El porcentaje de TSH entre 5 y 10 ha pasado de 1,7% en 2005 a 5,88% en 2014. Las HTTT han pasado de 16 a 64 casos, de 0,1% en 2005 a 0,65% en 2014. Los casos derivados a la unidad de seguimiento por presentar TSH en suero  $>7$ , con FT4 normal han pasado de una tasa  $<0,01\%$  a 0,3% en 2014 (de un total de 78 casos hay 32 en 2014). Presentando todos tiroides *in situ* y captación normal. El yodo se pudo cuantificar en 20 de 55 seguimientos que se hicieron entre 2012 y 2014 (hubo 2 casos de déficit y 53 dentro del rango de normalidad o elevados). El 40% de las madres tomaba yodo, un 10% no y el resto desconocido.

**CONCLUSIONES**

Pensamos que la suplementación con yodo durante el embarazo podría ser la causa de estas disfunciones tiroideas. Se precisan más estudios para evaluar la dosis de yodo asociada al mínimo riesgo. Quizás la línea a seguir sería la suplementación personalizada previa valoración del estatus de yodo materno.

# ÍNDICE DE AUTORES

Adán Lanceta V	CO22	Campos Martínez P	P31, P38
Aguilera Albesa S	P3, P27	Cañedo Villarroya E	CO2, P1, P43
Aguirre J	CO10, CO18	Cañero E	P31
Aguirre M	CO19	Carnicer C	CO8, CO19, P6
Agut T	CO9	Carrasco Martínez C	P45
Alcaide P	CO4, P8	Casado M	CO9, CO31, P11, P33
Alcaraz A	P23	Castejón E	CO6, P14, P15, P16, P24, P37
Aldamiz L	CO30	Castro M	P18
Alonso Martín DE	CO29, P13, P40	Catalá J	CO6
Álvarez N	CO14	Cebolla Sanz J	CO16
Álvarez Ríos AI	CO5b, P18	Chang P	P28
Amezqueta Tiraplegui A	CO24, CO28, P5	Charrow J	CO21
Amigó N	CO16	Chávez E	CO8, CO19
Ardanaz E	CO14, P2	Clemente S	CO8
Arenas Cabrera CM	P18	Cocho JA	CO32
Armstrong J	CO9, CO31, P15, P24, P37	Coll Rosell MJ	P27
Arrabal Fernández L	CO10	Colomé R	P14, P16
Arranz JA	CO8, CO30, P6	Colón Mejeras C	CO3
Arrieta Blanco F	P13, P40	Corral Aragón A	CO29
Artuch R	CO7, CO9, CO31, P11, P15, P16, P20, P24, P33, P37	Cortès-Saladelafont E	CO9
Aznal Sainz E	CO24, P3, P17, P27	Couce ML	CO32, P30
Ballenilla Antón MV	P29	Crespo Madrid N	P38
Barros Angueira F	CO3	Cuenca Peiró V	CO13
Batllori M	P11	Dalmau Serra J	CO17, CO20, CO23, P29
Beck M	P22	De Azua Brea B	CO27
Béllanger-Quintana A	CO2, CO29, P13, P31, P40	De Castro MJ	CO32, P30
Ben Dridi MF	P28	De Castro P	CO30
Bengoia-Alonso A	CO14, P2	De Diego V	CO6
Benito López C	P26	De la Mota Ybancos JL	CO12
Blanca García JA	CO10	De los Santos M	P24
Blanco Sánchez T	P1, P43	De Miguel Medina C	P17
Blasco Alonso J	CO10, CO12, CO13, P12, P21, P26, P44	Del Toro M	CO8, CO18, CO19, CO30, P6
Blasco Alonso M	P26	Delgado I	CO8, P6
Bonet Estruch E	P29	Delgado Pecellín C	CO5b, CO10, P18
Bosch J	CO18	Dios Fuentes E	P44
Bosch L	P23	Domingo-Jiménez R	CO15
Brandi N	P15	Domínguez C	CO19
Brandi Tarrau NM	CO31	Dorao P	CO30
Bueno Delgado MA	CO5b, CO10, P18, P44	Duarte S	CO9
Cabrera JC	CO18	Dulín Iñiguez E	CO2, CO4, P31
Cáceres Marzal C	P39	Duque MR	CO18
Caimari Jaume M	P45	Egea N	P24
Camarena C	P23	Elorza I	CO19
Camba F	P6	Elstein D	P28
Campistol J	CO9, CO30, P14, P15, P16	Emperador S	CO11, P35
		Etayo Etayo V	CO24

Felgueroso B	P30	Gonzalo Martín M	CO10
Felipe A	CO8	Gort L	P20
Feo Ortega S	CO22	Gouveia S	CO32
Fernández A	CO19	Gratacós M	CO19
Fernández M	P9, P10	Guillén-Navarro E	CO15
Fernández Lorenzo AE	CO3	Gutiérrez A	P15, P24
Fernández-Marmiesse A	CO11, CO32, P30		
Fernando R	P36	Hamilton J	P23
Ferrer I	P10, P31	Hangartner TN	CO21
Ferrer-López I	CO5b, P9	Harmatz P	CO21
Flores-Rojas K	CO11, CO25, P35	Heras M	CO16
Fons C	CO9	Hernández Berto T	CO17
Forga Visa MT	P41, P42	Hernández García C	P18
Fuentes Guerrero M	P39	Hernández Martí V	P29
Fuertes Blas S	CO27	Herrero García A	CO20, CO23
Fuertes Rodrigo C	CO5, P36	Herrero-Varas A	CO14, P2
Galán E	CO18	Irún P	P7
Galera Martínez R	CO10	Izquierdo Álvarez S	P34
Galisteo González F	P19		
Gallego Gutiérrez S	P21	Jiménez Gómez J	CO10
García A	P37	Jiménez Olmos A	CO22, CO26
García D	P24	Justo Ranera A	CO24, P3, P5, P17, P27
García-Alix A	CO9		
García Ayerra M	CO28	Kampmann C	P22
García Campos O	P38		
García-Cazorla À	CO7, CO9, CO30, P15, P20	Labanda J	CO30
García Gómez AM	P29	Labayru MT	CO30
García-Fontecha C	CO19	Lahílla Cuello L	CO22
García Jiménez I	CO22	Laiz Marro B	P29
García Jiménez MC	CO5, CO16, P34, P36	Lara J	CO30
García Raja AM	P45	Lavilla Oiz A	CO14, P2, P4, P5
García-Silva MT	CO2, CO4, P31, P38	Leal F	P31
García-Solaesa V	P4	Lecumberri García N	P5
García Velázquez J	P7	Leis Trabazo R,	CO3
García-Villanova Ruiz J	P19	Ley Martos M	CO10
García-Villoria J	CO1, P4	Leyes García P	P41, P42
Garrido M	P9, P10	Llerena E	P24
Gassió R	P14, P16	Longo N	CO21
Gerotina E	CO31, P15	López Galera RM	CO1, P42
Gil-Campos M	CO10, CO11, CO25, P35	López-Gallardo E	CO11, P35
Gil Gómez R	CO12, P12	López García MS	CO27
Gil Ortega D	CO15	López-González V	CO15
Giménez Lozano C	P29	López-Laso E	CO11
Girón Fernández-Crehuet F	P21	López Marín L	P43
Gómez de Salazar E	CO29	López Pisón J	P36
Gómez García de la Banda M	CO18, P6	López Ruzafa E	CO10
Gómez Mateos R	CO25	López Úbeda M	CO5
González DE	P28	Lorenzo Patiño MJ	P25
González L	CO18	Lucea Martínez L	P27
González MJ	P14, P15, P16	Lukina EA	P28
González-Álvarez V	CO9	Luque Pérez S	P21
González-Benavides A	CO14, CO24, P2, P4		
González de Mesa E	P26	Macaya A	CO8, P6
González Gallego I	CO15	Manrique Moral O	P29
González-Gutiérrez Solana L	CO30	Manzanares López-Manzanares J	CO24
González Irazábal Y	CO5, CO26, P34	Marín Soria JL	CO1
Gonzalo Marín M	P44	Márquez Armenteros AM	P39
		Martín de Carpi FJ	P24, P37

Martín del Valle F	CO30	Pérez B	CO4, P8, P10
Martín Hernández E	P38	Pérez N	P24
Martín Navas I	P45	Pérez-Cerdá C	CO2, CO4, CO5b, CO30, P1, P8, P9, P10, P13, P29, P31, P40, P43
Martínez Martínez PL	P12		
Martínez Merino M	CO24, P17	Pérez-Dueñas B	CO6, CO9, P20
Martínez Oloron P	CO28	Pérez Esteban G	P45
Martínez-Pardo M	CO2, CO4, CO29, CO30, P13, P31, P40	Pérez González B	P31
		Pérez Heras A	P42
Martínez Zazo A	P1	Perrin A	P22
Martín-Hernández E	CO2, CO4, P31	Pineda M	CO18
Martín-Sacristán B	P38	Pinillos S	P24
Meavilla S	CO6, P14, P15, P16, P24, P37	Pintos G	P23
		Poyatos Martínez RM	P19
Medina Benítez E	CO24		
Mehta A	P28	Quijada P	CO4, P31
Mendizábal Díez M	CO24, P17	Quijada Fraile P	CO2, P38
Merinero Cortés B	CO2, CO4, P1, P8, P9, P10, P13, P31, P38, P40, P43		
		Ramakers J	CO27
Mesas A	P14, P16	Ramírez A	CO9
Milano Manso G	CO12, P12	Ramos F	O9
Miramar Gallart MD	P34	Ramos Arroyo MA	CO14, CO24, P2, P17, P27
Molero-Luis M	CO7, CO9, P11, P20, P33	Raspall M	P6
Monge Galindo L	CO5, CO16, CO22, CO26, P34, P36	Rausell Félix D	P29
		Recasens Flores MV	CO26
Montero Sánchez R	CO31	Redecillas S	CO8, P6
Montoya J	CO11, P30, P35	Reig del Moral C	P7
Montraveta M	P23	Reviriego Moreno L	CO29
Montserrat Carbonell C	P41, P42	Rhead W	CO21
Morais A	CO2, CO4, P31	Ribes A	CO1, CO30, P5, P20
Morales Conejo M	CO2	Rigau Martín J	P42
Moreno Álvarez A	CO3, P25	Roca I	CO11, CO32
Moreno Vicente-Arche B	P7	Rodríguez Amuedo F	P12
Moreno-Villares JM	CO24	Rodríguez-García E	CO16
Mosquera Gorostidi A	CO14, P2, P3, P4, P27	Rodríguez-Pombo P	CO30, P20
Muñoz Almagro C	CO7	Rodríguez Valle A	P34
Murray M	CO18	Roldán Aparicio S	CO10
		Romero Nogueras JM	P19
Naberan Mardaras I	CO14, CO24, CO28, P2, P3, P5	Roncalés Samanes P	CO5, CO16, CO22, CO26, P34, P36
Nafría B	CO6		
Narbona Arias I	P26	Ros Arnal I	CO16
Navarrete R	P8	Ruiz de las Heras de la Hera A	CO28
Navarro-Sastre A	CO1, CO30	Ruiz García C	CO10
Navas López VM	P21	Ruiz Herrero J	P43
		Ruiz-Sala P	CO4, CO5b, P8, P9, P10, P31
O'Callaghan-Gordo M	CO9		
Olivier C	P28	Sáiz Adrover A	P45
Olveira Fuster G	P44	Sánchez F	CO18
Ormazabal A	CO7, CO9, CO31, P11, P33, P37	Sánchez Pintos P	CO32
Ortez C	CO9	Sánchez-Soler MJ	CO15
Ortigosa Pezonaga B	CO28	Sánchez-Valverde F	CO14, CO24, CO28, P2, P3, P4, P5, P17, P27
Ortigoza-Escobar JD	P20		
Ortiz Garrido A	CO13	Sanjurjo P	CO30
		Sanmartí-Vilaplana F	CO9
Pajares García S	CO1	Sardina González MD	P39
Pastores GM	CO21	Serrano M	CO6
Pedróñ-Giner C	CO2, CO4, P1, P31, P43	Serrano Nieto J	CO10, CO12, CO13, P12, P21, P44, P26
Peña Segura JL	P36		

Sierra C	CO9, P14, P11, P37		
Sierra Colomina G	P5	Vaquero Iñigo I	CO14, CO24, CO28, P2, P3
Sierra Corcoles C	CO10	Vázquez E	P6
Sierra March C	CO7, P33	Vega A	P10
Sierra Salinas C	CO12, CO13, P12, P21, P44	Venegas Moreno E	CO10, P44
Sirvent Gómez J	CO3	Vicente E	CO14, P2
Smith L	CO21	Vidal Palacios C	CO27
Solar Boga A	CO3, P25	Vila Vidal MM	P45
Soto Moreno A	P44	Vinagre Torres I	P41
Stanescu S	CO29, P13, P40	Vitoria Miñana I	CO17, CO20, CO23, P29
Suárez L	CO6		
<hr/>		Wang N	CO21
Tapia Ceballos L	CO10		
Tinahones Madueño F	P44	Yahyaoui R	CO10, CO12, CO13, CO16, P26
Torrús Carmona S	P4	Yoldi Petri ME	CO28, P3, P17, P27
Tort F	CO30	Yubero Siles D	CO31
Trabal Vílchez J	P41, P42		
<hr/>		Zabala Argüelles JI	CO13
Ugarte M	CO4, P8, P9, P10	Zimran A	P28
Urruzuno Tellería P	CO24		

