

Acta PEDIÁTRICA ESPAÑOLA

Acta Pediatr Esp. 2011; 69 (Supl.): S1-S96

9°

CONGRESO NACIONAL DE ERRORES CONGÉNITOS DEL METABOLISMO

**Valencia,
28-30 septiembre 2011**



Abstracts



9°

CONGRESO
NACIONAL
DE ERRORES
CONGÉNITOS
DEL METABOLISMO

**Valencia,
28-30 septiembre 2011**

Edita:



© 2011 Asociación Española para el Estudio de los Errores
Congénitos del Metabolismo (AECOM)
© 2011 Ediciones Mayo, S.A.

Acta Pediatr Esp. 2011; 69 (Supl.): S1-S96
Director y editor de *Acta Pediátrica Española*: J. Dalmau Serra
Subdirector: J.M. Moreno Villares

ISSN: 0001-6640

Preimpresión: M4 Autoedición Asociados, S.L.
Depósito legal: B-32.315-11
Impresión: Press Line
Impreso en España - *Printed in Spain*

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

JUNTA DIRECTIVA AECOM

Presidente:	Dr. Luis Aldamiz-Echeverría Azuara
Vicepresidente:	Dra. Celia Pérez-Cerdá Silvestre
Secretaria:	Dra. Marisa Girós Blasco
Tesorero:	Dr. Isidro Vitoria Miñana
Vocales:	Dr. Jaime Dalmau Serra
	Dra. Asunción Fernández Sánchez
	Dra. M. ^a Teresa García Silva
	Dra. Mónica Ruiz Pons

COMITÉ ORGANIZADOR

Presidentes:	Dr. Jaime Dalmau Serra (Valencia)
	Dra. Asunción Fernández Sánchez (Murcia)
Vocales:	Dra. Mercedes Andrés Celma
	Dr. José M. ^a Egea Mellado
	Dr. David Gil Ortega
	Dr. Antonio Gutiérrez Macías
	Dra. M. ^a Jesús Juan Fita
	Dra. M. ^a Dolores Rausell Félix
	Dr. Miguel Tomás Vila
	Dra. Inmaculada Vives Piñera

COMITÉ CIENTÍFICO

Presidentes:	Dra. Inmaculada González Gallego
	Dr. Isidro Vitoria Miñana
Vocales:	Dra. Montserrat Aleu Pérez-Gramunt
	Dra. Rosario Domingo Jiménez
	Dr. Luis Aldamiz-Echeverría Azuara
	Dra. Ana M. ^a García Gómez
	Dra. M. ^a Teresa García Silva
	Dra. Marisa Girós Blasco
	Dra. Celia Pérez-Cerdá Silvestre
	Dr. Vicente Rubio Zamora
	Dra. Mónica Ruiz Pons

ÍNDICE

■ MESAS REDONDAS

Diagnóstico genético preimplantación <i>Dr. Guillem Pintos Morell</i>	MR1	5
Actualización sobre cribado en enfermedades raras <i>Dr. José Luis Marín</i>	MR2	13
PROTOCOLO DE LA AECOM Deficiencias de la betaoxidación mitocondrial de los ácidos grasos	MR3	20
Retraso psicomotor y EIM <i>Dra. Àngels García-Cazorla</i>	MR4	34
Actualización en enfermedades lisosomales <i>Dr. Luis González Gutiérrez-Solana</i>	MR5	40

■ CONFERENCIA DE CLAUSURA

Trastornos del ciclo de la urea: avances y expectativas <i>Dr. Vicente Rubio Zamora</i>	51
---	----

■ COMUNICACIONES ORALES	CO 1-30	53
-------------------------	---------	----

■ PÓSTERES	P 1-46	70
------------	--------	----

■ ÍNDICE DE AUTORES (Comunicaciones orales y pósteres)	94
--	----

Diagnóstico genético preimplantación

Ponentes: **Dr. Julio Martín, Dra. Olga Martínez-Pasarell, Dra. Ana Polo, Dr. Xavier Vendrell**

Moderador: **Dr. Guillem Pintos Morell**

Día-hora: 29 de septiembre de 2011, jueves, 10:00 h

Estado actual del diagnóstico genético preimplantacional en un programa público de reproducción asistida

Olga Martínez-Pasarell¹, Ana Polo²

¹Laboratorio de Seminología y Embriología. Fundació Puigvert.

²Servicio de Ginecología. Programa de Reproducción Asistida. Fundació Puigvert-Hospital de Sant Pau. Barcelona

Definición

El diagnóstico genético preimplantacional (DGP) es una técnica combinada de diagnóstico y tratamiento que permite la detección de determinadas alteraciones genéticas o cromosómicas en el embrión antes de la transferencia al útero materno.

La primera gestación se consiguió en el Reino Unido en 1990 por Handyside et al.¹

Actualmente el DGP se ha incorporado en los programas de reproducción asistida como una técnica más. En nuestro país, los últimos registros publicados por la Sociedad Española de Fertilidad (SEF) señalan más de 1.600 ciclos realizados durante el año 2009². En Europa, el PGD Consortium de la European Society of Human Reproduction ha recogido los datos de más de 27.000 ciclos realizados entre 1999 y 2007³.

En el entorno de la sanidad pública, algunas comunidades autónomas realizan DGP dentro de los programas públicos de reproducción asistida en número limitado al presupuesto de cada comunidad, debido a que el coste económico de un ciclo de fecundación in vitro (FIV) con DGP puede llegar a duplicar el de un ciclo de FIV sin selección de embriones.

Legislación

La selección de embriones está regulada en nuestro país por la Ley 14/2006 sobre Técnicas de Reproducción Asistida⁴. Se permite la práctica del DGP en caso de «enfermedades hereditarias graves, de aparición precoz y no susceptibles de tratamiento curativo posnatal con arreglo a los conocimientos cien-

tíficos actuales» (artículo 12.1a), o para la «detección de otras alteraciones que puedan comprometer la viabilidad del embrión» (artículo 12.1b). La aplicación de DGP para enfermedades no incluidas en los supuestos anteriores, así como para la selección de embriones con fines terapéuticos a terceros, requiere la autorización caso a caso por la Comisión Nacional de Reproducción Humana Asistida (CNRHA; artículo 12.2).

Los términos «grave» y de «aparición precoz» para enfermedades con base genética pueden dar lugar a diferentes interpretaciones y controversias, especialmente para las enfermedades de aparición en la edad adulta, de penetrancia incompleta o con expresión variable en el fenotipo. A esto se suma que existen más de 6.000 enfermedades monogénicas descritas, poco frecuentes pero que constituyen un problema médico importante. El grupo de interés en DGP de la Asociación para el Estudio de la Biología de la Reproducción (ASEBIR) ha elaborado un listado que incluye las enfermedades monogénicas graves más comunes, susceptibles de diagnóstico mediante DGP sin necesidad de autorización expresa por la CNRHA, dejando abierta la lista a sucesivas actualizaciones⁵. Aunque esta lista fue elaborada a petición de la Dirección General de Terapias Avanzadas y Trasplantes, todavía no ha sido aprobada por la CNRHA.

Indicaciones y metodología

El DGP está especialmente indicado para:

1. Individuos afectados o portadores de enfermedades monogénicas con herencia autosómica dominante y autosómica re-

cesiva. Mediante la aplicación de técnicas de biología molecular (reacción en cadena de la polimerasa [PCR] y variantes) se identifican los embriones libres de la mutación familiar, o bien los portadores sanos en enfermedades recesivas.

2. Enfermedades ligadas a los cromosomas sexuales. En mutaciones conocidas el diagnóstico en embriones se realiza como en el caso anterior. Una alternativa es la determinación del sexo de los embriones en pacientes sin mutación localizada pero con indicios certeros de ser portadores obligados. La metodología más utilizada es la hibridación *in situ* con fluorescencia (FISH).
3. Portadores equilibrados de alteraciones cromosómicas estructurales (translocaciones e inversiones) con riesgo de transmisión desequilibrada de la reorganización, e individuos afectados de aneuploidías (p. ej., 47,XXY). La selección de embriones equilibrados se realiza con sondas de ADN para los cromosomas implicados (FISH). También es posible el análisis de todos los cromosomas del cariotipo con hibridación genómica comparada (CGH)⁶.
4. La indicación más reciente y que genera más controversia ética⁷ es la selección de embriones histocompatibles con una tercera persona que requiera trasplante de precursores hematopoyéticos. Es el llamado «bebé medicamento». La determinación de la compatibilidad se realiza mediante PCR, y en estos casos la probabilidad de obtener embriones compatibles es sólo del 12-25%, según si también es necesario combinarla con la selección de embriones libres de mutaciones familiares.
5. Por último, en pacientes con cariotipo normal pero con riesgo teórico de producir embriones con aneuploidías, como parejas con abortos de repetición, fallos de implantación repetidos o factor masculino severo, es posible la selección de embriones equilibrados para un número limitado de cromosomas analizados con FISH, o bien el análisis de todos los cromosomas aplicando CGH o arrays de CGH. Sin embargo, algunos autores cuestionan la eficacia del DGP en estos casos⁸.

En el entorno de nuestro programa público, y como tratamiento de alteraciones con base genética conocida, se priorizan las cuatro primeras indicaciones.

Programa de DGP para enfermedades monogénicas

El programa de DGP de la Fundació Puigvert-Hospital de Sant Pau se inició en 2001, con unos pocos casos de estudios de aneuploidías y selección de sexo. En 2007 se realizaron los primeros ciclos para enfermedades monogénicas con selección de embriones libres de mutación. Hasta diciembre de 2010 habíamos realizado 65 ciclos a 30 parejas, el 56% de las cuales han conseguido la gestación de un bebé sano, libre de la enfermedad familiar (un 35,4% de tasa de gestación por ciclo). Las tasas de gestación por ciclo repor-

tadas en los últimos registros nacionales² y europeos³ para DGP de enfermedades monogénicas son del 25,5 y el 25%, respectivamente.

Debido a la limitación de recursos, y con la finalidad de la optimizar los disponibles, se han establecido unos criterios de inclusión que coinciden en esencia con los propuestos por la SEF⁹. Las parejas candidatas deben cumplir las siguientes condiciones: las técnicas de reproducción deben ser teóricamente factibles, el diagnóstico técnicamente posible, la fiabilidad elevada y las posibilidades de éxito aceptables. A las parejas que cumplen los criterios de inclusión se les ofrecen dos ciclos de DGP.

Organización y circuito

La organización de un programa de DGP requiere la implicación de distintos especialistas: los facultativos que derivan a los pacientes (oncólogos, hematólogos, pediatras, neurólogos, etc.) con la documentación adecuada (informe de estudio genético, e informe clínico que debe incluir el historial familiar); los especialistas en reproducción asistida (ginecólogos y andrólogos) que evalúan la viabilidad del ciclo de FIV y las posibilidades de éxito (figura 1); el laboratorio de diagnóstico genético, externo al hospital en nuestro caso, y el laboratorio de embriología.

La recepción de los pacientes al programa de DGP se realiza desde el dispensario de DGP, que depende del laboratorio de embriología, y donde se centralizan y coordinan los diferentes requisitos necesarios para la realización del ciclo. En el dispensario de DGP se ofrece asesoramiento del tratamiento a los pacientes, se solicita la autorización a la CNRHA (en caso de ser necesario), se contacta con el laboratorio de genética para la evaluación de la viabilidad técnica, y se realiza la puesta a punto de los protocolos de detección de la mutación y la evaluación de la fiabilidad (estudio de informatividad).

Procedimiento de DGP

Antes de iniciar el procedimiento de DGP para enfermedades monogénicas es indispensable realizar la puesta a punto de la metodología de detección de la mutación familiar en cada caso o el estudio de informatividad. Mediante esta prueba se confirma la viabilidad técnica del procedimiento y se define la fiabilidad, que debe ser suficiente para minimizar el riesgo de fallos diagnósticos¹⁰. Otro punto indispensable es la información exhaustiva que los pacientes deben suscribir mediante el consentimiento informado⁹.

El procedimiento propiamente dicho empieza con la estimulación hormonal de la paciente con el fin de obtener un número suficiente de ovocitos que permita llegar a la obtención, como mínimo, de un embrión apto para la transferencia tras el diagnóstico. Los ovocitos recuperados son inseminados mediante microinyección espermática (ICSI), para evitar posibles contaminaciones posteriores durante el diagnóstico genético. Los ovocitos fecundados son cultivados *in vitro* durante 72 horas (D3 de desarrollo

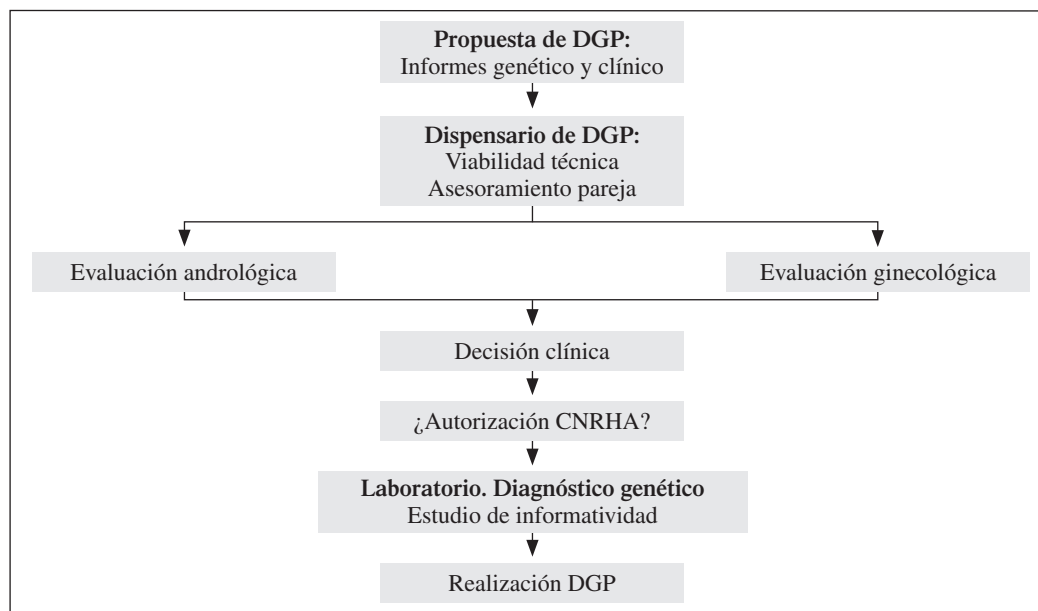


Figura 1. Esquema de circuito de diagnóstico genético preimplantacional (DGP)

embrionario), tras las cuales se realizará la biopsia de los embriones con un desarrollo correcto. Si el número de ovocitos recuperados o de embriones obtenidos es bajo, puede ser aconsejable suspender la biopsia embrionaria en ese ciclo y proceder a la criopreservación de los embriones. De este modo, en un ciclo posterior se podrá realizar el DGP de los embriones previamente criopreservados y de los nuevos embriones producidos, aumentando las probabilidades de éxito.

La biopsia embrionaria consiste en agujerear la zona pelúcida de los embriones y la extracción de una o dos células del embrión. Ello permite la realización de un diagnóstico fiable sin afectar negativamente al posterior desarrollo de los embriones hasta el estadio de blastocisto (D5 de desarrollo embrionario) ni a su capacidad de implantación en el útero materno.

Las células biopsiadas, o blastómeros, se envían al laboratorio especializado en DGP encargado de la parte de diagnóstico genético. La detección de la mutación familiar empieza con la amplificación del ADN contenido en cada uno de los blastómeros mediante técnicas de PCR (MDA, DOP, PEP...). A partir del ADN amplificado se aplican protocolos específicos para la determinación de la mutación concreta (diagnóstico directo). Siempre que es posible, se realiza de forma simultánea la identificación de marcadores polimórficos (diagnóstico indirecto) con la finalidad de minimizar el riesgo de fallos diagnósticos.

Tras la obtención de los resultados del diagnóstico genético, se seleccionan uno o dos embriones sanos para su transferencia al útero. Los embriones sanos que no sean transferidos podrían ser criopreservados para un intento posterior. Los embriones afectados o sin diagnóstico concluyente se consideran no viables.

Al cabo de 12 días postransferencia se comprueba si hay gestación mediante la valoración de β -HCG en sangre. En

caso de ser positivo, se confirma por ecografía la presencia de saco gestacional con latido cardíaco fetal.

Conclusiones

En los programas públicos de reproducción asistida el DGP está limitado por los recursos económicos disponibles. El número de ciclos que se puede realizar por año y por paciente depende de dichos recursos. Con el fin de optimizar dichos recursos es aconsejable priorizar las indicaciones de DGP para casos con una causa genética probada y establecer criterios de inclusión de pacientes.

La organización de un programa de DGP requiere la implicación de un equipo de especialistas multidisciplinarios, y entre ellos el facultativo especialista que deriva al paciente para la selección de embriones. Este equipo debe estar bien coordinado, ya sea desde el laboratorio de embriología o desde la unidad asistencial de reproducción asistida.

Bibliografía

1. Handyside AH, Kontogianni EH, Hardy K, Winston RM. Pregnancies from biopsied human preimplantational embryos sexed by Y-specific DNA amplification. *Nature*. 1990; 344: 768-770.
2. Estudio SEF. Registro de la Sociedad Española de Fertilidad: técnicas de reproducción asistida (IA y FIV/ICSI). Año 2009. Disponible en: https://www.registrosef.com/documentacion/sef2009_IAFIV.pdf
3. Harper JC, Coonen E, De Rycke M, Harton G, Moutou C, Pehlivan T, et al. ESHRE PGD consortium data collection X: cycles from January to December 2007 with pregnancy followup to October 2008. *Hum Reprod*. 2010; 25: 2.685-2.707.
4. Ley 14/2006 de 26 de mayo, sobre técnicas de reproducción humana asistida. *Stat 9292*. BOE núm. 126: 19947-56 (27 de mayo de 2006).

5. Boada M, Grosman M. Documento sobre diagnóstico genético pre-implantacional y enfermedades monogénicas elaborado por el grupo de interés en DGP para la Comisión Nacional de Reproducción Humana Asistida. *Rev Asoc Est Biol Rep*. 2010; 15: 6-15.
6. Rius M, Obradors A, Daina G, Ramos L, Pujol A, Martínez-Passarell O, et al. Detection of unbalanced chromosome segregations in preimplantation genetic diagnosis of translocations by short comparative genomic hybridization. *Fertil Steril*. 2001 [Epub ahead of print].
7. Edwards RG. Ethics of PGD: thoughts on the consequences of typing HLA in embryos. *Reprod Biomed Online*. 2004; 9: 222-224.
8. Checa MA, Alonso-Coello P, Solà I, Robles A, Carreras R, Balasch J. IVF/ICSI with or without preimplantation genetic screening for aneuploidy in couples without genetic disorders: a systematic review and meta-analysis. *J Assist Reprod Genet*. 2009; 26: 273-283.
9. Matorras R, Hernández J, eds. Estudio y tratamiento de la pareja estéril: recomendaciones de la Sociedad Española de Fertilidad, con la colaboración de la Asociación Española para el Estudio de la Biología de la Reproducción, la Asociación Española de Andrología y la Sociedad Española de Contracepción. Adalia, Madrid, 2007. Disponible en: <http://nuevo.sefertilidad.com/socios/consensos.php>
10. Wilton L, Thornhill A, Traeger-Synodinos J, Sermon KD, Harper JC. The causes of misdiagnosis and adverse outcomes in PGD. *Hum Reprod*. 2009; 24: 1.221-1.228.

Diagnóstico genético preimplantacional: evitando la herencia de las enfermedades metabólicas hereditarias

Xavier Vendrell

Unidad de Genética Reproductiva. Sistemas Genómicos (Valencia)

Introducción

Las enfermedades metabólicas hereditarias (EMH) constituyen un grupo heterogéneo de enfermedades con una base genética conocida. En términos generales, están causadas por mutaciones en genes concretos que dan lugar a unas proteínas alteradas y, por tanto, disfuncionales. Estas proteínas alteradas provocan, a su vez, alteraciones en las rutas metabólicas en las que participan, generando desequilibrios químicos en el organismo, que acaban manifestándose en fenotipos muy diversos. En muchos casos los síntomas de las enfermedades aparecen en estadio perinatal y la manifestación clínica suele ser severa, registrándose elevadas tasas de morbilidad y mortalidad.

Desde el punto de vista poblacional, las diferentes enfermedades enmarcadas en esta definición se consideran individualmente como enfermedades raras (muy poco frecuentes). No obstante, está bien establecido que en su conjunto constituyen un gran grupo de trastornos que focalizan la atención de diferentes especialidades clínicas. La prevalencia estimada de las EMH se estima en 1/2.500-1/5.000, de forma conjunta. No obstante, algunos autores registran datos de prevalencia cercanos a 1/800.

Etiológicamente, la combinación de aspectos genéticos y ambientales explican estas enfermedades. No obstante, la genética desempeña un papel importantísimo en el entendimiento y el diagnóstico de las EMH. Algunos aspectos, como los patrones de herencia, la penetrancia, la expresividad y la variabilidad, resultan de crucial importancia. Este hecho, junto con la continua descripción de nuevas entidades, hace que el diagnóstico y el manejo de estos trastornos resulte complejo en muchos casos. En este sentido, la información genética y clínica es necesaria, y aporta datos muy valiosos, ayudando a la elaboración de algoritmos dirigidos a establecer un diagnóstico preciso de las enfermedades concretas (revisado en Pàmols, 2010).

La relación entre genética y reproducción resulta muy importante en las EMH. En este sentido, el asesoramiento genético preconcepcional está absolutamente indicado y es una de las mejores herramientas para evitar la transmisión de estas enfermedades en familias con riesgo. En este sentido, existen diferentes opciones dirigidas a las parejas con riesgo de transmisión de EMH. Las opciones pasan por el diagnóstico genético prenatal, el diagnóstico genético preimplantacional (DGP) y la donación de gametos o embriones. Es importante destacar que antes de poder indicar alguna de estas estrategias es necesario realizar un cribado y un diagnóstico genético de los portadores.

El objetivo de esta ponencia es presentar la experiencia de nuestro grupo en la aplicación de las técnicas de DGP en combinación con la fecundación in vitro (FIV), en parejas con riesgo de transmisión de las mutaciones responsables de diferentes EMH.

El DGP de enfermedades metabólicas hereditarias

El DGP es una forma muy precoz de diagnóstico genético que se aplicó por primera vez en 1990 (Handyside et al., 1990), con el objetivo de evitar la transmisión de enfermedades genéticas a la descendencia. El DGP se presentó como una alternativa al diagnóstico prenatal y la interrupción del embarazo en las parejas con riesgo genético, además de incrementar las opciones reproductivas disponibles en estas parejas.

Desde la publicación de la primera aplicación del DGP hasta ahora, el número de casos ha experimentado un incremento exponencial, y ha aumentado cada día el número de enfermedades estudiadas, las indicaciones clínicas, los métodos de estudio, etc. (Fiorentino et al., 2006; PGDIS, 2008). La puesta a punto de las diferentes tecnologías permite incrementar la capacidad diagnóstica y extender la aplicación del DGP no sólo a las enfermedades monogénicas más comunes, sino también a las enfermedades de prevalencia muy baja y a la detección de las aneuploidías más frecuentes en pacientes sometidas a FIV con alto riesgo (edad materna avanzada y parejas con abortos de repetición). También se aplica a casos más complejos, como la detección de enfermedades monogénicas en combinación con estudios de aneuploidías y la detección de embriones histocompatibles con fines terapéuticos para terceros, en combinación, o no, con estudios de aneuploidías (Vendrell et al., 2009a).

Desde el punto de vista técnico, la aplicación del DGP que ha experimentado una mayor implementación en muchos laboratorios ha sido la selección de embriones libres de las aneuploidías más frecuentes (*preimplantation genetic screening* [PGS]). No obstante, el DGP de enfermedades monogénicas mediante la aplicación de técnicas moleculares sigue estando limitado a un número reducido de laboratorios en el todo el mundo.

En los casos de EMH, la aplicación del DGP pasa por un conocimiento extenso de la historia genética familiar, así como del estatus genético de la pareja y los familiares implicados. En este sentido, la primera limitación con la que

TABLA 1. RELACIÓN DE ENFERMEDADES METABÓLICAS HEREDITARIAS PARA LAS QUE SE HAN APLICADO LAS TÉCNICAS DE DIAGNÓSTICO GENÉTICO PREIMPLANTACIONAL (DGP)

Enfermedad	OMIM	Herencia	Gen	Proteína	Localización
Acyl-CoA dehydrogenase, medium-chain, deficiency	201450	AR	<i>ACADM</i>	Acyl-CoA dehydrogenase, medium-chain specific, mitochondrial [precursor]	1p31
Acyl-coenzyme A dehydrogenase, very long chain ACADVL	609575	AR	<i>ACADVL</i>	Acyl-coenzyme A dehydrogenase, very long chain	17p13-p11
Canavan disease	271900	AR	<i>ASPA</i>	Aspartoacylase	17pter-p13
Citrullinaemia, classic	215700	AR	<i>ASS</i>	Argininosuccinate synthase	9q34.1
Cystinosis, nephropathic; CTNS	219800	AR	<i>CTNS</i>	Cystinosin	17p13
Cytochrome P450 Oxidoreductase deficiency	613571	AR	<i>POR</i>	Cytochrome P450 oxidoreductase	7q11.2
Fabry disease	301500	X-L	<i>GLA</i>	Alpha-galactosidase A [precursor]	Xq22
Galactosaemia	230400	AR	<i>GALT</i>	Galactose-1-phosphate uridylyltransferase	9p13
Gangliosidosis, generalized GM1, type I	230500	AR	<i>GLB1</i>	Galactosidase, beta 1	3p21.33
Glutaric acidemia I	231670	AR	<i>GCDH</i>	Glutaryl-coenzyme A dehydrogenase	19p13.2
Glycogen storage disease type VI	232700	AR	<i>PYGL</i>	Glycogen phosphorylase, liver form	14q21-q22
Homocystinuria due to deficiency of N(5,10)-methylene-tetrahydrofolate reductase activity	236250	AR	<i>MTHFR</i>	Methylenetetrahydrofolate reductase	1p36.3
Hurler syndrome	607014	AR	<i>IDUA</i>	Alpha-L-iduronidase [precursor]	4 p16.3
Hypophosphatasia, infantile	241500	AR	<i>ALPL</i>	Alkaline phosphatase, tissue-non-specific isozyme [precursor]	1p36.1-34
Isovaleric acidemia (IVA)	243500	AR	<i>IVD</i>	Isovaleryl coenzyme A dehydrogenase	15q14-q15
Methylmalonic aciduria and homocystinuria (MMACHC)	277400	AR	<i>MMACHC</i>	Methylmalonic aciduria and homocystinuria protein	1p34.1
Morquio syndrome, non-keratosulfate-excreting type	252300	AR	<i>GALNS</i>	Galactosamine (N-acetyl)-6-sulfate sulfatase	16q24.3
Mucopolysaccharidosis type II (Hunter), Hunter-McAlpine craniosynostosis syndrome	309900	AD	<i>IDS</i>	Iduronate 2-sulfatase [precursor]	Xq28
Multiple acyl-CoA dehydrogenase deficiency (MADD)	231680	AR	<i>ETFA</i>	Electron-transfer-flavoprotein, alpha polypeptide	15q23-q25
N-acetylglutamate synthase deficiency	237310	AR	<i>NAGS</i>	N-acetylglutamate synthase	17q21.31
Niemann-Pick disease	257220	AR	<i>NPC1</i>	Niemann-Pick C1 protein	18q11-q12
Ornithine transcarbamylase deficiency	311250	X-L	<i>OTC</i>	Ornithine carbamoyltransferase, mitochondrial [precursor]	Xp21.1
Phenylketonuria	261600	AR	<i>PAH</i>	Phenylalanine-4-hydroxylase	12q22-q24.2
Propionic acidemia	232000	AR	<i>PCCA</i>	Propionyl coenzyme A carboxylase, alpha polypeptide	13q32
Sandhoff disease	268800	AR	<i>HEXB</i>	Beta-hexosaminidase beta chain [precursor]	5 q13
Succinic semialdehyde dehydrogenase deficiency	271980	AR	<i>ALDH5A1</i>	Succinate semialdehyde dehydrogenase, mitochondrial [precursor]	6 p22
Tay-Sachs disease (TSD)	272800	AR	<i>HEXA</i>	Beta-hexosaminidase alpha chain [precursor]	15q23-q24
Zellweger syndrome (ZS)	214100	AR	<i>PXMP3</i>	Peroxisomal membrane protein 335 kDa	8q21.1
Zellweger syndrome (ZS)	214100	AR	<i>PEX1</i>	Peroxisome biogenesis factor 1	7q21-q22

Modificada de PGDIS, 2008. AD: autosómica dominante; AR: autosómica recesiva; X-L: ligada al cromosoma X.

nos encontramos es el hecho de que muchas parejas no tienen un diagnóstico genético de la enfermedad para la que solicitan el DGP. La puesta a punto y la optimización de estudios de diagnóstico molecular en los futuros progenitores y/o familiares son de gran importancia. Esto se agrava por el hecho de que muchas de las enfermedades por las que consultan estas parejas son raras y no suele existir un protocolo estandarizado para su estudio genético (revisado en Vendrell et al., 2009b).

Aspectos metodológicos

En todos los casos, el esquema de trabajo incluye la realización de un diagnóstico genético previo de los progenitores. Una vez conocida la mutación/es responsable de la EMH, se inicia la realización de un estudio genético preclínico, conocido como «estudio de informatividad genética». La finalidad de este estudio es doble: por una parte, encontrar la combinación de marcadores microsatélite polimórficos (*short tandem repeat* [STR]) informativos, que se utilizarán para generar los haplotipos asociados a la mutación o región génica que se pretende estudiar, y que se emplearán como apoyo al diagnóstico directo o como diagnóstico *per se*; por otra parte, detectar si ha habido contaminación en alguna fase del proceso, evaluar la eficacia de amplificación en célula única y las tasas de ADO (*allele drop out*) para los diferentes *primers* utilizados, así como validar todo el proceso en un número suficiente de células únicas (unas 50 células) en las mismas condiciones de optimización que se aplicará en las células embrionarias. A continuación, la pareja se somete a un ciclo de FIV para generar embriones en el laboratorio. Las pacientes se estimulan mediante un ciclo estándar de inducción de ovulación con gonadotropinas exógenas y cada ovocito obtenido se microinyecta con un espermatozoide (*intracytoplasmic sperm injection* [ICSI]). Cuando los embriones están en el tercer día de cultivo *in vitro*, se procede a su biopsia con el objeto de extraer una o dos células (blastómeros) para su estudio. En esta fase los embriones tienen entre 6 y 8 células. El estudio de la célula extraída servirá para extrapolar el estatus genético del embrión. La información obtenida en el estudio de informatividad se aplicará ahora en las células embrionarias. Posteriormente, los embriones sanos se transfieren al útero materno. La estrategia diagnóstica que se aplica en cada caso depende del tipo de mutaciones que presentan las parejas. En términos generales, si las mutaciones están descritas, el DGP es posible para cualquier enfermedad de causa genética conocida.

En la actualidad, esta modalidad de diagnóstico genético precoz se está ofreciendo en los centros de reproducción asistida a las parejas que lo necesitan. Debido a la especialización de las técnicas, la mayoría de los centros de reproducción asistida en España optan por derivar los estudios genéticos a un laboratorio externo. El laboratorio de DGP externo debe ser un servicio altamente especializado que requiere un abordaje multidisciplinario, en el que intervengan personal de enfermería, embriólogos clínicos, genetistas clí-

nicos, genetistas moleculares y citogenetistas. La interacción de este grupo con los expertos en reproducción asistida es imprescindible para ofrecer a las parejas y a las familias la mejor opción reproductiva en cada momento. Así se ha puesto de manifiesto en diferentes informes en el ámbito europeo y mundial (ESHG y ESHRE, 2005; Soini et al., 2006).

Experiencia y resultados

La literatura científica recoge la aplicación de las técnicas de DGP en muchos casos de EMH. Resulta complejo disponer de un registro exacto de las enfermedades para las que se ha aplicado DGP de forma global. Existen registros publicados de forma periódica en el ámbito europeo y mundial (Harper et al., 2010), pero no recogen los datos de las enfermedades concretas. La relación de enfermedades más actualizada fue publicada en 2008 por la Preimplantation Genetic Diagnosis International Society (PGDIS, 2008). Este listado recoge un total de 170 enfermedades monogénicas, de las que 27 corresponden a EMH. En la tabla 1 se recogen las EMH para las que se han aplicado las técnicas de DGP (extraído de PGDIS, 2008). En nuestro grupo trabajamos en DGP con más de 80 enfermedades monogénicas, de las que un 10% corresponde a EMH. En particular hemos realizado el DGP de la glucogenosis tipo 2, la acidemia propiónica (Alberola et al., 2011), la gangliosidosis GM1, la deficiencia en P450 oxidoreductasa (Alberola et al., 2009), la mucopolisacaridosis tipo 1 y tipo 2, y la hiperplasia adrenal congénita.

En relación con los resultados de embarazo asociados a estas técnicas, cabe destacar el hecho de que la gran mayoría de las parejas son fértiles, muchas de ellas con hijos previos afectados o fallecidos. Esto confiere un buen pronóstico respecto al embarazo. En nuestra experiencia las tasas de embarazo para estos casos rondan el 60%.

Conclusión

La técnica de DGP en embriones humanos generados mediante técnicas de FIV está consolidada y muy extendida. Representa una alternativa al diagnóstico prenatal y a la donación de gametos/embriones en las parejas portadoras de mutaciones responsables de EMH. Esta técnica permite el nacimiento de hijos sanos procedentes de padres portadores de EMH.

Bibliografía

- Alberola TM, Bautista-Llácer R, Fernández E, Vendrell X, Pérez-Alonso M. Preimplantation genetic diagnosis of P450 oxidoreductase deficiency and Huntington disease using three different molecular approaches simultaneously. *J Assist Reprod Genet.* 2009; 26(5): 263-271.
- Alberola TM, Bautista-Llácer R, Vendrell X, García-Mengual E, Pardo M, et al. Case report: birth of healthy twins after preimplantation

- genetic diagnosis of propionic academia. *J Assist Reprod Genet.* 2011; 28(3): 211-216.
- Fiorentino F, Biricik A, Nuccitelli A, et al. Strategies and clinical outcome of 250 cycles of preimplantation genetic diagnosis for single gene disorders. *Hum Rep.* 2006; 21: 670-684.
- Handyside AH, Kontogianni EH, Hardy K, et al. Pregnancies from biopsied human preimplantation embryos sexed by Y-specific DNA amplification. *Nature.* 1990; 344: 768-770.
- Harper JC, Coonen E, De Rycke M, Harton G, Moutou C, Pehlivan T, Traeger-Synodinos J, et al. ESHRE PGD consortium data collection X: cycles from January to December 2007 with pregnancy follow up to October 2008. *Human Reprod.* 2010; 25 (11): 2.685-2-707.
- Pàmols T. Inherited metabolic rare diseases. *Adv Exp Med Biol.* 2010; 686: 397-431.
- Preimplantation Genetic Diagnosis International Society. Guidelines for good practice in PGD: programme requirements and laboratory quality assurance. *RBM Online.* 2008; 16: 134-147.
- Recommendations of the European Societies of Human Genetics and Human Reproduction and Embryology. The need for interaction between assisted reproduction technology and genetics. *Eur J Hum Genet.* 2005; 14: 509-511.
- Soini S, Ibarreta D, Anastasiadou V, et al.; ESHG and ESHRE. The interface between assisted reproductive technologies and genetics: technical, social, ethical and legal issues. *Eur J Hum Genet.* 2006; 14: 588-645.
- Vendrell X. Diagnóstico genético preimplantación de enfermedades monogénicas: estrategias diagnósticas. *Boletín de la AEGH.* 2009; 2: 16-23.
- Vendrell X, Carrero R, Claramunt R, Alberola T, Pérez-Alonso M. Quality Management System in PGD/PGS: now is the time. *J Assist Reprod Genet.* 2009; 26: 197-204.

Actualización sobre cribado en enfermedades raras

Ponentes: *Dr. José Luis Marín, Dr. Hugo Rocha*

Moderador: *Dr. José Luis Marín*

Día-hora: 29 de septiembre de 2011, jueves, 12:00 h

Programas de cribado neonatal en España: actualización y propuestas de futuro. Un trabajo de grupo*

José Luis Marín Soria

Laboratorio de Cribado Neonatal. Hospital Clínic. Barcelona

El cribado neonatal es una actividad esencial en el contexto de la Salud Pública, dirigida a la identificación, antes que aparezcan los síntomas clínicos, de determinadas enfermedades de origen genético, endocrino, metabólico o infeccioso que pueden amenazar la salud y la vida de los recién nacidos. Mediante el uso de pruebas analíticas se identifican los niños afectados, ya que una actuación sanitaria en los primeros días de su vida puede conducir a la eliminación o reducción significativa de la morbilidad, la mortalidad o las discapacidades asociadas.

Un programa de cribado neonatal debe garantizar el acceso equitativo y universal de todos los recién nacidos, la información y la participación de los padres, la protección de la confidencialidad y el acceso al diagnóstico, el tratamiento y el seguimiento de todos los niños afectados por las patologías cribadas.

El objetivo de los análisis realizados en las muestras de sangre de los recién nacidos es identificar a los que pueden tener alguna probabilidad de padecer alguna de las patologías cribadas en el contexto de una población aparentemente sana, con el mínimo número de casos falsamente positivos.

Las pruebas positivas obtenidas en los programas de cribado neonatal, en general, no deben interpretarse como diagnósticas; por ello, los recién nacidos en cuyas muestras obtengamos un resultado positivo requerirán otros procedimientos diagnósticos posteriores.

Tradicionalmente, los programas de cribado neonatal estaban establecidos para la detección de enfermedades severas, frecuentes y tratables, de acuerdo con los criterios establecidos en los años sesenta (por Wilson y Jungner, 1968). Son pocas las enfermedades que cumplen estos re-

quisitos clásicos adoptados por la Organización Mundial de la Salud (OMS) para ser objeto de cribado neonatal, pero los avances tecnológicos aplicados al cribado neonatal asociados al desarrollo del diagnóstico y la incorporación de nuevos tratamientos que, aunque no sean curativos para ciertas enfermedades, sí mejoran la calidad de vida de los pacientes, han abierto nuevas posibilidades para la incorporación de más detecciones en los programas de cribado neonatal, que están sufriendo grandes cambios, en España y en todo el mundo.

Según la definición de la Internacional Society for Neonatal Screening, «Los programas de cribado comprenden la suma de operaciones necesarias para asegurar que, tan rápido como sea posible, todos los neonatos de la población diana son testados, se realice el seguimiento necesario y todos los casos encontrados sean adecuada y equitativamente tratados en el mínimo tiempo».

Las modificaciones de los programas de cribado neonatal han de estar basadas en el conocimiento actualizado de la evidencia científica en el ámbito de la neonatología; por ello, en este momento es recomendable realizar el cribado neonatal de las enfermedades en que se ha demostrado claramente el beneficio de la detección precoz para el recién nacido, su familia y la sociedad en la que vive.

Historia reciente

En 2006, el Consejo Interterritorial de Sanidad, bajo la coordinación del Ministerio, constituyó un grupo de trabajo formado por representantes de las distintas comunidades au-

tónomas con el objetivo de realizar un análisis de la situación de las actividades de cribado neonatal en las diferentes comunidades y realizar propuestas de mejora y optimización. Este grupo elaboró un informe y unas propuestas de actuación en octubre de 2006. Ni este Consejo ni el grupo de trabajo volvieron a reunirse posteriormente para seguir trabajando en la línea de intentar mejorar, optimizar y consensuar cierta uniformidad en los diferentes programas de cribado autonómicos.

Paralelamente, la Federación Española de Asociaciones de padres de niños afectados por la fenilcetonuria (PKU) y otros trastornos del metabolismo (OTM) decidió promocionar el debate sobre las notables diferencias del cribado neonatal realizado en las diferentes comunidades autónomas en un momento en que algunas de ellas y diferentes países europeos habían decidido ampliar sus programas incluyendo la detección de nuevas patologías.

Con el objetivo de abrir una dinámica de análisis y consenso en torno a los programas de cribado en nuestro país, la Federación patrocinó una primera reunión en Pamplona, donde acudieron representantes de 15 de las 17 de las comunidades autónomas junto con un representante del Ministerio de Sanidad, la coordinadora del Consejo Interterritorial y la directora de los Programas de Salud de la mujer y del niño de la Dirección General de Salud Pública del Ministerio de Sanidad. Este primer encuentro estuvo formado por personas procedentes de distintos ámbitos, mayoritariamente del ámbito de la Salud Pública, con algunos profesionales del cribado neonatal.

La segunda reunión patrocinada por la Federación de padres se realizó en Madrid, el 9 de noviembre de 2007, con una composición parecida a la anterior. En ella la representante del Ministerio animó a los asistentes a crear un grupo de trabajo multidisciplinario que, formado por profesionales de los diferentes ámbitos del cribado neonatal, en representación de las diferentes sociedades científicas con competencias en esta área de conocimiento, fueran capaces de realizar un documento de consenso en el que definir las enfermedades que pueden incluirse en los programas de cribado neonatal, así como los criterios que debían cumplir para ello, y revisar los aspectos prioritarios de los programas: detección, confirmación y seguimiento clínico. Al finalizar esta reunión un pequeño grupo de personas relacionadas con el cribado neonatal, junto con representantes de la Federación de padres, nos propusimos formar un grupo de trabajo y conseguir el apoyo de las sociedades científicas.

En la tercera reunión, celebrada en febrero de 2008 en Santiago de Compostela, sólo había profesionales vinculados al cribado neonatal, la mayoría en representación de las distintas sociedades científicas: Asociación Española de Cribado Neonatal (AECNE), Asociación Española para el estudio de Errores Congénitos del Metabolismo (AECOM), Sociedad Española de Química Clínica, Comisión de Diagnóstico Perinatal (SEQC-DP) y Asociación Española de Pediatría, Sección de Errores Innatos del Metabolismo (AEP-SEIM), así como algunos invitados locales expertos en el tema.

Después de debatir con amplitud los principales documentos publicados en la literatura científica internacional sobre el cribado neonatal, se propuso formar un grupo de trabajo más reducido y ejecutivo, constituido por algunos representantes de cada una de estas sociedades implicadas en el cribado neonatal, con el fin de que el documento final estuviera avalado por ellas. Decidimos reunirnos el menor número de veces posible, utilizando las diferentes plataformas informáticas para comunicarnos, y los representantes de la Federación de Asociaciones de padres manifestaron su interés en participar en el proceso, encargándose de la logística y financiación de las reuniones. Su apoyo fue fundamental para la culminación del trabajo.

El objetivo del grupo de trabajo fue elaborar un documento en el que se analizara la situación de los programas en España, y a la vez realizar propuestas de futuro para estos programas a partir de la evidencia científica y las experiencias profesionales.

Este documento debería ser refrendado por las distintas sociedades científicas y se entregaría a distintos profesionales de prestigio en los diferentes ámbitos del cribado, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de las enfermedades recomendadas, con el fin de alcanzar el máximo consenso y representatividad.

Objetivos del documento

El primer objetivo del grupo fue la redefinición actualizada de los criterios de inclusión de las patologías en los programas de cribado a partir de los criterios avalados por la OMS.

El segundo objetivo propuesto fue identificar las patologías sobre las cuales comenzar a trabajar y establecer los mecanismos de selección e inclusión en el documento. Se acordó decidir su inclusión o no en el documento en función del «peso» que tienen en la literatura científica publicada dos variables fundamentales: a) fuerza de las recomendaciones establecidas en esos documentos, y b) nivel de evidencia científica en los diferentes trabajos.

Para conseguir unificar los criterios establecidos para cada patología estudiada, se propuso la creación de una ficha por patología, que debía contener los siguientes apartados: a) descripción de la enfermedad; b) método de cribado; c) método de diagnóstico, y d) tratamiento.

Se propuso comenzar por las patologías que, de manera individual o en grupos, pueden detectarse actualmente en sangre seca sobre papel absorbente homologado. En concreto, la propuesta fue comenzar por las siguientes afecciones: aminoacidopatías, trastornos de los ácidos grasos y de los ácidos orgánicos, fibrosis quística, galactosemia, hemoglobinopatías, hipotiroidismo congénito, hiperplasia adrenal congénita y deficiencia de biotinidasa. En total, suponían 40 patologías distintas con posibilidades de ser detectadas de forma precoz mediante los programas de cribado neonatal.

Aunque la revisión bibliográfica será extensa, esta revisión se basa en dos documentos fundamentales:

1. Newborn screening: toward a uniform screening panel and system. American College of Medical genetics. Genet Med. 2006; 8 Supl 1: 1-252.
2. Follow up testing for metabolic diseases identified by expanded newborn screening using tandem mass spectrometry. Draft version #10/11, 2007.

El tercer objetivo fue establecer las evidencias necesarias sobre la necesidad de existencia de unidades clínicas de diagnóstico, tratamiento y seguimiento, definiendo los criterios que deben tenerse en cuenta para su puesta en marcha.

Para que la aplicación de los programas de cribado neonatal se acerque a la excelencia, nos pareció fundamental que los laboratorios de cribado neonatal, donde se realiza la detección de las enfermedades de los programas, se articulen con las unidades de diagnóstico bioquímico (en algunos casos ya están organizadas así), y éstas con las unidades de diagnóstico, tratamiento y seguimiento clínico. La idiosincrasia de estas enfermedades complejas y de baja prevalencia lleva a recomendar que las unidades de cribado y diagnóstico bioquímico, así como las unidades de diagnóstico, tratamiento y seguimiento clínico, trabajen en estrecha colaboración.

El cuarto objetivo fue proponer la creación de un registro nacional de pacientes afectados por estas patologías.

El grupo se volvió a reunir en Valencia, en abril del 2008, con la sorpresa de que la AECNE no acudió a la cita (posteriormente hizo llegar su voluntad de no seguir trabajando conjuntamente con el resto de las sociedades mediante una carta). El resto del grupo siguió trabajando en la dirección de perfilar mejor la recogida de datos y la redistribución del trabajo pendiente.

La siguiente reunión se realizó en noviembre de 2008, en Tudela, donde se comienza a tener un borrador del documento, aunque en una versión muy precoz, en marzo de 2009, se cierra la primera versión del documento en Madrid, y en septiembre se finaliza. En marzo de 2010 el documento fue presentado en el Ministerio de Sanidad al Secretario de Estado, el Dr. Martínez Olmos.

Recomendaciones del documento «Programas de cribado neonatal en España: actualización y propuestas de futuro»

Revisión de los criterios de inclusión de nuevas enfermedades en los programas de cribado neonatal

Partiendo de los criterios avalados por la OMS, se reformulan y actualizan los criterios de inclusión de nuevas enfermedades en los programas de cribado neonatal en los siguientes términos:

- La enfermedad propuesta da lugar a una severa morbilidad física y/o mental o mortalidad si no se diagnostica precozmente en el periodo neonatal.

- La enfermedad no puede detectarse clínicamente en el periodo neonatal o existen grandes dificultades para ello.
- Existe un tratamiento disponible efectivo o paliativo que mejore la calidad y/o la expectativa de vida del paciente.
- La incidencia de la enfermedad en la población cribada ha de ser relativamente alta (1/10.000-15.000) por sí sola o en combinación con las que se detectan en el mismo proceso analítico (una muestra, un análisis, múltiples analitos detectados).
- El procedimiento analítico de cribado ha de ser rápido, sensible, específico y de coste razonable (eficiente).
- Los beneficiarios de la inclusión de la enfermedad en los programas de cribado han de ser los niños, en primer lugar, pero también su familia y la sociedad.
- Deben existir unidades de diagnóstico, tratamiento y seguimiento clínico para el paciente pediátrico y también para cuando el paciente alcance su edad adulta.
- Debe existir una coordinación entre los centros maternos, donde se realiza la toma de muestra, el laboratorio de cribado, el laboratorio de diagnóstico (cuando sea distinto al de cribado) y las unidades de diagnóstico, tratamiento y seguimiento clínico.

Enfermedades recomendadas para su inclusión en los programas de cribado neonatal

Aminoácidos:

- Nivel AI: Hiperfenilalaninemia/fenilcetonuria.
 - Defectos en la biosíntesis del cofactor tetrahidrobiopterina.
 - Defectos en la regeneración del cofactor tetrahidrobiopterina.
- Nivel AII:
 - Enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce (MSUD).
 - Tirosinemia tipo I.
- Nivel A/score**:
- Homocistinuria: score 0,76 sobre 1.

Ácidos grasos:

- Nivel AI:
 - Deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena media (MCAD).
- Nivel AII:
 - Deficiencia primaria de carnitina (CUD).
 - Deficiencia de L-3-hidroxiacil-CoA deshidrogenasa de cadena larga (LCHAD).
 - Deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena muy larga (VLCAD).
- Nivel BII*:
 - Deficiencia de carnitina palmitoil transferasa I (CPT I).
 - Deficiencia de carnitina palmitoil transferasa II (CPT II).
 - Deficiencia de carnitina/acilcarnitina translocasa (CACT).

Ácidos orgánicos:

- Nivel AI:
 - Aciduria glutárica tipo I.
 - Acidemia isovalérica.

- Nivel AII:
 - Aciduria 3-hidroxi 3-metil glutárica (HMG).
 - Deficiencia de β -cetotilasa.
 - Acidemias metilmalónicas (Cbl A, B, C, D, Mut).
 - Acidemia propiónica.

Otras enfermedades endocrino-metabólicas:

- Nivel AI:
 - Hipotiroidismo congénito.
 - Síndrome drepanocítico: hemoglobina S y sus combinaciones.
- Nivel A/score:
 - Deficiencia de biotinidasa: *score* 0,96 sobre 1.
 - Galactosemia: *score* 0,88 sobre 1.
- Nivel BI:
 - Fibrosis quística.

Necesidad de la existencia de unidades clínicas de referencia para el diagnóstico, el tratamiento y el seguimiento de los errores congénitos del metabolismo (ECM) detectados en los programas de cribado neonatal y fuera de ellos

Para que la aplicación de los programas de cribado neonatal se acerque a la excelencia, es fundamental que los laboratorios de cribado neonatal, donde se realiza la detección de las enfermedades de los programas, se articulen con las unidades de diagnóstico bioquímico (en algunos casos ya están organizadas así), y éstas con las unidades de diagnóstico, tratamiento y seguimiento clínico. La idiosincrasia de estas enfermedades complejas y de baja prevalencia hace recomendable que las unidades de cribado y diagnóstico bioquímico, así como las unidades de diagnóstico, tratamiento y seguimiento clínico, trabajen en estrecha colaboración.

Necesidad de crear un registro nacional de pacientes afectados por estas patologías

Proponemos que el Real Patronato sobre discapacidad se responsabilice del registro de los pacientes diagnosticados mediante los programas de cribado neonatal y de todos los pacientes diagnosticados selectivamente, o designe para ello a las organizaciones que estime oportuno.

***Grupo de trabajo y autores del documento:**

- Luis Aldamiz-Echevarría. Servicio de Pediatría. Hospital de Cruces de Barakaldo. Miembro de la Junta directiva de AECOM (Asociación Española para el Estudio de los Errores Congénitos del Metabolismo).
- Daisy Castineiras. Unidad de Metabolopatías y Cribado Neonatal del Hospital Clínico Universitario de Santiago. Miembro de la Comisión de Diagnóstico Perinatal de la

SEQC (Sociedad Española de Química Clínica y Patología Molecular).

- Jaime Dalmau. Jefe de Sección de Pediatría del Hospital Universitario La Fe de Valencia. Miembro de la Junta directiva de AECOM.
- Asunción Fernández Sánchez. Jefa de Servicio del Centro de Bioquímica y Genética Clínica. Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia. Miembro de la Junta directiva de AECOM.
- Domingo González Lamuño. Servicio de Pediatría del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla de Santander. Presidente de SEEIM (Sección de Errores Innatos del Metabolismo de la AEP [Asociación Española de Pediatría]).
- María Jesús Juan Fita. Cribado Neonatal. Centro de Bioquímica y Genética. Clínica del Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca de Murcia. Miembro de AECOM.
- Luis Manuel Jiménez. Unidad de Metabolopatías y Cribado Neonatal del Hospital Universitario Virgen del Rocío de Sevilla. Miembro de la Comisión de Diagnóstico Perinatal de la SEQC.
- José Luis Marín Soria. Unidad de Cribado Neonatal. Hospital Clínic de Barcelona. Presidente de la Comisión de Diagnóstico Perinatal de la SEQC.
- Celia Pérez-Cerdá. Centro de Diagnóstico de Enfermedades Moleculares de Madrid. Vicepresidenta de EACOM.

Bibliografía

- American College of Medical Genetics: Region 4 Collaborative Project. Disponible en: <http://www.region4genetics.org>
- Bodamer OA, Hoffmann GF, Lindner M. Expanded newborn screening in Europe 2007. *J Inher Metab Dis*. 2007; 30(4): 439-444.
- Dietzen DJ, Rinaldo P, Whitley RJ, Rhead WJ, Hannon WH, Garg UC, et al. Follow up testing for metabolic diseases identified by expanded newborn screening using tandem mass spectrometry. *National Academy of Clinical Biochemistry and Laboratory Medicine Practice*. *Clin Chem*. 2009; 55(9): 1.615-1.626. Disponible en: <http://www.aacc.org/members/nacb/Pages/default.aspx>
- Eguileor Gurtubai I, Espada Sáenz-Torre M, Dulín Iñiguez E, Chamorro Ureña F. Garantía de la calidad en el laboratorio de cribado neonatal. *Química Clínica*. 2006; 25(1): 36-44.
- Informe sobre la situación de los programas de cribado neonatal en España. Madrid: Consejo Interterritorial de Sanidad. 2006.
- Kaye CI, Accurso F, La Franchi S, Lane PA, Hope N, Sonya P, et al. Newborn screening fact sheets. *Pediatrics*. 2006; 118(3): 934-963.
- Newborn screening: toward a uniform screening panel and system: executive summary. *Pediatrics*. 2006; 117(5Pt 2): S296-307. Disponible en: <http://www.acmg.net/resources/policies/NBS/NBS-sections.htm>
- Real Decreto 1302/2006 en el que se establecen las bases del procedimiento para la designación y acreditación de los centros, servicios y unidades de referencia del Sistema Nacional de Salud.

Cribado neonatal: panorama actual y desafíos futuros

Hugo Rocha

*Unidade de Rastreio Neonatal. Departamento de Genética.
Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge. Porto (Portugal)*

Introducción

Los programas de cribado neonatal son programas de Salud Pública que tienen como objetivo detectar en los neonatos determinadas enfermedades, a menudo graves, para permitir la introducción del tratamiento antes del inicio de los síntomas, evitando así su aparición o disminuyendo su severidad.

El cribado neonatal tuvo su inicio a mediados del siglo xx, a partir de los trabajos de Robert Guthrie¹, quien desarrolló una prueba sencilla, económica y eficaz para determinar si los neonatos padecían una enfermedad metabólica: la fenilcetonuria. La contribución de Guthrie ha sido más que el desarrollo del test, pues ha introducido un nuevo y revolucionario sistema de toma de muestra, en papel, que se reveló clave para el éxito de los programas de cribado neonatal.

Los beneficios de una dieta restringida en fenilalanina, desde los primeros días, en los niños con fenilcetonuria, rápidamente impulsaron la expansión del cribado neonatal. El primer programa de cribado neonatal se inició en Massachussets en los años sesenta, y posteriormente fue introducido en otros estados de Estados Unidos y países europeos, e incorporado en sus programas de Salud Pública.

Con el objetivo de definir las orientaciones para la introducción de nuevas enfermedades en los programas de cribado neonatal, la Organización Mundial de la Salud desarrolló y publicó en 1968 «Principles and practice of screening for disease», con los principios de Wilson y Jungner²:

1. La enfermedad debe ser un importante problema de salud.
2. Debe haber un tratamiento aceptado para los pacientes diagnosticados.
3. Debe haber facilidades para el diagnóstico y el tratamiento.
4. Debe haber un periodo asintomático en la enfermedad.
5. Debe haber una prueba disponible para su detección.
6. La prueba debe ser aceptable para la población.
7. Debe ser conocida la historia natural de la enfermedad.
8. Debe haber un acuerdo sobre quién debe ser tratado como paciente.
9. El coste del diagnóstico de un caso positivo debe ser económico.
10. La detección de un caso debe ser un proceso continuo.

Estos criterios, definidos ante la realidad existente, serían una garantía para que se alcance el objetivo principal de este tipo de programas: el máximo beneficio con el mínimo de

costes. La idea implícita en estas orientaciones ha sido la base de organización de los programas, que deben incluir una vertiente de formación, laboratorios de cribado y centros de diagnóstico y seguimiento.

Tomando este modelo como base, aunque con algunas variaciones, los programas de cribado neonatal fueron implementados progresivamente en toda Europa, y reconocidos globalmente como sólidos y eficaces.

Con el paso del tiempo, se han desarrollado más pruebas para la detección de nuevas enfermedades (p. ej., fibrosis quística, galactosemia, deficiencia en biotinidasa, hiperplasia adrenal congénita y hemoglobinopatías), con un enfoque especial para el hipotiroidismo congénito. La fenilcetonuria y el hipotiroidismo congénito son las enfermedades más habitualmente cribadas, y se observa una gran heterogeneidad en cuanto a la introducción de las otras en los paneles de enfermedades para cribar.

Después de una evolución lenta del cribado neonatal, con la inclusión de nuevas enfermedades según el avance del desarrollo técnico, los programas sufrieron una revolución con la introducción de la espectrometría de masas en tándem (MS/MS) en los laboratorios de cribado, a principio de los años noventa.

La MS/MS es una tecnología multianálito, que posibilita la detección y la cuantificación simultánea de más de 50 metabolitos, y permite cribar más de 40 errores congénitos del metabolismo. Esta tecnología representa un cambio de paradigma, pues antes teníamos «un test >un metabolito >una enfermedad» y con la MS/MS ahora disponemos de «un test >múltiples metabolitos >múltiples enfermedades».

Con este nuevo abordaje, por un lado fascinante, aparecieron nuevas dificultades en la aplicación de los criterios de Wilson y Jungner, definidos a partir de otra realidad, lo que propició la necesidad de su adaptación. Por ejemplo, la evaluación de costes deberá pasar a realizarse de una forma conjunta, y la evaluación de los beneficios de la inclusión de patologías muy raras (ahora es posible cribarlas sin costes directos añadidos) levanta dificultades. La dificultad en la aplicación de los criterios anteriormente definidos y las diferencias en su interpretación acompañan a esta nueva realidad, y está en la base de las diferencias existentes en las patologías cribadas, entre los programas que ya adoptaron la MS/MS. Sin embargo, conviene señalar que, a pesar de las diferencias de evaluación existentes, no se cuestiona la inclusión de la MS/MS en los laboratorios de cribado, pues está justificado sólo con la base de la optimización del cribado de la fenilcetonuria y para el cribado de la deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena media (MCADD),

patología para la que fue posible (debido a su frecuencia) demostrar un beneficio claro en su cribado³.

La MS/MS está enfocada fundamentalmente hacia el cribado de aminoacidopatías, déficit del ciclo de la urea, acidurias orgánicas y déficit de la betaoxidación mitocondrial, y se ha convertido en una tecnología de extrema importancia para la comunidad metabólica. Hasta hace unos años el cribado neonatal se consideraba importante, pero en cierto modo marginal. Actualmente, en virtud de los desarrollos tecnológicos y médicos, se considera una actividad fundamental en medicina.

Situación actual

El cribado neonatal por MS/MS de los errores innatos del metabolismo está más o menos extendido por todos los países desarrollados, y los problemas iniciales relacionados con la validación analítica y clínica y el seguimiento clínico están satisfactoriamente sobrepasados. Mientras tanto, continúa el debate sobre el beneficio del cribado de algunas de patologías y de su inclusión o no en los programas. Dentro del gran grupo de los errores innatos del metabolismo con posibilidad de ser cribados por MS/MS podemos incluir aquellos cuyo cribado presenta beneficios claros y directos para el recién nacido, y otros en que los beneficios no son tan obvios. Un ejemplo de ello es el cribado de patologías sin tratamiento, en que uno de los objetivos puede ser el diagnóstico, de cara a la obtención de información importante para un futuro consejo genético a la familia y la disponibilidad de establecer un diagnóstico prenatal. Todas estas cuestiones han llevado a grandes discrepancias en la definición de las patologías susceptibles de cribado o no por MS/MS entre diferentes programas.

En Estados Unidos, y con la intención de uniformizar las patologías para cribar en los diferentes estados, el ACMG publicó en 2005 un documento titulado «Newborn screening: toward a uniform screening panel and system»⁴, en el que se definió a partir de criterios técnico científicos un grupo de 29 patologías para cribar consideradas primarias (20 por MS/MS). Se definió igualmente un segundo grupo de 25 patologías consideradas secundarias, en que la evidencia de beneficio no sería tan relevante (22 por MS/MS).

Además de soportar la inclusión del cribado neonatal en los diferentes Estados norteamericanos, este documento ha servido de base para la discusión y la inclusión del cribado neonatal en otros países, incluidos algunos europeos.

En Europa el cribado por MS/MS ha sido progresivamente adoptado por varios países⁵, pero de una forma bastante heterogénea, en lo que respecta no sólo al número de patologías cribadas en cada país, sino también en algunos casos respecto al número de patologías cribadas en diferentes regiones de un mismo país (tabla 1). En algunos países se criba sólo la fenilcetonuria y la MCADD por MS/MS, mientras que en otros se criban más de 20 errores innatos del metabolismo. En algunos países (p. ej., España) la heterogeneidad interregional es igualmente significativa, y exis-

TABLA 1. ESTADO DE LA INTRODUCCIÓN DE LA MS/MS EN LOS LABORATORIOS DE CRIBADO EN DIFERENTES PAÍSES EUROPEOS

	MS/MS	EIM cribados por MS/MS	Referencia
Alemania	Sí	12	6
Austria	Sí	20	5
Bélgica	Sí	17	5
Dinamarca	Sí	19	5
España	Sí (parcial)	2 a >20	8
Francia	No	0	9
Holanda	Sí	15	10
Italia	Sí (parcial)	?	11
Polonia	Sí (parcial)	12	5
Portugal	Sí	24	7
Inglaterra	Sí	2	12
Suecia	Sí	20	13
Suiza	Sí	2	5

EIM: errores innatos del metabolismo; MS/MS: espectrometría de masas en tándem; ?: desconocido.

ten regiones sin cribado por MS/MS, regiones donde se criban fenilcetonuria y MCADD y otras donde se criban más de 20 patologías.

Ante este escenario se ha hecho un esfuerzo, tanto nacional como internacional, con vistas a la armonización de los programas de cribado en Europa. En España, un buen ejemplo de ello es la elaboración y la publicación de un documento por parte de varias sociedades científicas, titulado «Programas de cribado neonatal en España: actualización y propuestas de futuro», que tiene por objetivo lanzar las bases para una uniformización nacional de los programas regionales de cribado. En Europa se está llevando a cabo un proyecto financiado por la Comisión Europea, titulado «Evaluation of population newborn screening practices for rare disorders in Member States of the European Union», con vistas a efectuar un análisis exhaustivo de las prácticas y políticas de cribado neonatal de cada país, con el fin de sentar las bases para el establecimiento de futuras líneas de orientación en esta materia.

Aparte de que la definición de un nivel mínimo de cuidados, en este caso de patologías para cribar, definidos a partir de criterios científicos claros, sea algo deseable, los programas de cribado no pueden, ni deben, ser totalmente uniformes, pues deben estar adaptados a los *backgrounds* étnicos/genéticos, las costumbres, las características sociales, las capacidades médicas y la situación económica de cada país.

Futuro

Los estudios del beneficio clínico del cribado de muchos de los errores innatos del metabolismo son escasos o inexisten-

tes, en gran medida debido a la rareza de las patologías. El desarrollo de estudios multicéntricos será fundamental para establecer y definir las ventajas reales del cribado de muchas de estas patologías, y cabe esperar que muchos surjan en breve.

El futuro de los programas de cribado neonatal estará íntimamente ligado no sólo a la capacidad de armonización de los programas, sino fundamentalmente a la respuesta de éstos a los constantes avances tecnológicos. El choque frente a las nuevas tecnologías será posiblemente menor de lo que fue por la llegada de la MS/MS a los laboratorios de cribado, pero exigirá una evolución constante, caracterizada por una gran flexibilidad y capacidad de adaptación.

Aun recurriendo a las capacidades de la MS/MS y a las posibilidades de cribado basadas en el análisis de aminoácidos y acilcarnitinas, se está evaluando la posibilidad de detección de varias patologías, como la deficiencia de succinato-CoA ligasa, subunidad β (ADP) (*SUCLA2*) y la encefalopatía etilmalónica, entre otras. Pero la validación de nuevas patologías como candidatas a su inclusión en los programas de cribado no depende exclusivamente de la posibilidad técnica para su detección, sino también del desarrollo de terapias eficaces y de una ventajosa relación coste/beneficio. Algunas patologías están en proceso de investigación, como el síndrome de X-frágil, la distrofia muscular de Duchenne, la atrofia muscular espinal, varias enfermedades lisosomales de sobrecarga, las enfermedades peroxisomales y la inmunodeficiencia severa combinada, entre otras. Actualmente se están probando varias plataformas multianalíticas y de microfluidos con resultados alentadores. El desarrollo de las plataformas de secuenciación masiva del ADN y la disminución drástica de su precio hacen prever su posible adaptación al cribado, abriendo las puertas a un tipo de información hasta este momento no disponible, como las predisposiciones, los pronósticos, las respuestas terapéuticas, etc. Estas nuevas plataformas permitirán igualmente la anticipación del cribado, y algunos autores preconizan la realización del cribado prenatal para un grupo significativo de patologías.

El número de publicaciones recientes sobre este tema demuestra una dinámica sin precedentes en la historia del cribado neonatal, que forzará a una constante discusión y actualización de los programas. A medida que van aumentando las publicaciones sobre futuras posibilidades, se profundiza la separación y la discusión sobre los conceptos de *newborn screening* y de *screening of newborns*, lo que ya se

inició con el cribado por MS/MS. El *newborn screening* se apoya en una visión de cribado que supone una ventaja directa para el recién nacido, mientras que el *screening of newborns* va un poco más lejos, y considera ventajas no sólo para los recién nacidos, sino también para las familias y para la sociedad.

Sin duda, en el futuro la gran discusión se centrará en torno a los límites del cribado neonatal y de lo que precisamos saber al respecto.

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. Wilson J, Jungner G. Principles and practice of screening for disease. WHO Chronicle. 1968; 22(11): 473.
3. Van der Hilst CS, Derks TG, Reijngoud DJ, Smit GP, TenVergert EM. Cost-effectiveness of neonatal screening for medium chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency: the homogeneous population of The Netherlands. *J Pediatr*. 2007; 151(2): 115-120.
4. American College of Medical Genetics. Newborn screening: toward a uniform screening panel and system. *Genet Med*. 2006; 8: 12S-252S.
5. Bodamer OA, Hoffmann GF, Lindner M. Expanded newborn screening in Europe 2007. *J Inher Metab Dis*. 2007; 30(4): 439-444.
6. Lindner M, Gramer G, Haegi G, Fang-Hoffmann J, Schwab KO, Tacke U, et al. Efficacy and outcome of expanded newborn screening for metabolic diseases. Report of 10 years from South-West Germany. *Orphanet J Rare Dis*. 2011; 20; 6(1): 44.
7. Vilarinho L, Rocha H, Sousa C, Marcão A, Fonseca H, Bogas M, et al. Four years of expanded newborn screening in Portugal with tandem mass spectrometry. *J Inher Metab Dis*. 2010; 23 [Epub ahead of print].
8. AECNE Asociación Española de Cribado Neonatal [citado 3 de julio de 2011]. Disponible en: <http://aecne.es/>
9. AFDPHE Association Française pour le Dépistage et la Prévention des Handicaps de l'Enfant [citado 3 de julio de 2011]. Disponible en: <http://www.afdphe.org/>
10. Plass AM, Van El CG, Pieters T, Cornel MC. Neonatal screening for treatable and untreatable disorders: prospective parents' opinions. *Pediatrics*. 2010; 125(1): e99-106.
11. Società Italiana per lo studio delle Malattie Metaboliche Ereditarie e lo Screening Neonatale [citado 3 de julio de 2011]. Disponible en: <http://www.sismme.it/>
12. UK Newborn Screening Programme Centre [citado 3 de julio de 2011]. Disponible en: <http://newbornbloodspot.screening.nhs.uk/>
13. Monestrol I. Studies as a basis for a possible introduction of newborn screening for cystic fibrosis in Sweden. Estocolmo: Karolinska Institutet, 2011.

PROTOCOLO DE LA AECOM

Deficiencias de la betaoxidación mitocondrial de los ácidos grasos

Ponentes: **Dra. Antonia Ribes Rubió**

Introducción. Fisiopatología, marcadores bioquímicos y genéticos

Dr. Luis Peña-Quintana

Manifestaciones clínicas y tratamiento

Dra. M.^a Luz Couce Picó

Cambios en la historia natural tras la introducción del diagnóstico precoz neonatal

Día-hora: 29 de septiembre de 2011, jueves, 15:30 h

Protocolo de diagnóstico y tratamiento de las deficiencias de la betaoxidación mitocondrial de los ácidos grasos

Pablo Sanjurjo¹, Judit García-Villoria², Luis Peña-Quintana³, Begoña Merinero⁴, M.^a Luz Couce⁵, Antonia Ribes²

¹Unidad de Metabolismo. Pediatría. Hospital de Cruces. Baracaldo. ²Sección de Errores Congénitos del Metabolismo-IBC. Servicio de Bioquímica y Genética Molecular. Hospital Clínic. CIBERER U737. Barcelona. ³Unidad de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica. Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno-Infantil. Las Palmas. ⁴Centro de Diagnóstico de Enfermedades Moleculares. Universidad Autónoma de Madrid. Cantoblanco. CIBERER U746. ⁵Unidad de Diagnóstico y Tratamiento de Enfermedades Congénitas Metabólicas. Departamento de Pediatría. Hospital Clínico Universitario de Santiago. Santiago de Compostela (A Coruña)

Vía metabólica

Ciclo de la carnitina

Los ácidos grasos (AG) de cadena larga (C16-C20) atraviesan la membrana plasmática y precisan sistemas de transporte mediado por proteínas de membrana (FATP) para acceder al interior mitocondrial, donde tiene lugar su oxidación (Houten y Wanders, 2010). Las FATP tienen actividad acil-CoA sintetasa, convirtiendo los AG en ésteres acil-CoA después de su translocación a través de la membrana plasmática. Los ésteres acil-CoA de cadena larga requieren el ciclo de la carnitina para atravesar la membrana mitocondrial; para ello, se unen a la carnitina formando acilcarnitinas, reacción catalizada por la carnitina palmitoil transferasa I (CPTI) localizada en la membrana mitocondrial externa; las acilcarnitinas formadas se transportan a través de la membrana mitocondrial mediante la carniti-

na acilcarnitina translocasa (CACT), y una vez en el interior de la mitocondria se regeneran los ésteres acil-CoA por acción de la carnitina palmitoil transferasa II (CPTII). La carnitina necesita un transportador (OCTN2) para poder atravesar la membrana plasmática. Los AG de cadena media y corta penetran directamente desde el citosol al interior de la matriz mitocondrial sin necesidad de utilizar el ciclo de la carnitina (figura 1).

Ciclo de la betaoxidación

Una vez en el interior de la mitocondria tiene lugar el proceso de la betaoxidación, que metaboliza los AG hasta acetil-CoA y acil-CoA, acortado en dos átomos de carbono, mediante una secuencia cíclica en la que están implicados cuatro sistemas enzimáticos diferentes. Cada ciclo está catalizado por una acil-CoA deshidrogenasa específica de longitud de cadena: acil-CoA deshidrogenasa de cadena

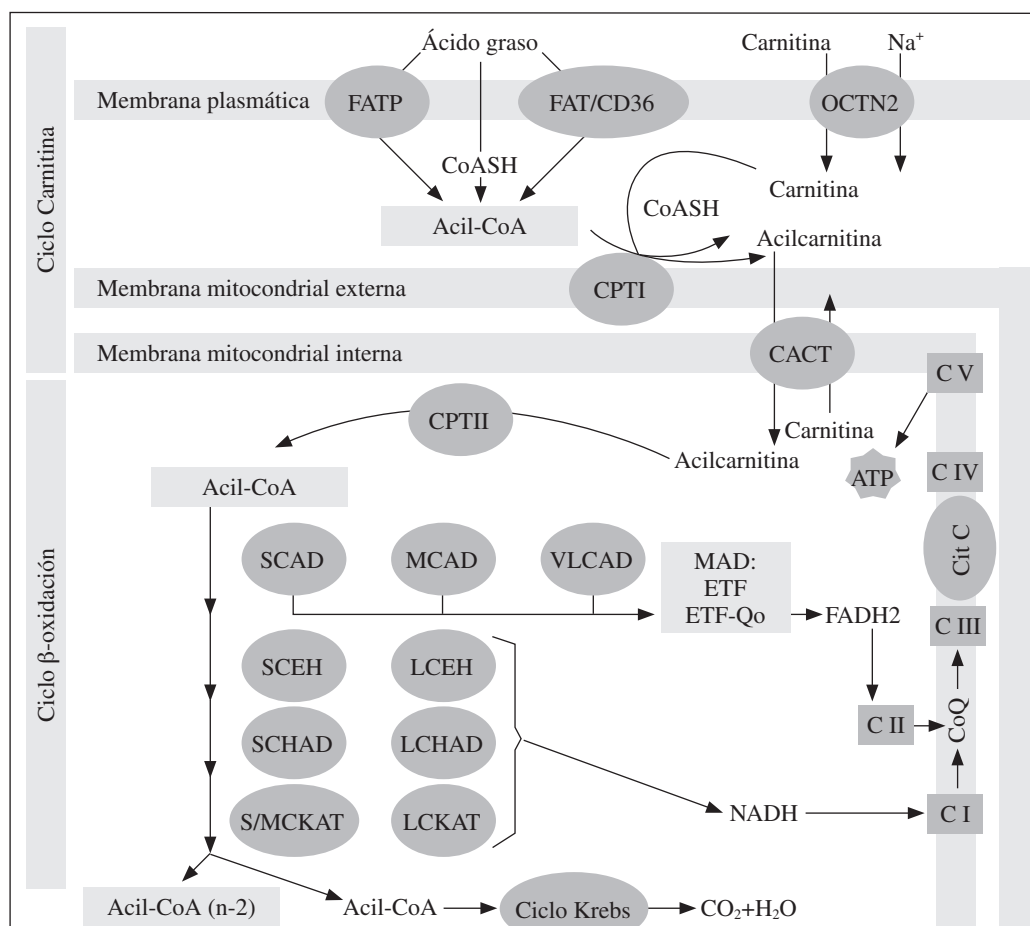


Figura 1. Representación de la vía metabólica de la betaoxidación mitocondrial. La vía empieza con la internalización de AG y de carnitina desde la membrana plasmática hacia el interior de la célula, seguida del transporte de ésteres de acil-CoA hacia el interior de la mitocondria gracias al ciclo de la carnitina. Posteriormente, los acil-CoA se metabolizan a través de la espiral de la betaoxidación mitocondrial, produciendo unidades de acetil-CoA que pueden convertirse en cuerpos cetónicos o en CO_2 , H_2O y ATP. Los electrones generados se transfieren al complejo I (CI) o al complejo II (CII) de la cadena respiratoria mitocondrial. En cada vuelta de ciclo el AG acorta su cadena en dos carbonos

AG: ácidos grasos; CACT: carnitina acilcarnitina translocasa; CPTI: carnitina palmitoil transferasa I; CPTII: carnitina palmitoil transferasa II; ETF: flavoproteína transportadora de electrones; FATP, FAT/CD36: transportador de ácidos grasos; MAD: múltiple acil-CoA deshidrogenasa (CI, CII, CIII, CIV, CV), complejos I, II, III, IV y V de la cadena respiratoria mitocondrial; MCAD: acil-CoA de cadena media; LCEH: enoil-CoA deshidrogenasa de cadena larga; OCTN2: transportador de carnitina; SCAD: acil-CoA de cadena corta; SCEH: enoil-CoA deshidrogenasa de cadena corta; SCHAD: 3-hidroxi-acil-CoA deshidrogenasa de cadena corta, o larga (LCHAD); S/MCKAT: 3-ceto-acil-CoA tiolasa de cadena corta o media, o de cadena larga (LCKAT); VLCAD: acil-CoA de cadena larga.

muy larga, de cadena media y de cadena corta (VLCAD, MCAD, SCAD), dependientes de FAD; un complejo trifuncional (MTP) dependiente de NAD^+ , con actividad acil-CoA hidratasa (SCEH, LCEH), 3-hidroxiacil-CoA deshidrogenasa (SCHAD, LCHAD) y 3-cetoacil-CoA tiolasa (S/MCKAT, LCKAT), también dependiente de la longitud de cadena. Los electrones generados por las acil-CoA deshidrogenasas dependientes de FAD son transferidos hasta la coenzima Q en la cadena respiratoria por vía de la flavoproteína transportadora de electrones (ETF) y la flavoproteína deshidrogenasa transportadora de electrones (ETF-DH). En la deshidrogenación ligada a NAD^+ , los electrones son transferidos directamente al complejo I de la cadena respiratoria mitocondrial (figura 1). El acil-CoA generado vuelve a entrar en la vía de la betaoxidación tantas veces como sea necesario hasta convertirse completamente en acetil-CoA.

Fisiopatología y regulación de la betaoxidación mitocondrial de los ácidos grasos

Glucosa, AG y aminoácidos son los tres sustratos que un organismo puede utilizar para mantener la homeostasis metabólica (Hounten et al., 2010). La betaoxidación mitocondrial es una vía metabólica importante en la homeostasis energética en determinados órganos, como el hígado, el corazón y el músculo esquelético, especialmente durante los periodos de alta demanda energética, como el ayuno prolongado, el ejercicio muscular, la exposición al frío y la fiebre. En estas situaciones, la vía se activa debido a un aumento de la demanda energética causada por la depleción de glucógeno. Las hormonas adrenalina, noradrenalina, glucagón y ACTH inducen la lipólisis estimulando la actividad lipasa en el tejido adiposo, y liberándose AG libres al torrente san-

guíneo, que son transportados hasta los tejidos periféricos (Bennett, 2010). La mayoría de los tejidos, excepto el cerebro, pueden utilizar AG directamente para generar energía. El hígado puede convertirlos en cuerpos cetónicos (cetogénesis), que son utilizados como sustratos energéticos por otros tejidos, especialmente por el cerebro. Mientras que en el músculo cardíaco, el músculo esquelético y el riñón, el acetil-CoA, producto final de la betaoxidación mitocondrial, se oxida a través del ciclo de Krebs y se utiliza para generar trifosfato de adenosina (ATP). En el corazón la situación es excepcional, ya que este órgano utiliza los AG constantemente en una proporción que oscila entre el 60 y el 90% de sus necesidades energéticas (Schulz, 1994). Otros tejidos, como el páncreas, la placenta, el tracto gastrointestinal y la retina, también presentan capacidad para utilizar los AG.

Cuando existe un defecto en alguno de los sistemas enzimáticos de la vía metabólica, se produce una disminución del producto final, acetil-CoA, necesario para la formación de cuerpos cetónicos, la activación de la gluconeogénesis y de la ureagénesis. Por tanto, se producirá hipoglucemia hipocetósica, hiperamonemia y, en algunos casos, también acidemia láctica. La hipoglucemia resulta de la combinación del aumento en la utilización de glucosa y la capacidad reducida de gluconeogénesis, ya que el acetil-CoA es activador de la actividad piruvato carboxilasa, que convierte piruvato en oxalacetato en la vía gluconeogénica. La hiperamonemia en los periodos catabólicos se produce por la menor síntesis de N-acetilglutamato a partir de acetil-CoA, activador de la carbamilo fosfato sintetasa (CPS) mitocondrial, paso limitante en la ureagénesis. Además, el aumento de AG libres en el torrente sanguíneo causará esteatosis hepática.

Los tejidos más afectados son, por tanto, los más dependientes de esta vía metabólica para la obtención de energía (hígado, músculo y corazón). Por ello, las deficiencias más graves presentan afectaciones multisistémicas. Los síntomas neurológicos podrían explicarse por la falta de sustrato energético (glucosa o cuerpos cetónicos) en el cerebro. Los pacientes con deficiencia en la proteína trifuncional (MTP) o en LCHAD presentan riesgo de desarrollar retinopatía pigmentaria y neuropatía periférica. Asimismo, las madres portadoras de mutaciones en MTP presentan riesgo de desarrollar en el embarazo de fetos afectados los síndromes de hígado graso (AFLP) y de hemólisis, transaminasas elevadas y plaquetopenia (HELLP) (Gutiérrez Junquera, 2009). Aunque la fisiopatología de estas complicaciones no se conoce todavía, es posible que la acumulación anormal de 3-hidroxilácidos dicarboxílicos resulte tóxica para la retina, la placenta y el sistema nervioso. La hipoglucemia asociada a hiperinsulinismo, característica de la deficiencia en SCHAD, podría ser el resultado de la interacción entre la proteína SCHAD con la glutamato deshidrogenasa (GDH), y no necesariamente como resultado de una alteración en la betaoxidación. La SCHAD tiene una interacción inhibitoria sobre la actividad GDH en las células β del páncreas, de manera que, en ausencia de SCHAD, la GDH estaría activada, causando un aumento en la producción de ATP intracelular y en la secreción de insulina (Li, 2010).

Manifestaciones clínicas

La clínica dependerá de la deficiencia enzimática de que se trate. El grado de severidad entre los pacientes con una misma deficiencia e incluso con un mismo genotipo también será variable, dependiendo en parte de los factores ambientales, como la edad de inicio, el tipo de enfermedad y el número de crisis metabólicas.

Las manifestaciones clínicas se suelen desencadenar ante situaciones de ayuno o estrés metabólico (p. ej., ejercicio prolongado, infecciones, fiebre, exposición al frío), desde los primeros meses de vida (forma precoz) o en niños de varios años de edad (forma tardía), aunque la mayoría de los pacientes inician la sintomatología entre los 8 y los 18 meses de edad.

Su inicio generalmente se produce tras un cuadro infeccioso acompañado de una disminución de la ingesta oral. Algunos casos pueden permanecer asintomáticos durante muchos años, sobre todo si el niño no ha sufrido episodios de ayuno o estrés metabólico. Unos pacientes pueden presentar crisis repetidas. No obstante, en periodos intercrisis se suelen encontrar asintomáticos.

En general, se sospechan estos trastornos ante una sintomatología cardíaca, hepática, muscular o neurológica, aislada o combinada, unida a hipoglucemia hipocetósica; aunque en las deficiencias de cadena corta, y en ocasiones en las de cadena media, puede detectarse cetonuria, por lo que su hallazgo no debe descartar estas enfermedades (tabla 1) (Peña Quintana, 2009; Stanley, 2006).

- **Sintomatología cardíaca:** cardiomiopatía dilatada o hipertrófica, incluso con derrame pericárdico o arritmias cardíacas (Bonnet et al., 1999).
- **Sintomatología muscular:** se ha descrito miopatía esquelética con hipotonía, dolor muscular generalizado, debilidad muscular con aumento de CPK y rhabdomiólisis con mioglobulinuria (la causa más frecuente de mioglobulinuria hereditaria) (Van Adel et al., 2009); en ocasiones puede existir un fallo renal secundario a la mioglobulinuria.
- **Sintomatología hepática:** hepatopatía transitoria o fulminante, síndrome similar al de Reye, hepatomegalia (por esteatosis hepática), colestasis y encefalopatía hepática.
- **Sintomatología neurológica:** polineuropatía periférica, somnolencia, letargia, coma, convulsiones por hipoglucemia. Algunos pacientes pueden quedar con secuelas neurológicas si sufren crisis metabólicas, como retraso motor, hipotonía, ausencia o disminución de los reflejos tendinosos, espasticidad, retraso mental, epilepsia, neuropatía periférica, retraso en el lenguaje, déficit de atención, trastornos de conducta, afasia, parálisis cerebral o debilidad muscular (Gregersen, 2008; Iafolla, 1994; Jethva, 2008; Longo, 2006). Las posibles secuelas serán menores en los pacientes diagnosticados más precozmente y a los que se ha instaurado un tratamiento correcto y más rápido. Aproximadamente un 5% de los casos de muerte súbita en la infancia son secundarios a errores de la betaoxidación de los AG, la mayoría de los cuales han sido diagnosticados *post mortem*.

TABLA 1. SOSPECHA CLÍNICA EN LOS TRASTORNOS DE LA BETAOXIDACIÓN MITOCONDRIAL

- Hipoglucemia hipocetósica
- Hipoglucemia con cetonuria (cadena corta, cadena media en ocasiones)
- Miopatía esquelética
- Hipotonía
- Dolor muscular
- Debilidad muscular
- Rabdomiolisis
- Mioglobinuria
- Neuropatía periférica
- Hepatopatía transitoria o fulminante
- Cardiomiopatía dilatada o hipertrófica
- Arritmias cardíacas
- Muerte súbita
- Síndrome similar al de Reye
- Síndrome de vómitos cíclicos
- Hígado graso agudo del embarazo
- Madre con síndrome HELLP en el embarazo
- Somnolencia o letargia
- Coma
- Poca ganancia ponderal
- Anorexia
- Retinopatía pigmentaria

- **Otros síntomas acompañantes:** poca ganancia ponderal, anorexia o retinopatía pigmentaria. Este último síntoma es exclusivo de la deficiencia de LCHAD/MTP.

Incluso pueden presentarse semejando el cuadro de vómitos cíclicos, por lo que hay que hacer un estudio de los niños afectados de este síndrome para descartar estas entidades (Rinaldo et al., 1999).

En el periodo neonatal se puede manifestar en forma de letargia, hipoglucemia hipocetósica, acidosis metabólica o respiratoria, aumento de lactato, taquipnea, hipotonía persistente, vómitos, coma, deshidratación, disfunción hepática o muerte súbita.

En madres heterocigotas embarazadas con fetos afectos de deficiencia de LCHAD se han descrito hasta en el 79% de los casos un espectro de situaciones clínicas, como la preeclampsia, el hígado graso agudo y el síndrome HELLP (hemólisis, elevación de las enzimas hepáticas y descenso de las plaquetas), que pueden tener una patogenia común. El feto tiene muchas más probabilidades de prematuridad, asfixia, retraso del crecimiento intrauterino y muerte fetal. El cuadro no se produce si el feto es heterocigoto (Strauss et al., 1999).

Formas clínicas mas frecuentes

Las enfermedades más frecuentes son la deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena media (MCAD), la de 3-hi-

droxiacil-CoA deshidrogenasa de cadena larga (LCHAD), la de acil-CoA deshidrogenasa de cadena muy larga (VL-CAD) y el de carnitina palmitoiltransferasa II (CPT II) tipo adulto, que, por otro lado, es la causa principal de mioglobinuria familiar.

En la tabla 2 se especifican de forma esquemática los distintos trastornos, así como su sintomatología (Peña Quintana et al., 2009).

Marcadores bioquímicos y genéticos

El reconocimiento de las deficiencias de la betaoxidación mitocondrial es a menudo difícil, ya que la sintomatología clínica puede ser intermitente; además, tanto los test sistemáticos de laboratorio como el estudio inicial de los metabolitos pueden no ser reveladores, particularmente si las muestras han sido recogidas durante un periodo de remisión. En estos casos, y ante una importante sospecha clínica, se recomienda proseguir con los estudios de oxidación de palmitato marcado para poder constatar el defecto. En la tabla 3 se presenta un resumen de los marcadores bioquímicos.

Estudio de metabolitos

La primera aproximación diagnóstica se establece a partir del estudio de acilcarnitinas en plasma o en sangre impregnada en papel, carnitina libre y total, AG libres en plasma y de ácidos orgánicos y acilglicinas en orina. En la tabla 3 se especifican los marcadores concretos para cada entidad.

Estudios enzimáticos o de oxidación de sustratos

Si el resultado del estudio de metabolitos es característico de una entidad concreta, se puede proseguir con el análisis enzimático o molecular del defecto específico. Si los resultados de los estudios de metabolitos no son concluyentes, se recomienda proseguir con el estudio de oxidación de palmitato deuterado en fibroblastos y el análisis de las acilcarnitinas generadas. Con este último método se pone de manifiesto la alteración metabólica independientemente del estado clínico y del tratamiento del paciente, y se va a poder obtener un perfil de acilcarnitinas característico para cada entidad (a excepción de las deficiencias CPTII/CACT y LCHAD/MTP, que bioquímicamente no se van a poder diferenciar). Por tanto, el estudio de oxidación de palmitato deuterado va a ser de gran ayuda para la confirmación diagnóstica e incluso para realizar el diagnóstico en los casos en que el estudio inicial de metabolitos no ha sido relevante (Laforet et al., 2010; Wanders et al., 2010). Cabe destacar que este método no va a ser de utilidad en la deficiencia del transportador de carnitina, por lo que serán necesarios otros estudios, como el de incorporación de carnitina en fibroblastos o el análisis molecular, para confirmar el diagnóstico. Por otro lado, debido a la necesidad de confirmar los resultados del cribado neonatal lo antes posible, algunos autores han desarrollado estudios enzimáticos en linfocitos (Wanders et al., 2010).

TABLA 2. MANIFESTACIONES CLÍNICAS EN LAS DEFICIENCIAS DE LA BETAOXIDACIÓN MITOCONDRIAL

Deficiencia (abreviación proteína)	Año de descripción	Mckusick OMIM	Hipoglucemia en ayuno	Ceto-nuria	Miocardiopatía	Miopatía	Hepatopatía	Otros
Transporte de ácidos grasos (FATP1)	1998	600691	+	-	-	-	+++	
Transporte de ácidos grasos DTAGCL	1998	603376	+	-	-	-	+++	
Acil-CoA sintetasa (LACS)	1990	152425						
Transporte de carnitina (CTD)	1975	603377 212140	+	-	+++	+	-	Cardiomegalia Vacuolas lipídicas en el músculo
Carnitina palmitoiltransferasa-1 hepática (CPT1A)	1981	600528 255120	+	-	-	+	+++	Acidosis tubular renal Hígado graso
Carnitina palmitoiltransferasa-1 muscular (CPT1B)	1996	601987	No se han descrito casos todavía. El modelo murino de CPT1B es letal					
Carnitina palmitoiltransferasa-1 cerebral (CPT1C)	2002	608846						
Carnitina acilcarnitina translocasa (CACT)	1992	212138	+++	-	+++	+	+++	Inicio neonatal severo Cardiomegalia Bradicardia
Carnitina palmitoiltransferasa-2 (CPT2) neonatal severa	1988	608836	+++	-	+++	+	+++	Quistes renales Depósitos lipídicos en el músculo, el corazón, el hígado y el riñón
Carnitina palmitoiltransferasa-2 (CPT2) infantil-adulta	1973	600649 255110	-	-	-	+++	-	Mioglobinuria Rabdomiolisis Debilidad y dolor muscular desencadenados por el ejercicio
Acil-CoA deshidrogenasa de cadena muy larga (VLCAD)	1993	201475	+	-	+++	+	+++	Muerte súbita Mioglobinuria Rabdomiolisis
Acil-CoA deshidrogenasa de cadena media (MCAD)	1982	201450	+++	-	-	-	+++	Muerte súbita
Acil-CoA deshidrogenasa de cadena corta (SCAD)	1984	201470	+	+	+	+	+	Retraso del crecimiento Oftalmoplejía
3-hidroxi-acil-CoA deshidrogenasa (LCHAD)	1988	609016	+	-	+++	+	+++	Mioglobinuria Retinopatía
Proteína trifuncional mitocondrial (MTP)	1992	143450	+	-	+++	+	+++	Polineuropatía periférica Mioglobinuria Retinopatía Polineuropatía periférica
3-hidroxiacil-CoA deshidrogenasa de cadena corta (SCHAD)	2001	601609 609975	+++	-	-	+	-	Hiperinsulinismo Retraso mental Convulsiones
3-cetoacil-CoA tiolasa de cadena media (MCKAT)	1997	602199	+	-	+	+	+++	Rabdomiolisis y mioglobinuria neonatal
Múltiple de deshidrogenasas (MAD): ETFDH1	1985	231680 231675	+++	-	+	+	+	Malformaciones congénitas
Múltiple de deshidrogenasas (MAD) ETF-alfa	1985	231680	+++	-	+	+	+	Malformaciones congénitas
Múltiple de deshidrogenasas (MAD) ETF-beta	1990	231680 130410	+++	-	+	+	+	Malformaciones congénitas
2,4-dienoil-CoA reductasa (DECR1)	1990	222745	-	-	-	+++	-	

Estudios moleculares

Una vez orientado el diagnóstico hacia una entidad concreta, se procederá al estudio molecular. En algunos casos, en que existen mutaciones con una prevalencia muy importante (deficiencias de MCAD, LCHAD y CPTII juvenil/adulta), se suele proceder directamente desde el estudio de metabolitos al molecular.

Diagnóstico prenatal

Si se conocen las mutaciones familiares en el gen implicado, el diagnóstico se realizará a través del estudio molecular en el ADN o ARN extraído de vellosidades coriales o de amniocitos cultivados. Por el contrario, si en la familia hay antecedentes de un hijo afectado de una deficiencia de la betaoxidación mitocondrial, pero el análisis molecular no se pudo realizar, cabe la posibilidad de realizar el estudio de oxidación de palmitato deuterado en vellosidades coriales o en amniocitos cultivados.

Exámenes anatomopatológicos

Algunas deficiencias cursan con depósitos de microvesículas o macrovesículas grasas en los hepatocitos, o depósitos de lípidos neutros en el músculo, excepto en las deficiencias que cursan sin afectación muscular (tabla 2). En algunas deficiencias se puede observar un aumento de las mitocondrias hepáticas y musculares con inclusiones cristaloides y desestructuración de las crestas.

Recogida de muestras para el diagnóstico

Ante un cuadro clínico de sospecha y, a ser posible, antes de instaurar cualquier tratamiento, se procederá a una extracción de sangre para realizar, como mínimo, la siguiente analítica: glucemia, gases, ionograma, amonio, 3-hidroxibutirato y lactato. De la misma extracción se separa una muestra de plasma (0,5 mL como mínimo) y se guarda en el congelador, para realizar posteriores estudios de AG libres, carnitina y acilcarnitinas.

Es importante que en el servicio de urgencias se disponga de papeles de filtro (del mismo tipo que los del diagnóstico precoz neonatal) y se impregne con 2-4 gotas de sangre de la misma extracción. Esta muestra será muy útil para el estudio de acilcarnitinas. La analítica puede ser menos informativa si la muestra se obtiene con posterioridad. Si la extracción lo permite, será importante realizar el estudio de transaminasas, aminoácidos, ácido úrico, CPK, piruvato y acetoacetato.

Se deberá también recoger una muestra de orina (10 mL aproximadamente) para determinar los ácidos orgánicos (guardar en el congelador a -20 °C hasta su envío al laboratorio). Dado que no siempre es posible recoger orina antes de iniciar el tratamiento, será importante que se recoja la primera micción después de iniciado éste. Nunca se debe posponer la recogida de orina, ya que el perfil de metabolitos podría normalizarse al normalizarse la situación clínica.

Diagnóstico diferencial con otras entidades

Encefalopatía etilmalónica (OMIM 602473)

Se caracteriza por la excreción elevada de este ácido asociado a un retraso en el desarrollo neurológico, Petequias, acrocianosis, diarrea crónica, regresión psicomotora, hipotonía y anomalías en la resonancia magnética cerebral.

Deficiencia de 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA liasa (OMIM 246450)

Participa en la cetogénesis, con clínica muy similar a las deficiencias de la betaoxidación mitocondrial, pero los marcadores bioquímicos son específicos de esta entidad.

Deficiencia de 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA sintasa (OMIM 605911)

Esta enzima regula la formación de cuerpos cetónicos. Los pacientes presentan hipoglucemia hipocetósica, encefalopatía y hepatomegalia, habitualmente desencadenadas por infecciones intercurrentes o ayuno prolongado. No existen marcadores bioquímicos diferenciales, por lo que hay que acudir a la biología molecular.

LPIN 1 (OMIM 268200)

Es una enzima clave en la biosíntesis de triglicéridos y fosfolípidos de membrana. Se caracteriza por episodios recurrentes de mioglobinuria y rhabdomiólisis de inicio infantil, alrededor de los 5 años, aunque la edad del primer episodio puede variar entre los 15 meses y los 7 años. Durante los episodios, las CK son muy elevadas.

Lipasa ATGL (OMIM 610717)

Acumulación generalizada de triglicéridos y miopatía. Inicialmente los pacientes pueden presentar retraso motor y debilidad muscular en relación con el deporte. En la segunda década de la vida, los síntomas empiezan a ser más evidentes.

ACAD 9 (OMIM 611126)

Es un factor de ensamblaje del complejo I. Previamente se le había atribuido una función en la betaoxidación mitocondrial. Los pacientes presentan cardiomiopatía hipertrófica, debilidad muscular, síndrome de Reye y deficiencia de complejo I.

Tratamiento

Las medidas terapéuticas actuales para el manejo clínico de estas entidades podemos diferenciarlas en dietéticas y farmacológicas. Una vez diagnosticado el paciente, es fundamental proveerle de suficiente glucosa para prevenir la lipólisis del tejido adiposo, sobre todo en el periodo neonatal y en las descompensaciones metabólicas (Kompare et al., 2008). Dentro de este apartado será también importante considerar las medidas domiciliarias para prevenir y dismi-

TABLA 3. MARCADORES BIOQUÍMICOS Y LOCALIZACIÓN CROMOSÓMICA EN LAS DEFICIENCIAS DE LA BETAOXIDACIÓN MITOCONDRIAL

Deficiencia (abreviación proteína)	Nombre del gen	Locus	Carnitina libre (plasma)	Acilcarnitinas (plasma o sangre seca)		Ácidos grasos libres/3-hidroxi-ácidos (plasma)	Ácidos orgánicos (orina)	Acilglicinas (orina)
				Elevadas	Disminuidas			
Transporte de carnitina (CTD)	SLC22A5	5q33.1	Muy baja, <10% de los controles	Ninguna	C2, C3, C16, C18, C18:1	Normal	Normal	Normal
Carnitina palmitoil-transferasa-1 hepática (CPT1A)	CPT1A	11q13	Elevada	Relaciones: C3/C16, C0/(C16+C18)	C16, C18, C18:1, C18:2 Relaciones: (C16+C18:1)/C2	Normal	Normal	Normal
Carnitina acilcarnitina translocasa (CACT)	SLC25A2	3p21	Disminuida	C14, C16, C16:1 , C16-DC, C18, C18:1, C18:2 , C18:1-DC Relaciones: C14:1/C2, (C16+C18:1)/C2	C2 Relaciones: C3/C16, C0/(C16+C18)	Normal	Ácidos dicarboxílicos	Normal
Carnitina palmitoiltransferasa-2 (CPT2)	CPT2	1p32	Disminuida	C6-DC, C8-DC, C12, C14, C16, C16:1 , C16-DC, C18, C18:1, C18:2 , C18:1-DC Relaciones: C14:1/C2, (C16+C18:1)/C2	C2 Relaciones: C3/C16, C0/(C16+C18)	Normal	Ácidos dicarboxílicos	Normal
Acil-CoA deshidrogenasa de cadena muy larga (VLCAD)	ACADVL	17p11	Disminuida	C12, C12:1, C14, C14:1, C14:2 , C16, C16:1, C18, C18:1, C18:2 Relaciones: C14:1/C2, C14:1/C12:1, C14:1/C16	Ninguna	C14:1n-9	Ácidos dicarboxílicos	Normal
Acil-CoA deshidrogenasa de cadena media (MCAD)	ACADM	1p31	Disminuida	C6, C8 , C3-DC, C5-DC, C10, C10:1 Relaciones: C8/C2, C8/C10 , C8/C16	C2	C10:1n-6	Ácidos dicarboxílicos, 5-hidroxi-hexanoico, 7-hidroxi-octanoico	Hexanoilglicina, suberilglicina , fenilpropionilglicina
Acil-CoA deshidrogenasa de cadena corta (SCAD)	ACADS	12q22	Disminuida	C4 Relaciones: C4/C2, C4/C3, C4/C8	Ninguna	Normal	Ácidos etilmalónico, 2-metilsuccínico	Normal
3-hidroxiacil-CoA deshidrogenasa (LCHAD)	HADHA	2p23	Disminuida	C14, C14:1, C14:2, C14-OH, C14:1-OH, C16:1, C16-OH, C16:1-OH, C18, C18:1, C18:2, C18-OH, C18:1-OH, C18:2-OH Relaciones: C14:1/C2, C14:1/C16, C16-OH/C16, C18-OH/C18	Ninguna	C14:1n-9/ 3-hidroxi-ácidos de cadena larga (C14:0 - C18:0)	Ácidos 3-hidroxi-dicarboxílicos de cadena larga	Normal
Proteína trifuncional mitocondrial (MTP)	HADHA HADHB	2p23 2p23	Disminuida	C14, C14:1, C14:2, C16:1, C16-OH, C16:1-OH , C18-OH, C18:1-OH, C18:2-OH Relaciones: C14:1/C2, C14:1/C16, C16-OH/C16, C18-OH/C18	Ninguna	C14:1n-9/ 3-hidroxi-ácidos de cadena larga (C14:0 - C18:0)	Ácidos 3-hidroxi-dicarboxílicos de cadena larga	Normal
3-hidroxiacil-CoA deshidrogenasa de cadena corta (SCHAD)	HADHSC	4q22	Disminuida	C4-OH	Ninguna	Normal	Ácido 3-hidroxi-glutarico	Normal
Múltiple de deshidrogenasas (ETFDH, ETFB, ETF-alfa, ETF-beta)	ETFDH ETFA ETFB	4q32 15q23 19q13	Disminuida	C4, C5, C5-DC, C6, C8 , C10:1, C10, C12 , C12:1, C14 , C14:1, C14:2, C16 , C16:1 Relaciones: C4/C2, C4/C3, C5/C0, C5/C2, C5/C3, C8/C2, C14:1/C2, C14:1/C16, (C16+C18:1)/C2	Ninguna	C10:1n-6, C14:1n-9	Ácidos dicarboxílicos, etilmalónico, 2-hidroxi-glutarico, glutarico	Butirilglicina, isobutirilglicina, isovalerilglicina , 2-metilbutirilglicina, tigililglicina, hexanoilglicina, suberilglicina
2,4-dienoil-CoA reductasa (DECRI)	DECRI	8q21	Disminuida	C10:2	Ninguna	Normal	Normal	Normal Hiperlisisinemia

En **negrita** se indican las alteraciones más relevantes.

nuir el número de descompensaciones, así como el tratamiento de urgencia hospitalario.

Tratamiento dietético

La base del tratamiento dietético consistirá en prevenir los periodos de ayuno y restringir el aporte graso con un incremento de los hidratos de carbono, proporcionando suficientes AG esenciales y manteniendo un aporte calórico adecuado e ininterrumpido (Ruiz Pons et al., 2004). Deben asegurarse las calorías suficientes durante los periodos de estrés metabólico, para no requerir en lo posible el consumo de AG como energía (Rinaldo et al., 2002).

Para prevenir los periodos de ayuno, se deben usar hidratos de carbono de absorción lenta con el fin de mantener la normoglucemia (Peña Quintana et al., 2009).

Para ello, se aconseja realizar comidas frecuentes durante el día que aseguren un aporte constante de glucosa.

El tiempo óptimo entre comidas no está bien establecido y puede variar de forma individual, según la edad, el peso, el crecimiento y el déficit enzimático:

- Los niños menores de 1 año deben realizar comidas cada 3-4 horas. En los niños mayores de 1 año las comidas pueden ser cada 4-5 horas.
- Los periodos de ayuno quedan especificados en la tabla 4 (Spiekerkoette et al., 2009).
- Es aconsejable realizar una comida a medianoche. Se puede usar almidón de maíz crudo (maicena) a partir de los 8 meses de edad (Vockley et al., 2002; Solis et al., 2002). Se comienza con 1-1,5 g/kg y puede incrementarse gradualmente hasta 1,75-2 g/kg a los 2 años de edad.
- En caso de no usar maicena, se puede recurrir a la ingestión de otros hidratos de carbono.
- En casos graves, sobre todo con afectación cardiaca o dificultad para la alimentación, se debe plantear la nutrición enteral a débito continuo nocturna a través de sonda nasogástrica o gastrostomía.
- No omitir nunca el desayuno.

El tratamiento dietético se completa con una restricción del aporte graso y un incremento de los hidratos de carbono (tabla 5) (Peña Quintana et al., 2007). No existe consenso en el porcentaje de la restricción grasa y si es necesaria en todas las variantes. En general, debe ser del 30% o menos de la energía total y, de una forma esquemática, se basará en las siguientes premisas:

Deficiencias de cadena larga (CPTI, CPTII, CACT, VLCAD, LCHAD/MTP)

- Restricción de triglicéridos de cadena larga (LCT) al 10% de la energía total. Restricciones inferiores a esta cifra comportan un alto riesgo de déficit de AG esenciales. Cifras superiores aumentan los metabolitos, potencialmente tóxicos (Gillingham et al., 2003).
- Suplementación con triglicéridos de cadena media (MCT) (octanoato y decanoato) al 10-20% de la energía total, ya que suprime la oxidación de los AG de cadena larga, previniendo la acumulación de metabolitos tóxicos, lactato y

TABLA 4. 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

acilcarnitinas (Jones et al., 2003). Por otro lado, no requieren el sistema de la carnitina para entrar en la mitocondria. La cantidad mínima para administrar es del 10% de las calorías, ya que unas cantidades inferiores no logran disminuir significativamente los metabolitos anómalos (Martínez-Quintana et al., 2009). Esta suplementación se puede realizar de varias maneras:

- De forma pura: en el primer año de vida, 2-3 g/kg/día; en los mayores de 1 año, 1-1,25 g/kg/día.
- Mediante preparados comerciales completos (Monogen, SHS): se deben suplementar con aceites vegetales, como el de soja.
- Modulares (Basic-f de Milupa [no disponible en España], mezcla libre de grasa de SHS y ProViMin de Ross): son preparados prácticamente exentos de grasa, a los que hay que añadir las grasas (MCT y LCT).

Se ha sugerido la suplementación con aceite de AG de cadena impar, principalmente de 7 (heptanoato) carbonos de longitud para la afectación muscular y cardiaca en VLCAD con muy buenos resultados, aunque se precisan más estudios para su empleo en otras entidades (Roe et al., 2002; Labarthe, 2008).

Total MCT + LCT= 20-30% de la energía total

El aporte de los AG esenciales linoleico (C18:2n-6) y linolénico (C18:3n-3) debe ser, respectivamente, del 3-4% y el 0,5-1% del total calórico, con una relación 5/1-10/1, para evitar el riesgo de déficit de AG esenciales. Sugerimos el aceite de soja debido a su elevada cantidad de ácido linoleico y suficiente de alfa-linoléico (para no incrementar demasiado el aporte de otros AG de cadena larga no esenciales) y una proporción de linoleico/linolénico adecuada. Otros aceites que se pueden usar con el mismo fin son los de nuez, canola, linaza y cártamo (Vockley et al., 2002; Solis et al., 2002).

En pacientes con trastornos del complejo MTP, incluido el LCHAD, se aconseja el aporte de DHA en dosis de 65 mg/día en niños con un peso inferior a 20 kg y de 130 mg/día en los de peso superior a 20 kg (Gillingham, 2005; Spiekerkoette et al., 2009; Spiekerkoette et al., 2010). Otros autores no aconsejan su uso sistemático, aunque añaden aceite de nuez a la dieta (Lund et al., 2010).

Los pacientes con dolor o debilidad muscular inducidos por el ejercicio se benefician del aporte de MCT (o hidratos de carbono) 20 minutos antes de la realización del mismo en dosis de 0,25-0,5 g MCT/kg (Gillingham, 2006; Spie-

TABLA 5. ALIMENTOS EN LOS TRASTORNOS DE LA BETAOXIDACIÓN

	Alimentos recomendados	Alimentos limitados o con moderación	Alimentos desaconsejados
Lácteos	Leche y yogur desnatados Quesos con menos de un 20% de grasa Requesón Queso fresco (tipo Burgos o Villalón) Derivados lácteos hechos con leche desnatada	Quesos con un 20-30% de grasa Natillas sin huevo Flan de vainilla Helados lácteos	Leche entera Derivados lácteos de leche entera (nata, cremas) Quesos duros o con más de un 30% de grasa
Cereales	Pan, pasta italiana, arroz, harinas de cereales, gofio, cereales, <i>krispis</i> , <i>frostis</i> , sémola de trigo, tapioca Integrales y galletas integrales (en niños mayores de 4 años)	Pasta italiana con huevo Pizza, canelones, lasaña Pan de <i>baguette</i> Soja en grano	Bollería y pastelería (magdalena, cruasán, ensaimadas, bollos, hojaldres, bizcochos, pasteles, torrijas, buñuelos...), galletas, ganchitos
Frutas	Todas	Aguacate, aceitunas	
Verduras y hortalizas	Todas		Patatas chips
Legumbres	Todas		
Carnes y aves	Pollo y pavo sin piel Conejo, ternera Codorniz, perdiz Caballo	Jamón serrano sin tocino Jamón cocido (no de York) o lacón Salchichas de pollo o ternera Caza Vaca, buey, cerdo, cordero y cabrito bien limpio de grasa Fiambre de pavo o pollo (un 90% sin grasa)	Embutidos (salami, mortadela, salchichón, chorizo, butifarra, sobrasada...) Hamburguesas comerciales Salchichas, morcillas Paté Vísceras (riñones, callos, mollejas, sesos, hígado...) Pato, ganso, gallina Vaca, buey, cordero, cerdo y cabrito con grasa
Pescados y mariscos	Blanco (merluza, lenguado, gallo, mero, bacalao, emperador, dorada, salmónete, rape, pescadilla, trucha...) Mariscos (almejas, cangrejo, calamares, sepia, caracoles, cigalas, congrio, gambas, langosta, langostino, mejillones, ostras, pulpos)	Azul (bonito, atún, caballa, salmón, boquerón, sardina, chicharro...) Marisco (anchoas)	Pescado azul en conserva Huevas de pescado Caviar Marisco (anguilas)
Azúcares	Azúcar, miel, caramelos de azúcar, mermeladas, frutas en almíbar, sorbetes, polos, compota, dulce de membrillo, gomas de frutas, repostería casera realizada con leche desnatada	Cacao en polvo con azúcar e instantáneo	Pastelería y bollería industrial Chocolate Dulces navideños Postres que contengan leche entera, huevo, nata o mantequilla Cacao en polvo sin azúcar a la taza
Huevos	Clara de huevo	Huevo entero	
Aceites y grasas	<i>Ketchup</i>	Aceite de oliva, girasol, maíz, soja (conociendo con exactitud la cantidad que le está permitida) Mostaza Bechamel Salsa de tomate en conserva	Mantequilla, manteca, margarina, panceta, sebo, tocino, bacón, aceite de palma y coco Mayonesa
Bebidas	Agua mineral, zumos de frutas, infusiones, bebidas refrescantes		
Frutos secos	Castañas, dátiles		Coco Cacahuets, almendras, avellanas, nueces, pistacho Pipas de girasol
Varios		Croquetas caseras (con la cantidad permitida de aceite)	Alimentos precocinados que precisan fritura (empanadillas, carne o pescado empanado, croquetas...) Churros Palomitas de maíz
Forma de preparación de los alimentos	Cocidos, asados en su jugo al horno. Crudos. En papillote. A la plancha. Cocidos o asados en el microondas	Estofados (controlar la cantidad de aceite permitida)	Empanados, fritos, rebozados

kerkoette et al., 2009). Deben realizar periodos de descanso y rehidratación si los entrenamientos son largos (Spiekerkoette et al., 2010).

Deficiencias de cadena media y corta

Con respecto a las deficiencias de cadena media y corta, en la actualidad no se aconsejan modificaciones dietéticas (excepto durante las agudizaciones); deben mantenerse comidas regulares y evitarse ayunos prolongados, sobre todo en los primeros 6 meses de vida (Spiekerkoette et al., 2010).

El MCT está contraindicado en los trastornos de cadena media y corta y en la deficiencia múltiple de deshidrogenasas (MAD); se pueden seguir dietas modulares sin MCT, teniendo mucho cuidado de no ingerir AG de cadena media en la dieta habitual.

Medidas domiciliarias

En caso de enfermedades intercurrentes o situaciones que pudieran ocasionar ayuno, como vómitos, fiebre o rechazo de la alimentación, hay que usar soluciones glucosadas orales o polímeros de glucosa y aumentar en cantidad y frecuencia la ingestión de hidratos de carbono, como frutas, mermeladas, pastas, arroz, pan, maicena o gofio (tabla 6). Los pacientes deben acudir al hospital si las medidas recomendadas resultan insuficientes.

Tratamiento hospitalario de urgencia

Es fundamental manejar adecuadamente las crisis agudas de hipoglucemia con glucosa hipertónica al 25% (2 mL/kg), o administrando al menos 7-12 mg/kg/min de glucosa i.v. al 10% (mejor que al 5%), y hacer un seguimiento de ésta hasta estabilizar los niveles de glucemia alrededor de 110-120 mg/dL (5-6 mmol/L). Es preferible el uso de una vía central. Pueden administrarse soluciones de polímeros de glucosa al 10-15% a través de sonda nasogástrica, sola o con la perfusión glucosada i.v., si el paciente no presenta vómitos o diarreas (Saudubray et al., 1999), aunque en la práctica diaria se utilizan las perfusiones i.v.

En pacientes con trastornos severos y/o con descompensaciones frecuentes hay que valorar la colocación de un *port-a-cath*, para disponer de una vía fácil de acceso en caso de emergencia (Saudubray et al., 1999). A su vez, es necesario asegurar una hidratación adecuada. Un retraso en el tratamiento de urgencia puede provocar la muerte súbita o un daño cerebral permanente. Si el paciente está en coma, su resolución puede ser rápida, aunque en otras ocasiones puede durar entre 2 y 4 horas o incluso 1-2 días, según la severidad.

Cabe también la posibilidad de administrar dosis bajas de insulina (0,05-0,1 UI/kg/h) cuando es necesaria la utilización de elevadas cantidades de glucosa i.v.

Si existe acidosis metabólica, se debe corregir rápidamente con bicarbonato sódico i.v.

Inicialmente no es necesario tratar la hiperlactacidemia o la hiperamonemia, si ambas son leves o moderadas. Si las cifras de amonio son superiores a 200 mg/dL, se debe ins-

TABLA 6. TRATAMIENTO: MEDIDAS DOMICILIARIAS

Trastornos de la betaoxidación Tratamiento (medidas domiciliarias)

Evitar ayuno prolongado: medida principal

- Fase 1. Comienzo de una intercorrenencia:
Aumentar en cantidad y frecuencia la ingestión de hidratos de carbono: fruta, mermelada, pastas, arroz, pan, maicena
- Fase 2. Inicio de intolerancia digestiva:
Usar bebidas con hidratos de carbono: soluciones glucosadas, agua azucarada, refrescos de cola
- Fase 3. Intolerancia a sólidos y líquidos:
Acudir al hospital: comienzo del tratamiento con glucosa i.v.

taurar tratamiento, como la administración de carbamilglutamato en dosis de 250 mg/kg/día.

En la actualidad se aconseja abandonar la costumbre de usar carnitina i.v. durante las descompensaciones agudas, por la posibilidad de producción de acilcarnitinas tóxicas que pueden provocar la muerte súbita (Spiekerkoette et al., 2009).

Preoperatorio

Si el paciente requiere un periodo de ayuno por cualquier intervención quirúrgica, incluidas las extracciones dentales, se recomienda la administración i.v. de suero glucosado al 10% antes, durante y después de la intervención (Peña Quintana et al., 2009).

Tratamiento farmacológico

De forma individualizada y en función del déficit enzimático, el tratamiento dietético se acompañará de tratamiento farmacológico:

Carnitina

Es indispensable en el trastorno primario de captación o transporte de carnitina en dosis elevadas (200-400 mg/kg/peso).

Puede ser contraproducente en los trastornos relacionados con el transporte de las acilcarnitinas (deficiencias de CPTI, CPTII y CACT).

En los pacientes con MCAD se puede usar durante la fase aguda de la enfermedad o en las descompensaciones.

Su uso sistemático en el resto de las entidades es controvertido. La tendencia actual es no prescribirla, salvo en las entidades descritas anteriormente. Sólo se debería valorar, y con mucha precaución, si se demuestran niveles bajos de carnitina, administrándose dosis bajas de 20-50 mg/kg/día en cuatro tomas antes de las comidas. En adultos, la dosis recomendada es de 150 mg/kg/día (Vocley et al., 2002).

Riboflavina

En pacientes con deficiencia de MAD se puede administrar riboflavina en dosis de 50-200 mg/día (Stanley et al., 2006). Asimismo, se ha sugerido en la deficiencia de SCAD, aunque sus efectos positivos no parecen ser favorables (Jethva et al., 2008).

Polivitamínico

Se debe suplementar con un complejo polivitamínico y mineral que contenga todas las vitaminas liposolubles (A, D, E y K) por el riesgo de déficit, tras el tratamiento dietético (Gillingham et al., 2003), aunque otros autores sólo lo recomiendan en un déficit documentado (Spiekerkoette et al., 2009).

Creatina

Se ha sugerido la administración de creatina (4 g/día) en pacientes con LCHAD y frecuentes descompensaciones metabólicas con sintomatología muscular y que no responden a los cambios dietéticos, con la que se han obtenido buenos resultados (Shortland et al., 2001).

Benzafibrato

Los fibratos, utilizados habitualmente como hipolipemiantes, son agonistas del PPAR- α (*peroxisome proliferator-activated receptor α*), un factor de transcripción nuclear que activa la expresión de las enzimas de la betaoxidación. El benzafibrato y otros activadores PPAR permitirían aumentar la expresión de las enzimas de la betaoxidación y mejorar las capacidades de oxidación de los AG de cadena larga en los fibroblastos de pacientes afectados de VLCAD y CPTII, posiblemente en relación con una actividad residual de la enzima deficitaria. En la actualidad se encuentra en fase experimental en estos tipos, que abre una puerta para otros déficit enzimáticos (Labarthe, 2008; Djouadi et al., 2008).

D,L-3-hidroxibutirato

Se ha ensayado el uso de cuerpos cetónicos (betahidroxibutirato de sodio 700-900 mg/kg/día) por vía enteral, como fuente de acetil-coenzima-A en déficit severos de transportes de electrones, con buenos resultados. No se han comunicado efectos deletéreos, aunque su potencial eficacia no se ha comprobado todavía en otros defectos de la oxidación de los AG (Van Hove et al., 2003).

Otras medidas

Evitar el ácido píválico, el ácido valproico, los salicilatos y el acetaminofeno, porque consumen carnitina, y la adrenalina por su efecto lipolítico.

Hay que administrar coenzima Q10 (ubiquinona) cuando se sospeche la existencia de una afectación mitocondrial primaria o secundaria concomitante, sobre todo en MAD (Gregersen et al., 2008).

En pacientes con trastornos severos y/o con descompensaciones frecuentes, se debe valorar la colocación de una vía central (*port-a-cath*), para disponer de una vía de fácil acceso en caso de emergencia.

Seguimiento

Se debe valorar periódicamente (3-4 veces/año) el peso, la talla y el desarrollo psicomotor, y realizar una cuidadosa anamnesis, principalmente ante la presencia de síntomas oculares y/o musculares, en función del trastorno.

Es de capital importancia la revisión dietética en cada visita.

De forma regular, se deben medir la CPK, AST, ALT, carnitina libre plasmática y acilcarnitinas.

El mejor seguimiento del tratamiento es la evaluación clínica (Lund et al., 2010). La efectividad del tratamiento viene indicada por la remisión de la sintomatología, la normalización de la CPK y las transaminasas (ambos marcadores son ideales en la monitorización del tratamiento) y la reducción de las acilcarnitinas (Spiekerkoette et al., 2009).

Los niveles plasmáticos de carnitina libre pueden servir en pacientes no suplementados, ya que indican la cantidad de acilcarnitinas formadas por excreción en bilis y orina, con la consiguiente pérdida de carnitina libre (Spiekerkoette et al., 2009).

Hay una clara reducción de las acilcarnitinas al inicio del tratamiento, lo que es útil para la evaluación de la eficacia del tratamiento. Sin embargo, su valor en la monitorización a largo plazo es dudoso; se considera un buen control si sus niveles se encuentran entre el rango de normalidad y hasta tres veces superior. No obstante, hay pacientes asintomáticos y con normalización de CK, AST y ALT con niveles muy elevados de éstas, y viceversa (Lund et al., 2010).

Los defectos de cadena larga pueden tener riesgo de deficiencia de AG esenciales y vitaminas liposolubles, por lo que deben registrarse sus niveles plasmáticos. Si es posible, es mejor realizar el perfil de AG eritrocitarios, ya que refleja mejor el estatus nutricional de los pacientes a largo plazo que los niveles plasmáticos (Lund et al., 2010). Puede existir un déficit bioquímico sin manifestaciones clínicas (Peña Quintana et al., 2009).

Los pacientes con deficiencias de cadena larga, MAD y CTD precisan un estudio cardiológico anual (electrocardiograma [monitorización de 24 h en CTD] y ecocardiograma) (Lund et al., 2010).

Los pacientes con trastornos del complejo MTP, incluida la deficiencia de LCHAD, deben realizarse una exploración oftalmológica anual para la evaluación de los signos de retinopatía, o un control de ésta si la tuvieran. Según el estadio de la afectación ocular, se podría plantear la realización de una electrorretinografía y potenciales evocados visuales (Lund et al., 2010).

Asimismo, en los pacientes con trastornos del complejo MTP, incluida la deficiencia de LCHAD, debe realizarse una evaluación anual de la velocidad de conducción nerviosa (Spiekerkoette et al., 2009).

Los pacientes con SCAD no precisan monitorización (Lund et al., 2010).

Cambios en la historia natural tras la introducción del diagnóstico precoz neonatal

El cribado de los defectos de la betaoxidación mitocondrial ya se realiza desde hace una década en todo el mundo. Son 13 las entidades que podemos detectar por un perfil alterado de acilcarnitinas en sangre mediante espectrometría de masas en tándem (tabla 3). No todas ellas están recomendadas para su inclusión en los programas de cribado metabólico neonatal, y las recomendaciones varían según los distintos países.

Con la implementación del cribado neonatal, la presentación clínica de estos pacientes, y por tanto su historia natural, cambió significativamente. En general, se detecta un aumento de la incidencia (1/9.300), que es más marcada en algunos de ellos, sobre todo MCAD y VLCAD (Lindner, 2010). El cribado ha supuesto una reducción significativa de la morbilidad y la mortalidad que provocan estas enfermedades; muchos pacientes están asintomáticos en el momento del diagnóstico, y pueden identificarse formas más moderadas que no desarrollan síntomas clínicos a lo largo de la vida de los pacientes. Otras formas, como la deficiencia de MTP de comienzo neonatal, se asocian, a pesar de su diagnóstico precoz, a una elevada mortalidad (Lindner, 2010; Spiekerkoetter, 2010).

Situación actual de cada entidad

Deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena media (MCAD)

Es una entidad mucho más frecuente de lo que se pensaba previamente al cribado expandido: 1/10.000-1/18.000. Muchos pacientes presentan fenotipos moderados y permanecen asintomáticos con el tratamiento de base, y se observa una reducción del 74% de descompensaciones metabólicas severas y/o muerte en los pacientes diagnosticados por cribado (Wilcken, 2009). Las recomendaciones en estos pacientes se basan en un tratamiento dietético simple (evitando el ayuno prolongado) y en el suplemento con carnitina durante 3 meses si presentan niveles de carnitina libre inferiores a 12 μ M; además, deben controlarse sus niveles posteriormente.

Deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena muy larga (VLCAD)

El más común de los defectos de la betaoxidación de los AG de cadena larga detectados por cribado: 1/30.000 en Estados Unidos (Arnold et al., 2009), en otros centros es menos frecuente. Al igual que en la deficiencia de MCAD, la mayoría de los pacientes están asintomáticos en el momento de la detección, y muchos permanecen asintomáticos con medidas preventivas. No obstante, un 10-20% presentan episodios de rabdomiolisis, generalmente a partir de los 3 años (Wilcken, 2010). En estos pacientes está indicado el tratamiento dietético, evitando el ayuno prolon-

gado con moderada reducción del contenido de grasas (un 30-40% de las calorías totales) y suplemento de AG de cadena media.

Deficiencia aislada de LCHAD

El perfil de acilcarnitinas no permite discriminar entre la deficiencia aislada de LCHAD y los defectos de MTP. La incidencia global se estima en 1/120.000. La mitad de estos pacientes presenta síntomas clínicos en el momento del diagnóstico por cribado, y el tratamiento precoz no previene la enfermedad sintomática en muchos niños, aunque sí se reduce significativamente su morbilidad y mortalidad (Spiekerkoetter, 2010). Es frecuente que presenten episodios de rabdomiolisis y de hipoglucemia hipocetósica. Un 30% puede desarrollar una retinopatía pigmentaria progresiva, y es más raro que desarrolle neuropatía periférica.

Deficiencia completa de MTP

Los fenotipos severos se manifiestan muy precozmente, y son a menudo letales en los primeros días o semanas de vida, a pesar del diagnóstico precoz. Algunos, sin embargo, tienen fenotipos menos graves, con neuropatía periférica como síntoma prominente. Con el déficit de LCKAT puede suceder algo similar.

El tratamiento se basa en evitar el catabolismo con un bajo aporte de las grasas de cadena larga y alto contenido de los AG de cadena media; los pacientes generalmente precisan un suplemento de DHA. Deben realizar sólo una actividad física suave.

Deficiencia de carnitina palmitoil transferasa I y II (CPTI y CPTII)

La CPTII en el cribado no se puede diferenciar del déficit de carnitina/acilcarnitina translocasa (CACT). Hay menos experiencia con estas entidades. Se han diagnosticado niños asintomáticos con déficit de CPTI y CPTII, y permanecen asintomáticos en el seguimiento (Illsinger et al., 2008); algunos pueden presentar hipoglucemia hipocetósica y cardiomiopatía. Se han descrito casos de muerte súbita, y el déficit severo de CPTII es letal. No obstante, los casos publicados son muy pocos como para extraer conclusiones, pues su incidencia es muy baja (Illsinger et al., 2008; Wilcken, 2008).

El tratamiento incluye prevenir el ayuno prolongado, y proporcionar un alto aporte de triglicéridos de cadena media y carnitina en el déficit de CPTII y CACT.

Deficiencia del transportador de carnitina (OCTN2)

A través del cribado se ha comprobado que no es tan infrecuente detectar adultos asintomáticos con esta entidad, y se han diagnosticado varias madres a partir de niveles muy bajos de carnitina de sus bebés, sin estar éstos afectados. Generalmente, están asintomáticos en el momento del diagnóstico y se plantea si todos los neonatos con defecto del transportador de carnitina detectado por cribado necesitarían tratamiento, pero la administración de carnitina oral diaria,

inicialmente 150 mg/kg en tres dosis diarias, no es un tratamiento dificultoso e impide por completo la potencial morbilidad y la muerte. Se aconseja mantener un nivel superior a 20 µM de carnitina libre en plasma.

Deficiencia múltiple de acil-CoA deshidrogenasa (MAD)

El número de pacientes identificados ha ido en aumento gracias al cribado expandido, pero se precisan más estudios a largo plazo para determinar la eficacia del cribado en la evolución de este trastorno.

Actualmente la historia natural de la deficiencia de 3-hidroxi-acil-CoA deshidrogenasa de cadena media y corta (M/SCHAD) y su evolución tras el cribado neonatal no se ha dilucidado por completo (Lindner, 2010).

Deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena corta (SCAD)

Su historia natural ha supuesto un gran cambio con el cribado expandido. Previo a éste se consideraba una entidad potencialmente mortal; sin embargo, casi todos los pacientes diagnosticados de SCAD por cribado permanecen asintomáticos, en algunos casos incluso a pesar de haberse confirmado una deficiencia enzimática severa. Por ello, existe una gran controversia acerca de si el déficit de SCAD es meramente un fenotipo bioquímico sin correlación clínica (Van Maldegem et al., 2010). De ahí que se haya excluido de algunos programas de cribado (Wilcken et al., 2009; Waisbren et al., 2008; Van Maldegem et al., 2010).

Deficiencia de dienoil-CoA reductasa (DE-RED)

De incierta significancia clínica, al igual que en el déficit de SCAD.

Bibliografía

- Arnold GL, Van Hove J, Freedenberg D, et al. A Delphi clinical practice protocol for the management of very long chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency. *Mol Genet Metab.* 2009; 96: 85-90.
- Bennett MJ. Pathophysiology of fatty acid oxidation disorders. *J Inher Metab Dis.* 2010; 33: 533-537.
- Bonnet D, Martin D, Lonlay P, et al. Arrhythmias and conduction defects as presenting symptoms of fatty acid oxidation disorders in children. *Circulation.* 1999; 100: 2.248-2.253.
- Djouadi F, Bastin J. PPARs as therapeutic targets for correction of inborn mitochondrial fatty acid oxidation disorders. *J Inher Metab Dis.* 2008; 31: 217-225.
- Gillingham MB, Connor WE, Matern D, et al. Optimal dietary therapy of long-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency. *Mol Genet Metab.* 2003; 79: 114-123.
- Gillingham MB, Scott B, Elliott D, Harding CO. Metabolic control during exercise with and without medium-chain triglycerides (MCT) in children with long-chain 3-hydroxy acyl-CoA dehydrogenase (LCHAD) or trifunctional protein (TFP) deficiency. *Mol Genet Metab.* 2006; 89: 58-63.
- Gillingham MB, Weleber RG, Neuringer M, et al. Effect of optimal dietary therapy upon visual function in children with long-chain 3-hydroxyacyl CoA dehydrogenase and trifunctional protein deficiency. *Mol Genet Metab.* 2005; 86: 124-133.
- Gregersen N, Andresen BS, Pedersen CB, Olsen RK, Corydon TJ, Bross P. Mitochondrial fatty acid oxidation defects: remaining challenges. *J Inher Metab Dis.* 2008; 31: 643-657.
- Gutiérrez Junquera C, Balmaseda E, Gil E, et al. Acute fatty liver of pregnancy and neonatal long-chain 3-hydroxyacyl-coenzyme A dehydrogenase (LCHAD) deficiency. *Eur J Pediatr.* 2009; 168: 103-106.
- Houten SM, Wanders RJA. A general introduction to the biochemistry of mitochondrial fatty acid β -oxidation. *J Inher Metab Dis.* 2010; 33: 469-477.
- Iafolla AK, Thompson RJ, Roe CR. Medium-chain acyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency: clinical course in 120 affected children. *J Pediatr.* 1994; 124: 409-415.
- Illsinger S, Lücke T, Peter M, et al. Carnitine-palmitoyltransferase 2 deficiency: novel mutations and relevance of newborn screening. *Am J Med Genet.* 2008; 146 Supl A: 2.925-2.928.
- Jethva R, Bennett MJ, Vockley J. Short-chain acyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency. *Mol Genet Metab.* 2008; 95: 195-200.
- Jones PM, Butt Y, Bennett MJ. Accumulation of 3-hydroxy-fatty acids in the culture medium of long-chain L-3-hydroxyacyl CoA dehydrogenase (LCHAD) and mitochondrial trifunctional protein-deficient skin fibroblasts: implications for medium chain triglyceride dietary treatment of LCHAD deficiency. *Pediatr Res.* 2003; 53: 783-787.
- Kompare M, Rizzo WB. Mitochondrial fatty-acid oxidation disorders. *Semin Pediatr Neurol.* 2008; 15: 140-149.
- Labarthe F. New therapeutic approaches in mitochondrial fatty acid oxidation disorders. *Arch Pediatr.* 2008; 15: 608-610.
- Laforet P, Vianey-Saban C. Disorders of muscle lipid metabolism: diagnostic and therapeutic challenges. *Neuromuscular Dis.* 2010; 20: 693-700.
- Li C, Chen P, Palladino A, et al. Mechanism of hyperinsulinism in short-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency involves activation of glutamate dehydrogenase. *J Biol Chem.* 2010; 285: 31.806-31.818.
- Lindner M, Hoffmann GF, Matern D. Newborn screening for disorders of fatty-acid oxidation: experience and recommendations from an expert meeting. *J Inher Metab Dis.* 2010; 33: 521-526.
- Longo N, Amat di San Filippo C, Pasquali M. Disorders of carnitine transport and the carnitine cycle. *Am J Semin Med Genet.* 2006; 142: 77-85.
- Lund AM, Skovby F, Vestergaard H, Christensen M, Christensen E. Clinical and biochemical monitoring of patients with fatty acid oxidation disorders. *J Inher Metab Dis.* 2010; 33: 495-500.
- Martínez-Quintana E, Peña-Quintana L, Artilles-Vizcaíno JA, Rodríguez-González F. Long-chain 3-hydroxyacyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency and cardiogenic shock. *Int J Cardiol.* 2009; 136: e1-2.
- Peña Quintana L, Ramos Varela JC, Cazenave Guier E, Cetera Depetris N. Dieta y trastornos de la betaoxidación. En: Novartis Consumer Health, SA. Manual de recomendaciones nutricionales y dietéticas al alta hospitalaria en pediatría. Barcelona: Glosa, 2007; 249-256.
- Peña Quintana L, Sanjurjo Crespo P. Alteraciones de la betaoxidación y del sistema carnitina. En: Sanjurjo P, Baldellou A, eds. Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas, 3.ª ed. Madrid: Ergon, 2009; 539-562.
- Rinaldo P. Mitochondrial fatty acid oxidation disorders and cyclic vomiting syndrome. *Dig Dis Sci.* 1999; 44: 97-102.
- Rinaldo P, Matern D, Bennett MJ. Fatty acid oxidation disorders. *Annu Rev Physiol.* 2002; 64: 477-502.
- Roe Ch R, Sweetman L, Roe DS, David F, Brunengraber H. Treatment of cardiomyopathy and rhabdomyolysis in long-chain fat oxidation disorders using an anaplerotic odd-chain triglyceride. *J Clin Invest.* 2002; 110: 259-269.
- Ruiz Pons M, Sánchez-Valverde Visus F, Dalmau Serra J. EIM de las grasas. En: Ruiz Pons M, Sánchez-Valverde Visus F, Dalmau Serra J, eds. Tratamiento nutricional de los errores innatos del metabolismo. Madrid: Ergon, 2004; 55-62.

- Saudubray JM, Martin D, Lonlay P, et al. Recognition and management of fatty acid oxidation defects: a series of 107 patients. *J Inher Met Dis*. 1999; 22: 488-502.
- Schulz H. Regulation of fatty acid oxidation in heart. *J Nutr*. 1994; 124: 165-171.
- Shortland GJ, Schmidt M, Losty H, Leonard JV. LCHAD deficiency treated with creatine. *J Inher Metab Dis*. 2001; 24 Supl 1: 71-96.
- Solis JO, Singh RH. Management of fatty acid oxidation disorders: a survey of current treatment strategies. *J Am Diet Assoc*. 2002; 102: 1.800-1.803.
- Spiekerkoetter U, Bastin J, Gillingham M, Morris A, Wijburg F, Wilcken B. Current issues regarding treatment of mitochondrial fatty acid oxidation disorders. *J Inher Metab Dis*. 2010; 33: 555-561.
- Spiekerkoetter U, Lindner M, Santer R, et al. Treatment recommendations in long-chain fatty acid oxidation defects: consensus from a workshop. *J Inher Metab Dis*. 2009; 32: 498-505.
- Stanley CA, Bennett MJ, Mayatepek E. Disorders of mitochondrial fatty acid oxidation and related metabolic pathway. En: Fernandes J, Saudubray JM, Van den Berghe G, Walter JH, eds. *Inborn metabolic diseases*, 4.^a ed. Berlín: Springer, 2006; 175-190.
- Strauss AW, Bennett MJ, Rinaldo P, et al. Inherited long-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency and a fetal-maternal interaction cause maternal liver disease and other pregnancy complications. *Semin Perinatol*. 1999; 23: 100-112.
- Van Adel BA, Tarnopolsky MA. Metabolic myopathies: update. *J Clin Neuromuscul Dis*. 2009; 10: 97-121.
- Van Hove JL, Grünewald S, Jaeken J, et al. D,L-3-hydroxybutyrate treatment of multiple acyl-CoA dehydrogenase deficiency (MADD). *Lancet*. 2003; 361: 1.433-1.435.
- Van Maldegem BT, Wanders RJ, Wijburg FA. Clinical aspects of short-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency. *J Inher Metab Dis*. 2010; 33: 507-511.
- Vockley J, Singh RH, Whiteman DA. Diagnosis and management of defects of mitochondrial beta-oxidation. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2002; 5: 601-609.
- Waisbren SE, Levy HL, Noble M, et al. Short-chain acyl-CoA dehydrogenase (SCAD) deficiency: an examination of the medical and neurodevelopmental characteristics of 14 cases identified through newborn screening or clinical symptoms. *Mol Genet Metab*. 2008; 95: 39-45.
- Wanders RJA, Ruiter JPN, Ijlst L, Waterham HR, Houten SM. The enzymology of mitochondrial fatty acid beta-oxidation and its application to follow-up analysis of positive neonatal screening. *J Inher Metab Dis*. 2010; 33: 479-494.
- Wanders RJA, Vreken P, Boer MEJ, Wijburg FA, Gennip AH, Ijlst L. Disorders of mitochondrial fatty acyl-CoA β -oxidation. *J Inher Metab Dis*. 1999; 22: 442-448.
- Wilcken B. Disorders of the carnitine cycle and detection by newborn screening. *Ann Acad Med Singapore*. 2008; 37 Supl: 71-73.
- Wilcken B. Fatty acid oxidation disorders: outcome and long-term prognosis. *J Inher Metab Dis*. 2010; 33: 501-506.
- Wilcken B, Haas M, Joy P, et al. Expanded newborn screening: outcome in screened and unscreened patients at age 6 years. *Pediatrics*. 2009; 124: e241-e248.

Retraso psicomotor y EIM

Ponentes: *Dra. Àngels García-Cazorla, Dra. Mercè Pineda*

Moderadora: *Dra. Àngels García-Cazorla*

Día-hora: 30 de septiembre de 2011, viernes, 10:00 h

Manifestaciones cognitivo-psiquiátricas de los errores congénitos del metabolismo

Àngels García-Cazorla

Servicio de Neurología. Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona. CIBERER (ISCIII)

El síntoma más frecuente de disfunción cognitiva en los errores congénitos del metabolismo (ECM) es el retraso mental (RM). Éste va a menudo asociado a otras manifestaciones neurológicas y, con frecuencia, a trastornos de conducta. Por otra parte, algunos ECM pueden presentarse con un cuadro clínico básicamente psiquiátrico, o bien que éste constituya un rasgo importante en la enfermedad. En cualquiera de estas circunstancias, es importante conocer qué ECM pueden presentarse de este modo, cómo abordar nuestra estrategia diagnóstica y, sobre todo, considerar en primer lugar los trastornos que tienen posibilidades terapéuticas.

ECM en los que el retraso mental es un síntoma predominante

El RM es la tercera patología neurológica más frecuente en el niño, tras la parálisis cerebral y la epilepsia. Incluso tras una correcta sistemática diagnóstica, el origen de éste se determina en menos del 50% de los casos. En la actualidad, los avances en diversos estudios genéticos (como las técnicas de MLPA y subteloméricas) han cobrado gran interés, y se cree que pueden detectar hasta un 20% de las causas. Los ECM son raramente origen de RM inespecífico (tan sólo de un 1-5%, según diversos estudios). Las probabilidades son mayores si se halla asociado a otros signos neurológicos, como trastornos de conducta, problemas motores o epilepsia. Puesto que el RM es un signo habitual en la mayoría de ECM, consideraremos sólo los ECM en que el RM es el signo más característico o predominante, incluso manifestándose como RM inespecífico (García-Cazorla et al., 2010).

ECM en los que el retraso mental está ligado al X

La prevalencia del RM ligado al X se ha estimado en 1 de cada 500 varones, y se han identificado más de 250 entidades diferentes. Existen algunos ECM responsables del RM ligado al X, la mayoría «sindrómico», aunque en ocasiones los signos asociados al RM son poco llamativos y pueden simular entidades más comunes, como el síndrome del X frágil.

El déficit de transporte de creatina cerebral (SLC6A) es responsable de un RM inespecífico con prevalencia variable, según los diversos estudios: por ejemplo, un 2,1%, según Rosenberg, et al. (2004), o un 0,4%, según Arias, et al. (2007). Los pacientes presentan un RM de moderado a severo con afectación del lenguaje expresivo y frecuentes rasgos autistas y epilepsia.

La disfunción del transportador MCT8, o síndrome de Allan-Hemdon-Dudley, condiciona un «hipotirodismo cerebral», ya que la hormona T3 no puede ser transportada al interior de las neuronas. Los niveles de T3 libres en suero son elevados, con T4 normal o baja y TSH normal. El RM, normalmente severo, y la hipotonía aparecen en el 100% de los pacientes.

El síndrome del cuerno occipital (*occipital horn syndrome*), es una variante alélica leve de la enfermedad de Menkes (transportador de cobre ATP7A). Además del RM, los pacientes suelen presentar problemas de tejido conectivo: hiperlaxitud ligamentosa, anomalías del cabello (*pili torti*, coloración anómala, grisácea), aneurismas, diverticulosis y patología ósea, como la exostosis que da nombre a la entidad.

El déficit de 2-metil-3-hidroxi-butiril-CoA deshidrogenasa (MHBBD) es un trastorno del metabolismo de la isoleucina.

na debido a mutaciones patogénicas en el gen *HSD17B10*. Aunque lo más frecuente es que produzca una encefalopatía compleja a menudo degenerativa, se ha descrito una variante caracterizada por RM leve en los varones, asociado a coreoatetosis y trastornos de conducta.

El déficit de ornitina transcarbamilasa (defecto del ciclo de la urea) raramente es una causa de RM inespecífico de manera aislada. Las formas de presentación tardía están más relacionadas con trastornos de conducta, como veremos posteriormente.

El déficit de monoaminoxidasa A (MAO A) es un defecto del catabolismo de las catecolaminas, que suele ser motivo de consulta más allá de la edad pediátrica, por lo cual raramente lo solemos contemplar en nuestro árbol de decisión diagnóstica.

ECM con retraso mental como síntoma prominente y epilepsia asociada

El déficit de transporte de creatina cerebral cursa con epilepsia en el 50% de los casos, e incluso en ocasiones se manifiesta como estatus epilépticos. La aciduria 4-hidroxibutírica o déficit de SSDH (succinil semialdehído deshidrogenasa) se asocia ocasionalmente a epilepsia (ausencias y convulsiones tónico-clónicas). Las homocistinurias (en especial los trastornos de la remetilación) y el déficit de adenilosuccinato liasa (ADSL), trastorno del metabolismo de las purinas, también producen a menudo epilepsia.

ECM con retraso mental como síntoma prominente y ataxia asociada

Los trastornos congénitos de la glucosilación de las proteínas, y en particular el subtipo más frecuente (déficit de fosfomanomutasa-2), en su forma de expresión más leve, pueden presentar RM como rasgo predominante. No obstante, lo más habitual es un cuadro de retraso psicomotor con hipotonía, afectación hepática, dismorfia y distribución anómala de la grasa subcutánea, al cual va unido prácticamente siempre una hipoplasia de cerebelo y, por tanto, ataxia y otros signos cerebelosos. La xantomatosis cerebrotendinosa (XCT), la aciduria 4-hidroxibutírica o déficit de SSDH y el déficit de adenilosuccinato liasa (ADSL) también pueden asociar ataxia.

CUADRO 1. MENSAJES PRINCIPALES EN EL RM LIGADO AL X:

- Exámenes de primera línea por su facilidad y accesibilidad: creatina/creatinina, guanidinoacetato (déficit de creatina) y ácidos orgánicos en orina (déficit MHBD, ácido orótico en el déficit OTC). En plasma: T4, T3, TSH (perfil tiroideo siempre obligado en el RM, T3 para el déficit MCT8), amonio y aminoácidos.
- En función de los síntomas asociados: cobre y ceruloplasmina en plasma (bajos en el síndrome del cuerno occipital).
- Tienen tratamiento: defectos del ciclo de la urea, y si se introduce muy precozmente, el histidinato de cobre en el síndrome del cuerno occipital.

CUADRO 2. MENSAJES PRINCIPALES EN EL RM ASOCIADO A EPILEPSIA Y/O ATAXIA:

- Si otras causas más comunes han sido descartadas, determinar en orina: creatina/creatinina, guanidinoacetato, ácidos orgánicos con petición especial de 4-hidroxibutírico, purinas. En plasma: aminoácidos con homocisteína total y folatos. Colestanol y estudio del patrón de migración de la disialotransferrina en función de los signos clínicos asociados.
- Tienen tratamiento las homocistinurias y la XCT.

CUADRO 3. MENSAJES PRINCIPALES EN LAS MANIFESTACIONES PSIQUIÁTRICAS AGUDAS:

- En general, los síntomas psiquiátricos de los ECM son atípicos y deben hacernos pensar en una psicosis orgánica. Se consideran síntomas atípicos los siguientes: alteración del nivel de conciencia, catatonia, alucinaciones visuales, síntomas fluctuantes, deterioro cognitivo, respuesta anómala a los tratamientos convencionales, inicio agudo o precoz.
- Puesto que algunos de estos ECM tienen tratamiento, en todo inicio psiquiátrico agudo/subagudo con síntomas atípicos, se aconseja estudiar los siguientes parámetros: amonio, aminoácidos, homocisteína total, folatos, cobre, ceruloplasmina, colestanol, porfobilinógeno (si hay síntomas abdominales), así como la práctica de una resonancia magnética cerebral y un estudio oftalmológico, que también pueden ser de gran ayuda diagnóstica.

ECM en los que las manifestaciones psiquiátricas/trastornos de conducta pueden ser el síntoma predominante

Los síntomas psiquiátricos y los trastornos de conducta aparecen a menudo (en un 30-50%) en pacientes con RM, independientemente de cuál sea la causa de éste. Aunque pueden aparecer en todos los ECM con RM predominante, existen algunas entidades en las que estas anomalías pueden adquirir especial relevancia. Consideraremos dos grupos fundamentales: los de manifestación abrupta (o subaguda) que pueden ser tributarios de tratamiento urgente, y los que están presentes de modo crónico.

De manifestación abrupta, aguda (o subaguda), imitando a inicios psicóticos

Esto lo podemos observar en presentaciones tardías (no neonatales o de los primeros meses de vida) de los trastornos del ciclo de la urea. Los pacientes pueden presentar alucinaciones, ideas delirantes de forma aguda o subaguda, normalmente asociado a depresión del nivel de conciencia. Estos pacientes pueden presentar un retraso cognitivo leve previo, o sólo dificultades en los aprendizajes escolares. Las homocistinurias (clásicas o por trastornos de remetilación de la homocisteína) también pueden presentar síntomas psiquiátricos agudos. Del mismo modo, la enfermedad de Niemann-Pick tipo C puede presentarse con episodios psicóticos agudos, y mucho más raramente la xantomatosis cerebrotendinosa y las porfirias agudas intermitentes (estas últimas son muy infrecuentes en la edad pediátrica). La enfer-

CUADRO 4. MENSAJES PRINCIPALES EN LAS MANIFESTACIONES PSIQUIÁTRICO-CONDUCTUALES CRÓNICAS (A MENUDO ASOCIADAS A RM):

- Es aconsejable determinar en orina: creatina/creatinina, guanidinoacetato, glucosaminoglicanos, ácidos orgánicos y, en particular, el ácido 4-hidroxibutírico. En plasma: aminoácidos y amonio, homocisteína total y folatos. En función de síntomas asociados: metabolitos del colesterol.
- En general, las enfermedades lisosomales, en sus formas juveniles o del adulto, pueden manifestarse como primer síntoma de manifestaciones neuropsiquiátricas (agudas, subagudas o crónicas).

medad de Wilson es más habitual que presente síntomas psiquiátricos de un modo subagudo, al igual que la adreno-leucodistrofia ligada al X.

Trastornos crónicos

También suelen presentarse de un modo atípico, a menudo asociados a RM con un repertorio variado de manifestaciones. Las más comunes son: conducta hiperactiva (más o menos asociado a impulsividad, agresividad, ansiedad), rasgos autistas (en general, no en forma de un cuadro de autismo clásico), y trastornos del lenguaje expresivo y del estado de ánimo (depresión, trastorno bipolar). Un ECM bastante representativo en este apartado es la aciduria 4-hidroxibutírica o déficit de SSDH. Es un trastorno localizado en la vía metabólica del ácido gamma-aminobutírico (GABA). Se diagnostica a través de los ácidos orgánicos en la orina (excreción aumentada de ácido 4-hidroxibutírico). Más del 80% de los pacientes presenta problemas de conducta (rasgos de TDAH, ansie-

dad, trastorno obsesivo-compulsivo), además de una muy frecuente afectación del lenguaje expresivo.

Otros ECM que a menudo asocian trastornos psiquiátrico/conductuales crónicos son el déficit del transportador de creatina (conducta hiperactiva, rasgos autistas, trastorno del lenguaje expresivo), las homocistinurias (conducta hiperactiva, rasgos autistas, trastornos del estado de ánimo), la enfermedad de Sanfilippo en sus diversos subtipos, la enfermedad de Smith-Lemli-Opitz (trastorno espectro autista), el déficit de ADSL, los trastornos del ciclo de la urea (conducta hiperactiva, rasgos autistas, diversos trastornos de aprendizaje, trastornos del estado de ánimo) y la xantomatosis cerebrotendinosa, entre otros.

Bibliografía

- Arias A, Corbella M, Fons C, Sempere A, García-Villoria J, Ormazabal A, et al. Creatine transporter deficiency: prevalence among patients with mental retardation and pitfalls in metabolite screening. *Clin Biochem.* 2007; 40(16-17): 1.328-1.331.
- Bonnot O, Fraidakis MJ, Lucanto R, Chauvin D, Kelley N, Plaza M, et al. Cerebrotendinous xanthomatosis presenting with severe externalized disorder: improvement after one year of treatment with chenodeoxycholic acid. *CNS Spectr.* 2010; 15(4): 231-236.
- 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(5): 597-608.
- Kane JM, Selzer J. Considerations on «organic» exclusion criteria for schizophrenia. *Schizophr Bull.* 1991; 17(1): 69-73.
- Rosenberg EH, Almeida LS, Kleefstra T, De Grauw RS, Yntema HG, Bahi N, et al. High prevalence of SLC6A8 deficiency in X-linked mental retardation. *Am J Hum Genet.* 2004; 75(1): 97-105.
- Van Karnebeek CD, Jansweijer MC, Leenders AG, Offringa M, Hennekam RC. Diagnostic investigations in individuals with mental retardation: a systematic literature review of their usefulness. *Eur J Hum Genet.* 2005; 13(1): 6-25.

Errores congénitos del metabolismo en que la regresión cognitiva puede ser el síntoma inicial o predominante

Mercè Pineda

Servicio de Neurología. Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona. CIBERER (ISCIII)

El deterioro neurológico progresivo es uno de los signos clínicos de alerta más importantes en los errores congénitos del metabolismo (ECM). En este sentido, la regresión cognitiva puede ser el síntoma inicial o predominante. Algunas de las claves más relevantes en el diagnóstico diferencial son la edad de inicio, los síntomas asociados (especialmente los no neurológicos, como la hepatoesplenomegalia y la afectación ósea u ocular) y la dinámica de la regresión. Los grupos fisiopatológicos principales de ECM en este apartado son los errores de las moléculas complejas, del metabolismo energético y de los metales.

Enfermedades de moléculas complejas

Mucopolisacaridosis

Cabe destacar en este grupo la enfermedad de Sanfilippo, como el ECM que clásicamente puede presentarse con regresión cognitiva aislada. Está causada por mutaciones en 4 genes diferentes que codifican para heparán N-sulfatasa (tipo A), alfa-N-acetilglucosaminidasa (tipo B), acetil-CoA-alfaglicosaminidasa acetiltransferasa (tipo C) y N-acetilglucosamina 6-sulfatasa (tipo D). El retraso mental y la regresión insidiosa se ponen de manifiesto entre los 2 y los 6 años de vida. Los rasgos dismórficos pueden no ser muy evidentes, e incluso estar ausentes. El estudio de los glucosaminoglicanos (GAG) en orina es una clave diagnóstica y debería practicarse en todos los pacientes con un cuadro de regresión cognitiva.

Lipofuscinosis cerioidea

Existen diferentes formas de presentación clínica en función de la edad de inicio. La forma infantil (déficit CLN1) presenta un desarrollo inicialmente normal, con una regresión que aparece al final del primer año de vida asociada a ataxia, pérdida de visión y *mioclonus*. La forma infantil tardía (CLN2 o CLN8) comienza entre los 2 y los 5 años de vida con epilepsia, ataxia y regresión cognitiva, seguida de pérdida de visión y espasticidad. La forma juvenil (CLN3) comienza entre los 4 y los 10 años, con pérdida de visión y posterior regresión, epilepsia y parkinsonismo. Reviste un crucial valor diagnóstico la práctica de una electroretinografía (ERG) (que se afecta muy precozmente), un electroencefalograma (EEG), que en general muestra un enlentecimiento progresivo y las descargas en relación con la epilepsia mioclónica, y los potenciales evocados visuales (PEV), que suelen ser gigantes, para luego avanzar con los estudios enzimáticos y genéticos.

Gangliosidosis GM2 y enfermedad de Krabbe

La forma más frecuente es la enfermedad de Tay-Sachs (que comienza durante el primer año de vida) y se debe a una ausencia de hexosaminidasa A. Los pacientes muestran regresión, hipotonía y una respuesta exagerada a los estímulos acústicos, con posterior espasticidad, convulsiones y ceguera. El fondo de ojo muestra muy a menudo una mancha de color rojo cereza. La presencia de afectación hepática asociada puede deberse a la enfermedad de Sandhoff (ausencia de hexosaminidasa A y B). La forma juvenil de GM2 presenta regresión cognitiva, ataxia y *mioclonus*. La atrofia de cerebelo es bastante frecuente. En el diagnóstico diferencial (realizado por edad y síntomas en cierto modo similares) se incluye la enfermedad de Krabbe (déficit de betagalactocerebrosidasa), que suele asociar, además, neuropatía periférica e hiperproteino-rraquia.

Enfermedad de Niemann-Pick tipo C

La inmensa mayoría de los casos se deben a mutaciones en el gen *NPC1*, que tiene un papel crucial en el transporte intracelular del colesterol. La mitad de los pacientes presenta colestasis neonatal, que desaparece espontáneamente en los 3 primeros meses de vida. Pueden presentar regresión después de un periodo de desarrollo psicomotor normal, aunque en la forma infantil puede existir un retraso antes de la regresión. Un signo neurológico guía es la oftalmoplejía supranuclear, que suele aparecer después de los 6 años. En estas formas más tardías, las dificultades escolares, la cataplexia y la ataxia, así como el deterioro cognitivo progresivo, son los síntomas más característicos. La hepatoesplenomegalia no es constante. Un marcador bioquímico de utilidad es la actividad de la quitotriosidasa plasmática y los esteroides, que suelen estar elevados.

Adrenoleucodistrofia ligada al X

Suele comenzar a partir de los 4 años de edad, con cambios de conducta, deterioro cognitivo de progresión insidiosa, trastorno en la marcha con espasticidad e insuficiencia suprarrenal (esta última en la mitad de pacientes afectados). La resonancia magnética (RM) cerebral muestra una desmielinización de predominio occipital característica. Los ácidos grasos de cadena muy larga están elevados. El trasplante de médula ósea en niños presintomáticos con riesgo de desarrollar la enfermedad es curativo, pero no puede impedir la progresión de ésta una vez que han aparecido los síntomas neurológicos.

Xantomatosis cerebrotendinosa

Aunque la regresión cognitiva no es el síntoma inicial más frecuente, dado que es una enfermedad tratable, es importante tenerla en cuenta en el diagnóstico diferencial. Los pacientes suelen presentar cataratas de aparición en la primera década de la vida, historia de diarreas habituales, a menudo neuropatía periférica y en ocasiones ataxia cerebelosa. Los xantomas pueden aparecer tardíamente. Causado por mutaciones en el gen *CYP27A*, que codifica para una 27-esterol hidroxilasa, el colestanol se halla elevado en plasma. El tratamiento consiste en la administración de ácido quenodeoxicolico.

Enfermedades mitocondriales

La heterogeneidad clínica de estas enfermedades es bien conocida, de modo que la regresión cognitiva puede ser también uno de los síntomas predominantes, sobre todo si se asocia a otros síntomas neurológicos, anomalías sensoriales (retinopatía, atrofia óptica, sordera neurosensorial) y sistémicas (hepatopatía, tubulopatía, déficits hormonales).

Dentro de este complejo grupo de enfermedades, se presentan especialmente de este modo las asociadas a epilepsia mioclónica: enfermedad de Alpers (a menudo en relación con un déficit de POLG) y síndromes ME-RRF y MELAS. Aunque no es habitual, el déficit de piruvato deshidrogenasa (PDH) también puede presentarse con un cuadro neurológico regresivo agudo. En éstas, el trazado EEG puede aportar una información relevante, como la presencia de polipuntas rítmicas de elevada amplitud en áreas posteriores en la enfermedad de Alpers. De igual modo, el análisis del lactato en el plasma y el líquido cefalorraquídeo (LCR), así como la RM cerebral, pueden aportar una importante información diagnóstica.

No existe un tratamiento adecuado, a excepción de algunas formas muy poco habituales, que pueden responder a la tiamina en los déficit de piruvato deshidrogenasa.

Errores congénitos del metabolismo de los metales

Enfermedad de Wilson

Debida a un déficit en el transportador de cobre ATP7B, ocasiona un depósito anómalo de cobre en el hígado, el cerebro y otros tejidos. En general, los síntomas hepáticos son los iniciales. Aunque las manifestaciones neurológicas aparecen después de los 10 años, éstas se han descrito en niños más pequeños. Pueden observarse cambios de conducta y una regresión cognitiva, que se presenta de manera insidiosa y progresiva, incluso previamente a la aparición de otros síntomas neurológicos, a menudo disfunción bulbar (disartria) y trastornos del movimiento, como distonías o parkinsonismo. En todos los pacientes con una regresión

cognitiva de causa desconocida, es obligado realizar un examen oftalmológico (el anillo de Kayser-Fleischer suele preceder a los síntomas neurológicos), y de cobre y ceruloplasmina plasmática, junto con cupruria de 24 horas. Existen diferentes opciones terapéuticas que han demostrado ser eficaces.

NBIA: neurodegeneración con acumulación de hierro cerebral

Existe un conjunto de enfermedades causadas por mutaciones en diferentes genes asociados con neurodegeneración y acumulación de hierro. Las más conocidas son el déficit de pantotenato cinasa (PKAN) y la neurodegeneración asociada a mutaciones en el gen *PLA2G6*. La primera corresponde normalmente a un cuadro más complejo que una regresión cognitiva aislada, ya que existe con frecuencia disfunción bulbar, distonía progresiva, signos piramidales y retinosis pigmentaria. En el segundo caso (*PLA2G6*), una forma clínica común es la distrofia neuroaxonal, en la que los pacientes suelen presentar una regresión psicomotriz durante los 2 primeros años de vida. Posteriormente, se asocia ataxia, atrofia óptica, nistagmo, conducciones nerviosas disminuidas y ritmos rápidos en el EEG. En ambos casos, la RM cerebral puede ser de gran ayuda, ya que muestra anomalías características, aunque pueden estar ausentes en etapas precoces de la enfermedad.

Mensajes principales en los ECM que pueden iniciarse como regresión cognitiva

- Considerar la edad de inicio, los síntomas asociados y el ritmo de deterioro como elementos clave en el diagnóstico diferencial.
- En un paciente con regresión durante el primer año de vida, la realización de un estudio oftalmológico (posible mancha de color rojo cereza), determinar las velocidades de conducción (neuropatía en la enfermedad de Krabbe, enlentecimiento en la distrofia neuroaxonal) y practicar una RM (patrones característicos en algunas enfermedades) puede ser de gran utilidad diagnóstica.
- Realizar estudio de GAG en orina en todos los pacientes con regresión cognitiva, aun en ausencia de dismorfias.
- En todo paciente con una regresión cognitiva de causa desconocida es obligado practicar un examen oftalmológico y de cobre y ceruloplasmina plasmática, junto con cupruria de 24 horas.
- En todos los pacientes con regresión cognitiva y epilepsia mioclónica, es de gran utilidad la práctica de un estudio oftalmológico (fondo de ojo y ERG para la búsqueda de retinopatía pigmentaria [lipofuscinosis, mitocondriales]), PEV, que pueden ser gigantes (lipofuscinosis, lisosomales), el análisis del lactato en plas-

ma y LCR (mitocondriales), y una RM cerebral, que puede mostrar anomalías características de alguna enfermedad en concreto (p. ej., MELAS, lipofuscinosis...).

- No hay que olvidar las siguientes enfermedades tratables que pueden cursar con regresión cognitiva como síntoma predominante: enfermedad de Wilson, xantomatosis cerebrotendinosa, enfermedad de Niemann-Pick tipo C (tratamiento en fase inicial) y formas tiamino-sensibles de déficit de piruvato deshidrogenasa.

Bibliografía

- Dupont V, Gierche M, Roland D, Joachim L, Vanhelleputte C. X-linked adrenoleukodystrophy or the trap of making commonplace of child's psycho-cognitive disorders. *Rev Med Brux*. 2011; 32(1): 46-51.
- Gregory A, Hayflick SJ. Genetics of neurodegeneration with brain iron accumulation. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2011.
- Pfeiffer RF. Wilson's disease. *Semin Neurol*. 2007; 27(2): 123-132.
- Vanier MT. Niemann-Pick disease type C. *Orphanet J Rare Dis*. 2010; 5: 16.
- Verrips A, Hoefsloot LH, Steen Bergen GC, et al. Clinical and molecular genetic characteristics of patients with cerebrotendinous xanthomatosis. *Brain*. 2000; 123: 908-919.

Actualización en enfermedades lisosomales

Ponentes: **Dr. J. Carrillo Farga, Dr. L. Aldamiz-Echevarría Azuara, Dra. Laura López Marín, Dr. Luis González Gutiérrez-Solana**

Moderador: **Dr. Luis González Gutiérrez-Solana**

Día-hora: 30 de septiembre de 2011, viernes, 12:00 h

Fisiopatología y utilidad de la morfología en el diagnóstico de las enfermedades lisosomales

J. Carrillo Farga

Rector. Instituto de Hematopatología. Ciudad de México

Los lisosomas son organelos híbridos formados por la fusión de vesículas, que contienen enzimas sintetizadas en el retículo endoplásmico rugoso, con vesículas provenientes de los endosomas que contienen macromoléculas que deben ser degradadas y pH ácido que activa a las enzimas lisosomales.

Se presentarán los conceptos generales sobre la función y la estructura lisosomal, utilizando esquemas, micrografías y animaciones generadas por ordenador para comprender la función normal de estos organelos.

Posteriormente, se explicará el concepto de enfermedad lisosomal, que provoca la acumulación de metabolitos no degradados en el interior de los lisosomas.

A continuación se mostrará la utilidad de la morfología de células hematopoyéticas que acumulan dichos metabolitos para orientar el diagnóstico enzimático en varias entidades:

- Mucopolisacaridosis I, II, III, IV, VI y VII.
- Enfermedad de células «I» (mucopolidosis II) y mucopolidosis III.
- Enfermedad de Gaucher.
- Enfermedad de Niemann-Pick.
- Gangliosidosis generalizada GM1 tipo I.
- Enfermedad de Colman.
- Enfermedad de Pompe.
- Sulfatidosis tipo Austin.
- Cistinosis.

Bibliografía

- Carrillo-Farga J. Patología hereditaria de serie blanca. En: Carrillo-Farga J, ed. Atlas digital de hematología. México, DF: Instituto de Hematopatología. Cybercell S.A. de C.V., 2005.
- Carrillo-Farga J, González-Noriega A, Del Castillo V, Rondán A, Antuna S, Pérez A. Alteraciones morfológicas linfocitarias en la enfermedad de células «I». Lab Acta. 1990; 2: 19-22.
- Futerman AH, Van Meer G. The cell biology of lysosomal storage disorders. Nat Rev Mol Cell Biol. 2004; 5: 554-565.
- Hansen HG. Hematologic studies in mucopolysaccharidoses and mucopolipidoses. En: The fourth conference on clinical delineations of birth defects. Part XIV: Blood. Baltimore: William & Wilkins Co., 1972; 115-128.
- Kornfeld S, Sly W. I-cell disease and pseudo-Hurler polydystrophy: disorders of lysosomal enzyme phosphorylation and localization. En: Scriver C, Beaudet A, Sly W, Valle D, eds. The metabolic & molecular bases of inherited disease. Nueva York: McGraw-Hill, 2001; 3.469-3.482.
- Kudo M, Brem MS, Canfield WM. Mucopolipidosis II (I-cell disease) and mucopolipidosis IIIA (classical pseudo-hurler polydystrophy) are caused by mutations in the GlcNAc-phosphotransferase alpha/beta-subunits precursor gene. Am J Hum Genet. 2006; 78: 451-463.
- Parkinson-Lawrence EJ, Shandala T, Prodoehl M, Plew R, Borlace GN, Brooks DA. Lysosomal storage disease: revealing lysosomal function and physiology. Physiology (Bethesda). 2010; 25: 102-115.

Validación de biomarcadores en la enfermedad lisosomal

Luis Aldamiz-Echevarría

Unidad de Metabolismo. Hospital de Cruces. Barakaldo (Bilbao)

La prevalencia de las enfermedades lisosomales varía entre 1 de cada 20.000 o 100.000 nacimientos, cuyas manifestaciones fenotípicas poseen un amplio rango de severidad.

El tratamiento de estas enfermedades de depósito lisosomal ha avanzado sustancialmente en los últimos años, orientándose a la degradación del sustrato acumulado a causa del déficit enzimático (trasplante de células hematopoyéticas, terapia de reemplazamiento enzimático, empleo de chaperonas) o a la producción reducida de dicho sustrato (terapia de reducción de sustrato). Sin embargo, se han obtenido grandes progresos mediante estudios en modelos animales para garantizar la seguridad y la eficacia de la terapia genética.

Biomarcadores

Generalmente, los biomarcadores se definen como compuestos químicos, que abarcan desde simples metabolitos hasta complejos proteicos, que indican la presencia de un proceso biológico que da lugar a manifestaciones clínicas de una enfermedad determinada. Pero concretamente, los biomarcadores de las enfermedades lisosomales se engloban en dos grupos. El primero consiste en moléculas que se acumulan en los tejidos y los fluidos debido a un defecto enzimático. En el segundo grupo se engloban las moléculas producidas por la acumulación celular en una enfermedad lisosomal concreta, que puede ser medida en el plasma, la orina o el líquido cefalorraquídeo.

En estos biomarcadores, como en todo test diagnóstico, deben valorarse la bondad del procedimiento diagnóstico (sensibilidad y especificidad), la capacidad de establecer o descartar el diagnóstico (valores predictivos) y la razón de verosimilitud, al tratarse de enfermedades poco prevalentes.

Entre los métodos empleados actualmente para la búsqueda de nuevos biomarcadores están la metabolómica y la proteómica especialmente.

En función del objetivo, pueden ser biomarcadores diagnósticos de la enfermedad o de su evolución.

Enfermedad de Gaucher

La enfermedad de Gaucher se caracteriza por la deficiencia enzimática de la enzima lisosomal glucocerebrosidasa, que da lugar a la acumulación de glucosilceramida como su sustrato lipídico en los compartimentos lisosomales de los macrófagos. Los diferentes fenotipos pueden ser reconocidos en función de la presencia o ausencia de síntomas neurológicos, aunque el más común es el tipo I, en el que no hay manifestaciones neurológicas, con un amplio rango de edades y de severidad. Los síntomas clínicos característicos son la esplenomegalia con anemia y la trombocitopenia, la he-

patomegalia y las afectaciones reumáticas. La mutación más común en el gen de la glucocerebrosidasa en la población caucásica, incluidos los judíos de origen ashkenazí, codifica la sustitución aminoacídica N370S.

El diagnóstico de la enfermedad de Gaucher puede confirmarse mediante la determinación de la actividad enzimática de glucocerebrosidasa en varios tipos de células, incluso en la orina. A pesar de que los glucocerebrósidos están presentes en los lisosomas de todo tipo de células, los pacientes con la enfermedad de Gaucher tipo 1 sólo los almacenan en los macrófagos. Otra de las características de este tipo de pacientes es la morfología característica del citoplasma, que contiene cuerpos lisosomales (fagocitos hinchados), conocidos como células Gaucher. Todas estas observaciones muestran que los pacientes con enfermedad de Gaucher poseen niveles incrementados de citocinas proinflamatorias y antiinflamatorias, así como fosfatasas ácidas tartrato-resistentes, enzima convertidora de la angiotensina, hexosaminidasa, lisozima y catepsinas. Todas estas proteínas son producidas por macrófagos, pero ninguna de ellas parece ser lo suficientemente específica para el diagnóstico de la enfermedad.

La citotriosidasa sérica es una enzima que hidroliza la citita, polímero natural de la beta 1,4 N-acetilglucosamina, y está expresada mayoritariamente en los fagocitos, incluidos los macrófagos y los neutrófilos. Los niveles de citotriosidasa se consideran específicos de la enfermedad de Gaucher debido a su estrecha relación con los niveles de glucosilceramida y células de almacenamiento, y pueden considerarse una alternativa a las células Gaucher.

Otras proteínas inflamatorias de los macrófagos (MIP-1 α y MIP-1 β) también se encuentran elevadas en el plasma de los pacientes con enfermedad de Gaucher, y pueden emplearse como biomarcadores y marcadores pronóstico de la respuesta del sistema locomotor ante la terapia. Normalmente, la cuantificación de la actividad de esta enzima es mayor de 20.000 nmol/mL/h en los pacientes con una clínica severa, y la actividad disminuye un 15% en los pacientes con una clínica más leve o en los que reciben tratamiento.

La elevación de la glucosilceramida no se utiliza como biomarcador en los pacientes con enfermedad de Gaucher, aunque el glicosfingolípido GM3 sí se debe tener en cuenta, dado que causa resistencia a la insulina.

Actualmente, la espectrometría de masas aplicada a la cuantificación de proteínas y péptidos (en modo *label-free*) abre nuevas expectativas en el descubrimiento de otros biomarcadores para la enfermedad de Gaucher.

Enfermedad de Fabry

La enfermedad de Fabry es una enfermedad lisosomal ligada al cromosoma X, resultante del déficit enzimático de la

hidrolasa α -galactosidasa A, cuyos pacientes con una forma severa pueden incluso presentar una ausencia total de la actividad de la enzima. Esta carencia origina la acumulación de glicoesfingolípidos como la globotriaosilceramida (Gb3) o la galabiosilceramida (Gb2) en los lisosomas de células endoteliales, musculares, renales, del sistema nervioso, etc. Para el tratamiento de esta enfermedad, se utilizan dos enzimas α -galactosidasa A recombinantes: agalsidasa α y agalsidasa β .

Si analizamos el plasma de pacientes sintomáticos, podemos encontrar niveles elevados de proteína C reactiva y de varias hidrolasas que se producen en todos los fagocitos, pero no son específicas de la enfermedad de Fabry. Así, la búsqueda de marcadores proteicos (antes de iniciar el tratamiento) mediante espectrometría de masas ha cobrado una mayor importancia en los últimos años, como, por ejemplo, mediante la determinación de la α -2-antiplasmina.

Pero tradicionalmente se ha considerado la Gb3 como uno de los biomarcadores diagnóstico en los pacientes con enfermedad de Fabry, dada su acumulación en las células y los fluidos biológicos, como en la orina, donde sus valores pueden correlacionarse con la mutación GLA de la enfermedad. El empleo de la Gb3 como marcador de la progresión de la enfermedad o de la eficacia del tratamiento es cuestionable porque posee un escaso valor predictivo y una vaga relación con las manifestaciones clínicas, de forma que las concentraciones de Gb3 en niños presintomáticos pueden exceder los niveles de los adultos sintomáticos.

Como consecuencia de ello, se examinaron los niveles de Gb3 y sus metabolitos derivados en pacientes con enfermedad de Fabry, y se obtuvieron valores elevados de globotriaosilceramida o liso-Gb3 de más de un orden de magnitud sobre la propia Gb3. Además, la liso-Gb3 puede emplearse como biomarcador para diagnosticar a las mujeres con enfermedad de Fabry, y se correlaciona con los síntomas clínicos, lo que desempeña un importante papel en la patogenia de la enfermedad, de forma que sus niveles pueden reducirse mediante la terapia.

«Inhibodies»

El término *inhibody* se ha empleado para denominar las moléculas inhibidoras que permiten la visualización directa de la enzima activa, que puede ser detectable a nivel de *attomoles* (10^{-18}) mediante el escaneo de geles por fluorescencia. La especificidad de la glucocerebrosidasa mediante estos *inhibodies* es elevada, y la cuantificación de dicha enzima en fibroblastos puede emplearse para el diagnóstico. No obstante, se han descrito nuevas aplicaciones de esta técnica para el segui-

miento de la distribución en los tejidos de la terapia proteica recombinante administrada de forma intravenosa.

Mucopolisacaridosis

Aunque existen muchos tipos de mucopolisacaridosis (MPS), se caracterizan porque su defecto enzimático afecta al metabolismo de los glicoaminoglicanos (GAG), cuya acumulación permite obtener un biomarcador diagnóstico, en especial en las MPS tipo I, II, III y VI. En los clásicos trabajos de Tomatsu estos pacientes mostraban valores muy superiores de heparán sulfato en orina respecto al grupo control, con una sensibilidad y una especificidad del 93-100% según el grupo de edad.

Con la incorporación a los laboratorios de las técnicas en tándem (MS/MS), se estudió el interés de los oligosacáridos derivados de los GAG, como test diagnóstico (Fuller et al., 2004), que mostraron una gran utilidad para el diagnóstico y un cierto potencial como respuesta al tratamiento.

Se han buscado otros biomarcadores en las moléculas relacionadas con la acumulación de GAG, como el promotor HCII-T en suero, sobre todo para el diagnóstico de formas atenuadas, en cuanto a la evolución y la respuesta al tratamiento, en el que los valores (a diferencia de los GAG) se podrían normalizar.

Otros biomarcadores, como los marcadores de estrés oxidativo e inflamación, parecen requerir más estudios para valorar su interés en la respuesta terapéutica, así como los marcadores de riesgo de las lesiones asociadas a estas enfermedades.

Bibliografía

- Aerts J, Kallemeijn WW, Wegdam W, Ferraz MJ, Van Breemen MJ, Nick Dekker N, et al. Biomarkers in the diagnosis of lysosomal storage disorders: proteins, lipids, and inhibitors. *J Inher Metab Dis*. 2011; 34: 605-619.
- Crawley A, Ramsay SL, Byers S, Hopwood J, Meikle PJ. Monitoring dose response of enzyme replacement therapy in feline mucopolysaccharidosis type VI by tandem mass spectrometry. *Pediatr Res*. 2004; 55: 585-591.
- Fuller M, Rozaklis T, Ramsay SL, Hopwood JJ, Meikle PJ. Disease-specific markers for the mucopolysaccharidoses. *Pediatr Res*. 2004; 56: 733-738.
- Randall DR, Colobong KE, Hemmelgarn H, Sinclair GB, Hetty E, Thomas A, et al. Heparin cofactor II-thrombin complex: a biomarker of MPS disease. *Mol Genet Metab*. 2008; 94: 456-461.
- Simonaro CM, D'Angelo M, Haskins ME, Schuchman EH. Joint and bone disease in mucopolysaccharidoses VI and VII: identification of new therapeutic targets and biomarkers using animal models. *Pediatr Res*. 2005; 57: 701-707.
- Tomatsu S, Gutiérrez MA, Ishimaru T, Peña OM, Montañó AM, Maeda H, et al. Heparan sulfate levels in mucopolysaccharidoses and mucopolisidoses. *J Inher Metab Dis*. 2005; 28: 743-757.

Avances en el tratamiento de las enfermedades lisosomales en la infancia

Laura López Marín, Luis González Gutiérrez-Solana

Neurología Pediátrica. Unidad de Enfermedades Metabólicas. Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Madrid

Introducción

Las enfermedades lisosomales (EL) son un grupo de errores congénitos del metabolismo, monogénicos, que producen deficiencias enzimáticas específicas, dando como resultado defectos en la hidrólisis de macromoléculas y, como consecuencia, la acumulación de sustratos tóxicos. El depósito de estas moléculas complejas produce una afectación progresiva, multiorgánica, y muchas veces con afectación del sistema nervioso central (SNC) y del sistema retículo-endotelial. Las manifestaciones clínicas son heterogéneas. Un mismo defecto enzimático puede presentarse a distintas edades con síntomas diversos, en un continuo fenotípico. En general, las formas de inicio precoz son más frecuentes y tienen una progresión más rápida y un peor pronóstico que las formas tardías. La mayoría de las enzimas lisosomales entra en los lisosomas a través del receptor manosa 6-fosfato (M6P). Una pequeña proporción de estas enzimas no consigue llegar a los lisosomas y es secretada fuera de la célula, por lo que pueden sufrir endocitosis y dirigirse a los lisosomas de células a distancia a través de receptores M6P de la superficie celular, presentes en la mayoría de las células. De esta manera, las células enfermas pueden capturar la enzima exógena, que es transportada hasta los lisosomas, donde es capaz de degradar su sustrato específico. Este mecanismo se denomina «corrección cruzada» y es la base fisiopatológica de la terapia enzimática sustitutiva (TES), el trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) y la terapia génica (TG). En los últimos años se está investigando mucho con pequeñas moléculas que inhiben una enzima específica para evitar la acumulación del sustrato patológico (terapia de reducción de sustrato [TRS]) o que estabilizan las proteínas mal plegadas (terapia con chaperonas farmacológicas [TCF]). Por otro lado, cada vez se conocen más los mecanismos fisiopatogénicos que conducen a la disfunción celular en estas enfermedades (alteración de la homeostasis del calcio intracelular, inflamación, estrés oxidativo, disminución de los mecanismos de autofagia), lo que ha promovido la investigación de nuevas opciones terapéuticas.

Trasplante de precursores hematopoyéticos

El TPH en las EL se basa en el citado fenómeno de corrección cruzada y en el origen hematopoyético de las células microgliales (Krivit, 1991). Trata de proveer al paciente con EL de una población de células del donante con capacidad para producir la enzima en él deficitaria.

En la actualidad, las modalidades más comunes de TPH en los trastornos metabólicos hereditarios son el trasplante de médula ósea (TMO) de donante familiar enzimáticamente normal, HLA idéntico, y el trasplante de células de cordón umbilical de donante no familiar. El uso de sangre de cordón umbilical facilita la búsqueda de donante, presenta una mayor tolerancia a las diferencias HLA, y disminuye la frecuencia y la intensidad de enfermedad injerto contra huésped¹.

El efecto del TPH varía en los distintos órganos y tejidos. El sistema retículoendotelial se beneficia rápidamente, y otros, como el esquelético, son poco modificados por el trasplante. El recambio de la microglía es lento, de 6 meses a 1 año. Por tanto, si sabemos que el TPH mejora o estabiliza una enfermedad lisosomal y no existe otra terapia eficaz alternativa, se debe realizar lo antes posible, antes de que se produzcan lesiones neurológicas irreversibles. Las principales complicaciones del TPH son la enfermedad injerto contra huésped, la toxicidad intrínseca de los regímenes de acondicionamiento, el retraso en la reconstitución inmunológica, las infecciones, los tumores secundarios y las secuelas neuroendocrinas. La toxicidad y la falta de donantes adecuados limitan su uso. Se ha realizado TPH en casi 20 EL, la mayoría en mucopolisacaridosis (MPS), leucodistrofia de células globoides y leucodistrofia metacromática.

MPS IH, o síndrome de Hurler

En la actualidad, se considera el tratamiento de elección. Debe realizarse lo antes posible, preferiblemente antes de 18-24 meses y siempre con un cociente de desarrollo por encima de 70 (Peters, 2003). El TPH realizado antes de los 2 años puede preservar la función cognitiva y mejorar algunas manifestaciones somáticas de la enfermedad (síntomas obstructivos de la vía aérea superior, hepatoesplenomegalia, hipertrofia cardíaca, alteración auditiva y de la visión, dismorfia facial y retraso del crecimiento; la hidrocefalia se previene o estabiliza) (Boelens, 2007). El beneficio del trasplante sobre las alteraciones esqueléticas es limitado (Guffon, 1998) y la afectación valvular puede empeorar (Braunlin, 2003). La evolución de la función cognitiva después del TPH varía, y depende, fundamentalmente, de la precocidad del procedimiento (Vellodi, 1997; Staba, 2004).

Otras MPS

La experiencia del tratamiento con TPH en otras MPS es mucho menor. Las series publicadas en el síndrome de Hunter grave han mostrado poca mejoría en la disfunción del SNC, por lo que es una opinión muy extendida no realizar TPH en estos niños (Peters, 2000). El tratamiento con TPH en la MPS III no parece frenar el deterioro neuropsicológico.

co, a pesar de conseguir unos niveles enzimáticos prácticamente normales (Sivakumar, 1999); algunos autores sugieren que el trasplante realizado en el primer mes de vida podría corregir o prevenir el depósito en las células nerviosas del huésped, antes de que ocurran daños irreversibles (Hopwood, 2007). El efecto del TPH sobre el hueso es escaso; por ello, este procedimiento ha mostrado un beneficio limitado en el tratamiento del síndrome de Morquio o MPS IV (Peters, 2003). En la MPS VI el TPH ha producido un buen resultado en, al menos, una docena de pacientes; sin embargo, la TES se considera el tratamiento de elección al no existir neurodegeneración, y ser una opción más segura (Giugliani, 2007). El TPH puede mejorar los síntomas sistémicos y evitar el daño neuropsicológico en la MPS VII, siempre que se realice en un paciente en buen estado en el momento del trasplante (Yamada, 1998).

Leucodistrofia de células globoides

Las formas precoces, o enfermedad de Krabbe, pueden mejorar si el TPH se realiza en el periodo neonatal precoz, en pacientes asintomáticos. Escolar, et al. (2005) trasplantaron 25 pacientes con enfermedad de Krabbe infantil. Los resultados fueron bastante favorables en el grupo asintomático, aunque aproximadamente un 80% de los pacientes no andaba sin ayuda a los 2 años de edad. Todos los pacientes con leucodistrofia de células globoides de comienzo tardío que están sintomáticos son candidatos a recibir un TPH, ya que se ha demostrado que, realizado en el momento adecuado, puede estabilizar los síntomas neurológicos, la función neuropsicológica y la extensión de la desmielinización en la resonancia magnética cerebral (Krivit, 1998). Si el paciente está asintomático, debe hacerse un seguimiento cuidadoso sin intervención.

Leucodistrofia metacromática

En ausencia de otras alternativas de tratamiento, se podría recomendar la realización de TPH en pacientes con formas tardías, presintomáticos o al inicio de la enfermedad, con buena función neuropsicológica e independientes, ya que puede estabilizar la desmielinización cerebral (Görg, 2007) y, en algunos casos, la afectación del nervio periférico (Cable, 2011). En la forma infantil tardía, se ha aconsejado realizar un TPH precoz, tras un diagnóstico prenatal o posnatal temprano y, al menos, un año antes del comienzo clínico esperado (Krivit, 2004); sin embargo, en la actualidad, muchos autores creen que no consigue frenar la rápida progresión de la desmielinización cerebral (Gieselmann, 2007).

Otras enfermedades lisosomales

Los pacientes con α -manosidosis tipo 1 deben ser considerados candidatos a TPH en el momento del diagnóstico, y en los pacientes con α -manosidosis tipo 2 debe considerarse cuando se detecten signos precoces de deterioro neurocognitivo (Greewal, 2004). En la enfermedad de Gaucher tipo 3 (EG3), sólo se considera el TPH en los niños con un deterioro neurológico o una afección pulmonar a

pesar de haber recibido TES (Peters, 2003). Se han publicado resultados favorables en la enfermedad de Niemann-Pick B (NPB) (Victor, 2003) y la fucosidosis (Vellodi, 1995) cuando se realiza en etapas precoces. Por último, el TPH no parece frenar el deterioro neurológico en los pacientes con aspartilglucosaminuria, enfermedad de Niemann-Pick A (NPA), enfermedad de Niemann-Pick C (NPC) y enfermedad de Farber tipo I.

Terapia enzimática sustitutiva

La eficacia de esta terapia dependerá del aporte de cantidades suficientes de la enzima en el lugar apropiado y de la reversibilidad de las manifestaciones clínicas. Se asume que una actividad de aproximadamente un 10% es suficiente para prevenir el depósito en las EL (Schueler, 2004). Las enzimas, por su tamaño, no atraviesan la barrera hematoencefálica (BHE) y, por tanto, la TES no revierte las manifestaciones del SNC. Otras limitaciones de la TES son la dificultad para tratar las manifestaciones óseas y valvulares, la falta de efecto sobre los procesos de inflamación y apoptosis secundarios, las posibles reacciones adversas, la necesidad en algunos pacientes de un dispositivo intravenoso permanente y su elevado precio (Wraith, 2006). Muchos pacientes con MPS I, II y VI, enfermedad de Fabry y Gaucher en TES desarrollan títulos de anticuerpos IgG elevados con tendencia a disminuir con infusiones repetidas (inmunotolerancia). La presencia de estos anticuerpos no parece relacionarse con la pérdida de eficacia o con efectos adversos graves (Muenzer, 2006). Sin embargo, en la enfermedad de Pompe, la presencia de altos títulos de anticuerpos de forma mantenida disminuye significativamente la eficacia de la TES (Kishnani, 2007). Actualmente está aprobado el empleo de TES en las enfermedades de Gaucher, Fabry, Pompe, MPS I, MPS II y MPS VI^{2,3}.

Enfermedad de Gaucher

Actualmente existen dos enzimas recombinantes comercializadas: imiglucerasa o Cerezyme® (Genzyme), producida en células de ovario de hámster chino, y velaglucerasa alfa o VPRIV® (HGT/Shire), producida en células humanas. Ambas han mostrado un excelente perfil de seguridad, con escasas reacciones adversas graves. La diferencia principal entre ellas radica en su estructura de glicanos: la velaglucerasa contiene un grupo de glicanos ricos en manosa de cadena más larga comparada con las estructuras centrales de manosa halladas en imiglucerasa (Pastores, 2011). Existe una tercera enzima en ensayos en fase III, la taliglucerasa alfa o Uplyso® (Protalix), producida en células de zanahoria. En estudios realizados en primates y en fase I en voluntarios sanos, ha mostrado una vida media más larga que la imiglucerasa y un buen perfil de seguridad.

La TES es el tratamiento de elección en la enfermedad de Gaucher tipo 1 (EG1), en los casos en que está indicado un tratamiento. Corrige las complicaciones viscerales y hematológicas, mejora o normaliza el crecimiento y revierte la

afectación de la médula ósea en muchos pacientes, reduciendo la frecuencia de crisis óseas y fracturas (Charrow, 2004). Si bien la respuesta hematológica y visceral es rápida, las complicaciones óseas requieren más tiempo y dosis más altas (Poll, 2002). La mejoría en la osteopenia y la osteoporosis puede aumentar con el uso de bifosfonatos en adultos y en algunos niños con osteoporosis grave. En niños con enfermedad de Gaucher neuronopática crónica (EG3) se recomienda iniciar tratamiento con TES una vez establecido el diagnóstico. La administración de altas dosis de TES no parece cambiar el curso neurológico de la enfermedad de Gaucher, pero sí puede mejorar la sintomatología sistémica. No se recomienda administrar TES en la forma aguda o enfermedad de Gaucher tipo 2 (EG2) (Vellodi, 2001).

Enfermedad de Fabry

Se han desarrollado dos TES con alfa-galactosidasa A: la agalsidasa alfa, o Replagal® (HGT/Shire), producida por ingeniería genética en una línea celular humana, y la agalsidasa beta, o Fabrazyme® (Genzyme), preparada en células de ovario de hámster chino. No se ha encontrado superioridad de una enzima frente a la otra. El tratamiento estabiliza la función renal en pacientes con una afección leve-moderada (Schiffmann, 2006), mejora la función cardíaca (Weidemann, 2003), el dolor neuropático, la sintomatología gastrointestinal, la audición y la calidad de vida (Hoffmann, 2005). También mejora el patrón de perfusión cerebral, aunque no parece disminuir la frecuencia de accidentes cerebrovasculares (Mehta, 2009). Actualmente, se recomienda iniciar TES en los varones al inicio de los síntomas y en las mujeres portadoras con manifestaciones sustanciales (Desnick, 2003). El beneficio es mayor cuando el tratamiento se inicia precozmente.

Enfermedad de Pompe, o glucogenosis II

Se emplea la alglucosidasa alfa, o Myozyme® (Genzyme), que se fabrica en células de ovario de hámster chino. En general, en la forma precoz, el tratamiento enzimático prolonga la vida y el tiempo libre de ventilación mecánica, y casi siempre disminuye el tamaño cardíaco, pero la respuesta del músculo esquelético es variable y parece relacionarse con la gravedad de la enfermedad al comienzo del tratamiento (Kishnani, 2007). En las formas tardías, la TES parece estabilizar el trastorno neuromuscular y producir cierta mejoría funcional (Van der Ploeg, 2010). Las limitaciones de la TES en la enfermedad de Pompe son la escasa eficacia en el músculo esquelético y la ausencia de respuesta en un tercio de los niños, a pesar de comenzar precozmente el tratamiento. El músculo esquelético expresa poca cantidad de receptores M6P, lo que limita la entrada de la enzima recombinante a las células. Se ha desarrollado una alglucosidasa alfa con mayor afinidad por el receptor M6P, que ha demostrado mejorar la fuerza y la función muscular en el modelo de ratón (Zhu, 2009). Por otro lado, la falta de respuesta parece deberse, al menos en parte, a que los niños con mutaciones «nulas» (sin actividad enzimática residual) desarrollan mayor cantidad de anti-

cuerpos frente a la enzima, lo que limita la eficacia de la TES (Kishnani, 2010). Actualmente se está realizando un estudio en fase I/II con BMN-701 (Biomarin), una fusión de alfa-glucosidasa e IGF-2. Este nuevo fármaco aprovecha la capacidad de fusión del IGF-2 al receptor M6P.

Mucopolisacaridosis

La TES con alfa-L-iduronidasa recombinante humana, laronidasa o Aldurazyme® (Genzyme) se considera el tratamiento de elección en las formas intermedias (Hurler-Scheie) y ligeras (Scheie) de MPS I. El uso de laronidasa, antes y después del TPH en las formas graves, parece ser beneficioso en estos pacientes (Wynn, 2009). La TES consigue disminuir la excreción de glucosaminoglucanos (GAG), las visceromegalias y las apneas del sueño, aumenta la capacidad vital forzada y produce cierta mejoría de la movilidad articular (Wraith, 2005). Los resultados de la TES con idursulfasa o Elaprase® (HGT/Shire) en la MPS II son similares a los observados en la MPS I, y se considera el tratamiento de elección tanto en las formas atenuadas como en las graves (Muenzer, 2005). En la MPS VI la TES con galsulfasa o Naglazyme® (Biomarin) ha desplazado al TPH, por ser una opción más segura (Giugliani, 2007).

Otras enfermedades lisosomales

susceptibles de terapia enzimática sustitutiva

Recientemente se ha iniciado un ensayo en fase III con BMN 110 o N-acetilgalactosamina 6-sulfatasa recombinante (Biomarin) para la enfermedad de Morquio IVA. Existen estudios preliminares en la MPS VII, la NPB (McGovern, 2011), el déficit de lipasa ácida (Grabowski, 2011), la fucosidosis, la α -manosidosis y la galactosialidosis.

Se están investigando y desarrollando diferentes métodos para aumentar la actividad, la distribución, la estabilidad y la tolerancia de las enzimas recombinantes: incremento del grado de fosforilación y del número de receptores de carbohidratos, modificación del patrón de glucosilación, producción de las enzimas en células vegetales, y administración intratecal e intraventricular⁴.

Terapia intratecal

Un 75% de las EL presentan manifestaciones del SNC prominentes, por lo que se investigan distintas posibilidades de TES que supere la BHE⁵. Se han publicado resultados favorables con la administración intratecal (IT) de laronidasa en tres pacientes con MPS I y compresión cervical (Munoz-Rojas, 2008; Dickson, 2008); actualmente están en marcha dos estudios que evalúan la eficacia de laronidasa IT para frenar el deterioro cognitivo (Chen, 2011). En la MPS II, la administración IT de idursulfasa ha demostrado su eficacia en modelos animales (Calias, 2011); se está realizando un estudio en fase I/II en niños con la forma grave de MPS II (Muenzer, 2011). También se están reclutando pacientes para evaluar la seguridad de la administración IT de heparán N-sulfatasa en pacientes con MPS IIIA. La administración de IT e intraventricular de enzimas recombinantes en modelos de ratón con ceroidolipofuscinosis tipo 2 (CLN2) (Chang,

2008) y NPA (Dodge, 2009), respectivamente, ha conseguido buenos resultados; sin embargo, aún no disponemos de datos en humanos.

Terapia con pequeñas moléculas

En los últimos años, se está investigando mucho esta nueva opción terapéutica. Presenta una serie de ventajas respecto a la TES: tienen una mejor distribución por los tejidos debido a su pequeño tamaño, algunas de ellas cruzan la BHE, pueden administrarse por vía oral, al ser ingeridas diariamente conseguirían un efecto más mantenido que las infusiones enzimáticas periódicas, no parece que generen anticuerpos, y su coste es mucho menor. Sin embargo, no conocemos los efectos a largo plazo del tratamiento (posibles interferencias con otras vías metabólicas o interacciones)⁶. Una gran variedad de pequeñas moléculas, con diferentes mecanismos de acción, se han propuesto como candidatas para el tratamiento de las EL. La mayoría están aún en fase de investigación.

Terapia de reducción de sustrato

La TRS intenta prevenir la acumulación de sustrato en la célula, para así restaurar el balance fisiológico entre sustrato y producto y, de esta forma, frenar la progresión de la enfermedad. Para que esta terapia sea eficaz, debe existir alguna actividad enzimática residual en las células de los pacientes. La TRS, a través de la inhibición parcial de la enzima glucosilceramida sintasa, reduce la formación de glucosilceramida, precursor de gran parte de los glucoesfingolípidos. Los inhibidores de la glucosilceramida sintasa más estudiados son los iminoazúcares. Atraviesan la BHE y pueden actuar como chaperonas, dada su capacidad para estabilizar hidrolasas deficientes o inestables. La mayoría de los estudios de TRS han usado N-butildeoxinojirimicina (NB-DNJ), más conocida como miglustat (Zavesca[®]).

Enfermedad de Gaucher

En la actualidad, está autorizado el uso de miglustat en la EG1 leve o moderada cuando el paciente no tolera o no desea la TES, y como terapia añadida en pacientes con signos persistentes de enfermedad incapacitante, a pesar de recibir dosis máximas de TES. Ha mostrado una respuesta favorable de las visceromegalias y de los parámetros hematológicos, con disminución progresiva de la quitotriosidasa (Cox, 2003). Se ha comunicado un efecto favorable de miglustat en dosis bajas (Heitner, 2002), el mantenimiento de su beneficio a largo plazo⁶, su eficacia administrado con o sin TES (en pacientes previamente tratados con TES) (Elstein, 2007) y la mejoría de la densidad ósea y del dolor (Pastores, 2007). Como inconvenientes, cabe citar que la mayoría de los pacientes presenta diarrea secundaria a la inhibición de otras disacaridasas intestinales (en general, ligera y controlable con antidiarreicos y dieta pobre en hidratos de carbono) y flatulencia, y algunos pérdida de peso, pérdida de memoria, temblor transitorio y neuropatía periférica dolorosa, que cede lentamente al retirar el fármaco.

A pesar de que miglustat atraviesa la BHE, en un ensayo clínico controlado, realizado en 30 pacientes con EG3 con TES, no se observó ninguna mejoría en las manifestaciones neurológicas al añadir miglustat (Schiffmann, 2008). El grupo de estudio era muy heterogéneo, por lo que es difícil extraer conclusiones. Sin embargo, hasta que se publiquen nuevos datos, el tratamiento combinado con TES y miglustat en la EG3 debe considerarse experimental.

Se está investigando un nuevo inhibidor de la glucosilceramida sintasa, análogo de la ceramida (eliglustat), que parece más potente y específico que miglustat. Al ser más específico, no inhibe las glicosidasas intestinales, por lo que no aparecen los problemas gastrointestinales observados con miglustat. Un estudio en fase II⁷ ha mostrado que, a los 3 años de tratamiento, el 100% de los pacientes con EG1 consiguen tres o más objetivos terapéuticos (disminución del tamaño del hígado y del bazo, aumento de las cifras de hemoglobina y plaquetas); además, se observa una mejoría en la densidad mineral ósea y una normalización de los biomarcadores (glucocerebrósido y gangliósido GM3), con un buen perfil de seguridad (no se produjeron efectos adversos graves, y los efectos secundarios gastrointestinales fueron infrecuentes). Recientemente, se han iniciado tres estudios en fase III internacionales para valorar la eficacia de eliglustat frente a placebo, el mantenimiento de los objetivos terapéuticos conseguidos con la TES y la posibilidad de administrarlo una vez al día.

Enfermedad de Niemann-Pick tipo C

En 2009, se aprobó el uso de miglustat en la NPC. Parece estabilizar la enfermedad, incluso a largo plazo, sobre todo en las formas con afectación neurológica tardía (Patterson, 2010).

Gangliosidosis

Los resultados favorables de los estudios realizados en modelos animales de Tay-Sachs y Sandhoff sugerían que la TRS con miglustat podría ser eficaz en las glucoesfingolipidosis juveniles y del adulto con una actividad enzimática residual sustancial. Por desgracia, los resultados en pacientes con gangliosidosis GM1 juvenil (Charnas, 2008) y GM2 precoz (Bembi, 2006), juvenil (Maegawa, 2009) y del adulto (Shapiro, 2009) tratados con miglustat han mostrado escasa o nula eficacia.

Mucopolisacaridosis

Se ha observado una disminución en la acumulación de GAG en fibroblastos de pacientes con MPS I, II, IIIA y IIIB tras la administración de genisteína, un componente de la soja que actúa como inhibidor de la tirosinasa y del factor de crecimiento epidérmico, ambos importantes en la síntesis de GAG. Atraviesa la BHE y es bien tolerada en humanos. La administración oral de 5 mg/kg/día durante 12 meses disminuyó la excreción de heparán sulfato en orina y mejoró la función cognitiva en 10 pacientes con MPS (Piotrowska, 2009). Recientemente se ha publicado una disminución del depósito cerebral de heparán sulfato, de la neuroinflamación y mejoría de los trastornos del comportamiento

en un modelo de ratón con MPS IIIB tratado con altas dosis de genisteína (160 mg/kg/día) durante 9 meses (Malinowska, 2010). Aunque los resultados preliminares son esperanzadores, se necesitan estudios controlados en humanos para evaluar bien su eficacia. Actualmente se está llevando a cabo un estudio doble ciego, controlado con placebo (conducido por la Academic Medical Center, Ámsterdam) con dosis de 10 mg/kg/día (www.trialregister.nl).

La TRS con rodamina (hidrocarburo aromático policíclico) consigue disminuir la síntesis de GAG y mejorar las manifestaciones neurológicas y somáticas en ratones con MPS IIIA, pero con alta toxicidad hepática. Un estudio más reciente, en que se han administrado dosis más bajas, ha demostrado un buen perfil de seguridad hepática durante el tratamiento con rodamina en cuatro generaciones de ratones MPS IIIA (Roberts, 2010). Sin embargo, no hay datos publicados sobre su eficacia a estas dosis.

Terapia con chaperonas farmacológicas, o terapia de «mejora» enzimática

Ciertas mutaciones *missense* (de sentido erróneo) producen enzimas inestables, que son rápidamente degradadas por el retículo endoplásmico debido a su inapropiado plegamiento molecular, aunque conservan una actividad biológica normal o casi normal en condiciones adecuadas. Las chaperonas farmacológicas son moléculas específicas de bajo peso molecular, que pueden estabilizar las proteínas defectuosas y permitir su expresión y función en los lisosomas. La mayoría ejerce su efecto ocupando el sitio catalítico de la enzima; son inhibidores enzimáticos competitivos que actúan como chaperona cuando se utilizan en concentraciones subinhibitorias. Para que estos fármacos sean eficaces, deben unirse de forma reversible a la enzima, de manera que, una vez que la proteína rescatada llega al lisosoma, la chaperona sea desplazada para permitir la acción de la enzima. Por tanto, la TCF aumenta la cantidad de enzima intracelular, mejora el transporte de la proteína a su destino final y restaura parcialmente las funciones metabólicas⁸.

Hay patentados casi 900 iminoazúcares con potencial eficacia como chaperona o como TRS. Aún no están disponibles para su empleo en la práctica clínica. Migalstat, en la enfermedad de Fabry, es el compuesto más avanzado, actualmente en fase III. La chaperona ideal debería tener una gran afinidad por la enzima mal plegada, con poco efecto inhibitorio sobre su actividad. Los compuestos actuales están lejos de ser «ideales», ya que no presentan una buena biodisponibilidad, su efecto inhibitorio sobre la enzima no es débil y, además, pueden inhibir otras actividades enzimáticas beneficiosas, ocasionando efectos secundarios importantes cuando se administran en altas dosis. Por ello, los esfuerzos actuales se dirigen a encontrar chaperonas «de segunda generación» con mayor afinidad por la enzima y mejor perfil de seguridad⁹. Otra limitación de esta terapia es que sólo es eficaz para determinadas mutaciones. Algunas de las mutaciones que responden a TCF son frecuentes, como la N370S de la enfermedad de Gaucher, presente en el 34% de los pacientes de origen no ashkenazí y el 71% de

los ashkenazíes; sin embargo, las posibles mutaciones candidatas en la enfermedad de Pompe rondarían el 10-15% y la mayoría de las mutaciones de la enfermedad de Fabry son particulares.

Estudios in vitro y en modelos animales

Se han investigado con éxito distintas chaperonas farmacológicas en cultivos celulares de pacientes con determinadas mutaciones de la enfermedad de Fabry, enfermedad de Gaucher, la gangliosidosis GM1, la gangliosidosis GM2 y la enfermedad de Pompe.

En la enfermedad de Fabry se observó que la incubación de fibroblastos de pacientes portadores de las mutaciones R301Q y Q357X con 1-deoxigalactonojirimicina (1-DGJ) producía un aclaramiento del depósito lisosomal. Además, la administración oral de 1-DGJ en el ratón transgénico con la mutación R301Q causaba un aumento dependiente de la dosis de la actividad alfa-galactosidasa A en los principales tejidos, incluidos los riñones y el corazón (Ishii, 2004). En los fibroblastos de sujetos con enfermedad de Gaucher, fundamentalmente con la mutación N370S, se ha observado un efecto favorable de distintas chaperonas, incluida la N-nonil-deoxinojirimicina (NN-DNJ) (Sankar, 2002), la N-octil-b-valienamina (NOV) (Lin, 2004) y la isofagomina (IFG) (Chang, 2006). En la gangliosidosis GM1 se ha determinado la eficacia en cultivo de fibroblastos de la N-octil-4-epi-β-valienamina (NOEV) (Matsuda, 2003) y de la galactosa (Caciotti, 2009). La administración oral de NOEV a un ratón que expresa la mutación R201C produjo su distribución en el cerebro, con aumento de la actividad de beta-galactosidasa, disminución del depósito de gangliósido GM1 y retraso del deterioro neurológico (Suzuki, 2007). El cultivo de células de pacientes con gangliosidosis GM2 y la mutación G269S con pirimetamina aumenta la actividad de hexosaminidasa A (Mae-gawa, 2007). En los fibroblastos de pacientes con enfermedad de Pompe se han usado con éxito la 1-deoxinojirimicina (DNJ) y la N-butil-DNJ (Okumiya, 2007; Parenti, 2007). También se han comunicado resultados favorables en los fibroblastos de pacientes con CLN2 (Dawson, 2010). En estudios in vitro se ha observado que la deficiencia de esfingomielinasa ácida en la NPA y la NPB se relaciona con una disminución en la estabilidad de los lisosomas, que puede revertirse con Hsp70 (*Heat shock protein 70*) (Kirkegaard, 2010).

Estudios en humanos

Estos hallazgos están siendo trasladados con rapidez a la clínica. La administración de 1-DGJ o AT1001 o migalstat (Amigal[®]) en ensayos en fase II en 26 pacientes con enfermedad de Fabry ha mostrado un aumento de la actividad enzimática en 24 de ellos, una disminución de la acumulación de sustrato y una mejora de la función renal y cardíaca, sin efectos adversos graves durante su administración. Los 26 pacientes participantes tenían un total de 21 mutaciones, abarcando todo el espectro de la enfermedad (formas precoces y tardías). Las respuestas observadas en los pacientes con distintas mutaciones concordaban con los resultados obtenidos in vitro para dichas mutaciones. Actualmente se han puesto en mar-

cha dos estudios en fase III (frente a placebo y frente a TES). Los resultados preliminares con isofagomina-IFG (Plicera®) en pacientes con EG1 indican un aumento de la actividad enzimática, pero sin repercusión clínica. Se valora el uso combinado con TES. La chaperona AT2220, o 1-deoxinojirimicina hidroclicida, en la enfermedad de Pompe está aún en fase I (www.amicustherapeutics.com).

Un estudio en fase I/II realizado en 11 pacientes con enfermedad de Tay-Sachs o Sandhoff tardías, a los que se administró pirimetamina, ha puesto de manifiesto un aumento (hasta cuatro veces) de la actividad de hexosaminidasa A con dosis de pirimetamina inferiores a las que producen efectos secundarios graves (50 mg/día o menos) (Clarke, 2011). En un estudio realizado en nueve pacientes con enfermedad de Tay Sachs tardía y la mutación G269S, tratados con dosis ascendentes de pirimetamina (hasta 75 mg/día) durante 10 meses, se ha observado una mejoría en el habla en cuatro de ellos, en relación con el aumento de actividad de hexosaminidasa A (Osher, 2011).

Terapia génica

La TG se define como la introducción de genes dentro de células con el propósito de curar o tratar enfermedades. Las EL son buenas candidatas para la TG, ya que son enfermedades monogénicas y se sabe que un pequeño incremento en la actividad enzimática residual puede ser suficiente para evitar las manifestaciones clínicas. El fenómeno de corrección cruzada hace que la modificación genética de un número limitado de células, que expresan y secretan niveles suprafisiológicos de la enzima deficiente, pueda corregir diversos tipos celulares a distancia. Una ventaja de la TG con respecto a la TES es la posibilidad de la expresión a largo plazo de la proteína terapéutica. El tratamiento de la enfermedad del SNC requiere una estrategia diferente al de la enfermedad sistémica, por la presencia de la BHE. La mayoría de los ensayos se han realizado en ratones usando distintos tipos de vectores virales como vehículo de la transferencia génica. Actualmente, los vectores más usados en el tratamiento de las EL son lentivirus (p. ej., virus de la inmunodeficiencia humana) y virus adenoasociados (VAA). Ambos son capaces de transducir células que no se dividen o lo hacen lentamente, como las neuronas, consiguiendo una modificación genética estable en el SNC, con un buen perfil de seguridad. Los VAA tienen la ventaja de una integración *site-specific*, minimizando el riesgo de disregulación oncogénica al integrarse en el genoma. Los VAA recombinantes están desprovistos de genes virales y, por tanto, de la respuesta inmunitaria celular frente a dichos componentes. Se está investigando TG en una gran variedad de EL. La mayoría de los estudios están aún en fase preclínica, pero ya se han publicado algunos ensayos clínicos¹⁰.

Terapia génica ex vivo

Se trata de modificar genéticamente células ex vivo y trasplantarlas al paciente afectado, para crear un reservorio capaz de secretar la enzima a la circulación y corregir la enfer-

medad a distancia. Normalmente se usan progenitores hematopoyéticos autólogos como vehículo celular. Estas células hematopoyéticas modificadas pueden repoblar el sistema macrofágico tisular y distribuir la enzima a múltiples órganos. Se han realizado ensayos en pequeños modelos animales de NPA y NPB, MPS VII, leucodistrofia de células gliales, aspartilglucosaminuria y enfermedad de Sandhoff. En ratones MPS VII y NPA y NPB se observó que, si el procedimiento se realiza pronto, es más eficaz¹⁰. La infusión de células madre hematopoyéticas transducidas con el gen de la arilsulfatasa A en un modelo de ratón con leucodistrofia metacromática produjo la reconstitución completa de la actividad enzimática y la prevención de la alteración de la conducción motora y de los déficit de aprendizaje y coordinación (Biffi, 2004). La infusión de células madre hematopoyéticas modificadas genéticamente a través de un lentivirus para sobreexpresar sulfamidasa, normalizó el comportamiento, disminuyó el depósito de GAG en el SNC y aumentó la actividad de sulfamidasa cerebral (hasta cuatro veces) en el modelo de ratón con MPS IIIA (Bigger, 2011). Sin embargo, en la clínica, el trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas transducidas con retrovirus en tres pacientes con EG1 no consiguió ningún aumento de la actividad enzimática (Dunbar, 1998).

Varios tipos celulares podrían usarse como reservorio para la secreción enzimática en el SNC. Así, por ejemplo, el trasplante de células de la estroma de médula ósea genéticamente modificadas en el ventrículo cerebral de un ratón con MPS VII mejoró su función cognitiva (Sakurai, 2004). El uso de células neuroprogenitoras modificadas genéticamente, con potencial para integrarse de forma permanente en el SNC, y de nuevos vectores de transferencia génica que proveen la expresión permanente en vivo, puede aumentar la eficacia de este tipo de abordaje terapéutico¹¹.

Terapia génica in vivo

Se refiere a la inyección de un vector de transferencia génica directamente en un tejido o en la circulación. Diversos estudios han mostrado una fuerte expresión y una reducción del depósito lisosomal en muchos tejidos tras la inyección intravenosa de VAA en modelos animales de MPS VII, enfermedad de Fabry y enfermedad de Pompe (Falk, 2011), y este efecto era aún mayor si la inyección se llevaba a cabo durante el periodo neonatal¹⁰. Parece que si la expresión de una enzima lisosomal tras la TG se restringe a los hepatocitos, disminuye la respuesta inmunitaria de anticuerpos y aumenta el tiempo de expresión, pero el beneficio se restringe a los órganos periféricos, ya que las enzimas no cruzan la BHE. La transferencia génica directa al cerebro, generalmente con VAA, parece ser efectiva en distintos modelos animales. Se ha demostrado una mejoría cognitiva en ratones con MPS I (Wolf, 2011), VII (Liu, 2005) y IIIB (Fu, 2011), y resultados muy favorables en ratones con gangliosidosis GM2 (Martino, 2005) y CLN2 (Passini, 2006). Se ha llevado a cabo un estudio clínico en 10 niños con CLN2 (5 con una afectación grave y 5 moderada) mediante transferencia de VAA2, a través de inyecciones en 12 localizaciones dis-

tintas del cerebro. El procedimiento fue bien tolerado. A los 18 meses se observó una disminución significativa de la velocidad de deterioro neurológico y ligera de los parámetros de empeoramiento neurorradiológico (Worgall, 2008). Los autores se plantean la posibilidad de aumentar la eficacia utilizando mayores dosis o un mejor vector. Por ello, actualmente están reclutando pacientes para realizar un estudio en fase I/II utilizando el adenovirus AAVrh.10, ya que en modelos animales de CLN2 este vector ha logrado una mayor distribución del gen y un aumento de la supervivencia. También está en marcha un estudio en fase I/II con inyección intramuscular de VAA recombinante en niños con enfermedad de Pompe en ventilación mecánica (disponible en: www.clinicaltrials.gov).

Quedan por resolver importantes interrogantes relativos a la inocuidad y la eficacia de la TG antes de extender los estudios en humanos. La necesidad de alcanzar altos niveles enzimáticos y de expresión transgénica aumenta el riesgo de mutagénesis insercional, como se apreció con el desarrollo de leucemias tras TG en varios pacientes con inmunodeficiencias (Hacein-bey-Abina, 2003). También preocupa la posibilidad de desarrollo de anticuerpos tras la transferencia de un gen identificado como extraño, sobre todo en pacientes con mutaciones «nulas» (Wraith, 2001). Hay muchos estudios con resultados esperanzadores realizados en ratones, pero la distribución del vector en el cerebro humano es mucho más complicada, ya que es 2.000 veces mayor que el del ratón y mucho más complejo. Además, las inyecciones intracraneales conllevan un riesgo de infección y de daño cerebral secundario. Ciertamente es que en determinadas enfermedades, hoy en día letales, el posible beneficio podría ser superior al riesgo de la TG. Otra cuestión será definir cuál es el momento óptimo para la TG.

Tratamiento combinado

El uso de terapias combinadas puede tener un efecto sinérgico. Así, la administración de TES (Iaronidasa) antes del TPH en la MPS IH podría mejorar los signos clínicos previos al procedimiento, propiciando una menor mortalidad, especialmente en pacientes con una situación clínica basal mala (Wynn, 2009). La combinación de TES con TRS (eliglustat) consigue mayor aclaramiento de Gb3 que la TES aislada en el ratón con enfermedad de Fabry (Marshall, 2011). El empleo de TES y miglustat en pacientes con EG3 tuvo efectos favorables sobre la enfermedad sistémica, pero no mostró diferencias significativas en la velocidad de los movimientos oculares sacádicos verticales (Schiffmann, 2008). Las enzimas recombinantes usadas en la TES son propensas a la degradación, por lo que se plantea la posibilidad de tratamiento combinado con TCF; así, se ha observado que el uso combinado de TCF y TES parece tener un efecto sinérgico en los fibroblastos de la enfermedad de Gaucher, la enfermedad de Fabry y en un modelo animal de enfermedad de Pompe (Porto, 2009). La infusión intracraneal de VAA2 junto con el TPH produce un

aumento de la supervivencia en el ratón con CLN1, mayor que la observada con cualquiera de los dos procedimientos aislados (Macauley, 2011). Por último, hoy en día existe la posibilidad de aislar y cultivar células madre (neuroprogenitoras, mesenquimales, etc.) y modificarlas genéticamente para que sobreexpresen la enzima deficitaria antes de realizar el TPH¹².

Otras posibles terapias

El mejor conocimiento de los mecanismos fisiopatogénicos que conducen a la disfunción celular en estas enfermedades ha propiciado el desarrollo de nuevas vías de investigación terapéutica^{8,13}. Así, se han empleado antiinflamatorios y antioxidantes en ratones con gangliosidosis GM2, observándose una disminución de la progresión de la enfermedad, con un efecto sinérgico al combinarlos con TRS (Jeyakumar, 2004). Los pacientes con CLN juvenil desarrollan anticuerpos frente a diversos antígenos cerebrales, lo que orienta hacia un componente autoinmunitario en su patogenia; la inmunosupresión con micofenolato mofetilo en el modelo de ratón disminuye la neuroinflamación y mejora las habilidades motoras (Seehafer, 2011); acaba de comenzar un ensayo en fase II en niños para evaluar su seguridad y eficacia. Se ha encontrado una disminución en los depósitos de calcio lisosomal en los fibroblastos de pacientes con NPC (Platt, 2009), que conduce a una acumulación de colesterol, esfingomielina y glucoesfingolípidos, por alteración en los mecanismos de endocitosis. La administración de curcumina, que aumenta el calcio intracelular, corrige el metabolismo lipídico y prolonga la supervivencia en ratones NPC (Lloyd-Evans, 2008); se está realizando un ensayo en humanos. Las ciclodextrinas actúan restableciendo el transporte normal de colesterol en el ratón y se sugiere que podrían utilizarse como medicación coadyuvante. El grupo de Steven Walkey (Estados Unidos) ha descubierto que la 2-hidroxiipropil-beta-ciclodextrina reduce la acumulación de colesterol y gangliosidos y prolonga la vida en el modelo de ratón, con un efecto sinérgico con miglustat en el ratón con NPC1; actualmente se está llevando a cabo un pequeño ensayo con ciclodextrina en humanos. Otra terapia en fase de investigación en la NPC son los inhibidores de la histona deacetilasa (panobinostat). Se ha observado una reducción casi completa en la acumulación de colesterol en los lisosomas de fibroblastos con la mutación *missense* I1061T en la NPC1. Parece que al menos parte de este efecto se debe al aumento de la expresión de la proteína NPC1. Es probable que también pueda ser efectivo en otras mutaciones *missense*. Este tratamiento no funciona en las mutaciones que afectan a la NPC2 (Pipalia, 2011).

Otra posibilidad terapéutica que se está investigando en la actualidad es la terapia de optimización de sustrato. Esta terapia se dirige a modificar selectivamente los glicanos para conseguir que sean degradables a pesar de las deficiencias enzimáticas. En la MPS esto se consigue inhibiendo

ciertos patrones de sulfatación. Se ha identificado una pequeña molécula, ZP2345, que inhibe la 2-O sulfatación del heparán sulfato (el GAG que se deposita en el SNC) y atraviesa la BHE, reduciendo el depósito en el SNC en ratones con MPS II y IIIA, sin que se hayan observado efectos adversos. La ventaja de esta terapia es que podría actuar en tejidos donde no llega bien la TES (SNC, corazón, etc.)¹⁴. En pacientes con mutaciones *nonsense* (sin sentido) que producen un codón de parada prematuro y dan lugar a una proteína trunca no funcionante, unas altas concentraciones de ciertos medicamentos de bajo peso molecular, como los aminoglucósidos, inducen un salto de lectura de estos codones logrando actividad catalítica de la enzima. En los fibroblastos de pacientes con MPS I y distintas mutaciones *nonsense* se observó que la gentamicina aumentaba la actividad iduronidasa en casi todos los ensayos (Brooks, 2006). Los efectos secundarios (ototoxicidad, nefrotoxicidad) limitan su uso.

Cada vez se conocen más los mecanismos que controlan la síntesis, el plegamiento, el transporte y la degradación proteica («homeostasis proteica», o «proteostasis»). Esto ha permitido el desarrollo de una nueva vía terapéutica, los «reguladores proteostáticos»¹³. Son pequeñas moléculas que actúan sobre la formación proteica en el retículo endoplasmático, mejorando la actividad enzimática de las proteínas mal plegadas. Su investigación está aún en fase preclínica. Dentro de estos fármacos se encuentran los inhibidores de los canales de calcio. Parece que el aumento de la concentración de calcio en el retículo endoplasmático estimula la actividad de chaperonas endógenas dependientes del calcio, que actuarían sobre las enzimas mal plegadas aumentando su actividad y estabilidad. Se ha comprobado el efecto positivo de diltiazem y verapamilo en fibroblastos de la enfermedad de Gaucher, la mannosidosis y la MPS IIIA (Mu, 2008). Sin embargo, estos resultados no han podido confirmarse en modelos animales de enfermedad de Gaucher neuropática (Sun, 2009). La principal ventaja de los reguladores proteostáticos es que se pueden aplicar a un amplio espectro de EL, ya que no son específicos de enzima. Además, es posible que actúen de forma sinérgica con la TCF. El número de moléculas patentadas es enorme y, probablemente, continuará creciendo en los próximos años. Es muy interesante señalar que algunas de estas moléculas ya están siendo investigadas como tratamiento de otras enfermedades relacionadas con un plegamiento proteico alterado y la acumulación de productos proteicos tóxicos (Parkinson, Alzheimer, enfermedad de Huntington o enfermedades por priones). De este modo, los avances que se realicen en estas enfermedades podrían ser aplicados a las EL, y viceversa.

Conclusiones

En las últimas dos décadas se han producido importantes avances en el tratamiento de las EL, especialmente con el desarrollo de la TES. Sin embargo, ésta sigue teniendo limitaciones, como la insuficiente distribución tisular (hueso y

SNC) y su alto coste. Además, aún no tenemos suficientes datos sobre su verdadero potencial, ya que la mayoría de los pacientes tratados estaba en fases avanzadas de la enfermedad, cuando muchos de los síntomas ya no son reversibles. El empleo de pequeñas moléculas ha surgido en un intento de solucionar las limitaciones de la TES, ya que su distribución tisular es mayor (incluido el SNC), se pueden administrar por vía oral y su coste de fabricación es menor. Los esfuerzos actuales se dirigen a encontrar moléculas «de segunda generación» con mayor especificidad y mejor perfil de seguridad. Se ha demostrado un efecto sinérgico al combinar distintas terapias (TES con TPH, TES con TRS, etc.). Aunque los resultados en modelos de ratón son esperanzadores, la aplicación de la TG en la práctica clínica no parece próxima. Hay que seguir avanzando en el conocimiento de la patogenia de estas enfermedades, lo que permitirá identificar nuevas opciones terapéuticas que podrán emplearse de forma aislada o en combinación con alguna de las terapias ya disponibles.

Bibliografía

1. Boelens JJ, Prasad VK, Tolar J, et al. Current international perspectives on hematopoietic stem cell transplantation for inherited metabolic disorders. *Pediatr Clin North Am.* 2010; 57: 123-145.
2. Beck M. New therapeutic options for lysosomal storage disorders: enzyme replacement, small molecules and gene therapy. *Hum Genet.* 2007; 121: 1-22.
3. Burrow TA, Hopkin RJ, Leslie ND, et al. Enzyme reconstitution/replacement therapy for lysosomal storage diseases. *Curr Opin Pediatr.* 2007; 19: 628-635.
4. Urbanelli L, Magini A, Polchi A, et al. Recent developments in therapeutic approaches for lysosomal storage diseases. *Recent Pat CNS Drug Discov.* 2011; 6: 1-19.
5. Macauley SL, Sands MS. Promising CNS-directed enzyme replacement therapy for lysosomal storage diseases. *Exp Neurol.* 2009; 218: 5-8.
6. Pastores GM, Barnett NL. Current and emerging therapies for the lysosomal storage disorders. *Expert Opin Emerging Drugs.* 2005; 10: 891-902.
7. Lukina E, Watman N, Avila Arreguin E, et al. Improvement in hematological, visceral and skeletal manifestations of Gaucher disease type 1 with oral eliglustat tartrate (Genz-112638) treatment: 2-year results of a phase 2 study. *Blood.* 2010; 116: 4.095-4.098.
8. Parenti G. Treating lysosomal storage diseases with pharmacological chaperones: from concept to clinics. *EMBO Mol Med.* 2009; 1: 268-279.
9. Wennekes T, Van den Berg RJ, Boot RG, et al. Glycosphingolipids: nature, function, and pharmacological modulation. *Angew Chem Int Ed.* 2009; 48: 884-889.
10. Sands MS, Davidson BL. Gene therapy for lysosomal storage diseases. *Mol Ther.* 2006; 13: 839-849.
11. Sands MS, Haskins ME. CNS-directed gene therapy for lysosomal storage diseases. *Acta Paediatr.* 2008; 97 Supl: 22-27.
12. Hawkins-Salsbury JA, Reddy AS, Sands MS. Combination therapies for lysosomal storage disease: is the whole greater than the sum of its parts? *Hum Mol Genet.* 2011; 20: 54-60.
13. Smid BE, Aerts JM, Boot RG, et al. Pharmacological small molecules for the treatment of lysosomal storage disorders. *Expert Opin Invest Drugs.* 2010; 19: 1.367-1.379.
14. Crawford B, Brown J, Tolmie K, et al. Small molecule inhibitors of glycosaminoglycan biosynthesis as substrate optimization therapy for the mucopolysaccharidoses. *Mol Genet Metab.* 2011; 102: 12S-13S.

Trastornos del ciclo de la urea: avances y expectativas

Ponente: *Dr. Vicente Rubio Zamora*

Día-hora: 30 de septiembre de 2011, viernes, 17:30 h

Trastornos del ciclo de la urea: avances y expectativas

Vicente Rubio Zamora

Instituto de Biomedicina de Valencia, IBV-CSIC, y CIBERER-ISCIII

A pesar de que los déficits del ciclo de la urea son errores metabólicos congénitos conocidos desde hace muchos años, para los que se utilizan enfoques diagnósticos y terapéuticos en buena medida similares desde hace tiempo, no constituyen en absoluto un cuerpo de conocimiento acabado. Se acepta generalmente que quedan muchos aspectos por esclarecer, el conocimiento exacto y la definición unívoca de aproximaciones diagnósticas y terapéuticas. Mi objetivo es resaltar algunos aspectos del ciclo de la urea en los que se están produciendo avances importantes, y en los que estamos implicados en mi laboratorio, tanto desde la perspectiva de la comprensión básica como desde la de su proyección a la práctica médica.

Muy recientemente hemos participado en avances importantes en la comprensión del déficit de carbamilfosfato sintetasa (CPS1), para el que se ha publicado el primer gran repertorio de mutaciones clínicas, con una base de datos de más de 200 mutaciones, fruto del trabajo diagnóstico de muchos años. Esta base de datos ha permitido establecer un mapa de regiones de elocuencia patogénica variable dentro de la molécula de la enzima, lo que seguramente refleja el diferente impacto funcional de cada región. También ha permitido establecer correlaciones importantes estructura-función, así como determinar las frecuencias relativas de los distintos tipos de mutaciones patogénicas que afectan al gen de la CPS1. El desarrollo muy reciente de un sistema de expresión recombinante y de purificación de la enzima humana ha puesto a nuestro alcance la caracterización experimental detallada de las consecuencias de mutaciones específicas en CPS1, tanto sobre la actividad de la enzima como sobre su estabilidad. La estructura del dominio C-terminal de la CPS1 ha sentado las bases para entender la activación de esta enzima por su activador esencial acetilglutamato. La observación por otros autores de, al menos, un caso de déficit

inequívoco de CPS1 con mutaciones localizadas claramente en su gen, en el que se dio una respuesta positiva al tratamiento con carbamilglutamato, plantea incógnitas sobre cómo ejerce su acción terapéutica en este caso el carbamilglutamato, y abre además el camino a la posible incorporación del carbamilglutamato en el arsenal terapéutico del déficit de CPS1.

Otra enfermedad para la que comienza a acumularse mayor conocimiento es el déficit de pirrolín-5-carboxilato sintetasa, producido por fallos en el gen *ALDH18A1* (OMIM *138250) que combina características de un déficit preprandial de ornitina, con posible hiperamonemia, y de una insuficiente disponibilidad de prolina, con *cutis laxa*, cataratas y retraso mental. Sólo se había descrito una familia con este déficit, pero recientemente se han descrito otras dos, asociadas a mutaciones en diferentes puntos de la enzima bifuncional, cuyos fallos la causan, y con hallazgos metabólicos dispares que han llevado a enfoques también dispares del mecanismo patogénico. Revisaré los conocimientos actuales y su base fisiopatológica, signos que puedan alertar sobre la existencia del defecto y sus posibles terapias.

La tercera enfermedad sobre la que plantearé su situación y comprensión actual es el déficit de acetilglutamato sintetasa, actualizando el repertorio mutacional, describiendo sistemas experimentales de producción recombinante de la enzima, que permiten aproximarnos al establecimiento de las relaciones estructura-función y mutación-fenotipo, y revisando el valor de las aproximaciones diagnósticas al alcance del clínico, de las que el diagnóstico mutacional es la única segura en la práctica.

Desde una perspectiva clínica, argumentaré la conveniencia de establecer un registro europeo integrado de pacientes con déficit del ciclo de la urea, como base para la

puesta en marcha de estudios con el grado más alto de validación posible, lejanos de la evidencia anecdótica, con el fin de establecer el potencial de las distintas intervenciones para modificar la historia natural de estos errores congénitos. Además, un registro extenso permitiría reclutar subgrupos homogéneos de pacientes seleccionados en quienes poder plantear cuestiones que les afecten específicamente, así como para poner en marcha ensayos clínicos dirigidos a tales subgrupos seleccionados. Publicitaré el registro en marcha de DG-Sanco (Estados Unidos), iniciado este mismo año, e instaré a incluir en él a un mayor número de pacientes.

Finalmente, transmitiré la impresión mayoritaria de que las pautas de diagnóstico e intervención en estos pacientes distan de ser homogéneas a escala transeuropea, y argumen-

taré la conveniencia de seguir avanzando en el camino de la homogeneización mediante la elaboración de guías clínicas sobre estos errores congénitos, basadas en metodologías de alto grado de depuración, como la Delphi, en las que las recomendaciones cuenten con el más alto grado posible de validación, aun con el convencimiento de que, dado el tipo de enfermedades y su baja incidencia, los grados de recomendación alcanzables difícilmente podrán superar el nivel de opinión experta. En todo caso, parece clara la necesidad de disponer de una guía clínica internacional aceptada por todos como punto de referencia al que tratar de aproximarse desde cualquier situación sociosanitaria o geográfica.

Ayudas: Prometeo de la Generalitat Valenciana y MCIN BFU2008-05021.

CO 1-30

COMUNICACIONES ORALES

AMINOÁCIDOS

1

TÍTULO

TRATAMIENTO Y CONTROL DE LOS PACIENTES CON FENILCETONURIA: RESULTADOS DEL GRUPO COLABORATIVO DE UNIDADES DE SEGUIMIENTO EN ESPAÑA

AUTORES

Campistol J^{1,2}, González MJ^{1,2}, Gutiérrez AP^{1,2}, Vilaseca MA² y Grupo Colaborativo de Unidades de Seguimiento Españolas³

INSTITUCIÓN

¹Servicio de Neurología. ²Unidad de Seguimiento de la PKU. Hospital Sant Joan de Déu. Universidad de Barcelona. Esplugues de Llobregat (Barcelona). *Addendum

*Grupo Colaborativo de Unidades de Seguimiento Españolas: Alcalde C¹, Aldámiz K², Baldellou A³, Balmaseda E⁴, Bélanger-Quintana A⁵, Blasco J⁶, Bousoño C⁷, Bueno M⁸, Cáceres C⁹, Couce ML¹⁰, Dalmau J¹¹, García I³, Gil D¹², González-Lamuño D¹³, Lambruschini N¹⁴, Martínez-Pardo M⁵, Muro JM¹, Peña-Quintana L¹⁵, Pérez M⁸, Ruiz A¹⁶, Ruiz-Pons M¹⁷, Sánchez-Valverde F¹⁸, Sanjurjo P², Sierra C⁶, Vitoria I¹¹

¹Hospital Universitario de Valladolid. ²Hospital de Cruces. Bilbao. ³Hospital Miguel Servet. Zaragoza. ⁴Hospital Universitario de Albacete. ⁵Hospital 12 de Octubre. Madrid. ⁶Hospital Carlos Haya. Málaga. ⁷Hospital de Oviedo. ⁸Hospital Virgen del Rocío. Sevilla. ⁹Hospital Infanta Cristina. Badajoz. ¹⁰Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela. ¹¹Hospital La Fe. Valencia. ¹²Hospital Virgen de la Arrixaca. Murcia. ¹³Hospital Nacional Marqués de Valdecilla. Santander. ¹⁴Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona. ¹⁵Hospital Materno-Infantil de Las Palmas. ¹⁶Hospital Son Dureta. Palma de Mallorca. ¹⁷Hospital Virgen de la Candelaria. Tenerife. ¹⁸Hospital Virgen del Camino. Pamplona

OBJETIVOS

Conocer el control de la fenilcetonuria (PKU) en las unidades de seguimiento españolas y obtener un registro de pacientes.

MATERIAL Y MÉTODOS

Pacientes con PKU: diagnosticados y/o seguidos en España, con fenilalanina, previa al tratamiento >360 µmol/L.

Cuestionarios: datos anonimizados incluidos, aquellos aportados por las unidades durante el año 2010.

RESULTADOS

Se han recogido datos de las 18 unidades de seguimiento españolas. El 83% muestran una composición multidisciplinaria y todas controlan a pacientes de todas las edades, con criterios de tratamiento, en general, uniformes. Pacientes: Se han registrado datos de 688 pacientes con PKU (mediana: 14 años [1 mes-53 años]), un 41,5% son mayores de 18 años. Un 71,8% se diagnosticaron precozmente. Un 15,8% tienen una PKU leve, el 26% una forma moderada y el 51,5% la forma clásica. Un 78,6% de los pacientes son tratados con dieta restringida en proteínas, el 9,3% con BH4 y dieta libre, y un 7,8% con BH4 y dieta. El control dietético es bueno en el 58,6% de los pacientes, regular en el 26% y malo en un 15,4%. La mediana del coeficiente intelectual del total de pacientes PKU es de 97 (25-145). El porcentaje de pacientes de diagnóstico tardío con complicaciones neurológicas y conductuales es significativamente mayor que el de los diagnosticados precozmente. El 13,3% de adultos han cursado estudios universitarios y el 37,5% tienen pareja estable.

CONCLUSIONES

Este estudio permite conocer el funcionamiento de las unidades de seguimiento de la PKU en España, así como registrar y analizar, por primera vez, los datos de los pacientes con PKU controlados en ellas. Se demuestra la necesidad de unidades de enfermedades metabólicas de adultos y el valor del diagnóstico precoz en el pronóstico de los pacientes con PKU.

2

TÍTULO

TRATAMIENTO CON SAPROPTERINA EN MENORES DE 4 AÑOS Y SU EVALUACIÓN NEUROCOGNITIVA

AUTORES

Beltrán García S, Caballero Pérez V, Orden Rueda C, Tello Martín A, López Campos M, Puga B, Baldellou Vázquez A, García Jiménez MC

INSTITUCIÓN

Unidad de Enfermedades Metabólicas. Hospital Miguel Servet. Zaragoza

OBJETIVOS

Describir el tratamiento administrado, así como evaluar su respuesta y posibles efectos secundarios, en pacientes afectados de hiperfenilalaninemia menores de 4 años tratados con dihidrocloruro de sapropterina (BH4) frente a los pacientes con tratamiento dietético exclusivo (TDE). Evaluar el desarrollo neurocognitivo de los pacientes con TDE frente a los que reciben tratamiento farmacológico menores de 4 años.

MATERIAL Y MÉTODOS

Pacientes con hiperfenilalaninemia por déficit de fenilalanina hidroxilasa menores de 4 años, controlados en nuestra Unidad de Enfermedades Metabólicas. Para la evaluación del desarrollo neurocognitivo, se ha empleado la escala de Brunet-Lézine (3-24 meses) y la de McCarthy de aptitudes y psicomotricidad para niños (MSCA) (3-4 años).

RESULTADOS

Once pacientes menores de 4 años han sido tratados con sapropterina. Todos ellos menos uno fueron respondedores. Dos de ellos empezaron el tratamiento en el periodo neonatal. La media de fenilalanina (Phe) (nmol/mL) en sangre durante el tratamiento y su desviación estándar fue de $261,14 \pm 127,43$; la Phe ingerida (mg) media y desviación típica fue de $1.127 \pm 616,72$. Los pacientes que empezaron el tratamiento al año de vida mejoraron la ingesta de Phe (mg): antes del tratamiento fue de $275 \pm 134,40$ y tras el tratamiento de $1.609 \pm 676,67$. En ninguno de ellos se han descrito efectos secundarios. En la evaluación neurocognitiva, a los 9 meses el cociente de desarrollo (CD) en los pacientes con TDE (n= 14) fue $102,6 \pm 5,6$ Z-score $-0,7 \pm 0,9$ y en los tratados con BH4 (n= 2) CD $104,0 \pm 1,4$ Z-score $-0,4 \pm 0,3$. A los 12 meses el CD en los pacientes con TDE (n= 13) fue $100,2 \pm 8,2$ Z-score $-0,8 \pm 0,9$ y en los tratados con BH4 (n= 5) CD $104,6 \pm 8,5$ Z-score $-0,3 \pm 1,2$. A los 18 meses el CD en los pacientes con TDE (n= 11) fue $101,0 \pm 9,4$ Z-score $-0,5 \pm 1,3$ y en los pacientes tratados con BH4 (n= 5) CD $102,2 \pm 3,5$ Z-score $-0,3 \pm 0,5$. A los 24 meses el CD en los pacientes con TDE (n= 12) fue $101,2 \pm 6,5$ Z-score $-0,4 \pm 0,7$ y en los tratados con BH4 (n= 6) CD $101,5 \pm 7,9$ Z-score $-0,4 \pm 0,9$. A los 3 años el cociente intelectual (CI) de los pacientes con TDE (n= 8) fue $97,9 \pm 12,6$ Z-score $-0,4 \pm 1,0$ y en los tratados con BH4 (n= 6) $105,0 \pm 12,0$ Z-score $0,2 \pm 1,0$. A los 4 años el CI de los pacientes con TDE (n= 12) fue $99,8 \pm 10,9$ Z-score $-0,5 \pm 0,8$ y en los tratados con BH4 (n= 5) $111,2 \pm 8,1$ Z-score $0,3 \pm 0,6$.

CONCLUSIONES

El tratamiento farmacológico es una alternativa al tratamiento dietético en pacientes con hiperfenilalaninemia menores de 4 años. No se ha descrito ningún efecto secundario en nuestros pacientes. A pesar de las limitaciones que tiene una muestra tan pequeña, se han obtenido puntuaciones ligeramente más altas en los test neurocognitivos en los pacientes tratados con BH4 frente a los pacientes que reciben TDE.

3

TÍTULO

MANIFESTACIONES CUTÁNEAS DE LA FENILCETONURIA EN EL SIGLO XXI

AUTORESDomínguez Cruz JJ¹, Bueno Delgado M², Delgado Pecellín C³, Bernabeu Wittel J¹, Conejo-Mir J¹**INSTITUCIÓN**¹Unidad de Gestión Clínica de Dermatología. ²Unidad de Metabolopatías y Nutrición Clínica. ³Departamento de Bioquímica. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla**INTRODUCCIÓN**

La fenilcetonuria (PKU) es un trastorno autosómico recesivo del metabolismo de los aminoácidos aromáticos (OMIM #261600) en el que la fenilalanina no puede convertirse en tirosina. La PKU es causada por una deficiencia de fenilalanina hidroxilasa (PAH) o de cofactores de la PAH hepáticos. La prevalencia de la PKU varía mucho entre los diversos países. Las características clínicas distintivas de la PKU son retraso mental, hipopigmentación difusa, convulsiones, dermatitis eccematosa y fotosensibilidad. Los recién nacidos parecen ser normales y las manifestaciones de alteraciones psicomotoras aparecen entre los 4 y los 24 meses de vida.

Uno de los primeros signos de PKU puede ser el eccema infantil precoz, indistinguible de la dermatitis atópica, que afecta al 20-50% de los niños con la enfermedad durante el primer año de vida. Más adelante, la incidencia puede ser aún más alta. En algunos casos, se ha observado desaparición sustancial del eccema y la dermatitis seborreica con una dieta con bajo contenido de fenilalanina y suplementada con tirosina. Otro indicio cutáneo de PKU es la dilución del pigmento, con pigmentación pálida llamativa, cabello rubio y ojos azules en el 90% de los pacientes. La dilución del pigmento es reversible con la dieta referida con anterioridad (restricción de fenilalanina y suplemento de tirosina).

OBJETIVOS

Definir las manifestaciones cutáneas de la PKU en el momento actual, dada la antigüedad de la literatura disponible en este sentido.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio observacional descriptivo prospectivo de las manifestaciones cutáneas en la PKU en la actualidad en el ámbito de la consulta de errores innatos del metabolismo del Hospital Universitario Virgen del Rocío (Sevilla), donde se atiende a 201 pacientes con alteraciones del metabolismo de la fenilalanina.

RESULTADOS

Se describen las manifestaciones cutáneas de 86 PKU de los distintos fenotipos. Se recogen las frecuencias de dermatitis atópica, dermatitis atópi-forme, rasgos de dermatitis atópicas (hiperqueratosis folicular, pitiriasis alba...), vitiligo, *nevus* de Sutton y alopecia *areata* en estos pacientes.

4

TÍTULO

PRESENTACIONES CLÍNICAS INUSUALES DE LA TIROSINEMIA I

AUTORESVitoria I¹, Polo B², Donat E², Navarro M¹, Dalmau J¹**INSTITUCIÓN**¹Unidad de Nutrición y Metabolopatías. ²Unidad de Hepatología. Hospital La Fe. Valencia**CASOS CLÍNICOS**

Caso 1. Lactante de 1 año con transaminasas elevadas e hipocoagulabilidad desde 1 mes antes. Exploración: hepatomegalia y hematomas. Lactancia materna de 11 meses. Índice de Quick (IQ) 20,7% (70-100%), TTPA 65,3 seg (26-37 seg). GOT 155 UI/L, GPT 68 UI/L, GGT 123 UI/L. Ácidos orgánicos en orina: 4-OH-fenilacético (FA) 187 mmol/mol creatinina (9-133), 4-OH-fenil-láctico (FL) 704 mmol/mol creatinina (0-8), 4-OH-fenilpirúvico (FP) 5.330 mmol/mol creatinina (0-12), succinilacetona (SA) 119. Tirosina 9,4 mg/dL. Alfa-fetoproteína (AFP) >17.500 ng/mL. Resonancia magnética nuclear (RMN) abdominal: nefromegalia. Parénquima hepático heterogéneo con nódulos hipointensos en el lóbulo hepático derecho. Lesión de 12 mm de diámetro hiperintensa en segmento VI. No se puede descartar hepatocarcinoma. Biopsia hepática: cirrosis hepática macromicronodular con actividad histológica marcada. Hepatocitos balloonizados y alteración de la estructura sin cambios que sugieran malignidad. Mutaciones IVS6-1g>t y 974C>T/p.T325M.

Caso 2. Niña de 3 años con 7 días de fiebre sin ictericia ni astenia. Se objetiva hepatomegalia de 4 cm. Analítica: GOT 135 UI/L, GPT 124 UI/L, GGT 112 UI/L, IQ 69%, TTPA 35,8 seg, AFP 529 ng/mL. Ecografía hepática: ecogenicidad heterogénea, con múltiples nódulos hipoeoicos. RMN hepática: desestructuración de la arquitectura hepática, con múltiples nódulos de regeneración sugerente de cirrosis. Biopsia hepática: parénquima con zona de nódulos regenerativos compatible con cirrosis. Tirosina: 11,9 mg/dL. SA: 182.

Caso 3. Lactante de 35 días remitido desde otro hospital por coagulopatía grave. Fluidoterapia exclusiva desde 3 días antes. Analítica inicial: IQ 16% (70-100%), TTPA 51,8 seg (26-37 seg). GOT 26 UI/L, GPT 12 UI/L, GGT 25 UI/L. Ácidos orgánicos en orina: FA 386 mmol/mol creatinina (9-133), FL mmol/mol creatinina 6.746 (0-8), FP mmol/mol creatinina 28.497 (0-12), SA no detectable. Tirosina: 11,4 mg/dL. AFP: 7.816 ng/mL. RMN abdominal: hígado de tamaño normal, sin alteraciones de intensidad de señal. Riñones globulosos. Estudio de mutaciones: IVS6-1g>t, IVS12+5g>a.

COMENTARIOS

Caso 1. Edad tardía de presentación, probablemente por menor ingesta proteica (lactancia materna 11 meses). Afectación típica de coagulación. Cirrosis.

Caso 2. Edad más tardía. Escasa afectación analítica (coagulación, enzimas hepáticas, AFP) y gran afectación histológica (cirrosis micromacronodular).

Caso 3. Edad típica de presentación con coagulopatía. SA negativa posiblemente por falta de ingesta proteica en los días previos.

5

TÍTULO

NUEVO GEN RESPONSABLE DE JARABE DE ARCE:
IDENTIFICACIÓN DE MUTACIONES EN EL GEN «PPMIK»
EN UNA FORMA VARIANTE DE MSUD

AUTORES

Oyarzabal A¹, Martínez-Pardo M², Merinero B¹, Navarrete R¹, Desviat LR¹,
Ugarte M¹, Rodríguez-Pombo P¹

INSTITUCIÓN

¹Centro de Diagnóstico de Enfermedades Moleculares. Departamento de
Biología Molecular. CBM-SO. UAM-CSIC. CIBERER. ²Servicio de Pe-
diatría. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid

RESUMEN

Presentamos el primer caso de paciente con fenotipo variante de jarabe de arce en el que se ha identificado una mutación nula en el gen *PPMIK*, que codifica para la proteína fosfatasa (PP2Cm). La serina/treonina fosfatasa PP2Cm ha sido propuesta recientemente como la fosfatasa implicada en la desfosforilación de la subunidad E1-alfa del complejo deshidrogenasa de alfa-cetoácidos de cadena ramificada, cuyo bloqueo provoca la patología de jarabe de arce (MSUD). Esta paciente de 23 años, diagnosticada clínica y bioquímicamente como una forma variante de MSUD desde el periodo neonatal, ha precisado alimentación limitada en proteínas naturales, tolerando hasta 24 g/día, y nunca se ha descompensado metabólicamente. Tras completar la secuenciación directa de los genes *BCKDHA-E1α*, *BCKDHB-E1β*, *DBT-E2* y *DLD-E3*, y puesto que las reorganizaciones génicas constituyen la segunda causa más común de enfermedad monogénica, se analizó el ADN utilizando la tecnología de *arrays* de genotipado de SNPs. Los resultados mostraban un perfil de homocigosidad en el cromosoma 4 compatible con una isodisomía uniparental (UPD) que abarcaba la totalidad del cromosoma. Considerando que en otras enfermedades monogénicas raras el análisis de homocigosidad había aportado información valiosa sobre la localización cromosómica del gen causante de la enfermedad y puesto que el gen *PPMIK* está localizado en la región 4q22.1 del cromosoma 4, se secuenció la región codificante completa de *PPMIK* (NM_152542.3), identificando un cambio nucleotídico en homocigosis, c.417_418delTA (p.H139fs), que posteriormente se confirmó en el ADN genómico. El estudio de segregación mostró la presencia de la mutación en heterocigosis en el ADN del padre y la ausencia de la misma en el ADN materno, apoyando la UPD paterna. Los ensayos de inmunodetección del mutante *PPMIK* expresado en células HEK293T mostraban ausencia de la proteína PP2Cm. Nuestros datos confirman la relación entre la pérdida de actividad de PP2Cm y la aparición de una forma intermedia de MSUD.

6

TÍTULO

DESARROLLO NEUROCOGNITIVO DE LOS PACIENTES CON
HIPERFENILALANINEMIA. 22 AÑOS DE EXPERIENCIA

AUTORES

Caballero Pérez V, Beltrán García S, López Campos M, Orden Rueda C,
Tello Martín A, Puga B, García Jiménez MC

INSTITUCIÓN

Unidad de Enfermedades Metabólicas. Hospital Miguel Servet. Zaragoza

OBJETIVOS

Estudio longitudinal del desarrollo psicomotor e intelectual de los pacientes con hiperfenilalaninemia desde los 3 meses hasta la edad adulta.

MATERIAL

Pacientes con hiperfenilalaninemia por déficit de fenilalanina hidroxilasa controlados en la Unidad de Enfermedades Metabólicas desde el año 1989. Valores de referencia del estudio longitudinal de desarrollo psicomotor del niño normal, desde los 3 meses hasta la edad adulta, del centro Andrea Prader, recogidos desde 1980 hasta 2000.

MÉTODOS

Escala de Brunet-Lézine (3-24 meses), escala McCarthy de aptitudes y psicomotricidad para niños (MSCA) (3-6 años), escala de inteligencia de Wechsler para niños (WISC) (7-15 años) y para adultos (WAIS) (15-18 años).

RESULTADOS

Veintiséis pacientes afectados de hiperfenilalaninemia (16 varones y 10 mujeres). El cociente de desarrollo (CD) al año de edad (n= 18) fue de 101,4±8,3; SDS -0,6±0,9; controles (n= 299) 107,1±8,9.

A los 2 años (n= 18) CD 101,3±6,7; SDS -0,4±0,8; controles (n= 269) 105,0±8,7. A los 3 años (n= 14) CD 100,9±12,4; SDS -0,2±1; controles (n= 237) 102,9±12,6. A los 4 años (n= 17) CD 103,2±11,3; SDS -0,3±0,8; controles (n= 237) 106,0±13,2. A los 5 años (n= 14) CD 104,6±6,5; SDS -0,1±0,5; controles (n= 250) 105,7±11,8. A los 6 años (n= 17) CD 103,6±12,9; SDS -0,5±1,1; controles (n= 258) 109,3±12,1. A los 7 años (n= 16) CD 91,4±8,4; SDS -0,5±0,8; controles (n= 248) 96,8±10,7. A los 8 años (n= 14) CD 93,4±7,7; SDS -0,4±0,7; controles (n= 250) 97,8±10,9. A los 9 años (n= 12) CD 92,2±5,5; SDS -0,9±0,5; controles (n= 243) 102,0±10,8. A los 10 años (n= 12) CD 90,8±7,5; SDS -1,0±0,6; controles (n= 233) 102,9±12,3. A los 11 años (n= 11) CD 98,2±9,9; SDS -0,8±0,8; controles (n= 233) 107,9±12,5. A los 12 años (n= 10) CD 102,5±12,0; SDS -0,7±0,9; controles (n= 235) 112,3±13,5. A los 13 años (n= 8) CD 101,4±14,1; SDS -0,7±1,1; controles (n= 217) 110,0±13,1. A los 14 años (n= 8) CD 102,0±16,2; SDS -0,9±1,2; controles (n= 204) 114,4±13,5. A los 15 años (n= 6) CD 104,2±16,4; SDS -0,8±1,1; controles (n= 201) 114,4±16,1. A los 16 años (n= 6) CD 109,3±6,5; SDS -0,2±0,7; controles (n= 189) 111,0±10,1.

CONCLUSIONES

Los resultados obtenidos tienen el valor propio de un estudio longitudinal y de la comparación con estándares propios. Estos pacientes en conjunto presentan un desarrollo psicomotor e intelectual normal, aunque prácticamente a todas las edades por debajo de la media. Dado el escaso número de pacientes, no podemos generalizar estos resultados a la población PKU.

ACIDURIAS ORGÁNICAS

7

TÍTULO

ENFERMEDAD DE VON HIPPEL-LINDAU EN UN PACIENTE CON ACIDURIA L-2-HIDROXIGLUTÁRICA

AUTORES

Duat Rodríguez A, González Gutiérrez-Solana L, López Marín L, Ruiz-Falcó Rojas ML, Cantarín Extremera V, Martín del Valle F

INSTITUCIÓN

Sección de Neurología. Hospital Niño Jesús. Madrid

FUNDAMENTO Y OBJETIVOS

La enfermedad de Von Hippel-Lindau (EVHL) es una afección multisistémica, de herencia autosómica dominante, que se caracteriza por la presencia de hemangioblastomas retinianos o cráneo-espinales y/o lesiones viscerales (como páncreas y riñón). La aciduria L-2-hidroxiglutarica (L2OHG) es una enfermedad neurometabólica de herencia autosómica recesiva, lentamente progresiva, que cursa con deterioro cognitivo, ataxia cerebelosa y hallazgos bioquímicos y de neuroimagen característicos. Describimos el caso de una paciente que asociaba ambas patologías.

OBSERVACIONES CLÍNICAS

Niña, hija de padres primos hermanos, con discreto retraso en los ítems del desarrollo psicomotor desde las primeras etapas. Diagnosticada de hipotiroidismo congénito. A los 2 años de edad se le realiza un implante coclear tras detectar una sordera neurosensorial bilateral. Es remitida a nuestra consulta con 3 años de edad. Presentaba un retraso psicomotor que predominaba en el área del lenguaje. En la resonancia craneal destacaba un discreto retraso de la mielinización con alteración parcheada de la sustancia blanca subcortical de hemisferios cerebrales y sustancia blanca cerebelosa. El estudio de ácidos orgánicos en orina detectó una excreción aumentada de ácido L-2-hidroxiglutarico. Posteriormente se confirma una mutación homocigota en el gen hidroxiglutarato deshidrogenasa. Con 8 años de edad se realiza una nueva neuroimagen por vómitos intermitentes de un año de evolución, observándose un proceso expansivo en la unión bulbomedular cuyo diagnóstico anatomopatológico fue compatible con hemangioblastoma. En la exploración oftalmológica presentaba angiomas retinianos. Evolutivamente ha aparecido una tumoración intramedular a nivel D4 compatible con hemangioblastoma.

COMENTARIOS

En un paciente con una enfermedad metabólica con clínica neurológica siempre entraña mayor dificultad el realizar el diagnóstico de otra enfermedad neurológica multisistémica; sin embargo, ante una clínica no explicada debemos proceder como en cualquier otro niño, sospechando y realizando las pruebas diagnósticas necesarias. Se conoce la mayor presencia de tumores en la L2OHG, pero no hemos encontrado ningún caso en la literatura asociado a EVHL.

8

TÍTULO

VALOR PRONÓSTICO DE LOS NIVELES DE C3 Y METILMALÓNICO EN ORINA EN PACIENTES CON SOSPECHA DE ACIDEMIA METILMALÓNICA PROCEDENTES DE CRIBADO NEONATAL AMPLIADO

AUTORES

Gil Ortega D¹, González Gallego I², Egea Mellado JM², Juan Fita MJ², Vives Piñera I¹, Fuentes Hernández S¹

INSTITUCIÓN

Unidad de Enfermedades Metabólicas. Centro de Bioquímica y Genética Clínica. Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia

INTRODUCCIÓN

El diagnóstico precoz de la acidemia metilmalónica (AMM) es posible mediante la determinación del perfil de acilcarnitinas en el cribado neonatal ampliado (CN). Sin embargo, tras este aumento de propionilcarnitina (C3) y ácido metilmalónico en orina, pueden encontrarse numerosas situaciones que requerirían un abordaje totalmente distinto por la potencial gravedad de alguna de ellas, en contraste con otras de pronóstico mucho más leve.

OBJETIVO

Describir nuestra experiencia en el manejo de aquellos pacientes con C3 y metilmalónico elevados desde la instauración del CN en octubre de 2007, y describir posibles variables inicialmente predictivas de la evolución posterior de estos pacientes.

MATERIAL Y MÉTODOS

Revisión retrospectiva de los pacientes enviados desde el Centro de Bioquímica y Genética Clínica por sospecha de AMM en el cribado neonatal. A todos ellos se les aplicó el protocolo de nuestra unidad para el manejo y diagnóstico, y se inició tratamiento dietético y farmacológico hasta confirmar el diagnóstico. Se analizaron variables tanto clínicas como bioquímicas presentes al diagnóstico.

RESULTADOS

Catorce pacientes fueron enviados para valoración por aumento de C3 (media 4,9 uM; rango: 2,85-7,47), con C3/C2 elevada (media 0,28; rango: 0,13-0,49) y aumento de metilmalónico (MMu) en orina (media 445,1 mmol/mol creatinina; rango: 49-1.147). En cuatro pacientes se confirmó un déficit de metilmalonil-CoA mutasa (MCM) en su forma Mut 0 (MIM 251000), otros cinco presentaron un déficit de la síntesis del cofactor Ado-Cbl: 4 cblC (MIM 277400) y 1 cblB (MIM 251110). Otros cuatro pacientes eran hijos de madre con déficit de vitamina B₁₂. En dos de ellos la madre llevaba una dieta aparentemente normal. Ocho eran hijos de inmigrantes. Los niveles de C3 no se correlacionaron con el diagnóstico final de la enfermedad. Aunque los niveles de MMu en los hijos de madre deficitaria en B₁₂ fueron todos menores de 150 mmol/mol creatinina, algunos de los pacientes con formas severas de la enfermedad también presentaron niveles muy bajos durante los primeros meses de vida.

CONCLUSIONES

Ante la sospecha de AMM, aun con niveles bajos de C3 y/o MMu, se recomienda la valoración clínica urgente, y el inicio de tratamiento dietético y con vitamina B₁₂ en todos los casos, siempre tras recoger niveles de ésta en la madre y el niño.

9

TÍTULO

ACTITUD TERAPÉUTICA EN PACIENTE CON ACIDEMIA PROPIÓNICA Y RABDOMIOSARCOMA BOTRIOIDES UROGENITAL

AUTORES

Martín Hernández E¹, Quijada Fraile P¹, Oliveros L¹, García Silva MT¹, Pérez-Cerdá C², Baro M³, Barrios M³, Vivanco JL³

INSTITUCIÓN

¹Unidad Pediátrica de Enfermedades Raras. Enfermedades Mitocondriales-Metabólicas Hereditarias. Hospital 12 de Octubre. ²CEDEM. Universidad Autónoma de Madrid. ³Oncología Pediátrica. Hospital 12 de Octubre. Madrid

INTRODUCCIÓN

Presentamos un caso de acidemia propiónica (AP) y rabdomiosarcoma botrioides (RMS) urogenital. Esta asociación no ha sido descrita en la literatura médica, así como tampoco el tratamiento quimioterápico en pacientes con acidemia propiónica.

CASO CLÍNICO

Paciente diagnosticada en el periodo neonatal de AP, homocigota para la mutación V681_A706del26 en el gen *PCCA*. Preciso hemodiafiltración, ventilación mecánica y nutrición parenteral. Posteriormente se realizó una gastrostomía. Durante los 2 primeros años de vida, presentó escasa tolerancia proteica y un leve retraso psicomotor. A los 23 meses, tras varios episodios de sangrado vaginal y coincidiendo con su primera descompensación, es diagnosticada de RMS botrioides vaginal con afectación vesical. Se recomendó quimioterapia según el protocolo EpSSG RMS 2005 para grupo de riesgo D, consistente en 9 ciclos de ifosfamida, vincristina y actinomicina y tratamiento local con cirugía y/o radioterapia. Ante la posibilidad de descompensaciones en relación con infecciones, procedimientos anestésicos y efectos secundarios de la quimioterapia, y ante la ausencia de datos en la literatura médica, elaboramos el siguiente protocolo con tres regímenes de alimentación: 1) Para su domicilio y el día del ingreso, previo a la quimioterapia, en tomas fraccionadas: 70 kcal/kg/día, 1,4 g/kg/día de proteínas totales (PT) y, de éstas, 0,57 g/kg/día de proteínas naturales de alto valor biológico (PNAVB) y 0,83 g/kg/día de equivalente proteico (EqPr) exento de isoleucina, valina, metionina y treonina. 2) Durante la quimioterapia, se administró en nutrición enteral a débito continuo: 70 kcal/kg/día, 1,13 g/kg/día de PT, 0,3 g/kg/día de PNAVB y 0,83 g/kg/día de EqPr. 3) Para casos de descompensación, en nutrición enteral a débito continuo con 70 kcal/kg/día y 0,83 g/kg/día de PT en forma de EqPr. Referente al tratamiento farmacológico, durante los días de la quimioterapia suprimimos el suplemento de isoleucina, subimos la carnitina de 100 a 150 mg/kg/día y administramos carbamilglutamato a 100 mg/kg/día.

La paciente no presentó ningún episodio de descompensación durante la quimioterapia, si bien tuvo alguna hiperamoniemia leve (amonio máximo 119 µmol/L) en relación con infecciones. El Z-score del índice de masa corporal fue de 1,79 al inicio y de 2,62 al final. Otros marcadores nutricionales se mantuvieron en el rango de referencia. Las principales complicaciones fueron infecciones por *Staphylococcus coagulasa* negativo asociadas al Port-a-cath.

COMENTARIOS

Con una adaptación del tratamiento nutricional y farmacológico nuestra paciente toleró bien la quimioterapia, además de mantener un buen estado nutricional.

CICLO DE LA UREA

10

TÍTULO

HACIA LA COMPENSIÓN DEL DÉFICIT DE CARBAMIL FOSFATO SINTETASA 1 (CPS1) MEDIANTE ESTUDIOS DE EXPRESIÓN IN VITRO

AUTORES

Martínez AI¹, Pekkala S¹, Barcelona B¹, Rubio V², Summar ML³, Cervera J¹

INSTITUCIÓN

¹Centro de Investigación Príncipe Felipe (CIPF). Valencia. ²Instituto de Biomedicina de Valencia-CSIC. ³Childrens National Medical Center. Washington DC (Estados Unidos)

OBJETIVOS

El déficit de carbamil fosfato sintetasa 1 (CPS1), un error metabólico congénito del ciclo de la urea debido a mutaciones en el gen *CPS1* (2q35; 38 exones/37 intrones), cursa con hiperamoniemia frecuentemente letal, sin aciduria orótica. Se han identificado 136 cambios de sentido en *CPS1* (Hum Mutat. 2011; 32: 579) para los que es importante demostrar su causalidad en la deficiencia, pues algunos podrían ser polimorfismos. Hemos desarrollado (Biochem J. 2009, 424: 211; Hum Mutat. 2010; 31: 801) el primer sistema de expresión de CPS1 recombinante, que permite poner a prueba la causalidad clínica de las mutaciones. Usamos aquí este sistema con la enzima humana en seis mutaciones de pacientes de CPS1D y en tres polimorfismos (incluido el asociado a afectación vascular).

MÉTODOS

El sistema de expresión recombinante, mutagénesis y purificación de CPS1 usando baculovirus/células de insecto, ahora adaptado a la enzima humana (clonado a partir de cADN), y la monitorización de los efectos de las mutaciones sobre solubilidad, estabilidad, y actividad y parámetros cinéticos de la enzima se han realizado como ya hemos descrito (Biochem J. 2009; 424: 211; Hum Mutat. 2010; 31: 801). Se han interpretado los efectos de las mutaciones en base a las estructuras cristalinas del dominio C-terminal de la CPS1 humana y de la enzima homóloga de *Escherichia coli*.

RESULTADOS

Ninguno de los tres polimorfismos estudiados (p.T344A, p.G1376S y p.T1406N) causa cambios importantes. Las mutaciones p.L390R y p.L1381S hacen la enzima muy inestable y la p.A1378T también lo inestabiliza, aunque en menor grado. Las mutaciones p.A438P y p.T544M reducen mucho la actividad por bloquear los pasos iniciales de la reacción (que sucede en tres pasos), preservando el último paso (reflejado en una reacción parcial, que determinamos); la p.T1443A disminuye mucho la afinidad para el activador esencial acetilglutamato, y por tanto interfiere con la activación.

CONCLUSIONES

Se prueba con la enzima humana el valor del sistema de expresión/purificación de CPS1 humana recombinante en baculovirus/células de insecto. Se prueba la patogenicidad de las mutaciones clínicas estudiadas. Los resultados no apoyan cambios importantes de actividad o estabilidad para dos polimorfismos no patogénicos y para el p.T1406N, relacionado con alteraciones en las respuestas vasculares y con enterocolitis necrotizante.

Ayudas: Generalitat Valenciana AP049/10 y MICINN SAF2010-17993.

LISOSOMALES Y PEROXISOMALES

11

TÍTULO

IMPLICACIÓN DE LA DEGRADACIÓN PROTEICA PROTEASOMAL EN LA ENFERMEDAD DE NIEMANN-PICK TIPO C

AUTORES

Macías-Vidal J¹, Bachs O², Coll MJ¹

INSTITUCIÓN

¹Instituto de Bioquímica Clínica. Servicio de Bioquímica y Genética Molecular. Hospital Clínic. CIBER de Enfermedades Raras (CIBERER). IDI-BAPS. Barcelona. ²Departamento de Biología Celular, Inmunología y Neurociencias. Facultad de Medicina. Universidad de Barcelona. IDI-BAPS. Barcelona

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Niemann-Pick tipo C es un trastorno lisosomal complejo, que se caracteriza por un defecto del tráfico celular de múltiples lípidos, producido como consecuencia de un error en la homeostasis del calcio lisosomal. En el 95% de los casos, esta enfermedad está causada por alteraciones en el gen *NPC1*, la mayoría de las cuales son mutaciones de cambio de sentido, de las que se conoce que algunas reducen la expresión proteica.

OBJETIVOS

Demostrar si las mutaciones españolas de cambio de sentido causan pérdida de la proteína NPC1 debido al incremento de la tasa de degradación y determinar la vía responsable.

MÉTODOS

1) Tratamiento de los fibroblastos de pacientes en cultivo con cicloheximida (inhibidor de la síntesis proteica) y ALLN o MG132 (inhibidores del proteasoma). 2) Cuantificación de la expresión génica de *NPC1* mediante PCR a tiempo real. 3) Cuantificación de la expresión proteica de NPC1 mediante Western Blot.

RESULTADOS

Las mutaciones p.Q775P, p.A1035V y p.L1106P en homocigosis provocan una ausencia parcial o total de la proteína NPC1 debido a una afectación de la estabilidad de la misma. El tratamiento con inhibidores proteasomales (ALLN y MG132) de los fibroblastos de pacientes con estas mutaciones suprime parcialmente la pérdida de la proteína NPC1.

CONCLUSIÓN

Se establece que la pérdida de proteína NPC1 en pacientes homocigotos para las mutaciones p.Q775P, p.A1035V y p.L1106P es consecuencia de una degradación por vía ubiquitina-proteasoma. Estos resultados abren la puerta a una futura aproximación terapéutica para los pacientes que presentan estas mutaciones.

12

TÍTULO

ADRENOLEUCODISTROFIA LIGADA AL X «CORTICOESPINAL»: DOS CASOS CLÍNICOS

AUTORES

Calleja Gero L¹, Pérez Villena A¹, Prados Álvarez M¹, López Marín L², López Pino MA³, Ruiz-Falcó Rojas ML¹, González Gutiérrez-Solana L², Fournier MC⁴

INSTITUCIÓN

¹Sección de Neuropediatría. ²Sección de Neuropediatría. Unidad de Enfermedades Metabólicas. ³Sección de Radiología. ⁴Sección de Neuropsicología. Hospital Universitario Infantil Niño Jesús. Madrid

FUNDAMENTO Y OBJETIVOS

La adrenoleucodistrofia ligada al X (X-ALD) es una enfermedad peroxisomal que en muchos casos produce una afectación progresiva del sistema nervioso central. Los niños con desmielinización cerebral presentan en su mayoría un patrón de afectación parieto-occipital o frontal, con rápida progresión. Presentamos dos niños con X-ALD y un patrón de afectación de la sustancia blanca «corticoespinal».

OBSERVACIONES CLÍNICAS

Caso 1. Paciente de 13 años y medio, diagnosticado de X-ALD a los 2 años. Insuficiencia suprarrenal subclínica. Resonancia magnética craneal (RMC) a los 10 años de vida: alteración de la señal (hiperintensidad en FLAIR y T2) de la sustancia blanca del haz corticoespinal, desde la cápsula interna hasta el puente, con sutil realce tras contraste (Score de Loes 2). RMC actual normal, resonancia magnética espectroscópica (RMS) normal. Potenciales somatosensoriales (PESS): discreto aumento de latencia a nivel lumbar y cortical. Potenciales evocados visuales (PEV) normales. Actualmente, exploración neurológica normal. Hace 1.º de ESO. Estudio neuropsicológico: cociente intelectual total (CIT) 116, habilidades cognitivas generales sin cambio con respecto a estudios previos.

Caso 2. Paciente de 13 años y 8 meses diagnosticado de X-ALD en el primer año de vida, con seguimiento seriado radiológico y neuropsicológico. Insuficiencia suprarrenal subclínica. RMC a los 11 años y medio que muestra imágenes hiperintensas en FLAIR y T2 en cara anteromedial de los pedúnculos cerebrales bilaterales (Loes 1). PESS y PEV normales. Última RMC: se aprecian además hiperintensidades bilaterales en brazos posteriores de cápsulas internas (Loes 2), con mínimo realce tras contraste. RMS: discreto aumento del pico de colina. Curso 2.º de la ESO. TDAH diagnosticado y tratado a los 10 años. Exploración neurológica normal. Estudio neuropsicológico: cociente intelectual total (CIT) 100, habilidades cognitivas generales sin cambio con respecto a estudios previos.

COMENTARIOS

1) Nuestros dos niños con X-ALD y un patrón radiológico con afectación de sustancia blanca cerebral «corticoespinal» han mostrado una escasa o nula progresión de las anomalías en 2 o 3 años y medio, respectivamente. En ambos la captación con gadolinio fue mínima. La exploración neurológica es normal y no se observan signos de deterioro neuropsicológico significativo. 2) La presencia de un patrón en la RMC «corticoespinal» se asocia en muchos casos con una progresión clínico-radiológica lenta, por lo que la actitud a tomar será, en general, conservadora, con revisiones periódicas sin necesidad de trasplante.

MITOCONDRIALES

13

TÍTULO

EVOLUCIÓN DE CUATRO PACIENTES AFECTADOS DE DÉFICIT DE PIRUVATO DESHIDROGENASA EN TRATAMIENTO CON DIETA CETOGÉNICA

AUTORES

Oliveros Leal L¹, Martín Hernández E¹, Quijada Fraile P¹, García Fuster S¹, Zamora Crespo B¹, Sancho Ponce B¹, Briones Godino P², García Silva MT¹

INSTITUCIÓN

¹Unidad Pediátrica de Enfermedades Raras. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid. ²Hospital Clínic. Barcelona

INTRODUCCIÓN

Un defecto en el complejo piruvato deshidrogenasa (PDH) provoca un bloqueo en la vía de la oxidación aeróbica de la glucosa, fuente energética principal de las células del sistema nervioso central. El tratamiento con dieta cetogénica (DC) en el déficit de PDH proporciona un sustrato energético alternativo que sortea la vía metabólica bloqueada, que en algunos estudios se ha correlacionado con mayor supervivencia y mejor desarrollo mental.

OBJETIVO

Presentamos la evolución clínica de cuatro pacientes pediátricos con déficit de PDH tras la instauración de tratamiento con DC.

MÉTODOS

Tras confirmación diagnóstica enzimática y genética (PDHA1), se instauró tratamiento con DC en una ratio grasas:(proteínas + carbohidratos) de 4:1 en 3 pacientes y con una dieta rica en grasas en 1 por presentar un déficit parcial.

RESULTADOS

Caso 1. Niña diagnosticada a los 2 años, con cuadro clínico consistente en microcefalia, retraso psicomotor, crisis convulsivas y presencia en la resonancia magnética (RM) de atrofia cerebral e hipoplasia de cuerpo calloso. Al diagnóstico presentó un láctico (L) de 7,91 mmol/L y una relación láctico/pirúvico (L/P) de 13,23.

Caso 2. Niña diagnosticada a los 3 años de edad. Presentaba microcefalia, retraso psicomotor, crisis convulsivas y en la RM presencia de atrofia cerebral e hipoplasia de cuerpo calloso. Los valores de L y L/P fueron de 2,00 mmol/L y 10,53.

Caso 3. Niño diagnosticado a los 2 años por presentar síndrome de Leigh, episodios de descompensación metabólica, retraso psicomotor leve y en la RM lesiones bilaterales en ganglios basales. Sus cifras de L y L/P al diagnóstico fueron de 6,53 mmol/L y 11,05, respectivamente.

Caso 4. Niño diagnosticado a los 2 años de un déficit parcial de PDH, con episodios previos de ataxia aguda intermitente. RM normal. Durante uno de los episodios tuvo un láctico de 4,89 mmol/L. El resto de determinaciones normales.

En los cuatro casos se observó una progresiva normalización de los parámetros analíticos (láctico <2,3 mmol/L), con cifras mantenidas de beta-hidroxibutirato en sangre >1 mmol/L. Desaparecieron las crisis convulsivas en los dos pacientes que las presentaban al diagnóstico. En los cuatro pacientes se objetivó mejoría de la hipotonía. Los dos varones presentan actualmente un desarrollo psicomotor normal. El tratamiento con DC no tuvo efectos secundarios, sin afectación del desarrollo ponderoestatural.

CONCLUSIÓN

La DC parece tener un papel positivo evitando la hiperlactacidemia y las crisis epilépticas, mejorando así la situación neurológica y la calidad de vida de estos pacientes.

14

TÍTULO

PARÁMETROS BIOQUÍMICOS PARA EVALUAR LA DISFUNCIÓN DEL PLEXO COROIDEO EN EL SÍNDROME DE KEARNS-SAYRE

AUTORES

Tondo M¹, Málaga I², Serrano M^{1,3}, Montoya J^{3,4}, García-Silva MT^{3,4}, García-Cazorla A^{1,3}, Pineda M^{1,3}, Artuch R^{1,3}

INSTITUCIÓN

¹Departamentos de Neuropediatría y Bioquímica Clínica. Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona. ²Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo (Asturias). ³Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER). Instituto de Salud Carlos III. Barcelona y Madrid. ⁴Unidad de Enfermedades Metabólicas y Mitocondriales. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid. ⁵Departamento de Bioquímica, Biología Molecular y Celular. Universidad de Zaragoza

ANTECEDENTES Y OBJETIVOS

El síndrome de Kearns-Sayre (KSS) es un desorden mitocondrial que presenta como principales hallazgos bioquímicos unas elevadas concentraciones de proteína y unos valores bajos de 5-metiltetrahidrofolato (5-MTHF) en el líquido cefalorraquídeo (LCR), reflejando una alteración del transporte a nivel del plexo coroideo. Aparte, otros compuestos biológicos pueden estar también alterados por estos defectos de transporte. El objetivo de este estudio fue evaluar diferentes parámetros bioquímicos capaces de detectar la disfunción del plexo coroideo en los pacientes con KSS.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudiamos a 7 pacientes genéticamente diagnosticados de KSS. Los parámetros medidos en LCR fueron: proteínas totales, 5-MTHF, ácido homovanílico (HVA) y concentraciones de selenio.

RESULTADOS

Junto con los valores elevados de selenio en LCR, en todos los casos se observaron valores altos de HVA y de proteína total y valores disminuidos de 5-MTHF. Este patrón se detectó únicamente en los 7 pacientes con KSS del total de 1.850 muestras de LCR que se analizaron en nuestro laboratorio durante los últimos seis años.

CONCLUSIONES

Nuestros hallazgos sugieren que la aplicación de este análisis bioquímico puede permitir la temprana identificación de nuevos casos de pacientes con KSS no diagnosticados. Estos metabolitos alterados parecen ser muy específicos de KSS y pueden representar un buen modelo bioquímico para evaluar la disfunción del plexo coroideo. El selenio acumulado en el LCR puede tener consecuencias graves, como por ejemplo efectos tóxicos o un aumento del recambio de dopamina. Este último hallazgo se reflejaría en LCR con un aumento de la concentración de HVA (marcador de recambio de dopamina). La asociación entre el selenio y el HVA así como sus posibles implicaciones clínicas merecen más investigaciones.

NEUROTRANSMISORES

15

TÍTULO

RELACIÓN ENTRE EL ÁCIDO HOMOVANÍLICO EN LÍQUIDO CEFALORRAQUÍDEO Y ALTERACIONES NEUROLÓGICAS

AUTORES

Molero M, Serrano M, Ormazabal A, Pérez B, García-Cazorla A, Pineda M, Campistol J, Artuch R

INSTITUCIÓN

Servicio de Bioquímica y Neurología. Hospital Sant Joan de Déu. Esplugs de Llobregat (Barcelona)

INTRODUCCIÓN

El ácido homovanílico (HVA) es el principal catabolito de la dopamina. Unos valores disminuidos de HVA en el líquido cefalorraquídeo (LCR) pueden relacionarse con deficiencias primarias de la dopamina, pero también con alteraciones secundarias de esta vía. Nuestro objetivo fue estudiar la asociación entre los valores del HVA en LCR y distintas enfermedades neurológicas.

MÉTODOS

Se seleccionaron 1.386 muestras de LCR. Todas las muestras se analizaron en el laboratorio del Hospital Sant Joan de Déu (HSJD), por HPLC con detección electroquímica.

RESULTADOS

Respecto a todas las muestras (1.386), se detectaron 18 deficiencias primarias de la dopamina. El HVA estaba bajo en el 16% de las muestras y alto en el 5%, respecto a los valores de referencia por edad. La incidencia de HVA bajo fue más alta en los pacientes más jóvenes de 1 mes de edad. Se observó una correlación negativa entre los valores de HVA y la edad, y positiva con el HVA y el ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA) y pterinas. Respecto a las muestras del HSJD (695/1.386), el análisis de HVA fue parecido al de la muestra entera. Estos pacientes fueron divididos entre los que tenían diagnóstico etiológico confirmado (253/695) y los que no (442/695). De los 253 pacientes, los niveles de HVA estuvieron frecuentemente más bajos en los procesos infecciosos y las encefalopatías hipóxico-isquémicas (EHI). Los valores altos de HVA fueron más relevantes en las enfermedades mitocondriales y las EHI. En los 442 pacientes la distribución del HVA fue parecida a la de la muestra entera. Se encontró un mayor riesgo de valores bajos de HVA en las alteraciones en la sustancia blanca, en calcificaciones y en alteraciones en la migración, donde la mayoría de pacientes presentaban una ratio HVA/5-HIAA normal.

CONCLUSIONES

En este estudio hemos detectado hasta 18 deficiencias primarias de la dopamina, sugiriendo una buena selección de pacientes para el estudio de LCR. No obstante, los valores del HVA en estos pacientes no siempre son más bajos que los de los pacientes con alteraciones secundarias, dificultando el diagnóstico bioquímico.

Algunas alteraciones secundarias presentan niveles de HVA alterados, entre ellas las encefalopatías hipóxico-isquémicas y las enfermedades mitocondriales. Las alteraciones en la sustancia blanca como único signo guía pueden predecir una alteración en la vía dopaminérgica.

16

TÍTULO

DEFICIENCIA DE GTP CICLOHIDROLASA I SIN HIPERFENILALANINEMIA

AUTORES

Castro M¹, Carrillo R¹, San Antonio V², Teva MD³, Mora D⁴, Desviat LR¹, García MJ¹, Ugarte M¹

INSTITUCIÓN

¹Centro de Diagnóstico de Enfermedades Moleculares. CBM-SO, CIBERER, UAM. Madrid. ²Servicio de Pediatría. Hospital Clínico San Carlos. Madrid. ³Servicio de Pediatría. Hospital General de Elda (Ali-cante). ⁴Servicio de Neuropediatría. Hospital Universitario Carlos Haya. Málaga

INTRODUCCIÓN

La deficiencia de GTP ciclohidrolasa I (GTPCH, OMIM 600225), primera enzima de la biosíntesis de la tetrahidrobiopterina (BH₄), causa disminución de pterinas y neurotransmisores. Esta enfermedad genética se hereda de forma autosómica recesiva (AR) y autosómica dominante (AD). Mientras que las formas AD se presentan como distonías que responden a dopa (DRD) con ausencia de hiperfenilalaninemia (HFA), las formas AR manifiestan disfunción neurológica compleja con o sin HFA.

CASOS CLÍNICOS

En este trabajo presentamos tres pacientes con deficiencia de GTPCH sin HFA.

El caso 1 (varón de 12 años) y el caso 2 (mujer de 7 años) presentaban distonías fluctuantes, sensibles a dopa. El caso 3 (mujer de 5 meses) presentaba temblor cefálico, hipotonía global, crisis de desviación oculocefálica y encefalopatía progresiva.

El análisis de neurotransmisores aminas biógenas y pterinas por HPLC en líquido cefalorraquídeo en los tres pacientes mostró niveles disminuidos de ácido homovanílico, ácido 5-hidroxiindolacético, neopterina y biopterina, que sugerían una deficiencia de GTPCH.

La confirmación del defecto se llevó a cabo con el estudio molecular del gen *GCHI*, analizando el ADN extraído de sangre en dos pacientes. En el caso 2 se detectó una única mutación (p.W96X), siendo el padre portador; por tanto, la herencia es AD. En el caso 3 se identificaron dos mutaciones distintas (p.Q89X/p.K224R), siendo los padres portadores y confirmándose una herencia AR. El tratamiento con L-dopa ha mejorado la sintomatología clínica en los tres pacientes.

CONCLUSIÓN

Destacamos la importancia de incorporar los defectos del metabolismo de la BH₄ en el estudio neurometabólico de los pacientes con síntomas neurológicos asociados a desórdenes del movimiento extrapiramidal.

17

TÍTULODEFICIENCIA DE TIROSINA HIDROXILASA:
ESTUDIO CLÍNICO, BIOQUÍMICO Y GENÉTICO**AUTORES**Ormazabal A¹, Molero M¹, García-Cazorla A¹, Pineda M¹, Domingo R², De Castro P³, Pons R⁴, Serrano M¹**INSTITUCIÓN**¹Servicios de Bioquímica y Neuropediatría. Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona. ²Hospital Virgen de la Arrixaca. Murcia. ³Servicio de Pediatría. Hospital Gregorio Marañón. Madrid. ⁴Departamento de Pediatría. Hospital Agia Sofia. Universidad de Atenas.**OBJETIVO**

Presentar nuestra experiencia en el diagnóstico de trastornos genéticos en la síntesis de dopamina (deficiencia de tirosina hidroxilasa) tras 10 años de análisis bioquímico en muestras de líquido cefalorraquídeo.

PACIENTES Y MÉTODOS

Se estudiaron 134 controles (rango de edad: 1 día-18 años; media: 3,8 años) y 1.950 pacientes (edad: 1 día-47 años; media: 4,1 años) con diferentes trastornos neurológicos. Métodos: para el diagnóstico bioquímico inicial, analizamos la concentración de 5-MTHF, aminas biógenas (ácidos 5-hidroxiindolacético y homovanílico [HVA]) y pterinas (neopterin y biopterina) por medio de HPLC con detección electroquímica y de fluorescencia. En pacientes con deficiencias de HVA y clínica compatible, se secuenció el gen de la tirosina hidroxilasa (TH) para la identificación de mutaciones.

RESULTADOS

Hemos identificado 10 casos de deficiencia de tirosina hidroxilasa (n= 10), con valores de HVA en líquido cefalorraquídeo en un rango entre 5 y 158 nmol/L. Siete pacientes presentaron una forma clínica grave y 3 moderada. La respuesta al tratamiento fue en general buena, excepto en los casos más graves. Desde un punto de vista genético, la mayoría de los pacientes mostraron mutaciones puntuales en región codificante, si bien detectamos dos alelos con mutaciones en la región promotora (g-71 C>T y g-70 C>T), y por primera vez una delección que abarcaba varios exones (c.[1197+25_1391del]).

CONCLUSIONES

La deficiencia de tirosina hidroxilasa es una enfermedad rara causante de deficiencia de dopamina en la infancia. La heterogeneidad genética es considerable, explicando la gran variedad de fenotipos y probablemente la respuesta tan variable a la terapia con L-dopa.

CRIBADO

18

TÍTULOHIPERGLICINEMIA NO CETÓSICA.
SITUACIÓN EN EL CRIBADO NEONATAL**AUTORES**Bóveda MD¹, Castiñeiras DE¹, Cocho JA¹, Couce ML¹, Gómez C¹, Balado N², Fraga JM¹**INSTITUCIÓN**¹Unidad de Diagnóstico y Tratamiento de Errores Congénitos del Metabolismo. Servicio de Pediatría. Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela (A Coruña). ²Servicio de Pediatría. Hospital Xeral de Vigo (Pontevedra)**RESUMEN**La hiperglicinemia no cetósica (NKH) (OMIM 605899) es un error congénito de la degradación de la glicina (CGS, *glycine cleavage system*), un complejo enzimático mitocondrial de cuatro proteínas. Un defecto en este sistema lleva al acúmulo de glicina particularmente en el sistema nervioso central, elevándose los niveles de glicina (Gly) en plasma y líquido cefalorraquídeo (LCR) con cociente elevado Gly LCR/plasma. La forma clásica es de presentación grave en el periodo neonatal, con secuelas neurológicas que incluyen retraso mental en los que sobreviven. Existen además formas atípicas de NKH con presentación que oscila desde la infancia a la edad adulta; los síntomas clínicos de estas formas son variados y se asume que la instauración de una terapia precoz mejora las secuelas neurológicas de estos pacientes. Los análisis de cribado neonatal por espectrometría de masas en tándem (MS/MS) miden la glicina en la sangre en papel de los primeros días de vida. Sin embargo, no se recomienda la inclusión de la NKH en los programas de cribado neonatal.

Presentamos tres casos con resultados de glicina en la muestra de cribado neonatal normales que posteriormente fueron diagnosticados de NKH clásica (1) y atípica (2).

Caso 1. Cribado neonatal (edad 3 días): Gly 910 µM (p.99 población neonatal <8 días: 1.151 µM). Edad 17 días: ingreso con hipotonía muscular, letargia, bradipnea. Gly (plasma): 570 µM; Gly (LCR): 151 µM y Gly LCR/plasma: 0,26.**Caso 2.** Cribado neonatal (edad 3 días): Gly 701 µM. Edad 3 años y 9 meses: retraso del desarrollo. Gly (plasma): 835 µM; Gly (LCR): 54,9 µM y Gly LCR/plasma: 0,06.**Caso 3.** Cribado neonatal (edad 4 días): Gly 1.095 µM. Edad 16 meses: retraso del desarrollo. Gly (plasma): 780 µM; Gly (LCR): 62,0 µM y Gly LCR/plasma: 0,08.

Estos resultados concuerdan con lo publicado por otros autores* y las conclusiones coinciden: nuestros tres casos diagnosticados de NKH presentaron valores de glicina por MS/MS en la muestra de cribado neonatal dentro del rango normal; el posible ajuste del punto de corte para este aminoácido conduciría a una tasa de repeticiones inaceptable en un programa de cribado neonatal con una elevadísima proporción de resultados falsos positivos. Por tanto, aunque se supone que la instauración de una terapia precoz, principalmente en los casos atípicos, mejoraría su pronóstico, no es recomendable en la situación actual la inclusión de esta patología en los programas de cribado neonatal por MS/MS.

*Tan ES, Wiley V, Carpenter K, Wilcken B. Non-ketotic hyperglycinemia is usually not detectable by tandem mass spectrometry newborn screening. *Mol Genet Metab.* 2007; 90: 446-448.

19

TÍTULO

DETECCIÓN DE DEFICIENCIA DE VITAMINA B₁₂ MEDIANTE EL CRIBADO NEONATAL AMPLIADO EN ANDALUCÍA ORIENTAL

AUTORES

Yahyaoui Macías R¹, Rueda Fernández I¹, Serrano Nieto J², Blasco Alonso J², Merinero Cortés B³, Casero Ariza C¹, Dayaldasani Khialani A¹, Pérez Valero V¹

INSTITUCIÓN

¹Laboratorio Clínico. Hospital Universitario Carlos Haya. Málaga. ²Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Carlos Haya. ³Centro Diagnóstico de Enfermedades Moleculares (CEDEM). Universidad Autónoma. Madrid

INTRODUCCIÓN

Aunque la deficiencia de vitamina B₁₂ no es un objetivo primario de los programas de cribado neonatal, la medición de propionilcarnitina (C3) puede incidentalmente identificar a los recién nacidos con deficiencia de vitamina B₁₂. El objetivo de este trabajo es presentar los casos con deficiencia de vitamina B₁₂ detectados en nuestra población en el primer año tras la implantación del cribado neonatal ampliado.

MATERIAL Y MÉTODOS

Entre abril de 2010 y abril de 2011, se estudiaron 47.550 muestras de recién nacidos de sangre seca en papel extraída a partir del tercer día de vida. Se analizaron 12 aminoácidos y 30 acilcarnitinas mediante espectrometría de masas en tándem (MS/MS). Se emplearon C3 y C3/C2 como marcadores primarios (punto de corte p99.5). En todos los casos con riesgo elevado de acidemia metilmalónica/propiónica, se realizó un estudio bioquímico en el CEDEM. Ante ligera aciduria metilmalónica e hiperhomocisteinemia, se sospechó deficiencia de vitamina B₁₂, ampliándose el estudio en el recién nacido y en la madre.

RESULTADOS

Durante el periodo evaluado 134 recién nacidos presentaron C3 y/o C3/C2 elevados, a los que se les solicitó nueva muestra. De ellos, 7 seguían presentando niveles de C3 y/o C3/C2 elevados, por lo que se les realizó estudio bioquímico, confirmándose: 1 aciduria metilmalónica, 5 déficit de vitamina B₁₂ y 1 falso positivo. El análisis de los 5 pacientes con deficiencia de vitamina B₁₂ mostró: niveles de AMM en orina entre 30 y 82 mmol/mol creatinina (valores normales [VN] <11), homocisteína total en plasma (tHcy) entre 9,4 y 36,8 µmol/L (VN 3,9-8,7), vitamina B₁₂ en suero entre 110 y 399 pg/mL (VN en adultos >254). Tres madres presentaron ligera elevación de tHcy con valores entre 10,50 y 16,60 µmol/L (VN <10), todas presentaron niveles de vitamina B₁₂ en suero normales, 3 de ellas en el rango bajo de la normalidad. Una madre presentó anticuerpos anti-células parietales positivos con titulación de 1/360 (posible anemia perniciosa subclínica). Todos los recién nacidos en el momento de la detección estaban alimentados con lactancia materna, encontrándose asintomáticos cuando se inició el tratamiento con vitamina B₁₂ oral o intramuscular (entre el primer y el segundo mes de vida).

DISCUSIÓN

La identificación de recién nacidos con deficiencia nutricional de vitamina B₁₂ es un beneficio adicional de los programas de cribado neonatal ampliado. Aunque la sensibilidad de la MS/MS para la deficiencia de vitamina B₁₂ es aún desconocida, nuestros resultados muestran que es más prevalente de lo esperado. Dada su posible repercusión clínica, los casos detectados deberían considerarse como verdaderos positivos en los programas de cribado.

20

TÍTULO

DESARROLLO DE UNA HERRAMIENTA DE AYUDA PARA LA INTERPRETACIÓN DE LOS PARÁMETROS OBTENIDOS POR LA TECNOLOGÍA DE MASAS EN TÁNDEM EN EL CRIBADO NEONATAL

AUTORES

Colón C, Cocho JA, Castiñeiras DE, Alonso-Fernández JR, Fraga JM

INSTITUCIÓN

Unidad de Diagnóstico y Tratamiento de Errores Congénitos del Metabolismo. Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela (A Coruña)

RESUMEN

Cada vez es mayor el número de centros de cribado neonatal que utilizan la tecnología de espectrometría de masas en tándem. Nuestra Unidad fue pionera en España en adoptar dicha tecnología, hace ya más de 10 años.

Uno de los principales inconvenientes para su implantación, de forma generalizada y además del coste, es la dificultad de interpretación del gran número de parámetros obtenidos por cada muestra. Puede llegar a ser tan numeroso como 46 acilcarnitinas y 20 aminoácidos, y no basta únicamente con profesionales bien entrenados.

Los *softwares* comerciales por lo general emplean uno o dos parámetros o los interpretan de forma individual para realizar alertas sobre las posibles muestras sospechosas de una patología. Así, por ejemplo, para el diagnóstico del MCADD (defecto de la acil-CoA-deshidrogenasa de ácidos grasos de cadena media) se suele emplear únicamente la elevación de la octanoilcarnitina, aunque en algunos casos también se tiene en consideración el cociente con la decanoilcarnitina, para reducir la posibilidad de falsos positivos.

Sobre la base del banco de datos de Region 4 Genetics (R4G), 11.691 casos confirmados registrados en junio de 2011, hemos desarrollado una herramienta en Visual-Basic que es capaz de agrupar de forma personalizada y fácilmente configurable los diferentes parámetros obtenidos en una hoja de cálculo electrónica para hasta 59 posibles diagnósticos diferentes, realizar los cocientes necesarios que permitan una adecuada identificación de las enfermedades detectables y disminuir la posibilidad de falsos positivos y falsos negativos.

MCAD					
Sample	Octanoil	C8/C10	C8/C2	Hexanoil	Decenoil
	9,40	13,22	0,74	1,67	0,97
	4,12	10,08	0,52	0,81	0,55
	C4/C8	Glut/C8	C5OH/C8		Decanoil
	0,03	0,01	0,01		0,71
	0,05	0,02	0,04		0,41

MCAD (MAT)			
Sample	Octanoil	C8/C2	Carnitina libre
	7,95	0,74	14,71
	Acetilcarnitina	C5OH/C8	C18:1
	5,29	0,02	0,64

El uso de herramientas de este tipo disminuye la necesidad de recurrir a *cut-off* y, unido a la ingente cantidad de información de R4G, permitirá en el futuro prescindir de ellos utilizando otras que incluyan todo ello en algoritmos que podrán estar disponibles *on-line* en R4G.

En R4G es posible ver todos estos parámetros agrupados por patología y para un número importante de pacientes conocer los múltiplos de la media de los valores normales (MOM) que presentaban al cribado, antes de 7 días de vida. Es posible, por tanto, categorizar su valor al tomar una decisión sobre una muestra sospechosa. Refleja las dificultades diagnósticas de patologías como la aciduria glutárica I, la argininosuccínica aciduria o la tirosinemia I, y la imposibilidad de diferenciar entre otras.

En el caso del MCADD, se analizan simultáneamente 6 acilcarnitinas y 4 cocientes de algunas de ellas, permitiendo la orientación no sólo a la posible presencia de un MCADD, sino que podemos medir la probabilidad de que sea un heterocigoto o un MCADD materno.

NEUROLOGÍA

21

TÍTULO

NUESTRA EXPERIENCIA EN EL DIAGNÓSTICO ETIOLÓGICO DEL NIÑO CON DEFICIENCIA COGNITIVA: PATOLOGÍA PREVALENTE DE 2006 A 2010

AUTORES

López Pisón J¹, Monge Galindo L¹, Pérez Delgado R¹, Lafuente Hidalgo M², Peña Segura JL¹, García Jiménez MC³

INSTITUCIÓN

¹Servicio de Neuropediatría. Hospital Miguel Servet. Zaragoza. ²Servicio de Neuropediatría. Hospital de Cruces. Barakaldo (Bilbao). ³Metabolismo. Hospital Miguel Servet. Zaragoza

MATERIAL Y MÉTODO

Se revisa nuestra experiencia en el diagnóstico etiológico de niños con deficiencia cognitiva, incluida la regresión, del 1-1-2006 al 31-12-2010.

RESULTADOS

En el periodo de estudio de 5 años, en la base de datos de neuropediatría se han modificado datos de 6.018 niños, y se han considerado 995 (16,5%) afectados por deficiencia cognitiva.

Diagnóstico etiológico de 309 niños (31%): 103 (33%) encefalopatía perinatal, 20 (6,5%) encefalopatía posnatal, 4 (1,3%) tumores del sistema nervioso central (SNC), 41 (13%) encefalopatías prenatales disruptivas, 118 (38%) encefalopatías genéticas y 24 (7,8%) enfermedades metabólicas hereditarias (3 citopatías mitocondriales, 7 enfermedades lisosomales, 6 trastornos del metabolismo intermediario, 3 adrenoleucodistrofias ligadas a X, y 5 otras).

Analizando las manifestaciones asociadas, los porcentajes en los grupos con diagnóstico/sin diagnóstico son afectación motora SNC 55/19, epilepsia 42/22, microcefalia 24/15, convulsiones neonatales 12/3, trastorno del espectro autista 19/36, déficit visual 10/3 e hipoacusia 6/3.

No tienen diagnóstico etiológico 686 niños (69% del total de 995 y 79% de los casos una vez excluidos las encefalopatías perinatales y posnatales y los tumores del SNC), pese a múltiples estudios complementarios.

DISCUSIÓN

Un diagnóstico precoz precisa estrategias de estudios sistemáticos, priorizando las enfermedades que tienen posibilidades terapéuticas, y en muchos casos una aproximación individualizada. Las posibilidades de establecer el diagnóstico etiológico aumentan si se asocian otras manifestaciones a la deficiencia cognitiva: afectación motora de SNC, epilepsia, microcefalia, déficit visual o hipoacusia. Destacamos la poca rentabilidad de los estudios bioquímicos sistemáticos, y la rentabilidad creciente de los estudios genéticos.

22

TÍTULO

EPILEPSIA DEPENDIENTE DE PIRIDOXINA. EXPERIENCIA EN TOLEDO

AUTORESGarcía Campos Ó¹, Díaz Conejo R¹, Verdú Pérez A¹, Íñigo Martín G¹, Herrera López M¹, Perez-Cerdá Silvestre C², Merinero Cortés B²**INSTITUCIÓN**¹Servicio de Pediatría. Hospital Virgen de la Salud. Toledo. ²Centro de Diagnóstico de Enfermedades Moleculares. Universidad Autónoma. Cantoblanco (Madrid)**FUNDAMENTO Y OBJETIVOS**

La epilepsia dependiente de piridoxina constituye una enfermedad metabólica que sin tratamiento puede llevar a la muerte del paciente por crisis intratables. Presentamos tres casos de pacientes diagnosticados en Toledo.

OBSERVACIONES CLÍNICAS

Se recogieron las historias de tres pacientes, dos mujeres y un varón, de 8 meses, 18 años y 23 meses respectivamente. En los casos de las mujeres, el debut fue en forma de estatus epiléptico en el periodo neonatal. En el primer caso no se pudo controlar mediante antiepilépticos convencionales. En cambio, en el caso de la paciente de 18 años se obtuvo un control de las crisis con fenitoína y fenobarbital. No obstante, posteriormente tuvo un síndrome de West bien controlado con ACTH, y más tarde, una epilepsia focal con control irregular de las crisis. Dejó de tener crisis, salvo por omisión del tratamiento tras mantener la terapia con piridoxina a los 2 años. En el caso del varón, el debut fue en forma de estatus epiléptico a los 3 meses de vida, resistente a antiepilépticos convencionales y con excelente respuesta a piridoxina.

Tras el inicio del tratamiento, todos los pacientes han tenido hipotonía, y un desarrollo psicomotor retrasado. Ninguno ha presentado nuevas crisis. En todos los pacientes se han hallado niveles de ácido pipécólico por encima de lo normal en plasma, y en dos de ellos también en líquido cefalorraquídeo (LCR). En la paciente mayor, como ya estaba en tratamiento, dichos niveles eran más bajos que los encontrados al diagnóstico en los otros dos pacientes. En estos últimos, los niveles descendieron tras la administración crónica de piridoxina, aunque se mantuvieron por encima de lo normal.

Se realizó estudio genético del gen *ALDH7*: se hallaron las mutaciones c.1482G>T, y c.1429G>C en homocigosis en los pacientes más jóvenes y la mutación c.1429G>C en uno de los alelos en la paciente de más edad. La mutación en el otro alelo está aún por determinar.**COMENTARIOS**

La epilepsia dependiente de piridoxina debe entrar dentro del diagnóstico diferencial en todos los pacientes de crisis de inicio en el primer año. Como demuestra el caso de la paciente de más edad, el que se logre un control parcial de las crisis no descarta la enfermedad. Creemos conveniente tratar con piridoxina a todos los pacientes de este tipo hasta que se descarte la dependencia de dicha vitamina. Para ello, nos será de gran utilidad la determinación de ácido pipécólico en sangre, orina o LCR, ya que los niveles se mantienen elevados a pesar del tratamiento. Es común que exista hipotonía y retraso psicomotor incluso con piridoxina en dosis elevadas (15-20 mg/kg).

23

TÍTULO

DÉFICIT DE TRANSPORTADOR DE GLUCOSA CEREBRAL COMO CAUSA DE EPILEPSIA FARMACORRESISTENTE Y RETRASO MENTAL

AUTORES

Castaño de la Mota C, León Rodríguez M, González Gutiérrez-Solana L, López Marín L, Rodríguez Fernández C, Duat Rodríguez A, Martín del Valle F, Losada del Pozo R

INSTITUCIÓN

Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Madrid

FUNDAMENTOS Y OBJETIVOS

El síndrome de deficiencia del transportador de glucosa tipo 1 (GLUT1) es una causa tratable de encefalopatía metabólica. Se presenta el caso de un paciente confirmado genéticamente.

OBSERVACIONES CLÍNICAS

Paciente de 11 años de edad, que a los 8 meses presenta crisis mioclónica y es diagnosticado de epilepsia mioclónica benigna del lactante, iniciándose tratamiento con ácido valproico. Posteriormente se asocia topiramato y después clobazam por reaparición de crisis y mal control de las mismas. Visitado a los 4 años en nuestro centro, se objetiva hipotonía, ataxia, dismetría, temblor intencional, hipopsiquismo y expresión verbal deficiente. Análisis de sangre, aminoácidos y ácidos orgánicos normales. Cariotipo y X-frágil normales. Encefalograma (EEG) y resonancia magnética cerebral normales. Vídeo-EEG: breves brotes de PPO (polipunta-onda) generalizada. Biopsia muscular: moderada atrofia de fibras tipo II; cadena respiratoria mitocondrial normal. Líquido cefalorraquídeo (LCR): glucosa 25,1 mg/dL, ácido láctico 6,7 mg/dL; cociente glucosa LCR/suero de 0,27. Ante la sospecha de déficit del transportador de glucosa cerebral, se repite el análisis del LCR, que muestra: glucosa 30 mg/dL; ácido láctico 7,52 mg/dL y cociente de glucosa 0,33. Se inicia tratamiento con dieta modificada de Atkins y se solicita un estudio genético que muestra una delección de unos 130 kb en SLC2A1. Se retiraron paulatinamente los fármacos antiepilépticos, presentando el paciente algunas crisis mioclónicas breves, que ceden con levetiracetam. Ha mejorado mucho la marcha, el equilibrio y la coordinación, y también el lenguaje expresivo. Es más autónomo y está mucho más activo y sociable. Duerme peor.

COMENTARIOS

Debe sospecharse un déficit de GLUT1 en niños con epilepsia farmacorresistente, retraso psicomotor y trastorno del movimiento. La valoración del LCR es muy importante en estos casos. El tratamiento con dieta cetogénica puede mejorar en parte los síntomas.

24

TÍTULO

CONVULSIONES EN EL RECIÉN NACIDO Y LACTANTE MENOR DE 4 MESES Y MUTACIÓN EN EL GEN «CDKL5»

AUTORES

Monge Galindo L, Beltrán García S, Caballero Pérez V, López Campos M, Orden Rueda C, Tello Martín A, García Jiménez MC, López Pisón J

INSTITUCIÓN

Unidades de Neuropediatría y Metabolismo. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza

INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS

Disponemos de un protocolo de convulsiones en el recién nacido y lactante menor de 4 meses, que se elaboró en 2008 conjuntamente por neuropediatras, expertos en metabolismo y neonatólogos. Se presentan dos casos de síndrome de Rett con mutación en el gen *CDKL5*, que nos han hecho replantear dicho protocolo.

OBSERVACIONES CLÍNICAS

Niña de 11 años (caso 1) y mujer de 18 años (caso 2) sin antecedentes familiares ni perinatales de interés patológico, con convulsiones desde la 4.^a y la 5.^a semanas de vida, respectivamente. Ambas presentaron un retraso psicomotor global importante, con grave encefalopatía, epilepsia refractaria (ensayándose tratamiento con seis y ocho fármacos antiepilépticos diferentes), hipotonía generalizada, estrabismo y pobre contacto social. En la actualidad no han adquirido sedestación autónoma, presentan retraso mental y un trastorno del espectro autista con ausencia de lenguaje y de intención comunicativa, y estereotipias de manos y de cruzar continuamente las piernas. El perímetro cefálico en el caso 1 crecía en la +3DS, estando actualmente en +1DS, mientras que en el caso 2 se encuentra en el P3. Los EEG, inicialmente normales, posteriormente desarrollaron importantes alteraciones multifocales y generalizadas. La neuroimagen muestra alteraciones inespecíficas: atrofia frontal y discreta ventriculomegalia (caso 1) y aumento de espacios pericerebrales de predominio posterior (caso 2). Los estudios metabólicos (CPK, amonio, láctico, aminoácidos, ácidos orgánicos, sialotransferrinas y ácidos grasos de cadena muy larga), cariotipo, genética de síndrome de Angelman y estudio del gen *MECP2* (en 2007 en el caso 1 y en 2005 en el caso 2) no mostraron alteraciones. El estudio del gen *CDKL5* realizado recientemente ha revelado en el caso 1 una delección completa del exón 10 y, en el caso 2, una mutación *frame-shift* en el exón 8 del gen *CDKL5*: c.509_510insGT; p.Glu170Glyfsx36.

COMENTARIOS

Destacamos la importancia del diagnóstico etiológico de problemas de extrema gravedad y angustia familiar, diagnóstico que debemos hacer lo antes posible. Hemos introducido el estudio genético del síndrome de Rett en el último escalón diagnóstico del protocolo de convulsiones en el recién nacido y lactante menor de 4 meses; en él incluimos también valorar estudio genético del espectro Dravet y el estudio *array* CGH. Los protocolos requieren permanente actualización adaptada a los continuos avances técnicos, científicos y sociales, en un proceso de mejora que no tiene punto final.

GENÉTICA

25

TÍTULO

DIAGNÓSTICO DE PORTADORA Y PRENATAL DE LA ENFERMEDAD DE LESCH-NYHAN MEDIANTE PCR A TIEMPO REAL

AUTORES

Torres Jiménez R, García García M, García-Puig J

INSTITUCIÓN

Departamento de Bioquímica y Medicina Interna. Hospital La Paz. IdiPaz. Madrid

OBJETIVOS

La enfermedad de Lesch-Nyhan (ELN) es un trastorno congénito del metabolismo de las purinas ocasionado por la deficiencia completa de la actividad enzimática hipoxantina-guanina-fosforribosiltransferasa (HPRT) (OMIM 300322). Se caracteriza por una sobreproducción de ácido úrico, y manifestaciones neurológicas singulares que incluyen una distonía de acción, coreatetosis, balismo, disminución de las funciones cognitivas y comportamiento automutilante. La deficiencia parcial de HPRT (OMIM 300323) también condiciona una excesiva síntesis de ácido úrico, pero se asocia a un espectro continuo de manifestaciones neurológicas o formas variantes de la ELN. La ELN y sus variantes se heredan de forma recesiva ligada al cromosoma X siendo, por regla general, los varones enfermos y las mujeres portadoras. Las mujeres portadoras son asintomáticas y el diagnóstico debe realizarse mediante diagnóstico molecular. El gen *HPRT1* se localiza en el brazo largo del cromosoma X (Xq26) y hasta ahora se han descrito más de 300 mutaciones asociadas a la deficiencia de HPRT. Dichas mutaciones son muy heterogéneas en tipo y localización dentro de la secuencia del gen *HPRT1*. En aproximadamente un 5% de los casos, los pacientes presentan una secuencia codificante para HPRT normal y la deficiencia enzimática se debe a una disminución de la expresión del gen *HPRT1* de causa desconocida. El objeto de este trabajo fue realizar el diagnóstico de portadora y prenatal en una familia en la que el probando presentaba una disminución de la expresión de *HPRT1* como causa de la deficiencia de HPRT.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se aisló ARN de sujetos controles, la madre gestante, una tía y el feto. El ARN se sometió a una reacción de transcripción inversa empleando Oligo dT(15) Mer como cebador. La reacción en cadena de la polimerasa (PCR) a tiempo real se realizó en un aparato LightCycler (Roche) y se empleó el método de la cuantificación relativa utilizando el gen de la beta-actina (ACT) como gen de referencia. Se diseñó una curva estándar para cada gen empleando diluciones seriadas de un calibrador. Los resultados se expresaron en forma del cociente HPRT/ACT.

RESULTADOS

La expresión HPRT en los controles fue de 670 ± 244 HPRT/ACT. La madre presentó una expresión del 33% y la tía del 17% respecto a los controles. En el feto, la expresión de HPRT fue del 1% respecto al control. La actividad enzimática HPRT en el feto fue indetectable.

CONCLUSIONES

La tecnología de PCR a tiempo real permite realizar el diagnóstico de portadora y prenatal en las familias en que la deficiencia de HPRT se debe a una disminución de expresión con secuencia codificante normal. Este diagnóstico no sería posible por las técnicas empleadas hasta ahora para el diagnóstico molecular de la ELN.

MISCELÁNEA

26

TÍTULO

EL TRASPLANTE DE HEPATOCITOS: UNA OPCIÓN TERAPÉUTICA PARA ERRORES INNATOS DEL METABOLISMO

AUTORES

Polo B¹, Calzado MA¹, Gómez-Lechón MJ¹, Pareja E, Vitoria I², Vila JJ¹, Castell JV¹, Ribes-Koninckx C¹

INSTITUCIÓN

¹Unidad de Terapia Celular Hepática. ²Unidad de Metabolopatías y Nutrición. Hospital La Fe. Valencia

INTRODUCCIÓN

Los pacientes con metabolopatías secundarias a déficits enzimáticos selectivos de origen hepático son candidatos potenciales a trasplante hepático (TxH). Sin embargo, el TxH no es una opción en pacientes con pluriopatología, en los que no se conseguiría una resolución clínica completa; por otra parte, descompensaciones o complicaciones durante el tiempo en lista de espera pueden obligar a desestimarlos como candidatos al TxH. En estos casos, una terapia celular basada en trasplante de hepatocitos (TCH) permitiría suplir parcialmente el déficit enzimático, consiguiendo una suficiente recuperación funcional, o actuar como puente al TxH.

MÉTODOS

- Unidad de Terapia Celular (UTC) formada por: a) Unidad Quirúrgica proveedora de la fuente de hepatocitos; b) Unidad de Producción Celular, responsable del aislamiento de hepatocitos, la caracterización funcional, el almacenamiento por criopreservación y la preparación de las suspensiones para infusión, y c) Unidad de Hepatología Clínica, responsable del estudio de pacientes candidatos, la administración de las infusiones y el seguimiento clínico posterior.
- Procedimiento: tras la descongelación y comprobación de la viabilidad de los hepatocitos, se resuspenden en el medio de infusión, administrándose al paciente a través de un catéter colocado en la vena porta. El número y frecuencia de las infusiones es individualizado en cada paciente en función de su masa hepática, siendo el objetivo aportar el 2-5% de la misma, así como de su respuesta clínica y bioquímica.

RESULTADOS

Se ha realizado TCH en 4 pacientes pediátricos, en distintas situaciones clínicas y atendiendo a diferentes indicaciones: uno afecto de déficit de ornitintrascarbamilasa con descompensaciones metabólicas frecuentes, otra con enfermedad de Crigler-Najjar con afectación neurológica, una glucogenosis Ia con hipoglucemias frecuentes y acidosis metabólica, y un paciente con tirosinemia tipo I con disfunción hepática severa como puente al TxH. El procedimiento fue bien tolerado en la mayoría de casos y la respuesta favorable en todos excepto en uno.

COMENTARIOS

Para el desarrollo de un programa de TCH es indispensable apoyarse en una UTC como la creada en nuestro centro. Los resultados preliminares del programa son esperanzadores y, junto con la escasa experiencia mundial publicada, indican que la TCH tiene carta de naturaleza como para convertirse en una opción real como alternativa al TxH en pacientes pediátricos seleccionados.

27

TÍTULO

SOPORTE NUTRICIONAL DOMICILIARIO EN PACIENTES AFECTOS DE ENFERMEDADES METABÓLICAS: DATOS DEL REGISTRO NEPAD (REGISTRO DE NUTRICIÓN ENTERAL PEDIÁTRICA DOMICILIARIA)

AUTORES

Navas López VM¹, Martínez Zazo A², Martínez Costa C³, Redecillas Ferreiro S⁴, Moreno Villares JM⁵, Sánchez-Valverde Visus F⁶, Rosell Camps A⁷, Pedrón Giner C²

INSTITUCIÓN

Secciones de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica. ¹Hospital Materno Infantil de Málaga. ²Hospital Universitario Niño Jesús. Madrid. ³Hospital Clínico de Valencia. ⁴Hospital Vall d'Hebron. Barcelona. ⁵Hospital Doce de Octubre. Madrid. ⁶Hospital Virgen del Camino. Pamplona. ⁷Hospital Universitario Son Espases. Palma de Mallorca

INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS

En muchos de los pacientes con enfermedades metabólicas la dieta es la base de su tratamiento, precisando dietas especiales y/o evitar periodos prolongados de ayuno. Su estado de nutrición puede alterarse por imposibilidad de realizar una correcta ingesta oral. Estas circunstancias condicionan la necesidad frecuente de instaurar una nutrición enteral domiciliaria (NED). El objetivo de nuestro trabajo es analizar los datos del registro NEPAD con respecto a estos pacientes.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se recogieron los datos de pacientes con enfermedades metabólicas según el registro NEPAD (enero de 2003-octubre de 2010). Los datos fueron analizados con el programa SPSS 15.0 para Windows.

RESULTADOS

Se incluyeron 61 episodios de 59 pacientes de 15 hospitales. Los diagnósticos fueron: glucogenosis (33,9%), aminoacidopatías y acidemias orgánicas (23,7%), defectos de la beta-oxidación (8,5%), enfermedades mitocondriales (8,5%), hiperinsulinismos (6,8%) y otros (18,6%). La mediana de edad al inicio de la NED fue de 1,2 años (IQ 0,67-2,8). La vía de acceso inicial fue la gastrostomía (G) en 29 pacientes (49,2%), la sonda nasogástrica (SNG) en 27 pacientes (45,8%) y la vía oral en 3 (5,1%). De los 27 pacientes con SNG, 8 cambiaron a G en 1,9 meses (IQ 1,08-6,4). Ninguno con G cambió la vía inicial. La pauta de infusión más frecuente fue la fraccionada diurna y cíclica nocturna (combinada). El 78,7% de los pacientes emplearon bomba de nutrición en alguno de los episodios. El 96,6% tomaron fórmula enteral, el 28,5% de ellos junto con alimentos naturales; el 3,4% consumió exclusivamente alimentos naturales (por G). Las fórmulas más empleadas fueron dietas especiales y para metabolopatías (67,2%). Al final del análisis, 22 episodios habían concluido con una duración de 2,1 años (IQ 0,56-3,43), 39 permanecían abiertos con una duración de 7,2 años (IQ 2,3-8,4). El motivo de suspensión más frecuente fue el paso a alimentación oral (56,5%).

CONCLUSIONES

La vía de acceso más utilizada fue la gastrostomía, usándose soportes prolongados en el tiempo. La pauta de infusión combinada fue la más frecuente probablemente por imposibilidad de los pacientes para la ingesta oral o por incapacidad para cumplimentar el tratamiento.

28

TÍTULO

ERRORES CONGÉNITOS DEL METABOLISMO TRAS DOS AÑOS DE EXPERIENCIA EN UNA UNIDAD PEDIÁTRICA DE ENFERMEDADES RARAS

AUTORES

García Silva MT, Martín Hernández E, Quijada Fraile P, Oliveros Leal L, García Fuster S, Zamora Crespo B, Sancho Ponce B, Nogales Espert Á

INSTITUCIÓN

Unidad Pediátrica de Enfermedades Raras. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

OBJETIVOS

La Unidad de Enfermedades Mitocondriales-Enfermedades Metabólicas Hereditarias (EM-EMH) del Hospital Universitario 12 de Octubre se inauguró en 1990. Con el objetivo de proporcionar una atención integral a los pacientes y sus familias, en marzo de 2009 se integró en la inaugurada Unidad Pediátrica de Enfermedades Raras (UPER).

MATERIAL Y MÉTODOS

La UPER está compuesta por cuatro subunidades que trabajan de forma coordinada: la Unidad de EM-EMH con dedicación a tiempo completo, mientras que neuropsiquiatría, sindromología y reumatología lo hacen a tiempo parcial. Se incorporó una dietista-nutricionista, una neuropsicóloga y una trabajadora social, personal de enfermería y auxiliares administrativos. Hay un área de recepción de pacientes (ARCA); tras una evaluación médica preliminar se citan de forma coordinada en las consultas que necesiten. Se realizan trabajos de investigación, docencia pregrado y posgrado, formación continuada y actividades para asociaciones de afectados. Se realiza consejo genético en todos los casos.

RESULTADOS

En la UPER se han realizado 2.045 primeras consultas y 10.678 sucesivas; 1.798 pacientes han sido diagnosticados de enfermedades raras (ER). Todos los casos eran remitidos por sospecha de ER, también desde otras comunidades autónomas. Habitualmente, el paciente recibe una valoración médica, multidisciplinar y coordinada, así como atención dietético-nutricional en 164 casos, neuropsicológica en 574 casos y social en 359 pacientes y sus familias. En la Unidad de EM-EMH se han seguido 833 pacientes, 501 de los cuales han sido diagnosticados de ER, y de éstos sólo 304 casos tienen diagnóstico enzimático o genético, ya sea de error congénito del metabolismo (ECM) o bien de una cromosomopatía o genopatía. Los diagnósticos se han realizado, dependiendo del cuadro clínico, mediante estudios metabólicos o genéticos selectivos, puesto que hasta el momento actual que no se venía realizando el cribado neonatal ampliado en nuestra comunidad autónoma. Entre los diagnósticos figuran los siguientes: 179 enfermedades mitocondriales, 28 aminoacidopatías (6 ECM del ciclo de la urea, 5 ECM de la homocisteína), 25 ECM de los hidratos de carbono y homeostasis de la glucosa, 16 lisosomales, 16 acidurias orgánicas, 13 ECM de la oxidación de ácidos grasos, 9 síndromes CDG, 6 PDH, 5 trimetilaminuria, 3 ECM de los esteroides, 3 peroxisomales, 1 déficit de creatina cerebral, 1 ECM de los ácidos biliares; por último, 56 casos han sido diagnosticados de otros ECM o enfermedades genéticas o genopatías y cromosomopatías.

CONCLUSIONES

Hemos sido la primera UPER creada en España. Los pacientes y sus familias se han atendido de forma más coordinada y eficaz utilizando los recursos del hospital. El trabajo en equipo multidisciplinar ha sido satisfactorio para los profesionales implicados.

29

TÍTULO

WWW.GUIAMETABOLICA.ORG: PROCESO DE «EMPOWERMENT» MEDIANTE HERRAMIENTAS 2.0 EN ERRORES CONGÉNITOS DEL METABOLISMO

AUTORES

Serrano M, Fernández-García JJ, Artuch R, Pérez-Payarols J, Egea N, Cutillas J, Fábregas J, Vilaseca MA

INSTITUCIÓN

Centro de Investigación Biomédica en Red para las Enfermedades Raras (CIBERER). Hospital Sant Joan de Déu. Esplugues de Llobregat (Barcelona)

INTRODUCCIÓN

«Empowerment» es un término anglosajón que se refiere al proceso de aumentar la capacidad de los individuos o colectivos para poder elegir y transformar su entorno para alcanzar los objetivos que desean. El proceso de *empowerment* es esencial para los pacientes con enfermedades raras debido a que son por causas infrecuentes, difíciles de manejar y habitualmente están apartadas u olvidadas por parte de la ciencia médica y las políticas sociales. Por otro lado, existe un cambio en el modelo de la relación médico-paciente en el que comienza a imperar la corresponsabilidad del médico y el paciente en lo referente al control de la enfermedad.

OBJETIVO

Crear una plataforma interactiva para personas con interés en errores congénitos del metabolismo (principalmente pacientes y familiares), intentando facilitarles el acceso a la información y el desarrollo de grupos de apoyo como herramientas útiles para su proceso de *empowerment*.

MÉTODOS

Se ha desarrollado una página en Internet interactiva, en lengua castellana, que ofrece información científica en un lenguaje comprensible para personas ajenas a las ciencias de la salud, así como recomendaciones generales para la vida diaria: www.guiametabolica.com ofrece la posibilidad de preguntar sobre aspectos médicos/nutricionales de los errores congénitos del metabolismo y provee de una plataforma donde contactar con otros pacientes y establecer diálogos de una forma supervisada por personal sanitario.

RESULTADOS

A lo largo de 12 meses se han obtenido más de 70.000 visitas a la página con más de 250.000 páginas consultadas. Estas visitas se han realizado desde más de 80 países, aunque predominan los hispanohablantes. Más de la mitad de las entradas proceden del continente americano. Entre los comentarios recibidos, el 22% se refieren a preguntas médicas y nutricionales. En un 13% se trata de comentarios para contactar con otros pacientes. Los visitantes han valorado de forma positiva los contenidos científicos y las respuestas médicas en lenguaje comprensible, así como la gran variedad de recetas para enfermedades que precisan tratamiento dietético.

CONCLUSIONES

Optimizar la información entre los pacientes contribuye a disminuir la disparidad en la comprensión de la enfermedad y en el estado de salud percibido, lo cual es una herramienta básica en el proceso de *empowerment* en errores congénitos del metabolismo.

30

TÍTULO

LA IMPORTANCIA DE LAS ENFERMEDADES RARAS EN LA EDAD PEDIÁTRICA: EL ACCESO A LA INFORMACIÓN COMO HERRAMIENTA ESENCIAL PARA SU DETECCIÓN Y TRATAMIENTO

AUTORES

Arlés Soler M¹, Corrochano James V¹, Mateo Marquina ME¹, Palau Martínez F^{1,2}

INSTITUCIÓN

¹Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER). Valencia. ²Laboratorio de Genética y Medicina Molecular. Instituto de Biomedicina. CSIC. Valencia

OBJETIVOS

Las enfermedades raras (ER) son un problema de salud y de interés social. A pesar de su baja prevalencia, estas enfermedades asocian a su carácter minoritario aspectos relevantes en la vida de los pacientes y en la historia natural del proceso que padecen, como son el hecho de que en la mayoría de los casos se trata de trastornos crónicos, graves, que se presentan en un 80% de los casos en la edad pediátrica.

Algunas cuestiones importantes que afectan a los pacientes son: falta de conocimiento científico sobre sus enfermedades, dificultad para el acceso a un diagnóstico correcto, retraso en el diagnóstico, falta de cuidados y atención multidisciplinar y falta de información de calidad, entre otras.

En este sentido, el portal de información Orphanet, referencia internacional en ER y medicamentos huérfanos y establecido en 36 países de Europa y su entorno, juega un papel relevante al unificar conocimiento y recursos especializados. El objetivo es fomentar la difusión de información relevante sobre las ER a través del proyecto Orphanet (y sus portales web www.orphanet.es y www.orphanet-espana.es).

MATERIAL Y MÉTODOS

Estrategias de búsqueda: bases de datos oficiales, seguimiento de la actualidad científica y política, difusión en foros, congresos y sociedades científicas, etc.

Actualización de datos: se realiza de forma anual.

RESULTADOS

Recursos registrados en Orphanet relacionados con ER en Europa y España (a fecha de diciembre de 2010).

Servicios	Número en España	Número total
Consultas clínicas	321	4.622
Test diagnósticos	2.324	23.820
Asociaciones de pacientes	251	2.216
Registros	43	1.017
Proyectos de investigación	534	5.368
Ensayos clínicos	340	1.580
Personas responsables	1.389	14.590

CONCLUSIÓN

Orphanet debe afianzar su rol como portal de referencia en nuestro país, aumentando el registro de las actividades ligadas a las ER para convertirse en una herramienta verdaderamente eficaz en la detección y tratamiento de las ER.

P 1-46

PÓSTERES

AMINOÁCIDOS

1

TÍTULO

IMPORTANCIA DEL ESTUDIO DE LA HOMOCISTINURIA EN NIÑOS CON ACCIDENTES CEREBROVASCULARES

AUTORES

Gil-Campos M¹, Camino León R², Medina Martínez M², Ugarte M³

INSTITUCIÓN

¹Unidad de Metabolismo e Investigación Pediátrica. Servicio de Pediatría. Hospital Reina Sofía. Córdoba. ²Unidad de Neuropediatría. Servicio de Pediatría. Hospital Reina Sofía. Córdoba. ³Centro de Diagnóstico de Enfermedades Moleculares. Universidad Autónoma de Madrid

FUNDAMENTOS Y OBJETIVOS

Algunas formas clínicas de homocistinuria pueden ser difíciles de diagnosticar en la infancia. Es necesario conocer la necesidad de estudiar esta posibilidad diagnóstica en niños con accidentes cerebrovasculares sin causa aparente.

OBSERVACIONES CLÍNICAS

Niña de 12 años que presenta accidente tromboembólico cerebral (trombosis del seno sagital superior con hematoma intraparenquimatoso derecho) y, como secuela, le queda un infarto isquémico izquierdo.

Antecedentes personales: retraso psicomotor leve, miopía. Fenotipo macrocéfalo con hipercrecimiento, compatible con síndrome de Sotos que no se confirma genéticamente.

Antecedentes familiares: hermana de 8 años sana, con dificultad en el aprendizaje.

Tras el estudio metabólico se observan valores elevados de homocisteína en plasma y orina. El estudio genético confirma en la paciente la enfermedad por deficiencia en la enzima cistationina-beta-sintasa. Las dos hermanas presentan una mutación nueva en el gen *CBS* (c.209 +1G>A) (IVS3+1G>A) y una mutación previamente descrita (p.E302K). El estudio en los padres confirma la presencia de las mutaciones en alelos diferentes. El inicio del tratamiento dietético y farmacológico en la infancia está permitiendo controlar la afectación neurológica, y no se han detectado nuevos episodios vasculares ni en la paciente ni en la hermana.

COMENTARIOS

Los accidentes cerebrovasculares en la edad pediátrica son muy infrecuentes y la homocistinuria debe ser considerada una causa de estudio.

2

TÍTULO

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LAS DEFICIENCIAS CEREBRALES DE FOLATO

AUTORES

Ormazabal A, Pérez-Dueñas B, Serrano M, Sierra C, Pineda M, Campistol J, García-Cazorla A, Artuch R

INSTITUCIÓN

Servicios de Neuropediatría y Bioquímica. Hospital Sant Joan de Déu. Esplugues de Llobregat (Barcelona). Departamento de Genética. Facultad de Biología. Universidad de Barcelona. CIBERER. ISCIII-MICINN

OBJETIVOS

Estudiar las concentraciones de 5-metiltetrahidrofolato (5MTHF) en líquido cefalorraquídeo (LCR) de una población pediátrica con trastornos neurológicos.

PACIENTES Y MÉTODOS

Se estudiaron muestras de 134 controles (rango de edad: 1 día-18 años; media: 3,8 años) y 584 pacientes (edad: 1 día-47 años; media: 4,8 años). Métodos: analizamos la concentración de 5MTHF, aminas biógenas y pterinas por medio de HPLC con detección electroquímica y de fluorescencia. En pacientes con deficiencia profunda de folato, se realizó el estudio mutacional del gen *FOLR1*.

RESULTADOS

De los 584 pacientes, 71 (12%) mostraron deficiencia de 5MTHF. Las deficiencias parciales (n= 63; media: 36 nmol/L; rango: 19-63) se asociaron tanto a enfermedades adquiridas (asfixia perinatal, meningitis) como genéticas (errores congénitos del metabolismo, síndrome de Rett y encefalopatías epilépticas). Los defectos profundos de 5MTHF (n= 8; media 6 nmol/L; rango: 0,6-13) se detectaron en pacientes con deficiencia severa de MTHFR, síndrome de Kearns-Sayre y Leigh, encefalopatía necrotizante aguda y deficiencias en el transportador de folato FRα (gen *FOLR1*). Se observó una correlación positiva significativa entre los valores de folato en sangre y de 5MTHF en LCR.

CONCLUSIONES

La deficiencia parcial de 5MTHF es una alteración relativamente común y secundaria a múltiples enfermedades neurológicas en la infancia. En pacientes con deficiencia profunda de 5MTHF, éste es un marcador bioquímico muy característico de un número limitado de trastornos genéticos.

3

TÍTULO

LISINURIA CON INTOLERANCIA A PROTEÍNAS:
DESCRIPCIÓN DE TRES CASOS EN UNA FAMILIA

AUTORES

Balmaseda Serrano E¹, Hoyos Vázquez MS¹, Vidal Company A¹, García Gómez A¹, García Arce LL¹, Ruiz Cano R¹, Ugarte M²

INSTITUCIÓN

¹Servicio de Pediatría. Complejo Hospitalario Universitario de Albacete.

²Centro de Diagnóstico de Enfermedades Moleculares. Universidad Autónoma de Madrid

FUNDAMENTO Y OBJETIVOS

La lisinuria con intolerancia a proteínas (LPI) es una rara enfermedad autosómica recesiva (gen *SLC7A7*) en la que existe un defecto en la absorción intestinal y reabsorción tubular renal de lisina, arginina y ornitina. Existe una gran heterogeneidad mutacional, sin correlación entre el genotipo y el fenotipo. Presentamos tres hermanos afectados de LPI con distintas manifestaciones clínicas.

OBSERVACIONES CLÍNICAS

Caso 1. Varón de 8 años, primer hijo de padres no consanguíneos. A los 7 meses de vida, tras el inicio de la alimentación complementaria, presenta vómitos, diarrea, fallo de medro, hipotonía, regresión del desarrollo psicomotor y hepatoesplenomegalia. A los 20 meses, en el contexto de una pielonefritis aguda, un episodio de alteración del nivel de conciencia. Estudio metabólico: hiperamonemia y elevación de ácido orótico en orina posprandiales, marcada elevación de LDH y ferritina en plasma, valores disminuidos en plasma y aumentados en orina de ornitina, lisina y arginina. Estudio genético: mutación c.1273T>C (p.C425R)/c.1527A>G (delección de 12136 pb de Iso exones 4 al 11). Tratamiento: restricción proteica y suplementos de citrulina, carnitina, vitamina D y calcio. Mejoría clínica inicial, presentando descompensación a los 2 años de vida con anorexia, malnutrición, hipoproteíemia y síndrome de Fanconi incompleto (proteinuria mixta) con acidosis tubular renal proximal (ATRP) precisando nutrición enteral por gastrostomía (retirada a los 4 años), enalapril, citrato y suspensión de vitamina D y calcio. Recuperación clínica, sin presentar nuevas descompensaciones. Actualmente peso y talla <p3, con desarrollo psicomotor normal; persiste el síndrome de Fanconi incompleto con ATRP, asociando losartán al tratamiento.

Casos 2 y 3. Varón de 4 años y mujer de 2 años y 6 meses, hermanos del caso 1. Por los antecedentes familiares se realiza estudio metabólico el quinto día de vida: disminución en plasma y elevación en orina de ornitina, lisina y arginina, aumento de amonio, ferritina y LDH en plasma y ácido orótico en orina. Estudio genético: mutación c.1273T>C (p.C425R)/c.1527A>G (delección de 12136 pb de Iso exones 4 al 11). Mantienen dieta limitada en proteínas y suplementos de citrulina, vitamina D y calcio. No han presentado episodios de descompensación metabólica ni complicaciones, con un desarrollo ponderoestatural y psicomotor normales.

COMENTARIOS

Resaltamos la escasa correlación genotipo/fenotipo, puesta de manifiesto en nuestros pacientes. Es importante hacer un diagnóstico y un tratamiento precoces para minimizar las complicaciones.

4

TÍTULO

DÉFICIT DE HOLOCARBOXILASA SINTETASA CON
ACTIVIDAD PIRUVATO-CARBOXILASA NORMAL

AUTORES

Vitoria I¹, Pérez-Cerdá C³, Rausell D², González I⁴, Ecay MJ³, Pérez B³, Ugarte M³, Dalmau J¹

INSTITUCIÓN

¹Unidad de Nutrición y Metabolopatías. Hospital La Fe. Valencia. ²Laboratorio. Hospital La Fe. Valencia. ³CEDEM.CBM-SO. Universidad Autónoma de Madrid. CIBERER. ⁴Unidad de Metabolopatías. Hospital Virgen de la Arrixaca. Murcia

RESUMEN

Paciente de 9 años con antecedentes de dos episodios de ingreso en otro hospital por hipoglucemia cetótica, vómitos y acidosis metabólica sin hiperamonemia. En la analítica remitida presenta un aumento de metilcitrato (26 mmol/mol creatinina; valores normales [VN] <12), beta-metilcrotonilglicina (129 mmol/mol creatinina; VN <20), ácido 3-OH-isovalérico (252 mmol/mol creatinina; VN <50) y ácido 3-OH-propiónico (53 mmol/mol creatinina; VN <20). Los niveles en sangre de propionilcarnitina (C3) y 3-OH-isovalericarnitina (C5OH) también estaban elevados (3,7 y 7,32 µmol/L, respectivamente). Se le prescribió dieta hipoproteica y se remitió a esta Unidad.

En la analítica inicial persiste la excreción ligeramente aumentada de metilcitrato en orina y C3 en plasma. Lacticoacidemia normal. Se determinaron las actividades carboxilasas mitocondriales en linfocitos, demostrándose una piruvato carboxilasa (PC) normal, mientras que la propionil-CoA carboxilasa (PCC) y la beta-metilcrotonil-CoA carboxilasa (MCC) eran muy deficientes. Tras administrar dieta hipoproteica limitada en leucina y 20 mg/día de biotina durante 15 días, las actividades PCC y MCC se normalizaron, así como la excreción de ácidos orgánicos en orina y la C3 en plasma.

En el análisis del gen *HLCS* en ADN de la paciente se identificaron tres cambios nucleotídicos. El estudio en ADN de los padres mostró que el alelo paterno porta la mutación previamente descrita (p.V550M) y el alelo materno las dos variantes alélicas nuevas (p.V566M y p.V641M), ambos cambios no descritos como polimorfismos en las bases de datos.

En la actualidad, la paciente tolera un aporte adecuado de proteínas y leucina y suplementos de biotina (20 mg/día) y carnitina (15 mg/kg/día). Tiene un desarrollo físico y psicomotor normal.

Resaltamos la singularidad de esta paciente con una expresión clínica leve de la enfermedad asociada a actividad PC normal en células periféricas y tres cambios en el gen *HLCS*, dos de ellos con efecto funcional desconocido.

5

TÍTULO

RESPUESTA AL TEST DE SOBRECARGA ORAL DE BH4 EN FUNCIÓN DEL GENOTIPO DE PACIENTES FENILCETONÚRICOS EN LA REGIÓN DE MURCIA

AUTORES

Juan-Fita MJ¹, Egea-Mellado JM¹, González-Gallego I¹, Gil-Ortega D², Ruiz-Desviat L³, Garcés-Santos M¹, Fernández-Sánchez A⁴

INSTITUCIÓN

¹Laboratorio de Metabolopatías. Centro de Bioquímica y Genética Clínica. Murcia. ²Gastroenterología Infantil. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia. ³Centro de Biología Molecular Severo Ochoa. Universidad Autónoma de Madrid. ⁴Jefe de Servicio. Centro de Bioquímica y Genética Clínica. Murcia

OBJETIVOS

Estudio de la respuesta a la sobrecarga oral de tetrahidrobiopterina (BH4) en 12 pacientes fenilcetonúricos (PKU) de la región de Murcia, y predicción de la misma en función del genotipo asociado.

MATERIAL Y MÉTODOS

En 24 horas se determinaron valores seriados de fenilalanina (Phe) (basal, a los 30 minutos y a las 4, 8, 12 y 24 horas) tras dieta libre hiperproteica durante 48 horas y sobrecarga de BH4 de 20 mg/kg. Los pacientes estaban bajo restricción dietética de Phe desde su detección. Se tomó como criterio de respuesta a BH4 la disminución de los niveles de Phe por encima de un 30% entre el estado basal y tras 24 horas de seguimiento bioquímico. Las muestras de sangre impregnada en papel fueron analizadas mediante espectrometría de masas en tándem. Para predecir la respuesta a BH4 se comparó el genotipo de nuestros pacientes con las mutaciones sensibles a BH4 tabuladas en la base de datos BIOPKUdb.

RESULTADOS

De los 12 pacientes en estudio, 5 fueron respondedores a BH4, observándose una media en la reducción de los niveles de Phe del 35% respecto a la basal. Los dos pacientes con mayor descenso de Phe tras la sobrecarga oral de BH4 presentaron en ambos alelos mutaciones clasificadas como sensibles a BH4 (A309V/V388M y L48S/R243Q), asociadas a disminución de la función residual de la enzima y alteración de los dominios catalíticos y/o reguladores. Los otros tres pacientes respondedores sólo presentaron en uno de sus alelos una mutación clasificada como sensible a BH4 que afectaban a dominios catalíticos y regulatorios (D129G, R261Q y V388M). Uno de los pacientes no respondedores al tratamiento fue portador en doble heterocigosidad de mutaciones identificadas en pacientes con genotipo sensible a BH4 (R261Q/V388M).

CONCLUSIÓN

La mayoría de los pacientes en estudio son heterocigotos compuestos, lo que dificulta establecer una correlación entre una determinada mutación y el fenotipo de respondedor o no a BH4. Nuestros datos sugieren que el genotipo aislado de un paciente no permite predecir la respuesta al tratamiento con BH4, por lo que se recomienda realizar el test de sobrecarga oral a BH4 como herramienta de diagnóstico de pacientes respondedores.

6

TÍTULO

ESPECTRO BIOQUÍMICO Y MUTACIONAL EN 22 CASOS CON HIPERGLICINEMIA NO CETÓSICA

AUTORES

Rodríguez Pombo P, Navarrete R, Sanz P, Medrano C, García Muñoz F, Pérez-Cerdá C, Ugarte M

INSTITUCIÓN

Centro de Diagnóstico de Enfermedades Moleculares. CBM-SO. Universidad Autónoma de Madrid. CIBERER

RESUMEN

La hiperglicinemia no cetósica (NKH) es una enfermedad genética causada por la deficiencia del sistema multienzimático glicina sintasa, constituido por tres componentes específicos codificados en los genes *GLDC*, *AMT* y *GCSH*. Se caracteriza por la acumulación de glicina en fluidos fisiológicos y una grave sintomatología neurológica. En este trabajo presentamos el estudio bioquímico y genético de 22 pacientes con NKH, clasificados en tres grupos según sus características clínicas y bioquímicas: 16 pacientes con convulsiones de presentación neonatal y niveles de glicina en líquido cefalorraquídeo (LCR) entre 88 y 246 $\mu\text{mol/L}$; 2 casos con presentación infantil y glicina en LCR entre 24 y 26 $\mu\text{mol/L}$, y 4 casos con presentación infantil, glicina en LCR entre 12 y 34 $\mu\text{mol/L}$ y enfermedad neurológica progresiva y fatal. En tres casos neonatales se midió el complejo glicina sintasa en linfoblastos, demostrándose una severa deficiencia del mismo. El estudio genético se realizó mediante la secuenciación de los exones de los genes *GLDC*, *AMT* y *GCSH* y el análisis MLPA para la detección de grandes deleciones en el gen *GLDC*. Se identificaron mutaciones en el gen *GLDC* de 15 de los 16 pacientes neonatales, cuyo espectro mutacional incluye 6 diferentes tipos de deleciones, la mayoría afectando a regiones comprendidas entre los exones 1 y 15, además de otras 17 mutaciones puntuales potencialmente patogénicas. Se identificaron tres mutaciones diferentes en el gen *AMT* de dos pacientes diferentes, uno neonatal (p.[K294fs + T87_Q113del]) y otro infantil (p.[Arg222Cys + Arg-222Cys]). No se encontró ningún cambio susceptible de ser patogénico en ninguno de los tres genes estudiados en los pacientes del tercer grupo, lo que sugiere otro defecto genético primario como responsable de la enfermedad.

ACIDURIAS ORGÁNICAS

7

TÍTULOACIDEMIA METILMALÓNICA CON HOMOCISTINURIA SECUNDARIA A DÉFICIT NUTRICIONAL DE VITAMINA B₁₂**AUTORES**

Gutiérrez Junquera C, González Manchen C, Sánchez-Mateos M, De Ceano-Vivas M, Cilleruelo Pascual ML, Lara Herguedas J, Merinero B, Román Riechmann E

INSTITUCIÓN

Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Puerta de Hierro-Majadahonda. Madrid. Centro de Diagnóstico de Enfermedades Moleculares. Universidad Autónoma de Madrid

FUNDAMENTOSLa deficiencia nutricional de vitamina B₁₂ en lactantes se asocia a alteraciones hematológicas, metabólicas y neurológicas, pudiendo ser estas últimas permanentes.**OBJETIVOS**

Presentamos un paciente con anemia megaloblástica y acidemia metilmalónica con homocistinuria secundarias a la presencia de anemia perniciosa materna asintomática.

OBSERVACIÓN CLÍNICA

Lactante de 14 meses de edad que ingresa por bronquiolitis moderada por virus respiratorio sincitial y gastroenteritis aguda por rotavirus. Presenta decaimiento, hipotonía y palidez, no hepatoesplenomegalia. Desarrollo ponderoestatural normal. Examen neurológico: hipoactivo, hipotonía global, sedestación recta inestable, no bipedestación. En analítica destaca: acidosis metabólica con *anion gap* elevado que requiere perfusión de suero bicarbonatado. Lactato y amonio normales. Hemograma: 1.960 leucocitos (890 NT, 910 LT). Hb 9,5 g/dL, VCM 103,00 fL. Plaquetas normales. Vitamina B₁₂ 109 pg/mL (VN: 200-900 pg/mL), ácido fólico normal. Orina: no proteinuria, elevación de la homocisteína (42,7 μmol/mol creatinina) y de los ácidos metilmalónico (360 mmol/mol creatinina), 3-OH-propiónico (123 mmol/mol creatinina), 3-OH-isovalérico (103 mmol/mol creatinina) y metilcátrico (70 mmol/mol creatinina). Plasma: elevación de la homocisteína (62 μmol/L) y la C3 propionil-carnitina (3,28 μmol/L). Anticuerpos anti-factor intrínseco negativos. Antecedentes personales: lactancia materna hasta la actualidad, con muy escasa ingesta de cereales, verduras, carne y pescado. Antecedentes familiares: Padres sanos no consanguíneos. Madre no vegetariana. Estudio de la madre: vitamina B₁₂ 203 pg/mL (VN: 200-900 pg/mL), ácido fólico normal, elevación discreta de la homocisteína plasmática (17,6 μmol/L) y el ácido metilmalónico en orina (31 mmol/mol creatinina). Anticuerpos anti-célula parietal gástrica: 1/640, anti-factor intrínseco: negativo. Gastroscopia: mucosa gástrica con gastritis crónica atrófica, con extensa metaplasia intestinal.

Tras la administración de vitamina B₁₂ i.m. (1 mg, 2 dosis) y diversificación alimentaria, el paciente presenta mejoría clínica y del examen neurológico. Control analítico a los 3 meses de seguimiento: Hb 12,5 g/dL, VCM 81,8 fL, 8.220 leucocitos. Homocisteína plasmática normal (4,8 μmol/L).

COMENTARIOS

En los déficits de cobalamina hay que descartar las causas nutricionales, especialmente la lactancia materna prolongada de madres vegetarianas o con anemia perniciosa. La anemia perniciosa materna suele ser asintomática, por lo que es esencial la determinación de los niveles de vitamina B₁₂ en mujeres embarazadas con anemia. El diagnóstico y el tratamiento precoces normalizan las alteraciones hematológicas y bioquímicas y previenen el daño neurológico permanente.

8

TÍTULO

ACIDURIA 3-METILGLUTACÓNICA TIPO IV CON MUTACIONES EN «TMEM70»: FENOTIPO CLÍNICO EN DOS PACIENTES

AUTORESDel Toro M¹, Roig M¹, Arranz JA², Riudor E², Munell F¹, Tort F³, Briones P³, Ribes A³**INSTITUCIÓN**¹Servicio de Neurología Pediátrica. Hospital Vall d'Hebron. Barcelona. ²Laboratorio de Metabolopatías. Hospital Vall d'Hebron. Barcelona. ³Instituto de Bioquímica Clínica. Barcelona**FUNDAMENTO**

Se han descrito mutaciones en el gen nuclear *TMEM70* en un subgrupo de pacientes con aciduria 3-metilglutacónica tipo IV y déficit de ATP sintasa. La sintomatología clínica de estos niños incluye miocardiopatía, afectación del sistema nervioso central y acidosis láctica. Presentamos dos pacientes con mutaciones en *TMEM70* que además presentaban un fenotipo peculiar.

OBSERVACIÓN CLÍNICA

El paciente 1 es el primer hijo de unos padres sanos consanguíneos. Durante la gestación se objetivó un retraso del crecimiento uterino (RCIU) y fue diagnosticado de miocardiopatía hipertrófica en el periodo neonatal. El estudio metabólico objetivó una acidosis láctica con aumento de la ratio L/P y una aciduria 3-metilglutacónica. La resonancia magnética craneal y el estudio de actividades de la cadena respiratoria en músculo resultaron normales. Actualmente el niño tiene 12 años y presenta: fenotipo peculiar, microcefalia, miocardiopatía hipertrófica que no requiere tratamiento, retraso ponderoestatural y retraso mental leve-moderado. Ocasionalmente sufre descompensaciones metabólicas con acidosis láctica que requieren ingreso. Es homocigoto para la mutación c.317-2A>G.

La paciente 2 es la segunda hija de unos padres sanos consanguíneos. Durante la gestación se objetivó un RCIU y nació a las 36 semanas. En las primeras horas de vida presentó un deterioro brusco con acidosis láctica, aumento de la ratio L/P y aciduria 3-metilglutacónica. El estudio de actividad enzimática de la cadena respiratoria en músculo objetivó déficit de los complejos II + III. La resonancia magnética craneal muestra disgenesia de cuerpo calloso y atrofia cerebelosa. Actualmente tiene 7 años y presenta: fenotipo peculiar, microcefalia, miocardiopatía hipertrófica que no requiere tratamiento, retraso ponderoestatural y retraso mental leve-moderado. Sufre descompensaciones metabólicas con acidosis láctica que requieren ingreso. Es heterocigota para la mutación c.211-450 y 317-568del.

COMENTARIOS

Los pacientes con aciduria 3-metilglutacónica y miocardiopatía deben ser estudiados para descartar mutaciones en *TMEM70* de cara a completar el diagnóstico y facilitar el consejo genético.

9

TÍTULO

ALTERACIONES NEURORRADIOLÓGICAS EN CINCO PACIENTES CON ACIDEMIA PROPIÓNICA AL DIAGNÓSTICO Y DURANTE EL SEGUIMIENTO

AUTORES

Quijada Fraile P¹, Martín Hernández E¹, Oliveros Leal L¹, Martínez de Aragón A², Zamora Crespo B¹, García Fuster S¹, García Ron A³, García-Silva MT¹

INSTITUCIÓN

¹Unidad Pediátrica de Enfermedades Raras. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid. ²Neurorradiología. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid. ³Neuropediatría. Hospital Infanta Cristina. Madrid

OBJETIVOS

Revisión de las imágenes de la resonancia magnética cerebral (MR) y resonancia magnética espectroscópica (MRS) en cinco pacientes con acidemia propiónica (AP).

MATERIAL Y MÉTODOS

Presentamos cinco pacientes (tres niños y dos niñas) diagnosticados de AP mediante estudio enzimático y genético. Tres tuvieron una forma de presentación neonatal y dos una forma tardía. Revisamos las imágenes de la MR y la MRS realizadas tanto al diagnóstico como durante el seguimiento.

RESULTADOS

Caso 1. Diagnosticado a los 7 meses tras un cuadro de regresión neurológica y síntomas tipo intoxicación. En la MR realizada al diagnóstico presentó atrofia difusa e hiperintensidad en T2 en región parietooccipital. Posteriormente se repitió la MRS a los 6 años, donde se objetivó alteración en ambos putámenes, siendo la espectroscopia normal. El estudio realizado a los 12 años no mostró cambios.

Caso 2. Niño que presentó cuadro de vómitos y crisis convulsivas en el periodo neonatal. En la MR realizada a los 2 años se objetivó hiperintensidad en T1 y T2 cerebelosa y lesiones en putámenes y caudados. La MRS a los 3 años presentó picos de lactato en ganglios basales.

Caso 3. Niño diagnosticado en el periodo neonatal tras síntomas tipo intoxicación y crisis convulsivas. La MR mostró atrofia difusa y lesiones en pálidos y caudados, además de heterotopia periventricular y meningocele.

Caso 4. Niña diagnosticada en el periodo neonatal tras un cuadro de síntomas tipo intoxicación. La MRS realizada al diagnóstico mostró hiperintensidad en T2 en dorso del tronco del encéfalo e hiperintensidad muy marcada en ganglios basales, además de dos picos de ácidos grasos. La MRS realizada a los 2 años objetivó atrofia corticosubcortical, alteración de la señal en ambos pálidos y descenso del pico de NAA en ganglios basales y sustancia blanca.

Caso 5. Niña diagnosticada a los 7 meses tras un cuadro de regresión neurológica y síntomas tipo intoxicación. En la MRS realizada al diagnóstico se objetivó atrofia difusa e hiperintensidad en secuencias de TR largo en núcleos lenticulares.

Todos los casos tienen buen control metabólico salvo el caso 3, que falleció.

CONCLUSIONES

Los hallazgos en la MR coinciden con lo revisado en la literatura (atrofia y lesiones en ganglios basales), si bien en nuestra serie se encuentran algunas alteraciones no descritas previamente (malformaciones, heterotopias). Se objetivan alteraciones en la MRS durante el seguimiento a pesar del adecuado control metabólico.

10

TÍTULO

DIAGNÓSTICO DE UN PACIENTE CON ACIDEMIA ISOVALÉRICA POTENCIALMENTE ASINTOMÁTICO PROCEDENTE DEL CRIBADO NEONATAL

AUTORES

Ruiz Sala P¹, González I², Egea JM², Vega A¹, Garrido M¹, Pérez B¹, Pérez-Cerdá C¹, Ugarte M¹

INSTITUCIÓN

¹Centro de Diagnóstico de Enfermedades Moleculares (CBM-SO, UAM). CIBERER. Madrid. ²Hospital Virgen de la Arrixaca. Murcia

RESUMEN

La acidemia isovalérica (IVA) es un error congénito del metabolismo de la leucina causado por la deficiencia de la enzima isovaleril-CoA deshidrogenasa. Es una enfermedad tipo intoxicación que presenta gran variabilidad fenotípica, desde la forma grave con presentación neonatal y otra crónica intermitente durante el primer año de vida. Mediante la espectrometría de masas en tandem (MS/MS) aplicada al cribado neonatal, esta enfermedad puede detectarse de forma presintomática. En este trabajo presentamos un caso de acidemia isovalérica procedente del cribado neonatal con resultados bioquímicos, enzimáticos y genéticos diferentes a los de los pacientes con presentación clásica.

El paciente presentó al tercer día de vida niveles aumentados de isovalerilcarnitina en el análisis procedente de cribado neonatal mediante MS/MS (C5: 3,5 µM; valores normales <0,52). La acidemia isovalérica fue confirmada al detectarse una elevada excreción de isovalerilglicina en la determinación de ácidos orgánicos de orina en papel también por MS/MS. La incorporación de [1-¹⁴C]-isovalerato en fibroblastos de piel cultivados del paciente fue normal, al contrario de lo que ocurre en los pacientes con IVA con presentación clásica, en los que es muy deficiente. En el análisis de mutaciones del gen *IVD* en ADN se identificó la mutación c.932C>T (p.Ala282Val) en homocigosis, asociada con el fenotipo leve o asintomático de la enfermedad. Para establecer con mayor precisión las posibles diferencias funcionales entre el paciente, pacientes IVA clásicos y controles, se procedió al análisis de ¹³C₅-isovalerilcarnitina por RP-HPLC/MS/MS en fibroblastos cultivados con ¹³C₆-leucina. Los resultados obtenidos en fibroblastos del paciente, de un IVA clásico y de controles fueron de 0,20, 0,45 y 0,01-0,02 µmol/g proteína, respectivamente, confirmando la deficiencia de la vía del isovalerato como causa de la IVA que presenta el paciente. Actualmente se encuentra asintomático.

Este trabajo contribuye a demostrar que, frente a elevaciones de C5 en el cribado neonatal, hay que realizar el análisis de ácidos orgánicos en orina para diagnosticar una IVA. Además, el análisis de mutaciones y el estudio in vitro del metabolismo de la leucina en fibroblastos son necesarios para conocer las diferencias funcionales entre pacientes portadores de la mutación c.932C>T potencialmente asintomáticos y los IVA clásicos.

11

TÍTULO

EXPERIENCIA EN CATALUÑA EN EL TRATAMIENTO CON N-CARBAMILGLUTAMATO DE LA HIPERAMONIEMIA NEONATAL SECUNDARIA A ACIDEMIAS ORGÁNICAS

AUTORES

Monlleó L¹, Del Toro M¹, García-Cazorla A², García MJ³, Domingo M⁴, Pintos G⁵

INSTITUCIÓN

¹Servicio de Neurología Pediátrica. Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona. ²Servicio de Neurología Pediátrica. Hospital Sant Joan de Déu. Esplugues de Llobregat (Barcelona). ³Servicio de Pediatría. Unidad de Neonatología. Hospital de Sant Pau. Barcelona. ⁴Servicio de Pediatría. Unidad de Neonatología. Corporació Sanitària Parc Taulí. Sabadell (Barcelona). ⁵Servicio de Pediatría. Unidad de Neonatología. Hospital Universitario Germans Trias i Pujol. Badalona (Barcelona)

INTRODUCCIÓN

Las acidemias orgánicas se presentan habitualmente con hiperamoniemia debido a inhibición de N-acetilglutamato sintasa (NAGS) conduciendo a disfunción secundaria del ciclo de la urea, lo que constituye un factor importante en el pronóstico neurológico de los pacientes. El tratamiento oral con ácido carginómico, análogo del N-acetilglutamato, puede corregir la hiperamoniemia en neonatos con acidemias orgánicas. Presentamos la experiencia en Cataluña en el tratamiento de la hiperamoniemia neonatal secundaria a acidemias orgánicas, entre 2006 y 2010.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio retrospectivo de 7 pacientes tratados entre 2006 y 2010, que incluyen 3 pacientes con acidemia propiónica y 4 pacientes con acidemia metilmalónica. La clínica de presentación fue rechazo del alimento, hipoactividad-somnolencia e hipotonía, con debut de los síntomas a los 4 días de vida como media (rango 1-13 días). Los valores de amonio iniciales oscilaron entre 177 y 845 $\mu\text{mol/L}$. Todos ellos fueron tratados con dieta exenta de proteínas y ácido carginómico. Como tratamientos coadyuvantes, 4 pacientes recibieron benzoato, 1 arginina, 1 fenilbutirato y 2 pacientes requirieron diálisis. La media de tiempo hasta la normalización del amonio desde el inicio del tratamiento con ácido carginómico fue de 34 horas. La duración del tratamiento fue de 24 a 48 horas. Como complicaciones de la hiperamoniemia, un paciente presentó edema cerebral severo con secuela neurológica grave, otro presentó sepsis, y dos más presentaron insuficiencia respiratoria, uno de ellos con inestabilización hemodinámica y fallo renal. No se objetivaron efectos secundarios atribuibles al tratamiento con ácido carginómico.

CONCLUSIÓN

El ácido carginómico está indicado en el déficit primario de NAGS. En otras enfermedades que cursan con hiperamoniemia por inhibición de NAGS, como las acidemias orgánicas clásicas, el tratamiento con ácido carginómico consigue una corrección rápida y eficaz de la amoniemia, disminuyendo la necesidad de diálisis y la duración del tiempo de hiperamoniemia.

12

TÍTULO

TRATAMIENTO CON CITRATO DE LITIO EN LA ENFERMEDAD DE CANAVAN. EXPERIENCIA EN UN PACIENTE

AUTORES

Tomás M¹, Vitoria I², Dalmau J², Abeledo A¹, Téllez M¹, Núñez P¹

INSTITUCIÓN

¹Unidad de Neurología. ²Unidad de Nutrición y Metabolopatías. Hospital La Fe. Valencia

RESUMEN

La enfermedad de Canavan (EC) es una enfermedad autosómica recesiva causada por una mutación en el gen de la aspartoacilasa (ASPA). La ASPA cataliza la hidrólisis de N-acetil aspartato (NAA) a acetato y aspartato. En consecuencia, el sustrato molecular de NAA es acumulado en el cerebro y causa un cuadro degenerativo con desmielinización y encefalopatía espongiiforme. La enfermedad se caracteriza clínicamente por retraso y/o regresión en el desarrollo, hipotonía axial, macrocefalia, diplejía espástica, convulsiones y déficit visual. Recientemente Assadi et al. han presentado 6 casos de EC tratados con citrato de litio, basándose en la capacidad de este fármaco para disminuir los niveles de NAA a nivel cerebral.

Se presenta el caso de una niña con EC a la que se ha administrado citrato de litio. Ingresa a los 3 meses por hipotonía para estudio. Ante la sospecha de metabolopatía, se solicita resonancia magnética cerebral con espectrometría (RMN-E), en la que hay un pico elevado de NAA, motivo por el que se solicitan ácidos orgánicos en orina, detectándose una cifra elevada de NAA en orina (6.854 mmol/mol creatina) (1-58). El estudio genético revela la mutación p.C218X en homocigosis.

A los 11 meses se inicia tratamiento con citrato de litio a 45 mg/kg/día en 3 tomas diarias. Al inicio del tratamiento la niña no mantiene sedestación autónoma ni sostén cefálico (GMFCS nivel V), con ausencia de fijación de la mirada y del lenguaje, hipotonía axial y espasticidad en los miembros inferiores. Último control clínico a los 20 meses de vida: la paciente continúa sin adquirir sostén cefálico ni sedestación (GMFCS nivel V), persisten la hipotonía axial y la diplejía espástica con ausencia de lenguaje, pero con buen contacto ocular. La RMM-E a los 5 meses de inicio terapéutico muestra una disminución de los valores relativos de NAA respecto a creatina en torno a un 20%, e igualmente descenso de Mio en torno a un 20%, sin variación significativa de colina. La excreción de NAA en el control efectuado tras el tratamiento muestra una elevación con respecto al control basal. La paciente ha tolerado bien el tratamiento sin efectos secundarios atribuibles, estando el perfil hepático y renal dentro de la normalidad y los niveles séricos del fármaco en rango terapéutico.

En resumen, a pesar de disminuir un 20% los valores de NAA en la RMN-E, no se constata una mejoría clínica a nivel motor. Sólo ha mejorado el contacto visual, aunque sin adquisición de lenguaje.

HIDRATOS DE CARBONO

13

TÍTULO

GLUCOGENOSIS DE PRESENTACIÓN HEPÁTICA EN LA INFANCIA. OPCIÓN DEL TRASPLANTE HEPÁTICO

AUTORES

Gil-Campos M¹, González de Caldas R², Gilbert JJ², Salas Rodríguez M², Rodríguez Reinosa MF², Jiménez Gómez J²

INSTITUCIÓN

¹Unidad de Metabolismo e Investigación Pediátrica. ²Sección de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica. Servicio de Pediatría. Hospital Reina Sofía. Córdoba

INTRODUCCIÓN

Las glucogenosis son un grupo de enfermedades hereditarias en las que existe una alteración del depósito de glucógeno en los tejidos afectados. Los órganos donde se manifiesta clínicamente, por orden de importancia y frecuencia, son hígado, músculo, riñón y hematíes, presentando diferente evolución clínica.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se presentan cinco pacientes pediátricos afectados de glucogenosis, con manifestación hepática en su debut, seguidos en los últimos 10 años.

RESULTADOS

La edad media al diagnóstico fue de 11 meses (7-15 meses); todos presentaron hepatomegalia con ecogenicidad aumentada y homogénea en la ecografía abdominal. Sólo en tres de ellos hubo elevación de las transaminasas.

En cuatro niños, el cuadro clínico de presentación se caracterizó por hipoglucemias de repetición y fallo de medro. En el estudio bioquímico, estos cuatro pacientes presentaron acidosis leve-moderada con hiperlactacidemia y cuerpos cetónicos negativos, hiperuricemia, hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia; sugiriendo glucogenosis tipo I. El estudio se completó con la realización de biopsia hepática, que mostró en todos los pacientes hallazgos compatibles con enfermedad de depósito tipo glucogenosis. En estos cuatro pacientes se instauró tratamiento dietético inicialmente. Dos de ellos evolucionaron favorablemente controlando las alteraciones metabólicas de forma progresiva. Los otros dos, compatibles con tipo Ib, presentaron un cuadro más severo, con neutropenia importante y afectación inflamatoria intestinal, y mal control metabólico, precisando trasplante hepático, consiguiéndose un adecuado estado de salud posteriormente. El paciente restante únicamente presentó hepatomegalia y elevación moderada de transaminasas, con excelente control metabólico tras tratamiento nutricional. Al realizar la biopsia hepática y el estudio enzimático, se diagnosticó de déficit de glucógeno fosforilasa-quinasa (glucogenosis tipo IX).

La glucogenosis constituye el 1,6% de las causas de trasplante hepático infantil en nuestro centro.

COMENTARIO

Esta serie presenta una casuística similar a otras publicaciones, con un predominio de la glucogenosis I y IX sobre otros tipos. El tratamiento inicial debe ser nutricional aunque el trasplante hepático debe ser una opción, no en sí, por el riesgo de aparición de adenomas o la degeneración maligna, sino por un difícil control metabólico, ya que además existe una buena evolución postrasplante.

14

TÍTULO

GLUCOGENOSIS TIPO IB. RELACIÓN FENOGENOTÍPICA DE NUESTRA CASUÍSTICA

AUTORES

Valerio Hernández E¹, Ruiz Pons M², Peña Quintana L³, Salido Ruiz E¹, Martínez Muñoz J²

INSTITUCIÓN

¹Hospital Universitario de Canarias. Tenerife. ²Hospital Universitario Nuestra Señora de la Candelaria. Tenerife. ³Hospital Materno-Infantil de Las Palmas. Las Palmas de Gran Canaria

FUNDAMENTO Y OBJETIVOS

La glucogenosis tipo Ib (OMIM #232220) es una alteración en el depósito y transporte intracelular del glucógeno por déficit de la translocasa de la glucosa-6-fosfatasa, y cuyo fenotipo se diferencia de la glucogenosis tipo Ia en que presenta, además, neutropenia y/o infecciones. Presentamos tres pacientes con diferente expresión clínica y evolución. Se realizó análisis bioinformático para predicción de fenotipo en la mutación p.Asn354Lys, análisis químico (Grantham, 1979), evolutivo (SIFT) y estructural (Polyphen).

OBSERVACIONES CLÍNICAS

Caso 1. Mujer de 22 años, diagnosticada con 1 mes y 23 días por crisis de hipoglucemia persistentes desde el periodo neonatal. Hepatomegalia de 2-3 cm. Prueba del glucagón anormal, con hipoglucemia franca y acidosis láctica importante. Neutropenia de 1.200/mm³. Genotipo: c.1042_1043delCT (p.L348fsX400, exón 8, HGMD CD982664) en homocigosis en el gen *SLC37A4* (cromosoma 11q23.3, NM_001467; NP_001458.1 = O43826.1). Evolución: buen desarrollo ponderoestatural, gastroclisis nocturna que se consigue suspender de adulta con almidón de maíz. Neutropenia leve, sin infecciones. Sin enfermedad inflamatoria intestinal.

Caso 2. Mujer de 7 años, diagnosticada al mes y 27 días por fallo de medro. Hepatomegalia de 4-5 cm. Hipoglucemia de hasta 40 mg/dL en ayuno, neutropenia de 900/mm³ (mín. 300/mm³). Genotipo: c.1042_1043delCT (p.L348fsX400) en homocigosis. Evolución: buen desarrollo ponderoestatural con alimentación nasogástrica diurna y nocturna. Neutropenias severas que requieren tratamiento con factor estimulante de colonias cada 15-30 días. Infecciones repetidas, algunas con ingreso hospitalario.

Caso 3. Varón de 8 años, diagnosticado a los 6 años y 10 meses por escasa ganancia ponderoestatural. Hepatomegalia de 3-4 cm. Hipoglucemia de hasta 56 mg/dL en ayuno; neutropenia de 987/mm³ (mín. 500/mm³). Genotipo: c.1042_1043delCT (p.L348fsX400) / c.1062 C>A (AAC >AAA; p.Asn354Lys, exón 8) en el gen *SLC37A4*. La mutación p.Asn354Lys no ha sido descrita en la literatura. Predicción teórica de fenotipo: benigno, concordante en los tres análisis. Evolución: neutropenia leve-moderada, sin infecciones, hipoglucemias leves. Se ha iniciado tratamiento con almidón de maíz.

CONCLUSIONES

Los casos 1 y 2, pese a presentar la misma mutación en homocigosis, no tienen una relación genotipo-fenotipo. La presencia de la misma mutación en heterocigosis con una mutación teóricamente benigna podría ser la causa de un fenotipo más benigno de dicha enfermedad en este paciente.

15

TÍTULO

HIPERINSULINISMO CON HIPERAMONIEMIA
POR DEFECTO DE GLUTAMATO DESHIDROGENASA.
CONTROL DIETÉTICO PRECOZ EN AUSENCIA
DE CLÍNICA NEUROLÓGICA

AUTORES

Hurtado L, Lozano MJ, Arteaga R, Luzuriaga C, González-Lamuño D

INSTITUCIÓN

Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla.
Santander

FUNDAMENTO Y OBJETIVOS

El síndrome de hiperinsulinismo-hiperamoniemia (HI-HA) es una causa rara de hiperinsulinismo congénito. Es un error innato del metabolismo producido por mutaciones en el gen *GLUD-1* de la glutamato deshidrogenasa (GDH), que condicionan un aumento de la actividad de la enzima que origina una hipersecreción de insulina en la célula beta pancreática y un incremento del amonio de origen hepático.

Su presentación habitual es en forma de hipoglucemias sintomáticas recurrentes en el primer año de vida, amonio elevado y, frecuentemente, clínica neurológica (epilepsia tipo ausencias atípicas asociadas a mioclonías y trastornos del aprendizaje). Presentamos una lactante con hiperamoniemia sin clínica neurológica, con excelente respuesta al tratamiento exclusivo con dieta.

OBSERVACIONES CLÍNICAS

Mujer de 7 meses que tras la ingesta de puré con carne presenta un cuadro de hipotonía y desconexión del medio. En urgencias se objetiva glucemia de 39 mg/dL y amonio de 214 μ mol/L. Exploración física normal. Se inicia perfusión de glucosa (4 mg/kg/min), corrigiéndose los niveles de glucemia y amonio. Como antecedentes destaca irritabilidad tras la introducción de carne en los purés y un episodio de hipoglucemia coincidiendo con gastroenteritis 10 días antes. La ausencia de cetonas en orina y la cercanía de la ingesta orientaron a un síndrome de hiperinsulinismo. Se realizó sobrecarga con L-leucina y proteínas, con monitorización continua de niveles de glucosa durante 48 horas, detectándose dos hipoglucemias asintomáticas con hiperamoniemia. Cocientes insulina/3-HOB e insulina/glucosa elevados; perfil de acilcarnitinas y niveles plasmáticos de aminoácidos y de ácidos grasos normales. Ante la sospecha de HI-HA se solicitó estudio genético, objetivándose una mutación en el exón 6 (p.Arg221Cys). Ambos padres fueron negativos. Desde la fase de sospecha se mantuvo tratamiento exclusivo con dieta, asociando polímeros de glucosa y restricción de proteínas. La paciente presenta una excelente respuesta, permaneciendo asintomática con cifras normales de amonio y sin descompensaciones, con un desarrollo neurológico normal a los 24 meses de edad.

COMENTARIOS

Aunque las manifestaciones neurológicas son frecuentes en los pacientes afectados de HI-HA (en algunas series, epilepsia en el 64% y problemas de aprendizaje en el 77%), estos niños pueden tener un excelente desarrollo a pesar de la hiperamoniemia, si se consigue un buen control de las cifras de glucemia. Debe sospecharse esta entidad con los antecedentes de hipoglucemia hipocetósica en la primera hora postingesta, ya que el diagnóstico y tratamiento precoces son determinantes en la buena evolución.

BETA-OXIDACIÓN

16

TÍTULO

PACIENTE CON DÉFICIT DE ACIL-COA
DESHIDROGENASA DE CADENA MEDIA Y OTRAS
ENFERMEDADES GENÉTICAS

AUTORES

Delgado Pecellín C, Delgado Pecellín I, Bueno Delgado MA, García-Valdecasas Bermejo MS, Domínguez Cruz JJ, Obando Santaella I

INSTITUCIÓN

Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla

FUNDAMENTOS Y OBJETIVOS

El déficit de acil-CoA deshidrogenasa de cadena media (MCAD) es un trastorno de la beta-oxidación de los ácidos grasos que puede ser detectado mediante el cribado neonatal ampliado por espectrometría de masas (MS/MS) tras observar aumentos de acilcarnitinas de 6 a 10 átomos de carbono.

La displasia ectodérmica anhidrótica (DEA) es una enfermedad de herencia recesiva ligada al cromosoma X caracterizada por la ausencia parcial o total de glándulas sudoríparas, y anomalías en la dentición, piel, pelo y uñas, pudiendo asociar inmunodeficiencias.

La lectina de unión a la manosa (MBL) es una proteína sérica que pertenece al sistema inmunitario innato, que se une a numerosos microorganismos favoreciendo su opsonización y activación del complemento.

OBSERVACIONES CLÍNICAS

Varón de 1,5 años de edad diagnosticado de MCAD en el cribado neonatal ampliado. Desde los 3 meses de vida, presenta fallo de medro, desnutrición y múltiples ingresos por infección de vías respiratorias bajas y crisis de broncoespasmos de difícil control pese a tratamiento preventivo con budesonida y montelukast. Deposiciones normales. Exploración física: longitud 71 cm (p25-50), peso 6,1 kg (<p3). Ligera palidez mucocutánea, pelo raro, pajizo, raíz nasal ancha, incisivos cónicos, escaso panículo adiposo, llanto ronco. Auscultación cardiorrespiratoria: crepitantes diseminados en ambos campos pulmonares, espiración alargada, sin soplos. Frecuencia cardíaca: 110 lpm. Frecuencia respiratoria: 45 rpm. Saturación de O₂ 96%. Tiraje subcostal e intercostal. Resto normal. Pruebas complementarias realizadas: hemograma: leucocitos 18,17 $\times$ 10⁹/L (58,1% N, 27% L), Hb 86 g/L, VCM 72,8 fL, HCM 24,4 pg, hematocrito 0,257 L/L, plaquetas 636 $\times$ 10⁹/L; alfa-1-antitripsina: 179 mg/dL; Mantoux: 0 $\times$ 0 mm; test del sudor: imposible de realizar, por no sudar; estudio inmunológico: niveles disminuidos de MBL: 93,21 ng/mL (valor normal >1.000 ng/mL). Test yodo-almidón: ausencia total de sudoración. Se establece el diagnóstico de DEA. Actualmente el paciente está en tratamiento con salmeterol/fluticasona y azitromicina, asintomático, con buena ganancia ponderal y sin complicaciones derivadas de la MCAD gracias a medidas para evitar el ayuno.

COMENTARIOS

El pronóstico de la MCAD es favorable evitando el ayuno. Debemos sospechar DEA ante la presencia de la tríada hipotricosis, hipodondia e hipohidrosis. Es necesario descartar la existencia de inmunodeficiencias en los pacientes con DEA. No se debe descartar la posibilidad de que coexistan varias enfermedades genéticas en un mismo paciente.

17

TÍTULO

TRATAMIENTO DE LA HIPERAMONIEMIA CON CARBAGLÚ® EN UN CASO DE MCAD CON MAL CONTROL METABÓLICO POR EFECTO DE LA ANOREXIA

AUTORES

Ruiz MA¹, Comas F¹, Caimari M¹, Martínez Pardo M², Ribes A³, García-Villoria J³

INSTITUCIÓN

¹Unidad de Enfermedades Metabólicas Pediátricas. Hospital Universitario Son Espases. Palma de Mallorca. ²Sección de Enfermedades Metabólicas. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid. ³Sección de Errores Congénitos del Metabolismo. Servicio de Bioquímica y Genética Molecular. Hospital Clínico. CIBER de Enfermedades Raras (CIBERER). Barcelona

FUNDAMENTO Y OBJETIVOS

En la deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena media (MCAD), la disminución de acetyl-CoA dificulta la activación de la gluconeogénesis y ureagénesis. El N-carbamilglutamato (Carbaglú®), análogo del N-acetilglutamato, tiene un efecto directo en la reactivación del ciclo de la urea, permitiendo la reducción de los niveles de amonio y sus consecuencias.

OBSERVACIONES CLÍNICAS

Presentamos una paciente con antecedentes de un hermano fallecido súbitamente en el periodo neonatal y diagnosticado *post mortem* de deficiencia de MCAD. Su diagnóstico se realizó prenatalmente, encontrándose la mutación p.K329E en homocigosis. El embarazo y el parto fueron normales. Al nacer se instauró alimentación precoz cada dos horas y L-carnitina 100 mg/kg/día, pero a las 72 horas presentó hipotonía e hipoactividad con hiperamoniemia: 150 µmol/L. Durante los primeros meses precisó varios ingresos por rechazo de tomas y anorexia, asociado a hipoglucemias: 45-38 mg/dL e hiperamoniemia: 120-89 µmol/L. Se inició tratamiento con Carbaglú®: 150 mg/kg/día durante 3 días, posteriormente a 60 mg/kg/día, consiguiendo normalizar los niveles de amonio (57 µmol/L), mejorar la ingesta y el control metabólico de las hipoglucemias. Posteriormente se redujo la dosis de Carbaglú® hasta 30 mg/kg/día, manteniendo su efecto terapéutico. Actualmente, a los 18 meses, ya no precisa esta medicación.

COMENTARIO

El tratamiento de la deficiencia de MCAD consiste en evitar la hipoglucemia; sin embargo, nuestra paciente debido a la hiperamoniemia presentaba anorexia con rechazo de las tomas, lo cual motivaba frecuentes ingresos hospitalarios. El tratamiento con Carbaglú®, a unas dosis iniciales de 150 mg/kg/día y posteriores de 60-30 mg/kg/día, consiguió normalizar los niveles de amonio, mejorando de forma paralela la ingesta y el control de las hipoglucemias.

18

TÍTULO

¿DEBEN ALCANZARSE NIVELES NORMALES DE CARNITINA EN PLASMA EN LA DEFICIENCIA DE CARNITINA-ACILCARNITINA TRANSLOCASA (CACT)?

AUTORES

Vitoria I¹, Rausell D², García MJ³, García A², Verdejo E¹, Dalmau J¹

INSTITUCIÓN

¹Unidad de Metabolopatías. Hospital La Fe. Valencia. ²Laboratorio. Hospital La Fe. Valencia. ³CEDEM. Madrid

RESUMEN

Neonato de 12 horas de vida con hipoglucemia no cetósica sintomática e hipotermia. Asocia miocardiopatía hipertrófica biventricular, hipotonía, hiperamoniemia, hepatitis colostática y disfunción tubular con glucosuria y proteinuria. El análisis de acilcarnitinas indica elevación de las carnitinas C16 y C18. El estudio del gen *SLC25A20* confirma la deficiencia de carnitina/acilcarnitina translocasa (CACT) (cambio nucleótido c.59G>A). Se administra una fórmula con 90% de MCT y 10% de LCT (Monogen-SHS), carnitina (30 mg/kg/día) y aceite de girasol (4 mL/día). Ante hipocarnitinemia marcada (8,49 µmol/L), a los 70 días se aumenta la dosis de carnitina a 100 mg/kg/día. A los 100 días ingresa por descompensación metabólica (acidosis, disfunción tubular, hiperamoniemia) con ECG y Eco-CG sin cambios. Al disminuir la dosis de carnitina mejora el estado clínico y analítico.

Edad	18 días	69 días	83 días	110 días	165 días
Carnitina libre (µmol/L)	7,63	8,49	38,87	25,62	4,65
C16-palmitoil-C (µmol/L)	5,92	4,18	13,09	8,19	0,25
C18:1 oleil-C (µmol/L)	2,89	1,94	1,07	4,30	0,90
C-10 DC sebacil-C (µmol/L)	0,47	0,37	2,77	0,60	0,21
AST/ALT (UI/L)	346/219	322/163	237/132	464/174	104/58
GCT/bilirrubina (mg/dL)	872/2,1	585/2,5	–	389/3,7	–/0,7
CPK (UI/L)	1.138	162	–	787	90
Amonio (µmol/L)	312	70	–	190	59
Carnitina oral (mg/kg)	30	100	100	30	30

No hay consenso en el manejo del déficit de CACT, aunque la dieta debe ser pobre en grasa, rica en MCT y carnitina, al igual que los LCAD. Sin embargo, en las recomendaciones europeas de manejo de LCAD (2009) se admite la controversia en el suplemento con carnitina por potenciales efectos adversos cardiológicos. En el caso presentado, cuando la administración de carnitina normalizó la carnitinemia se acompañó de descompensación metabólica aunque no cardiológica. Tal como se indica en la literatura, quizá la síntesis de carnitina endógena sea suficiente para mantener niveles tisulares.

19

TÍTULO

DIFERENTE PRESENTACIÓN DE DEFICIENCIA DE ACIL-COA DESHIDROGENASA DE CADENA MEDIA DENTRO DE UNA MISMA FAMILIA

AUTORES

Moráis A¹, Lama RA¹, Goded F², Dorao P², Merinero B³, Pérez-Cerdá C³

INSTITUCIÓN

¹Unidad de Nutrición y Enfermedades Metabólicas. Hospital Universitario Infantil La Paz. Madrid. ²Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos. Hospital Universitario Infantil La Paz. Madrid. ³Centro de Diagnóstico de Enfermedades Moleculares. Universidad Autónoma de Madrid

FUNDAMENTO Y OBJETIVOS

El déficit de acil-coenzima A deshidrogenasa de cadena media (MCAD) es el trastorno más frecuente de la oxidación de ácidos grasos y su fenotipo es muy heterogéneo. Algunos pacientes permanecen oligo-asintomáticos durante años, mientras que otros presentan fallo hepático agudo o incluso muerte súbita en los primeros meses de vida. La sospecha clínica y el tratamiento precoz pueden evitar un desenlace fatal. Se exponen dos pacientes de una misma familia con manifestaciones diferentes, en un caso clínicas y analíticas y en el otro sólo analíticas.

OBSERVACIONES CLÍNICAS

Varón de 16 meses con deterioro brusco del nivel de conciencia en el contexto de un cuadro febril de 12 horas con vómitos. En la analítica inicial destaca glucemia 40 mg/dL, cetonemia 0,3 mM, NH₄ 175 µg/dL, acidosis metabólica, lactatemia 4,8 mM, CPK 381 UI/L y transaminasas normales. En las primeras 48 horas desarrolló fallo hepático: niveles máximos de GOT 3721 UI/L, GPT 343 UI/L, actividad protrombina mínima 33% (INR 2,1), lactatemia máxima 10,97 mM, NH₄ máximo 414 µg/dL y CPK máxima 1492 UI/L. Hipotensión, oliguria y *shock*. Tratamiento de soporte vital con ventilación mecánica, fármacos vasoactivos, glucosa intravenosa e insulina. Tratamiento de la hiperamoniemia con arginina, carbamilglutamato, fenilbutirato, cofactores y posteriormente hemodiafiltración venovenosa continua 48 horas. Mejoría progresiva a partir de las 36 horas del ingreso, con recuperación completa de las pruebas de función hepática en 2 semanas. En las muestras para diagnóstico metabólico obtenidas al ingreso se aprecia aciduria dicarboxílica y aumento en plasma de acilcarnitinas de 6-10 átomos de carbono, perfil compatible con deficiencia de MCAD. El estudio genético mostró la mutación p.K329E en homocigosis. El estudio familiar reveló la existencia de una hermana de 8 años homocigota, asintomática, que en el análisis bioquímico presentaba aciduria dicarboxílica moderada y aumento de las mismas acilcarnitinas que el paciente índice.

COMENTARIOS

En el paciente índice, la deficiencia de MCAD se manifestó inicialmente como un fallo hepático en el segundo año de vida, ambas circunstancias frecuentes en esta entidad. Sin embargo, su hermana de 8 años, portadora de la misma mutación en homocigosis y con alteraciones bioquímicas características, había permanecido asintomática con régimen de vida y alimentación normales hasta la fecha. El estudio familiar facilita la adopción de actitudes preventivas en pacientes asintomáticos, en los que existe la posibilidad de que la enfermedad se manifieste más tarde.

20

TÍTULO

LESIÓN BILATERAL DE LOS GANGLIOS DE LA BASE COMO FORMA DE PRESENTACIÓN DE DEFICIENCIA DE ACIL-COA DESHIDROGENASA DE CADENA CORTA (ACIDEMIA 2-METILBUTÍRICA)

AUTORES

Del Toro M¹, Monlleó L¹, Macaya A¹, Arranz JA², Riudor E², Vázquez E³, Redecillas S⁴, Roig M¹

INSTITUCIÓN

¹Servicio de Neurología Pediátrica. ²Laboratorio de Metabolopatías. ³Servicio de Radiología Pediátrica. ⁴Servicio de Nutrición. Hospital Vall d'Hebron. Barcelona

FUNDAMENTO

La deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena corta (SBCAD o acidemia 2-metilbutírica) es un defecto poco frecuente de la vía metabólica de degradación de la isoleucina. Es una entidad de herencia autosómica recesiva con un fenotipo variable y poco definido debido al escaso número de pacientes descritos. Mientras que algunos pacientes permanecen asintomáticos, otros manifiestan una encefalopatía severa sin correlación con el defecto genético. Presentamos un paciente con una forma de presentación no descrita hasta el momento.

OBSERVACIÓN CLÍNICA

Paciente varón de 14 meses derivado para estudio neurológico a su llegada a nuestro país. Es el primer hijo de padres sanos consanguíneos originarios de Pakistán, con un desarrollo psicomotor normal hasta los 8 meses. Refieren que, coincidiendo con un episodio febril por neumonía, presentó un cuadro de deterioro neurológico agudo con hipotonía e hipocinesia, crisis comiciales y trastorno de la deglución. Desde entonces el paciente presenta un retraso severo en las adquisiciones. A su ingreso destaca un niño con contacto visual presente, hipotonía generalizada, hipocinesia, hiperreflexia y discinesias orolinguales y de extremidades superiores. El cribado metabólico mostró una hiperlactacidemia con aumento de 2-metilbutirilglicina, ácido 2-etilhidracrílico, ácido etilmalónico y ácido metilsuccínico, consistente con el diagnóstico de acidemia metilbutírica. El estudio genético está en curso. La resonancia magnética craneal objetiva una lesión bilateral del estriado con persistencia del aumento de intensidad en las secuencias de difusión. El paciente sigue estable con una dieta baja en isoleucina.

COMENTARIO

El espectro clínico de la deficiencia de SBCAD o acidemia metilbutírica no está bien definido, debido al escaso número de pacientes descritos y a las diferencias fenotípicas entre ellos. Nuestro paciente es el primero reportado con una presentación como lesión bilateral de los ganglios de la base.

21

TÍTULO

DOS ENFERMEDADES METABÓLICAS HEREDITARIAS EN UN PACIENTE: JARABE DE ARCE Y DEFICIENCIA EN ACIL-COA DESHIDROGENASA DE CADENA MEDIA

AUTORES

Ferrer López I¹, Rodríguez-Pombo P¹, García Muñoz F¹, Navarrete López de Soria R¹, Bueno Delgado M², Delgado Pecellín C², Merinero Cortés B¹, Ugarte Pérez M¹

INSTITUCIÓN

¹Centro de Diagnóstico de Enfermedades Moleculares (CEDEM). Facultad de Ciencias. Universidad Autónoma de Madrid. ²Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla

RESUMEN

Se describe un paciente de 10 días de vida, hijo de padres consanguíneos, ingresado por depresión neurológica, que en el análisis por espectrometría de masas en tándem presentaba aumento de leucina (3.300 $\mu\text{mol/L}$; valores normales [VN] <350), valina (647 $\mu\text{mol/L}$; VN <280) y acilcarnitinas de cadena media en sangre en papel, lo que sugería un diagnóstico de enfermedad de jarabe de arce (MSUD) y de una deficiencia en acil-CoA deshidrogenasa de cadena media (MCAD), respectivamente. Los análisis posteriores en fluidos fisiológicos de aminoácidos, ácidos orgánicos y acilcarnitinas confirmaron el aumento de metabolitos marcadores de ambas enfermedades metabólicas hereditarias (EMH): aminoácidos ramificados, aloisoleucina (240 $\mu\text{mol/L}$; VN: ND), octanoilcarnitina (3,77 $\mu\text{mol/L}$; VN <0,25) y hexanoilcarnitina (1,14 $\mu\text{mol/L}$; VN <0,13) en plasma, así como hexanoilglicina (13 mmol/mol creatinina; VN: ND) y suberilglicina (15 mmol/mol creatinina; VN: ND) en orina.

La descarboxilación de [$1\text{-}^{14}\text{C}$] leucina fue muy deficiente en fibroblastos (<1% respecto al control intraensayo). El análisis genético identificó en homocigosis los cambios nucleotídicos ya descritos como frecuentes; c.117delC (p.R40fs) en el gen *BCKDHA* y c.985A>G (p.L329E) en el gen *ACADM*, responsables de los fenotipos de MSUD y MCAD del paciente. En la actualidad el paciente evoluciona favorablemente con la administración de una dieta hipoproteica, suplemento de isoleucina, tiamina y carnitina, y evitando ayunos.

Aunque la presencia de dos EMH en un mismo paciente es un hallazgo muy infrecuente, remarcamos la importancia de investigar esta posibilidad en familias con una alta consanguinidad.

LÍPIDOS Y ESTEROLES

22

TÍTULO

SEUDOHIPERTRIGLICERIDEMIA POR DÉFICIT AISLADO DE GLICEROL KINASA

AUTORES

Ruiz Pons M¹, Rial Rodríguez JM¹, Muros Fuentes M¹, Ferrer I², Pérez B², Pérez Cerdá C²

INSTITUCIÓN

¹Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria. Santa Cruz de Tenerife. ²Centro de Diagnóstico de Enfermedades Moleculares. CBM-SO. Universidad Autónoma de Madrid. CIBERER

FUNDAMENTO Y OBJETIVOS

El déficit de glicerol kinasa (GK) es un trastorno ligado al cromosoma X caracterizado por un aumento en los niveles plasmáticos de glicerol libre en sangre y orina. Existen dos formas de la enfermedad: una compleja y una aislada. En la forma compleja, existe un síndrome de delección de genes contiguos (en X-p21) que incluye la pérdida del gen de la GK así como todo o parte del gen de la distrofia muscular de Duchenne y/o una hipoplasia adrenal congénita. El fenotipo del déficit aislado de la GK varía desde una crisis metabólica similar a un síndrome de Reye hasta una forma benigna del adulto con pseudohipertrigliceridemia.

OBSERVACIONES CLÍNICAS

Caso 1. Paciente varón de 6 años remitido por presentar valores repetidamente elevados de triglicéridos (TG), entre 350 y 400 mg/dL. El resto de los perfiles lipídico, hepático y pancreático son normales. La clínica y la antropometría son normales. Antecedentes personales sin interés. Antecedentes familiares: abuelo materno con un infarto de miocardio antes de los 50 años; abuela materna con hiperlipemia. El perfil lipídico paterno muestra una hipercolesterolemia con LDL de 163 mg/dL y TG normales, y el materno es normal. Pese a una dieta restrictiva en grasas y azúcares de absorción rápida, las cifras de TG permanecen inalteradas.

Caso 2. Paciente varón de 12 años remitido por presentar valores repetidamente elevados de triglicéridos (TG), de entre 350 y 450 mg/dL. El resto de los perfiles lipídico, hepático y pancreático son normales. La clínica y la antropometría son normales. Antecedentes personales sin interés. Antecedentes familiares: abuelo materno con diabetes tipo II con dislipemia. El estudio lipídico en ambos padres es normal. Pese a una dieta restrictiva en grasas y azúcares de absorción rápida, y posteriormente tratamiento con clofibrato, las cifras de TG permanecen elevadas. La progresión del estudio revela una hiperglicerolemia de 3.442 $\mu\text{mol/L}$ (valores normales: 12-244 $\mu\text{mol/L}$), con cifras de glicerol en orina de 8.790 $\mu\text{mol/L}$ (valores normales: 17-484 $\mu\text{mol/L}$). El análisis de mutaciones del gen *GK* revela una mutación no descrita previamente (c.926G>A [p.G309D]) y de efecto funcional desconocido.

COMENTARIOS

Es importante considerar el diagnóstico de una pseudohipertrigliceridemia por déficit aislado de GK en pacientes con «hipertrigliceridemias» resistentes al tratamiento, ya que estos pacientes podrían ser tratados de manera crónica con fármacos hipolipemiantes innecesarios para su condición.

23

TÍTULO

EFFECTOS DEL TRATAMIENTO CON CARBAMAZEPINA Y/O ÁCIDO VALPROICO SOBRE LOS NIVELES SÉRICOS DE LÍPIDOS EN NIÑOS CON EPILEPSIA

AUTORES

López Campos M, Orden Rueda C, Tello Martín A, Beltrán García S, Caballero Pérez V, Monge Galindo L, López Pisón J, García Jiménez MC

INSTITUCIÓN

Unidad de Metabolismo. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza

FUNDAMENTO Y OBJETIVOS

El tratamiento a largo plazo con algunos fármacos antiepilépticos (FAE) como la carbamazepina (CBZ) y el ácido valproico (VPA) puede alterar las concentraciones sanguíneas de lipoproteínas. El objetivo de este estudio es evaluar el efecto del tratamiento con carbamazepina y/o ácido valproico sobre el perfil lipídico en los niños epilépticos.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio retrospectivo recogiendo los datos de los pacientes tratados con CBZ, VPA o ambos en los últimos 5 años. Se revisó el perfil lipídico de 324 niños epilépticos tratados con CBZ o VPA. Los datos se han recogido de las bases de datos de Neuropediatría y Metabolismo. Se han recogido los siguientes datos: edad, sexo, fecha de inicio del tratamiento antiepiléptico y fecha de detección de la hiperlipemia, fármaco antiepiléptico, niveles séricos de colesterol total (CT), lipoproteínas de alta densidad (HDL-C), lipoproteínas de baja densidad (LDL-C) y triglicéridos (TG).

RESULTADOS

Se han encontrado 51 pacientes con hipercolesterolemia (15,7%). La distribución por sexos es de 28 varones (54,9%) y 23 mujeres (45,1%). De ellos el 23,5% tomaba ambos fármacos, el 56,8% tomaba VPA ($p < 0,05$) y el 19,6% tomaba CBZ. Tres de los casos (0,92%) presentaban hipercolesterolemia previa al inicio del tratamiento antiepiléptico.

CONCLUSIONES

Nuestros resultados sugieren efectos de la terapia con FAE a largo plazo sobre el perfil lipídico. En nuestra serie encontramos una asociación estadísticamente significativa entre la toma de ácido valproico y el aumento del colesterol. Por ello, en estos pacientes se debería evaluar su perfil lipídico antes y durante la toma del FAE.

LISOSOMALES

24

TÍTULO

TRATAMIENTO ENZIMÁTICO SUSTITUTIVO EN LA ENFERMEDAD DE HUNTER. A PROPÓSITO DE DOS CASOS

AUTORES

Orden Rueda C, Tello Martín A, López Campos M, Beltrán García S, Caballero Pérez V, Baldellou Vázquez A, López Pisón J, García Jiménez MC

INSTITUCIÓN

Unidad de Metabolismo. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza

FUNDAMENTO Y OBJETIVOS

El síndrome de Hunter es una enfermedad hereditaria (única mucopolisacaridosis que se transmite de forma recesiva ligada al X) causada por la falta de la enzima iduronato sulfatasa y donde los glicosaminoglicanos se acumulan dentro de los lisosomas celulares de los distintos tejidos. Presentamos dos niños diagnosticados a los 7 y 3 años con diferente afectación orgánica, recibiendo ambos tratamiento enzimático sustitutivo. Pretendemos valorar las indicaciones de este tratamiento y su respuesta.

OBSERVACIONES CLÍNICAS

Caso 1. Paciente de 24 años diagnosticado de enfermedad de Hunter a los 7 años de edad. Presenta una forma leve-moderada de la enfermedad, ya que no tiene afectación neurológica ni déficit cognitivo significativo. Es portador de la mutación A85T localizada en el nucleótido 253 del gen que codifica para la iduronato sulfatasa y presenta una actividad de iduronato sulfatasa disminuida a un 21% de la que presentan los controles sanos.

Presenta fenotipo característico. A nivel del aparato locomotor, presenta dificultad para la deambulación y limitación para la extensión completa de todas las articulaciones.

Caso 2. Paciente de 13 años que a los 3 años de edad fue diagnosticado de enfermedad de Hunter por déficit de iduronato-2-sulfatasa como consecuencia de la mutación 1341-1345 del TT en el exón 9 del gen *IDS*. Presenta fenotipo Hunter con macrocefalia, facies tosca, cifosis dorsal, hiperlordosis lumbar y dedos toscos, macroglosia, hipertrofia gingival, malposición dentaria y cuello corto. Cardiológicamente padece insuficiencia aórtica severa e insuficiencia mitral moderada. A nivel del aparato locomotor, aparece rigidez articular, marcha parética y desviación del tronco hacia la izquierda. Importante deterioro neurológico en progresión. Epilepsia parcial que se ha controlado bien con carbamazepina. Presenta ausencia del lenguaje y del control de esfínteres, y camina con ayuda.

COMENTARIOS

Ambos casos iniciaron tratamiento sustitutivo con idursulfasa, el caso 1 a los 21 años de edad y el caso 2 a los 8 años. En ambos se objetivó mejoría de la función motora, pero en el caso 2 desde el punto de vista neurológico el paciente estaba ya muy afectado cuando se inició el tratamiento y lamentablemente, al no atravesar la enzima la barrera hematoencefálica, el deterioro neurológico ha progresado. Presentamos estos dos casos con el objetivo de valorar los criterios de inicio de tratamiento sustitutivo y la indicación del mismo en pacientes con afectación neurológica importante.

25

TÍTULO

PUESTA A PUNTO DE LA DETECCIÓN DE LA ACTIVIDAD DE SEIS ENZIMAS LISOSOMALES UTILIZANDO MUESTRAS DE SANGRE SECA

AUTORES

Puig-Gay N¹, Gort L^{1,2,3}, Coll MJ^{1,2,3}

INSTITUCIÓN

¹Instituto de Bioquímica Clínica. Servicio de Bioquímica y Genética Molecular. Hospital Clínic. Barcelona. ²CIBER de Enfermedades Raras (CIBERER). Barcelona. ³IDIBAPS. Barcelona

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades lisosomales son trastornos hereditarios caracterizados, en la mayoría de los casos, por la incapacidad de degradar las macromoléculas procedentes del recambio celular debido al déficit de alguna enzima lisosomal.

OBJETIVOS

El objetivo de este estudio ha sido poner a punto una metodología estandarizada, rápida y fiable en muestras de sangre seca como método de análisis de actividades enzimáticas lisosomales utilizando un lector fluorométrico adaptado a microplacas para el diagnóstico de enfermedades lisosomales.

MATERIAL Y MÉTODOS

El material utilizado han sido muestras de sangre seca de individuos control y pacientes afectados de seis enfermedades, concretamente: enfermedad de Pompe, mucopolisacaridosis VII, enfermedad de Fabry, gangliosidosis GM1 y gangliosidosis GM2 (enfermedad de Tay-Sachs y enfermedad de Sandhoff). Las actividades enzimáticas se han detectado utilizando sustratos sintéticos conjugados con 4-metilumbeliferona y los tampones habituales.

RESULTADOS

Hemos puesto a punto y validado las metodologías para cada una de las seis enzimas estudiadas, estableciendo los rangos de normalidad para recién nacidos y para adultos. Asimismo, hemos podido comprobar los valores de actividad para pacientes de cada una de las enfermedades. Además, se han analizado las variaciones interdía e intradía y se han obtenido los coeficientes de variación.

CONCLUSIÓN

La metodología descrita ha resultado ser fiable para discernir entre pacientes afectados y controles en las seis enfermedades lisosomales estudiadas, aportando de esta manera una forma simple y unificada de análisis para el diagnóstico con un material de fácil acceso, transporte y conservación.

26

TÍTULO

ENFERMEDADES LISOSOMALES: MEJORA EN EL DIAGNÓSTICO BIOQUÍMICO MEDIANTE ANÁLISIS EN MICROPLACA

AUTORES

Gort L, Sellés H, Jarque J, Coll MJ

INSTITUCIÓN

Sección de Errores Congénitos del Metabolismo (IBC). Servicio de Bioquímica y Genética Molecular. Hospital Clínic. CIBERER. IDIBAPS. Barcelona

OBJETIVOS

Las enfermedades lisosomales son un grupo de enfermedades metabólicas hereditarias debidas, en la mayoría de los casos, a un déficit de una enzima lisosomal. Este déficit se puede comprobar bioquímicamente en distintos materiales, como el suero, los leucocitos y los fibroblastos. En nuestro centro venimos realizando el diagnóstico de las enfermedades lisosomales desde los años setenta. Nuestro objetivo ha sido cambiar la metodología de diagnóstico de las enfermedades lisosomales de tubo a microplaca para mejorar en rapidez, tiempo de respuesta y eficacia. Se ha empezado con ocho de las enzimas lisosomales más solicitadas.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se han utilizado los mismos sustratos sintéticos utilizados en las técnicas habituales, pero se ha adaptado el método a microplaca, ajustando concentraciones y volúmenes. También se han unificado los tiempos de incubación y de parada de reacción. Se han analizado muestras control y muestras patológicas para confirmar la fiabilidad y se ha comprobado la variabilidad interdía e intradía.

RESULTADOS

Hemos cambiado a microplaca la metodología para el estudio de las enzimas beta-galactosidasa (gangliosidosis GM1), alfa-galactosidasa (enfermedad de Fabry), beta-hexosaminidasa total y beta-hexosaminidasa A (gangliosidosis GM2), beta-glucuronidasa (MPS VII o Sly), beta-glucocerebrosidasa (Gaucher), alfa-glucosidasa (Pompe) y alfa-acetilglucosaminidasa (MPSIIIB o Sanfilippo B). Se han establecido los rangos control en leucocitos, fibroblastos, vellosidades coriales cultivadas, amniocitos cultivados y, en los que la enzima es valorable, también en suero. Se ha comprobado la detección de pacientes afectados de las distintas enfermedades y se ha analizado la variabilidad interdía e intradía.

CONCLUSIONES

El análisis enzimático en microplaca implementado recientemente en nuestro laboratorio es fiable y eficaz. Las actividades enzimáticas de los pacientes quedan claramente diferenciadas respecto al rango control. Este nuevo método nos ha permitido disminuir el tiempo de respuesta, en algunos casos hasta un 43%, permitiendo hacer los diagnósticos más rápido y con la misma fiabilidad que con la antigua metodología.

27

TÍTULO

ESPECTRO MUTACIONAL Y FENOTIPO NEUROLÓGICO DE LOS PACIENTES ESPAÑOLES CON SÍNDROME DE HUNTER EN EL HUNTER OUTCOME SURVEY

AUTORES

Guillén-Navarro E, Domingo-Jiménez R, Dalmau Serra J, Del Toro-Riera M, Gutiérrez-Solana L, Muguira Aguado P, Pintos Morell G, e investigadores HOS (Hunter Outcome Survey) España

INSTITUCIÓN

Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia

ANTECEDENTES

El síndrome de Hunter (SH), o mucopolisacaridosis tipo II, es una enfermedad lisosomal ligada a X, por deficiencia de la enzima iduronato-2-sulfatasa, que ocasiona la acumulación de glucosaminoglucanos (GAG) en diferentes tejidos, provocando clínica multisistémica progresiva. La afectación cognitiva es el signo diferencial entre un fenotipo leve y grave. El SH presenta gran heterogeneidad alélica, con escasa correlación genotipo-fenotipo. El tratamiento enzimático sustitutivo (TES) intravenoso con idursulfasa puede modificar algunos síntomas, pero no los neurológicos.

OBJETIVOS

Estudio del tipo de mutaciones y correlación con la afectación neurológica primaria en pacientes españoles varones con síndrome de Hunter. Se establece la comparación con otros datos publicados.

MÉTODOS

El Hunter Outcome Survey (HOS) es un registro de datos multicéntrico e internacional sobre el SH, iniciado en 2005 para mejorar el conocimiento de la historia natural de la enfermedad y vigilar la seguridad y efectividad del TES (Elaprase™, Shire Human Genetic Therapies, Inc., Cambridge, MA, US). Se analizaron los datos mutacionales y neurológicos de los pacientes en HOS en España hasta enero de 2011 y se compararon con los publicados recientemente en pacientes americanos y con la base de datos global del HOS.

RESULTADOS

Tipo de mutación	Afectación cognitiva	Trastorno de conducta	Neuroimagen anormal	Rango de edad (años)
Missense (n= 18, 51%)	7/18 (39%)	5/18 (28%)	14/15 (93%)	5-23
Nonsense (n= 7, 20%)	2/7 (29%)	1/7 (14%)	5/5 (100%)	7-34
Splice-site (n= 5, 14%)	0/5 (0%)	1/5 (20%)	3/3 (100%)	15-27
Deletions (n=5, 14%)	5/5 (100%)	3/5 (60%)	3/3 (100%)	4-13
Total (n= 35)	14/35 (40%)	10/35 (29%)	25/26 (96%)	

CONCLUSIONES

1) Predominan las mutaciones privadas *missense*. 2) El fenotipo grave, asociado a afectación cognitiva, está presente en todas las delecciones y ausente en las de tipo *splice*. 3) La proporción de pacientes españoles con afectación cognitiva y trastorno conductual es discretamente inferior a la referida para pacientes americanos y similar a los pacientes de la base de datos global HOS. 4) La afectación de la neuroimagen es similar en nuestros casos y las series antes referidas.

28

TÍTULO

ENFERMEDAD DE GAUCHER FAMILIAR. ¿ES ÉTICO NO TRATAR?

AUTORES

Tello Martín A, Orden Rueda C, López Campos M, Beltrán García S, Caballero Pérez V, Baldellou Vázquez A, López Pisón J, García Jiménez MC

INSTITUCIÓN

Unidad de Metabolismo. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza

FUNDAMENTO Y OBJETIVOS

La enfermedad de Gaucher es la enfermedad de depósito lisosomal más frecuente y está causada por un déficit de la actividad funcional de la enzima lisosomal beta-glucosidasa ácida (GBA), con el consiguiente acúmulo del sustrato glucosilceramida en los macrófagos de todo el organismo. Presentamos el caso de dos hermanos de 9 y 6 años de edad diagnosticados a los 3 años y al nacimiento, respectivamente. El primero de ellos inició tratamiento enzimático sustitutivo a los 4 años de edad y el segundo permanece sin tratamiento por deseo de sus padres. Pretendemos valorar el efecto del tratamiento, comparándolo entre dos hermanos con la misma mutación, y los problemas éticos que se plantean.

OBSERVACIONES CLÍNICAS

Caso 1. Varón de 9 años diagnosticado de enfermedad de Gaucher a los 3 años de edad, cuando fue remitido para estudio de hepatoesplenomegalia sospechándose enfermedad de depósito. Se realizaron los estudios enzimáticos, demostrándose una deficiencia de GBA con una actividad de la enzima del 4,14%. El análisis molecular demostró las mutaciones N370S/R120W en heterocigosis. Inició tratamiento enzimático sustitutivo a los 4 años, con evidente mejoría clínica y analítica. Ha presentado en los controles ecográficos disminución progresiva del volumen hepático y esplénico. Analíticamente encontramos mejoría de las cifras de hemoglobina y del recuento plaquetario, que se mantienen en niveles de normalidad. Las cifras de quitotriosidasa han ido disminuyendo (<80 nmol/mL/h).

Caso 2. Varón de 6 años diagnosticado al nacer por el antecedente de hermano afecto. Presenta genotipo heterocigoto para las mismas mutaciones y una actividad de GBA inferior al 10% de las muestras controles. Desde el momento del diagnóstico al nacimiento se ha recomendado a la familia iniciar el tratamiento, encontrándonos con la negativa por su parte a comenzar el mismo. Las ecografías abdominales seriadas muestran un hígado de tamaño aumentado con respecto a la normalidad y una esplenomegalia moderada/franca de densidad uniforme y regular. Las cifras de hemoglobina y plaquetas se mantienen normales, con cifras de quitotriosidasa elevadas (>2.500 nmol/mL/h).

COMENTARIOS

La familia no es capaz de percibir las diferencias en la evolución de la enfermedad en ambos hijos, lo que dificulta el manejo en el segundo hijo. Nos encontramos con problemas éticos con respecto a la decisión de los padres de no tratar al segundo hijo.

29

TÍTULO

ANÁLISIS MOLECULAR DEL GEN «GALNS»
RESPONSABLE DE LA MUCOPOLISACARIDOSIS IVA EN
15 FAMILIAS DE LA PENÍNSULA IBÉRICA

AUTORES

Pajares S¹, Gort L, Coll MJ

INSTITUCIÓN

¹Sección de Errores Congénitos del Metabolismo (IBC). Servicio de Bioquímica y Genética Molecular. Hospital Clínic. Barcelona. CIBERER. IDIBAPS

OBJETIVOS

La mucopolisacaridosis tipo IV A (MPS IV A o Morquio A) es una enfermedad autosómica recesiva que se caracteriza por una deficiencia en la actividad de la enzima N-acetilgalactosamina 6-sulfato sulfatasa (GALNS). Esta deficiencia provoca afectaciones esqueléticas graves en los pacientes afectados. El objetivo de este trabajo fue analizar el genotipo de los pacientes diagnosticados bioquímicamente de MPS IV A con el fin de hacer el estudio epidemiológico a nivel español y de poder ofrecer un consejo genético a las familias afectadas.

MATERIAL Y MÉTODOS

Las muestras se obtuvieron de 16 pacientes y 33 familiares que pertenecían a 15 familias. El análisis mutacional se realizó en ADN genómico y en ADNc en aquellos pacientes en los cuales sólo se había hallado una mutación en un solo alelo del ADN genómico.

Los exones y zonas intrónicas flanqueantes en el caso del estudio del ADN genómico y los fragmentos del ADNc se amplificaron mediante PCR convencional y fueron secuenciados.

RESULTADOS

Se identificaron 26 alelos mutados de las 15 familias analizadas, mientras que en 4 alelos no se encontró ninguna mutación (actualmente en estudio en ADNc). Todas las mutaciones encontradas fueron del tipo *missense* (p.G47R, p.S74F, p.E121D, p.G139S, p.G155R, p.Y254C, p.S287L, p.E260K, p.G301C, p.R386C, p.T394P, p.N495Y), excepto una pequeña delección (c.1142delC). De todas las mutaciones, seis eran mutaciones conocidas y siete fueron nuevas mutaciones no descritas en la bibliografía ni encontradas en 100 cromosomas de la población española control (p.Y254C, p.E121D, p.N495Y, c.1142delC, p.S74F, p.T394P, p.E260K). Las mutaciones más prevalentes fueron p.G301C, p.R386C y p.Y254C, con una frecuencia del 20% (6/30 alelos), el 16,6% (5/30 alelos) y el 10% (3/30 alelos) respectivamente. Se identificaron 22 polimorfismos, 2 de los cuales no estaban descritos: c.633+222T/C y c.898+25C>G.

CONCLUSIONES

Hemos identificado las mutaciones responsables de la MPS IV A. Como en los estudios previos realizados en otras poblaciones, hemos encontrado una elevada heterogeneidad alélica, lo que dificulta el establecimiento de correlaciones genotipo-fenotipo. Este estudio es de gran utilidad para el consejo genético a las familias afectadas.

MITOCONDRIALES

30

TÍTULO

DEFICIENCIA DE COENZIMA Q₁₀ EN PACIENTES
CON DEPLECIÓN DEL ADN MITOCONDRIAL

AUTORES

Montero R¹, O'Callaghan M¹, Buján N², Briones P², Montoya J³, Ruiz-Pesini E³, Pineda M¹, Artuch R¹

INSTITUCIÓN

¹Servicios de Bioquímica y Neuropediatría. CIBERER. Hospital Sant Joan de Déu. Esplugues de Llobregat (Barcelona). ²Institut de Bioquímica Clínica. Corporació Sanitària Clínic. CSIC. CIBERER. Barcelona. ³Departamento de Bioquímica y Biología Molecular. CIBERER. Universidad de Zaragoza

OBJETIVOS

Nuestro objetivo fue evaluar la coenzima Q₁₀ en músculo de pacientes con depleción del ADN mitocondrial.

MATERIAL Y MÉTODOS

A partir de las 500 biopsias de músculo estudiadas en los últimos años, hemos seleccionado 8 pacientes con síndrome de depleción del ADN mitocondrial (50-93% depleción en músculo). En todos ellos, se analizaron las actividades enzimáticas de la cadena respiratoria mitocondrial por métodos espectrofotométricos, se cuantificó el coenzima Q₁₀ mediante HPLC con detección electroquímica y se determinó el porcentaje de depleción del ADN mitocondrial mediante la técnica de PCR *real time*. En todos los pacientes se analizaron los genes nucleares más frecuentes causantes de depleción: *POLG*, *MPV17*, *SUCLA2*, *SUCLG*, *TK2*, *DGOUK*, *RRM2B* y *PEO1*.

RESULTADOS

El porcentaje de depleción del ADN mitocondrial en músculo mostraba una correlación negativa estadísticamente significativa con la concentración de ubiquinona total en músculo ($p=0,004$; $r=-0,881$). Las concentraciones de coenzima Q₁₀ en estos pacientes oscilaban entre 4 y 220 nmol/g (valores normales: 110-480 nmol/g). Cuatro de los 8 pacientes presentaban una deficiencia de coenzima Q₁₀ en músculo importante (disminución del 27 al 96,4% respecto al límite inferior de normalidad). En 1 de los 8 pacientes se confirmó la causa molecular en el gen *SUCLA*.

CONCLUSIONES

La concentración de coenzima Q₁₀ en músculo se encuentra disminuida en un alto porcentaje de pacientes con síndrome de depleción del ADN mitocondrial.

31

TÍTULO

DEFICIENCIA DE COMPLEJO V ASOCIADA A MUTACIONES EN «TMEM70»

AUTORESTort F¹, Font A¹, Lavilla A², Bujan N¹, Briones P^{1,3}, Artigas M⁴, Sánchez-Valverde F⁵, Ribes A¹**INSTITUCIÓN**¹Sección de Errores Congénitos del Metabolismo. Servicio de Bioquímica y Genética Molecular. Hospital Clínic. CIBERER. Barcelona. ²Neonatología. Complejo Hospitalario de Navarra. ³CSIC. ⁴Servicio de Genética. Complejo Hospitalario de Navarra. ⁵Servicio de Pediatría, Gastroenterología y Nutrición. Complejo Hospitalario de Navarra (Hospital B)**FUNDAMENTO Y OBJETIVOS**La aciduria 3-metilglutacónica tipo IV es un grupo heterogéneo de trastornos hereditarios del metabolismo caracterizados por la acumulación de ácido 3-metilglutacónico y 3-metilglutárico en orina. Como causa genética de esta patología se han descrito mutaciones en los genes *ATP12*, *ATP5E* y especialmente *TMEM70*, implicados en el ensamblaje del complejo V de la cadena respiratoria mitocondrial. Nos planteamos el estudio genético de una familia con sospecha de deficiencia de cadena respiratoria mitocondrial por presentar aciduria 3-metilglutacónica.**OBSERVACIONES CLÍNICAS**Padres no consanguíneos con antecedentes de tres hijas fallecidas y un hijo varón sano. La primera hija, con retraso psicomotor, murió de sepsis a los 15 meses de vida, sin diagnóstico definitivo. La segunda, con acidosis láctica, hiperamoniemia, cardiomiopatía hipertrófica e hipertensión pulmonar, falleció a los 8 días de vida y fue diagnosticada *post mortem* como glucogenosis tipo IX. El caso índice, la tercera hija, debutó neonatalmente con acidemia láctica, hipoglucemia, hipotonía y dificultad respiratoria. *Exitus* a los 13 días de vida a causa de un fallo cardiorrespiratorio.**COMENTARIOS**Los estudios bioquímicos mostraron un aumento de ácido 3-metilglutacónico en orina y actividad normal de los complejos I-IV de la cadena respiratoria mitocondrial. Estudios por BN-PAGE revelaron deficiencia en el ensamblaje del complejo V. Estos resultados y la presentación clínica sugirieron el estudio de *TMEM70*. Los resultados revelaron la presencia en homocigosis de la mutación c.317-2A>G. El análisis del ADN obtenido de los padres demostró que éstos eran portadores. Para determinar si la mutación del gen *TMEM70* era la causa genética de la patología detectada en los otros miembros afectos de la familia, se analizó una muestra de músculo parafinado de la segunda hija. Los resultados mostraron la ausencia de la mutación c.317-2A>G, sugiriendo otras alteraciones como responsables de la patología en otros miembros de esta familia.

32

TÍTULO

SÍNDROME DE KEARNS-SAYRE EN UNA NIÑA CON ACIDURIA 3-METILGLUTACÓNICA

AUTORESLosada del Pozo R¹, Monfort Belenguer L¹, González Gutiérrez-Solana L¹, López Marín L¹, Conejo Moreno D¹, Soto Insuga V¹, Cantarín Extremera V¹, Pedrón Giner C²**INSTITUCIÓN**¹Sección de Neurología. ²Sección de Gastroenterología y Nutrición. Hospital Infantil Niño Jesús. Madrid**FUNDAMENTO Y OBJETIVOS**

El síndrome de Kearns-Sayre (KSS) es una enfermedad causada por delección del ADN mitocondrial (ADNm). Se define por una tríada característica: comienzo antes de los 20 años, oftalmoplejía externa progresiva y retinitis pigmentaria; más, al menos, uno de los siguientes: bloqueo en la conducción cardíaca, aumento de proteínas en el líquido cefalorraquídeo (más de 100 mg/dL) y disfunción cerebelosa.

OBSERVACIONES CLÍNICASNiña de 14 años sin antecedentes familiares de interés. A los 3 años fue diagnosticada de aciduria 3-metilglutacónica (3MGCA) en el contexto de hipoglucemia marcada, retraso ponderoestatural, dificultades de alimentación, retraso motor leve y dificultades de aprendizaje. A los 8 años ingresó por un cuadro de meningismo agudo, objetivándose en el líquido cefalorraquídeo (LCR) un aumento de proteínas (232 mg/dL) sin pleocitosis. La exploración neurológica fue normal, salvo hipotrofia generalizada y reflejos osteotendinosos (ROT) rotulianos hipoactivos. Los análisis de sangre, neuroimagen y neurofisiología fueron normales. Se mantuvo asintomática desde el punto de vista neurológico hasta los 10 años, en que comienza con temblor y ataxia leve, junto con dificultades visuales nocturnas. El examen oftalmológico mostró retinitis pigmentaria. En este momento se amplió el estudio etiológico: hemograma, bioquímica sérica, estudio hormonal, estudio metabólico (sangre, orina y LCR), electroencefalograma, electromiograma, electroretinograma (ERG), potenciales evocados visuales, auditivos y somatosensoriales, resonancia magnética (RM) craneal y medular, biopsia muscular con estudio de cadena respiratoria mitocondrial (CRM) y estudio de delecciones de ADNm. La RM craneal mostró hiperintensidad en sustancia blanca de pedúnculos cerebelosos, porción posterior de protuberancia y haz corticoespinal. Se detectó aumento del ácido láctico en LCR y déficit de folato cerebral. El ERG mostró una alteración en ambas retinas con escasa respuesta al estímulo escotópico y fotópico macular bilateral. Se confirmó delección única en el ADNm. En la biopsia muscular hasta un 5% de las fibras fueron «rojo rasgadas». El complejo I de la CRM se encontraba en el límite bajo de la normalidad. A los 12 años se diagnosticó bloqueo cardíaco bifascicular. Actualmente, con 14 años, presenta oftalmoplejía leve, ataxia ligera de la marcha, desequilibrio en tándem y abolición de ROT rotulianos y aquileo izquierdo. RM craneal sin cambios. Recibe tratamiento con coenzima Q10, levofolinato cálcico, vitaminas (A, E, B₂ y D₃) y carnitina. Hace unos meses precisó la implantación de un marcapasos por bradicardia grave mantenida secundaria a bloqueo cardíaco.**COMENTARIOS**

La 3MGCA es un marcador bioquímico heterogéneo. Esta niña se presentó con un cuadro sugestivo de 3MGCA tipo I. Sin embargo, en la evolución se fueron añadiendo hallazgos de KSS (hiperproteínorraquia, retinitis pigmentaria, ataxia, bloqueo cardíaco, leucodistrofia y oftalmoplejía). Así pues, la 3MGCA puede ser un hallazgo bioquímico inicial en niños que posteriormente evolucionan a un KSS.

33

TÍTULO

SÍNDROME DE PEARSON DE PRESENTACIÓN NEONATAL

AUTORESLama RA¹, Moráis A¹, Plaza D², Rubio P², Martínez A², Pérez-Cerdá C³, Martín MA⁴**INSTITUCIÓN**¹Unidad de Nutrición y Enfermedades Metabólicas. Hospital Universitario Infantil La Paz. Madrid. ²Sección de Onco-Hematología Pediátrica. Hospital Universitario Infantil La Paz. Madrid. ³Centro de Diagnóstico de Enfermedades Moleculares. Universidad Autónoma de Madrid. ⁴Laboratorio de Enfermedades Mitocondriales y Neurometabólicas. Servicio de Bioquímica y Centro de Investigación. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid**FUNDAMENTO Y OBJETIVOS**

El síndrome de médula ósea-páncreas de Pearson es un ejemplo de enfermedad producida por delección única grande de ADN mitocondrial (ADNm). Se manifiesta en etapas precoces de la vida y la supervivencia suele ser corta. Presentamos un caso con pancitopenia de aparición neonatal como manifestación inicial.

OBSERVACIONES CLÍNICAS

Varón de 14 meses de edad actual, fruto de gestación a término en la que se detectó retardo del crecimiento desde la semana 32. Parto eutócico. A las 48 horas de vida se detectó anemia en el contexto de palidez llamativa, de características sideroblásticas y que precisó transfusiones cada 3 semanas hasta los 9 meses. Inicialmente se descartó transfusión feto-materna, infección y sangrado. Desde el periodo neonatal, descenso progresivo del recuento de neutrófilos y plaquetas, sin sintomatología infecciosa ni visceromegalias asociadas, precisando en dos ocasiones transfusión de plaquetas. En un estudio metabólico realizado al mes de vida destacó un aumento de la excreción urinaria de metabolitos de acidosis láctica y del ciclo de Krebs, que aumentó en control posterior pese a la normalidad clínica (a excepción de las citopenias). A los 5 meses se realizó un análisis genético molecular de ADNm, que reveló la presencia de delección simple de ADNm (tamaño de la delección $\Delta = 6,5$ kb; tamaño de la molécula de ADNm delecionada $\Delta = 10$ kb), con un porcentaje de heteroplasmia mutante del 85%, hallazgo compatible, junto con la clínica, con síndrome de Pearson. Hasta el momento el paciente no ha presentado signos de insuficiencia pancreática. Durante el primer año de vida presentó varios episodios infecciosos, en el último de los cuales (bronquitis por adenovirus) desarrolló una tubulopatía tipo Fanconi.

COMENTARIOS

En la pancitopenia de causa no aclarada se debe incluir en el diagnóstico diferencial la posible presencia de un trastorno del metabolismo intermediario. En este paciente, el déficit energético motivado por la delección de ADNm es responsable de los hallazgos clínicos.

34

TÍTULOANÁLISIS DE LA VÍA DE SÍNTESIS DE COQ₁₀ EN CULTIVO DE FIBROBLASTOS MEDIANTE EL USO DE PRECURSORES MARCADOS**AUTORES**Buján N¹, Arias Á¹, García-Villoria J¹, Briones P^{1,2}, Ribes A¹**INSTITUCIÓN**¹Sección de Errores Congénitos del Metabolismo. Servicio de Bioquímica y Genética Molecular. Hospital Clínic. CIBERER. Barcelona. ²CSIC. Barcelona**OBJETIVOS**

Introducir una metodología no radiactiva que permita discriminar entre deficiencias primarias y secundarias de CoQ₁₀ y pueda aportar datos sobre el punto de interrupción de la vía en pacientes afectos.

MATERIAL Y MÉTODOS

Fibroblastos control y de pacientes con sospecha de deficiencia de CoQ₁₀. Análisis cuantitativo de la síntesis de CoQ₁₀ en fibroblastos cultivados utilizando precursores intermedios marcados. Se ha utilizado mevalonato deuterado (Meva-d3) y p-hidroxibenzoato tritiado (PHB-¹³C6) como precursores intermediarios de la vía (basándonos en el artículo de Michael Tekle et al. de 2008, que utiliza precursores radiactivos). El análisis de CoQ₁₀ formado se ha llevado a cabo mediante LC-MS/MS.

RESULTADOS

Se ha puesto a punto la metodología incubando fibroblastos control durante 24, 48 y 72 horas con medio de cultivo suplementado con Meva-d3 y PHB-¹³C6. Utilizando PHB-¹³C6 como precursor, la síntesis *de novo* de CoQ₁₀ aumenta linealmente con el tiempo de incubación y no varía significativamente para concentraciones de 1,65 mM y 3,3 mM de PHB-¹³C6 en el medio de cultivo. Respecto al Meva-d3, la formación de CoQ₁₀ marcado es prácticamente lineal con el tiempo de incubación, pero se han observado diferencias en la síntesis dependiendo de la concentración del precursor en el medio (14 μ M y 28 μ M), por lo que es importante protocolizar las condiciones del cultivo. Por el momento, con esta metodología se han estudiado fibroblastos control y de dos pacientes. El primer paciente presenta una mutación en un gen implicado directamente en la vía de síntesis de CoQ₁₀ y el segundo caso presenta deficiencia de CoQ₁₀ sin causa genética determinada. Los resultados muestran claramente un descenso cuantitativo en la síntesis de CoQ₁₀ en el paciente con mutación conocida (0,28 nmol/g prot. en 72 horas; control paralelo 0,72 nmol/g prot.), mientras que el otro paciente presenta valores similares a los controles, descartándose, así, una deficiencia primaria de CoQ₁₀.

CONCLUSIONES

Esta técnica permite discriminar deficiencias primarias de la vía del CoQ₁₀ y evita el uso de sustratos radioactivos. Se está trabajando en la identificación de posibles metabolitos intermedios acumulados en las deficiencias primarias, que puedan ser clave para localizar el punto de interrupción en la vía de síntesis del CoQ₁₀.

NEUROTRANSMISORES

35

TÍTULO

DEFICIENCIA DE DECARBOXILASA DE LOS ÁCIDOS AROMÁTICOS: ASPECTOS CLÍNICOS, TRATAMIENTO Y EVOLUCIÓN

AUTORES

Valera Párraga F¹, Domingo Jiménez R¹, Martínez Salcedo E¹, Alarcón Martínez H¹, Puche Mira A¹, Ormazábal Herrero A², Ugarte M³, Casas Fernández C¹

INSTITUCIÓN

¹Sección de Neuropediatría. Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia. ²Hospital Sant Joan de Déu. Esplugues de Llobregat (Barcelona). ³Centro de Diagnóstico de Enfermedades Moleculares. Universidad Autónoma de Madrid

FUNDAMENTOS Y OBJETIVOS

La decarboxilasa de los ácidos aromáticos (AADC) es una enzima de la síntesis de las aminas biógenas (dopamina/serotonina). Su deficiencia se engloba dentro de los errores congénitos de los neurotransmisores. Es de herencia autosómica recesiva y la clínica suele caracterizarse por hipotonía, retraso psicomotor, movimientos anormales, crisis oculógiras y síntomas vegetativos. El tratamiento es complejo, no existiendo un tratamiento curativo. Presentamos el caso de una niña con deficiencia de AADC, revisamos el tratamiento, la evolución clínica y lo comparamos con la bibliografía.

OBSERVACIÓN CLÍNICA

Lactante de 6 meses, sin antecedentes familiares ni personales de interés, remitida por retraso del desarrollo psicomotor. Exploración física: hipotonía generalizada, hipoquinesia, posturas distónicas y movimientos oculares anormales consistentes en desviación tónica de la mirada hacia arriba, con fluctuación intradiaria e interdiaria de la sintomatología. Asimismo, presenta fallo de medro, sudoración y salivación excesivas. Exámenes complementarios: analítica general, metabólico básico, EEG, EMG-neurografía y resonancia magnética cerebral, todo normal. Estudio de líquido cefalorraquídeo (LCR): células, glucosa y proteínas normales; neurotransmisores con perfil compatible con deficiencia de AADC: aumento de 3-orto-metildopa, 5-hidroxitriptófano y bipterinas, disminución de ácido homovanílico (HVA) y ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA) y aumento de HVA/5-HIAA. Estudio genético del gen *DDC* (7p11): c.367G>A/c.734C>T. Tratamiento: piridoxal fosfato, ácido fólico, bromocriptina, selegilina y L-dopa/carbidopa. Evolución (edad actual 31 meses) positiva, tiene marcha autónoma e inicia lenguaje. Persiste parte de la sintomatología, que empeora en situaciones de cansancio/enfermedad. Mantiene deficiente desarrollo pondoestatural.

COMENTARIOS

1) Presentamos el primer caso español de deficiencia de AADC. 2) La clínica de nuestra paciente es similar a la descrita previamente en la literatura, aunque destacamos la ausencia tanto de clínica por déficit de serotonina como de crisis oculógiras. 3) Las mutaciones p.G123R y p.T245I no se encuentran descritas previamente en la bibliografía. 4) No existe un tratamiento curativo, por lo que la finalidad de los tratamientos utilizados es la de aumentar la actividad residual de la AADC con cofactores, administrar agonistas de la dopamina e inhibidores de la monoaminoxidasa. 5) En nuestro caso se observa una respuesta favorable a éstos, permitiendo una evolución neurológica positiva, sin efectos secundarios en el momento actual. 6) Destacamos la importancia del estudio del LCR y, en concreto, de los neurotransmisores en la patología neurológica.

36

TÍTULO

DETERMINACIÓN DE GABA EN LÍQUIDO CEFALORRAQUÍDEO MEDIANTE ELECTROFORESIS CAPILAR CON DETECCIÓN DE FLUORESCENCIA INDUCIDA POR LÁSER

AUTORES

Casado M, Ormazabal A, Montero R, Molero M, Sierra C, Artuch R

INSTITUCIÓN

Servicio de Bioquímica Clínica. Hospital Sant Joan de Déu. Esplugues de Llobregat (Barcelona)

INTRODUCCIÓN

El ácido gamma-aminobutírico (GABA) es el principal neurotransmisor inhibitorio en la edad adulta, mientras que en el desarrollo del sistema nervioso central tiene un papel excitatorio crucial, tanto en la formación de sinapsis como en la maduración dendrítica. Se sintetiza a partir del aminoácido excitatorio glutamato mediante la descarboxilación realizada por la glutamato-decarboxilasa.

OBJETIVO

Desarrollar un método de electroforesis capilar con detección de fluorescencia inducida por láser (CE-LIF) para la identificación y cuantificación del neurotransmisor GABA en líquido cefalorraquídeo (LCR).

MATERIAL Y MÉTODOS

Se optimizaron diversas variables implicadas en la reacción de derivatización. Ésta se llevó a cabo utilizando un volumen de 50 µL de LCR, 10 µL de una solución de derivatizante NBD-F 19 mM y 20 µL de un tampón borato de pH 10 y concentración 100 mM. Tras una derivatización de 5 minutos a 75 °C, las muestras se mantuvieron a 4 °C y se diluyeron antes de introducirlas en el sistema electroforético. La separación se realizó en un capilar de 75 µm de diámetro interno aplicando un potencial de 20 kV durante 35 minutos. Los análisis se llevaron a cabo en el sistema electroforético Beckman P/ACE 2210 equipado con un láser de argón de 488 nm de longitud de onda (Beckman-Coulter, Fullerton, CA, USA).

RESULTADOS

Se valoró el efecto de las diferentes variables implicadas en la resolución electroforética, como son la composición y pH del tampón de carrera y la utilización de sustancias micelares. El tampón de carrera que ofreció una mejor resolución para el GABA fue un tampón borato 200 mM de borato, 10 mM de SDS y 8,5 mM de beta-ciclodextrina, ajustado a pH 10. Se obtuvieron unos valores de referencia preliminares tras analizar 35 LCR de pacientes pediátricos sanos (edad de 12 días a 16 años) que acudieron a nuestro hospital por sospecha de meningitis bacteriana. Éstos fueron ligeramente superiores a los descritos previamente.

CONCLUSIONES

Los resultados obtenidos mostraron que este procedimiento ofrecía una alta resolución, un buen límite de detección y un mínimo requerimiento de LCR.

CRIBADO

37

TÍTULO

DIAGNÓSTICO Y EVOLUCIÓN DE LOS PACIENTES CON ERRORES CONGÉNITOS DEL METABOLISMO DETECTADOS EN EL CRIBADO NEONATAL. DIEZ AÑOS DE EXPERIENCIA

AUTORES

Castiñeiras DE, Couce ML, Bóveda MD, Cocho JA, Iglesias AJ, Colón C, Alonso-Fernández JR, Fraga JM

INSTITUCIÓN

Unidad de Diagnóstico y Tratamiento de Errores Congénitos del Metabolismo. Departamento de Pediatría. Hospital Clínico Universitario. Santiago de Compostela (A Coruña)

RESUMEN

El cribado neonatal por espectrometría de masas en tándem (MS/MS) se inició en Galicia en junio de 2000. Presentamos aquí la evaluación de los resultados y el seguimiento clínico de las alteraciones metabólicas detectadas durante un periodo de 10 años.

Nuestro programa incluye básicamente las alteraciones que recomienda incluir en los programas de cribado el informe del American College of Medical Genetics de 2006. Desde 2002, se realiza toma de muestra de sangre y orina del recién nacido al tercer día de vida, previamente entre el quinto y el octavo día. Los pacientes con resultados positivos acuden a la Unidad Clínica.

Durante este periodo fueron cribados 210.165 recién nacidos y diagnosticados 137 casos con errores congénitos del metabolismo (ECM), y además se detectaron 33 casos que resultaron falsos positivos y 4 falsos negativos; la prevalencia es de 1/1.490 recién nacidos. El valor predictivo positivo fue del 80,92%; a esta alta fiabilidad contribuyó la realización de pruebas de segundo nivel en la muestra de orina, de utilidad en el 56,6% de los desórdenes detectados excluyendo las hiperfenilalaninurias. Destaca con respecto a otros estudios una alta frecuencia de hiperfenilalaninurias (1/3.965) y de aciduria glutárica tipo 1 (1/30.023). Un 6,2% (9/140) con sospecha de ECM presentaban ya sintomatología clínica en el momento del resultado del cribado, en 4 de ellos el cribado se realizó entre el quinto y el octavo día de vida. La mortalidad fue del 2,85%, y de los demás, con un tiempo medio de evolución de 54 meses, se mantienen asintomáticos el 95,6% y el cociente de desarrollo es <85 en sólo 2 pacientes.

Éste es el primer trabajo que evalúa los resultados del cribado neonatal ampliado en España mostrando los beneficios de la toma de la muestra de orina.

38

TÍTULO

EXPERIENCIA DEL CRIBADO NEONATAL AMPLIADO EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN DEL ROCÍO

AUTORES

Delgado Pecellín C¹, García-Valdecasas Bermejo MS¹, Bueno Delgado MA¹, Pérez-Cerdá Silvestre C², Merinero Cortés B²

INSTITUCIÓN

¹Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla. Facultad de Ciencias. ²Universidad Autónoma de Madrid

OBJETIVOS

Mostrar los resultados obtenidos en el cribado neonatal ampliado de las enfermedades metabólicas hereditarias (EMH) cribadas desde el 1 de abril de 2009 hasta la actualidad en la Unidad de Metabolopatías del Hospital Virgen del Rocío de Sevilla y calcular su incidencia.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se han estudiado 169.081 muestras de sangre en papel de recién nacidos por espectrometría de masas en tándem (MS/MS) tras analizar aminoácidos y acilcarnitinas. Los resultados alterados en muestras de sangre en papel fueron confirmados con segundas muestras de suero y orina mediante cromatografía de gases/espectrometría de masas (GS/MS) para ácidos orgánicos; cromatografía de intercambio iónico para aminoácidos y espectrometría de masas en tándem para acilcarnitinas.

RESULTADOS

Se han detectado 50 casos positivos, entre los que podemos destacar 22 aminoacidopatías, 15 acidurias orgánicas y 13 defectos de la beta-oxidación de ácidos grasos (FAO).

Las aminoacidopatías detectadas fueron 10 hiperfenilalaninurias (HFA), 8 fenilcetonurias (PKU), 2 enfermedades de jarabe de arce y 1 tirosinemia (no tipo I).

Dentro del grupo de acidurias orgánicas se han confirmado 7 metilcrotonilglicinurias (MCC), 2 déficits de isobutirilglicinurias, 4 acidurias metilmalónicas con homocistinuria, 1 aciduria metilmalónica adquirida y 1 metilbutirilglicinuria.

Entre los defectos de FAO se detectaron 8 casos de déficit de acil-CoA deshidrogenasa de cadena media (MCAD), 4 de acil-CoA deshidrogenasa de cadena corta (SCAD), 1 déficit primario de carnitina y 1 déficit múltiple de acil-CoA deshidrogenasa (MADD).

La incidencia para EMH cribadas en nuestro laboratorio es de 1:3.381 niños, siendo de 1:7.685 para aminoacidopatías, de 1:11.272 para acidurias orgánicas y de 1:13.006 para los defectos de la beta-oxidación de ácidos grasos.

CONCLUSIONES

La incidencia de EMH encontrada es similar a la descrita para otras poblaciones estudiadas.

El cribado neonatal ampliado permite diagnosticar patologías antes del debut clínico y, por lo tanto, prevenir daños neurológicos y en ocasiones incluso la muerte.

No sólo se benefician del cribado neonatal ampliado los recién nacidos de nuestra área, sino también sus familiares, pues tras la detección de un caso índice se procede al estudio de padres y hermanos, habiéndose diagnosticado 6 nuevos casos: 2 MCAD, 2 SCAD, 1 PKU y 1 MCC.

39

TÍTULO

EXPERIENCIA DEL PRIMER AÑO TRAS LA IMPLANTACIÓN DEL CRIBADO NEONATAL AMPLIADO EN ANDALUCÍA ORIENTAL

AUTORES

Yahyaoui Macías R¹, Rueda Fernández I¹, Blasco Alonso J², Serrano Nieto J², Ugarte Pérez M³, Benito López C¹, Pérez-Cerdá Silvestre C³, Sierra Salinas C²

INSTITUCIÓN

¹Laboratorio Clínico. Hospital Universitario Carlos Haya. Málaga. ²Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Carlos Haya. Málaga. ³Centro Diagnóstico de Enfermedades Moleculares (CEDEM). Universidad Autónoma de Madrid

OBJETIVO

Describir los resultados obtenidos en el primer año tras la implantación del cribado neonatal ampliado de enfermedades metabólicas en Andalucía Oriental.

MATERIAL Y MÉTODOS

Entre abril de 2010 y abril de 2011 se estudiaron 47.550 muestras de sangre seca en papel de recién nacidos extraída a partir del tercer día de vida. Se analizaron 12 aminoácidos y 30 acilcarnitinas mediante espectrometría de masas en tándem. Se calcularon los CV_A intra- e inter-ensayo y la variabilidad biológica intra- e inter-individual en adultos sanos. Nuestro objetivo de imprecisión analítica fue CV_A <1/2 CV_I. Se reclamó una nueva muestra ante un resultado dudoso y, si resultó normal, se consideró un falso positivo. Ante carnitina libre muy disminuida o C5OH muy elevada, se solicitó muestra materna. En todos los casos con riesgo elevado de enfermedad metabólica, se realizó confirmación bioquímica en el CEDEM, y enzimática y/o genética en todos los casos en los que fue posible.

RESULTADOS

La edad media a la detección ha sido de 17,6 ± 13,95 días. Se cumplió el objetivo deseado de imprecisión analítica salvo para Glu, C3 y C4. Se diagnosticaron 15 recién nacidos que estaban asintomáticos en el momento de la detección (3 MCAD, 1 aciduria metilmalónica, 1 3-MCC, 1 homocistinuria, 1 aciduria glutárica tipo 1, 3 HFA benigna, 5 déficit de vitamina B₁₂ materna), actualmente en seguimiento, con evolución favorable. Un neonato con acidemia propiónica debutó al tercer día de vida, antes de que pudiera informarse el resultado del cribado. Un recién nacido con déficit de CPT II neonatal había fallecido inexplicablemente a los 13 días de vida cuando se informó el resultado, siendo útil para reorientar el diagnóstico. Se detectó un caso de metabolopatía materna, con sospecha de acidemia orgánica (C5OH elevada). El número de falsos positivos ha sido de 1.142; la tirosinemia transitoria del recién nacido (20%) y la incorrecta extracción de la muestra han sido los motivos más frecuentes. El rendimiento analítico de nuestro centro en el periodo evaluado ha sido: sensibilidad 100%, especificidad 97,65%, VPP 1%, VPN 100%, tasa de detección 1:2.865, tasa de falsos positivos 2,34%.

DISCUSIÓN

La implantación del cribado ampliado en Andalucía Oriental ha sido efectiva, aunque hemos encontrado tres necesidades de mejora: el tiempo de respuesta de resultados, la imprecisión analítica de algunos marcadores y la tasa tan elevada de falsos positivos (los objetivos recomendados son: tasa de falsos positivos <0,3% y VPP >20%). Consideramos que es urgente la incorporación de la succinilacetona en sangre como marcador primario, así como la implantación de pruebas de segundo nivel.

40

TÍTULO

CRIBADO NEONATAL AMPLIADO EN ARAGÓN. NUESTRA EXPERIENCIA TRAS DOS AÑOS DE SU IMPLANTACIÓN

AUTORES

Odrizola Grijalbo M, Díez Muñoz M, Garcés R, Caballero Pérez V, González Irazábal Y, Salazar MI, Beltrán García S, García Jiménez MC

INSTITUCIÓN

Unidad de Metabolismo. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza

OBJETIVOS

El programa de cribado neonatal en Aragón comenzó en 1973 para fenilcetonuria y poco después para el hipotiroidismo congénito. En septiembre de 2009 se incorporó la técnica de espectrometría de masas en tándem (MS/MS) en nuestro laboratorio, añadiendo la posibilidad de diagnóstico de hasta 34 defectos congénitos del metabolismo intermediario. El objetivo es analizar los resultados de la implantación del cribado neonatal ampliado en nuestra comunidad tras la introducción del MS/MS.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se ha analizado la base de datos de la Unidad de Enfermedades Metabólicas de nuestro hospital y los datos del programa de cribado neonatal en el periodo comprendido entre septiembre de 2009 y mayo de 2011.

RESULTADOS

Tras la introducción en septiembre de 2009 del MS/MS en Aragón, se han sometido al programa de cribado neonatal ampliado 18.451 recién nacidos, diagnosticándose un total de 13 pacientes con 8 defectos del metabolismo diferentes. Hasta la fecha, la prevalencia de todas las enfermedades metabólicas incluidas en el programa de cribado neonatal ampliado es de 1:1.419 recién nacidos, con un valor predictivo positivo del 32% y una tasa de falsos positivos del 0,28%, alcanzando una especificidad diagnóstica del 99,7%. Asimismo, 4 casos de familiares de primer grado de los pacientes índices fueron diagnosticados con esta técnica (tres MCAD y un defecto de 3-metilcrotonil-CoA carboxilasa).

CONCLUSIONES

La introducción del MS/MS en el cribado neonatal ofrece extraordinarios resultados, cambiando radicalmente el pronóstico de estos pacientes. Es un programa exigente para el clínico y el laboratorio pero que ofrece unos resultados espectaculares. La creación de equipos multidisciplinares para el diagnóstico y seguimiento es indispensable para una asistencia de calidad. La comunicación entre la unidad clínica y el laboratorio es fundamental. Aragón es en estos momentos una de las Comunidades privilegiadas.

41

TÍTULO

DIAGNÓSTICO DE HIPERMETIONINEMIA POR DEFICIENCIA DE METIONINA ADENOSIL TRANSFERASA A PARTIR DEL CRIBADO NEONATAL AMPLIADO

AUTORES

Córdova Salas AK, Beisti Ortego A, Caballero Pérez V, Beltrán García S, García Jiménez, MC González Irazábal Y, Salazar MI

INSTITUCIÓN

Unidad de Metabolismo. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza

FUNDAMENTO Y OBJETIVOS

La hipermetioninemia es un trastorno metabólico poco descrito hasta la actualidad y causado por la deficiencia de la metionina adenosil transferasa I/III (MAT I/III). Esta enzima cataliza la síntesis de S-adenosil metionina a partir de metionina y ATP. La mayoría no presenta sintomatología clínica, aunque se han descrito problemas neurológicos y disminución del cociente de desarrollo intelectual. El diagnóstico se realiza en su gran mayoría mediante el cribado neonatal, que detecta niveles elevados de metionina. Se ha identificado una mutación en el gen *MAT1A* que elimina o reduce la actividad de esta enzima hepática conduciendo a hipermetioninemia persistente.

Presentamos dos casos de hipermetioninemia identificados mediante el cribado neonatal ampliado en la Comunidad de Aragón implantado en septiembre de 2009.

OBSERVACIONES CLÍNICAS

El primer caso es un recién nacido varón con cifras de metionina de 117 nmol/mL al diagnóstico y mantenidas en plasma en torno a 200 mmol/L. Se sospechó una forma dominante heterocigota por defecto de MAT I/III que se comprobó con el estudio molecular. El paciente es portador de la mutación en heterocigosis R264H en el gen *MAT1A*. Actualmente continúa asintomático y realiza únicamente una dieta que no exceda las necesidades de proteínas recomendadas para su edad.

El segundo caso es una recién nacida mujer de origen portugués con cifras de metionina al diagnóstico mayores de 600 mmol/L. Entre los antecedentes familiares destaca una prima hermana con hipermetioninemia de carácter homocigota diagnosticada en Portugal. Dados los antecedentes y las cifras más elevadas de metionina, se sospecha la forma recesiva de defecto de MAT I/III; pendiente la confirmación con el estudio molecular. Clínicamente asintomática, precisa tratamiento dietético con fórmula exenta de metionina para mantener cifras de metionina inferiores a 300 nmol/mL.

COMENTARIOS

Al igual que en otras regiones, la implantación del cribado neonatal ampliado por espectrometría de masas en tándem está permitiendo realizar diagnósticos como la hipermetioninemia por deficiencia de la MAT I/III. Un diagnóstico y un tratamiento precoces son imprescindibles para la prevención de posibles complicaciones derivadas de un exceso de metionina.

42

TÍTULO

CRIBADO NEONATAL DE LA DEFICIENCIA DE ACIL-COA DESHIDROGENASA DE CADENA MEDIA EN GALICIA. RESULTADOS DE 10 AÑOS

AUTORES

Castiñeiras DE¹, Couce ML¹, Cocho JA¹, Bóveda MD¹, Moure JD², Ribes A³, Qelhas D⁴, Fraga JM¹

INSTITUCIÓN

¹Unidad de Diagnóstico y Tratamiento de Enfermedades Metabólicas. Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela (A Coruña).

²Departamento de Pediatría. Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela. ³Instituto de Bioquímica Clínica. Hospital Clínic. Barcelona.

⁴Instituto de Genética Médica Jacinto Magalhães. Oporto (Portugal)

RESUMEN

La deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena media (MCAD OMIM 212140) es el desorden más frecuente dentro de la beta-oxidación mitocondrial de los ácidos grasos, con una significativa morbilidad y mortalidad en los pacientes no diagnosticados.

El cribado neonatal de esta patología se inicia en Galicia en junio del 2000, y hasta julio del 2010 hemos analizado 210.165 recién nacidos. Se han detectado 11 casos (8 niños y 3 niñas) de MCAD, con una incidencia de 1/18.176, de los cuales 3 son de etnia gitana. Hasta el momento no hemos tenido falsos negativos y se han detectado 2 portadores que presentaban valores moderados de acilcarnitinas de cadena media. Todos los pacientes estaban asintomáticos a su detección.

Los parámetros diagnósticos para esta enfermedad son la octanoilcarnitina (C8 <0,26 µmol/L), la decanoilcarnitina (C10 <0,33 µmol/L), la decenoilcarnitina (C10:1 <0,22 µmol/L) y los cocientes C8/C10 <2,25 y C8/C2 <0,015. La metodología utilizada es la espectrometría de masas en tándem, derivatizando con butanol clorhídrico y realizando un barrido de iones precursores de m/z 85 en modo positivo para obtener los perfiles de acilcarnitinas.

Los valores a la detección de nuestros pacientes se encuentran dentro de los rangos de C8 (0,84-9,4 µmol/L), C10:1 (0,20-0,97 µmol/L) y C10 (0,17-0,81 µmol/L) y de los cocientes C8/C10 (1,64-13,2) y C8/C2 (0,07-0,74).

MISCELÁNEA

43

TÍTULO

DÉFICIT DE ACETOACETIL COA-TIOLASA MITOCONDRIAL (MAT): UNA NUEVA MUTACIÓN

AUTORES

Díaz Conejo R¹, García Campos Ó¹, Verdú Pérez A¹, Martín Delgado CM¹, González Jimeno A¹, Ugarte Pérez M²

INSTITUCIÓN

¹Servicio de Pediatría. Hospital Virgen de la Salud. Toledo. ²Laboratorio Cantoblanco

INTRODUCCIÓN

El déficit de acetoacetil CoA-tiolasa mitocondrial (MAT) es un error innato del metabolismo con herencia autosómica recesiva, que afecta al metabolismo de los cuerpos cetónicos y al catabolismo de la isoleucina. Se caracteriza por episodios agudos de cetoacidosis, ocasionalmente con pérdida de conciencia e incluso muerte, desencadenados por situaciones de hipermetabolismo; es asintomático intercrisis. La presentación habitual es entre el primer año de vida y la adolescencia (excepcional antes del sexto mes).

CASO CLÍNICO

Lactante de 5 meses, con catarro, vómitos, fiebre de 36 horas y empeoramiento progresivo del estado general. Antecedentes personales: crecimiento intrauterino retardado severo. Estudiado por síndrome 3M. Padres consanguíneos. Presenta mal estado general, respiración de Kussmaul y somnolencia. Pruebas complementarias: hipoglucemia con cetonemia y acidosis metabólica grave, con GAP aumentado. Presenta inestabilidad hemodinámica, por lo que ingresa en la UCIP. Líquido cefalorraquídeo, tóxicos en orina, microbiología y pruebas de imagen: normales. Ante la sospecha de metabolopatía, se solicitan aminoácidos en plasma, ácidos grasos y acilcarnitinas en orina y se inician aportes elevados de glucosa y restricción proteica. Se obtiene un patrón de: hipoaminoaciduria generalizada, aumento de la excreción urinaria de metabolitos de déficit de B-cetotiolasa: 2-metilacetoacético, 2-metil-3-hidroxibutírico y tigililglicina, aumento de metabolitos de cetosis, estableciéndose diagnóstico de trastorno de la cetolisis; el estudio enzimático mostró déficit de MAT (Ile52Thr). Tras su mejoría, es dada de alta, reingresando en cuatro ocasiones por descompensación metabólica.

COMENTARIOS

En el diagnóstico diferencial de cetoacidosis debemos pensar en trastornos de la cetolisis. El diagnóstico definitivo requiere la demostración del déficit enzimático en fibroblastos. Las secuelas neurológicas pueden evitarse con un diagnóstico precoz y un adecuado tratamiento.

44

TÍTULO

ESTUDIO DE MONOYODOTIROSINA Y DIYODOTIROSINA EN HIPOTIROIDISMO CENTRAL POR DEFECTOS DE DESHALOGENASA TIROIDEA

AUTORES

Barreiro Martínez T¹, García Nimo L², Cocho de Juan JA², Castiñeiras Ramos DE², Bóveda Fontán MD², Colón Mejeras C², Moreno Navarro JC³, Fraga Bermúdez JM²

INSTITUCIÓN

¹Laboratorio de Bioquímica. Hospital Universitario La Paz. Madrid. ²Laboratorio de Metabolopatías. Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela. A Coruña. ³Laboratorio Molecular. Hospital Universitario La Paz. Madrid

RESUMEN

El subtipo de hipotiroidismo congénito por defectos de deshalogenasa tiroidea (DEHAL1) conlleva retraso mental irreversible.

La DEHAL1 es una proteína tiroidea que recicla yodo a través de la desyodación de monoyodotirosinas (MIT) y diyodotirosinas (DIT), subproductos de la síntesis de hormonas tiroideas cuyo contenido en yodo se perdería si no fuesen desyodados por esta actividad enzimática.

De esta manera, DEHAL1 provee de una fuente de yodo intratiroidea para mantener la necesaria producción continuada de hormonas tiroideas. Recientemente se han identificado las primeras mutaciones humanas en el gen *DEHAL1*, que llevan a un hipotiroidismo severo; se desconoce la prevalencia de estos defectos en la población.

El fallo en la detección neonatal de los pacientes con defectos del gen *DEHAL1* conocidos puede deberse a la propia historia natural de esta enfermedad, y que, realmente, existe un eutiroidismo en las primeras semanas/meses de vida de estos niños que haría completamente imposible la detección de la enfermedad a través de la elevación de tirotrópina (TSH).

Se ha desarrollado un nuevo método de determinación de MIT y DIT en orina por cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masas en tándem con ionización por electrospray (HPLC-ESI-MS/MS).

Se tienen límites de detección de 4 nmol/L para ambos compuestos, y esto permite, incluyendo todo el proceso de análisis, cuantificar niveles del orden de 100 nmol/L.

En estudios preliminares se ha medido un grupo de 16 muestras de recién nacidos y los valores para MIT se encontraron entre 0,5 y 9,5 $\mu\text{mol/L}$, mientras que en el caso de DIT el valor inferior es menor al límite de cuantificación y el superior fue de 0,3 $\mu\text{mol/L}$. Los valores referidos a la concentración de creatinina para MIT están entre 2,1 y 32 $\mu\text{mol/mol}$ de creatinina, y el valor superior encontrado para DIT es de 0,8 $\mu\text{mol/mol}$ de creatinina.

Se ha medido un grupo de 12 pacientes con valores de TSH próximos al punto de corte para hipotiroidismo congénito en el cribado neonatal, y no se encontraron diferencias respecto a los datos de las muestras de los recién nacidos eutiroides en el cribado. Para MIT se obtuvieron valores que fueron desde 1,9 a 39 $\mu\text{mol/mol}$ de creatinina, y para DIT el valor superior fue de 0,8 $\mu\text{mol/mol}$ de creatinina.

En estos momentos estamos a la espera de la obtención de las muestras de dos pacientes diagnosticados de hipotiroidismo central por defectos de deshalogenasa.

45

TÍTULO

TRATAMIENTO CON COBRE-HISTIDINA EN LA ENFERMEDAD DE MENKES: A PROPÓSITO DE DOS CASOS CON DISTINTA EVOLUCIÓN CLÍNICA

AUTORES

Monlleó L¹, Del Toro M¹, Raspall M¹, Cañete C², Vázquez E³, Boronat S¹, Roig M¹

INSTITUCIÓN

¹Servicio de Neurología Pediátrica. ²Servicio de Farmacia. ³Servicio de Radiología Infantil. Hospital Vall d'Hebron. Barcelona

FUNDAMENTO

La enfermedad de Menkes es debida a un defecto en el transporte de cobre, causado por mutaciones en el gen *ATP7A* del cromosoma X. El tratamiento con cobre-histidina parenteral ha supuesto un cambio en el pronóstico de la enfermedad cuando se inicia en etapas muy precoces de la afectación neurológica. Presentamos dos pacientes tratados durante más de 5 años con cobre-histidina que presentaron una evolución clínica muy diferente.

OBSERVACIÓN CLÍNICA

El paciente 1 fue diagnosticado (deleción 15bp en exón 1) a la edad de 2 meses durante un ingreso por bronquiolitis en el que se detectó hipotonía, hiperlaxitud articular y fractura de fémur. No se referían crisis comiciales. Se inició tratamiento con cobre-histidina parenteral a los 5 meses de edad y se mantuvo hasta los 9 años. A los 10 años presenta un retraso leve (escuela ordinaria) y no presenta crisis comiciales. La resonancia magnética craneal muestra marcada tortuosidad de vasos intracraneales sin signos de atrofia cerebral. Presenta afectación severa del tejido conectivo con hiperlaxitud articular, deformidades esqueléticas y divertículos vesicales. Asimismo, presenta una leve afectación tubulointersticial en relación con el tratamiento crónico con cobre.

El paciente 2 fue diagnosticado a los 3 meses de edad (mutación c1971t>A) tras ser remitido a nuestro centro por epilepsia refractaria. Pese al inicio inmediato del tratamiento, el estado neurológico no mejoró. Evolucionó a una encefalopatía severa con retraso mental profundo y epilepsia farmacorresistente. Siguió tratamiento hasta los 5 años, en que falleció por complicaciones respiratorias.

COMENTARIOS

El tratamiento precoz en la enfermedad de Menkes puede atenuar la afectación neurológica, especialmente cuando se inicia en etapas presintomáticas. El tratamiento crónico no previene las deformidades esqueléticas propias de la enfermedad y conlleva la aparición de daño tubulointersticial secundario al cobre, que suele ser reversible.

46

TÍTULO

APROXIMACIÓN ETIOLÓGICA A LA HIPOGLUCEMIA EN URGENCIAS: REVISIÓN DE UN PROTOCOLO Y PRESENTACIÓN DE CASOS CLÍNICOS

AUTORES

Beisti Ortego A, Córdova Salas AK, Vara Callau M, Rodríguez ML, Pérez Delgado R, Campos Calleja C, García Jiménez MC

INSTITUCIÓN

Unidad de Metabolismo. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza

OBJETIVOS

La hipoglucemia supone la alteración del metabolismo intermediario más frecuente durante la infancia. En todos los casos es necesario un tratamiento rápido y efectivo y una recogida simultánea de las muestras biológicas que, en el momento de la crisis, permiten una aproximación fiable al diagnóstico etiológico. Para ello, las Unidades de Enfermedades Metabólicas y de Urgencias del Hospital Miguel Servet han desarrollado un protocolo que se aplica desde hace 6 años. Consta de unos indicadores de calidad que permiten monitorizar su cumplimiento y así mejorar la práctica asistencial.

MATERIAL Y MÉTODOS

Para evaluar el protocolo, se han revisado las historias clínicas obtenidas de la Unidad de Urgencias de los pacientes que han presentado hipoglucemia. El periodo de estudio recoge los casos que han acudido a urgencias entre enero de 2005 y octubre de 2010. Además, se ha recogido el total de casos de hipoglucemia controlados en la Unidad de Metabolismo.

RESULTADOS

Se han recogido 70 casos. De éstos, 31 (44%) se catalogaron de cetósicas, 5 (7%) de hipocetósicas, y en 34 (48%) no consta recogida la existencia o no de cetosis. En el 55,5% de los casos la edad estaba comprendida en 1-3 años. El 65% de los casos ocurrió en contexto infeccioso. Un 10% los casos ha obtenido un diagnóstico etiológico diferente a hipoglucemia funcional. Los diagnósticos han sido: deficiencia de isobutiril-CoA deshidrogenasa, adrenoleucodistrofia ligada a cromosoma X, hiperinsulinismo, déficit congénito de la glicosilación Ib, defecto de la 3-hidroxiacil-CoA de cadena larga y deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena corta (SCADD).

CONCLUSIONES

La determinación de cuerpos cetónicos capilares, sangre seca para acilcarnitinas y ácidos orgánicos en orina es imprescindible para catalogar y realizar el diagnóstico etiológico de la hipoglucemia. Es fundamental que la recogida de muestras se realice en el episodio agudo, ya que en el periodo intercrítico las determinaciones pueden ser normales. Nuestro protocolo está resultando muy útil para la adecuada orientación etiológica de las hipoglucemias. Actualmente nuestro objetivo es continuar mejorando el cumplimiento de los indicadores del protocolo, fundamentalmente la determinación de cuerpos cetónicos.

ÍNDICE DE AUTORES

Abeledo A	P12	Campistol J	CO1, CO15, P2
Alarcón Martínez H	P35	Campos Calleja C	P46
Alonso-Fernández JR	CO20, P37	Cantarín Extremera V	CO7, P32
Arias Á	P34	Cañete C	P45
Arlés Soler M	CO30	Carrillo R	CO16
Arranz JA	P8, P20	Casado M	P36
Arteaga R	P15	Casas Fernández C	P35
Artigas M	P31	Casero Ariza C	CO19
Artuch R	CO14, CO15, CO29, P2, P30, P36	Castaño de la Mota C	CO23
		Castell JV	CO26
		Castiñeiras Ramos DE	CO18, CO20, P37, P42, P44
Bachs O	CO11	Castro M	CO16
Balado N	CO18	Cervera J	CO10
Baldellou Vázquez A	CO2, P24, P28	Cilleruelo Pascual ML	P7
Balmaseda Serrano E	P3	Cocho de Juan JA	CO18, CO20, P37, P42, P44
Barcelona B	CO10	Coll MJ	CO11, P25, P26, P29
Baro M	CO9	Colón C	CO20, P37, P44
Barreiro Martínez T	P44	Comas F	P17
Barrios M	CO9	Conejo Moreno D	P32
Beisti Ortego A	P41, P45	Conejo-Mir J	CO3
Beltrán García S	CO2, CO6, CO24, P23, P24, P28, P40, P41	Córdova Salas AK	P41, P46
		Corrochano James V	CO30
Benito López C	P39	Couce ML	CO18, P37, P42
Bernabeu Wittel J	CO3	Cutillas J	CO29
Blasco Alonso J	CO19, P39		
Boronat S	P45	Dalmau Serra J	CO4, P4, P12, P18, P27
Bóveda MD	CO18, P37, P42, P44	Dayaldasani Khialani A	CO19
Briones Godino P	CO13, P8, P30, P31, P34	De Castro P	CO17
Bueno Delgado M	CO3, P16, P21, P38	De Ceano-Vivas M	P7
Buján N	P31, P32, P34	Del Toro-Riera M	P8, P11, P20, P27, P45
		Delgado Pecellín C	CO3, P16, P21, P38
Caballero Pérez V	CO2, CO6, CO24, P23, P24, P28, P40, P41	Desviat LR	CO5, CO16
Caimari M	P17	Díaz Conejo R	CO22, P43
Calleja Gero L	CO12	Díez Muñoz M	P40
Calzado MA	CO26	Domingo M	P11
Camino León R	P1	Domingo R	CO17, P27, P35
		Domínguez Cruz JJ	CO3, P16

Donat E	CO4	Gutiérrez Junquera C	P7
Dorao P	P19	Gutiérrez-Solana L	P27
Duat Rodríguez A	CO7, CO23		
Ecay MJ	P4	Herrera López M	CO22
Egea N	CO29	Hoyos Vázquez MS	P3
Egea Mellado JM	CO8, P5, P10	Hurtado L	P15
Fábregas J	CO29	Iglesias AJ	P37
Fernández-García JJ	CO29	Investigadores HOS	
Fernández-Sánchez A	P5	(Hunter Outcome Survey)	
Ferrer López I	P21, P22	España	P27
Font A	P31	Íñigo Martín G	CO22
Fournier MC	CO12	Jarque J	P26
Fraga JM	CO18, CO20, P37, P42, P44	Jiménez Gómez J	P13
Fuentes Hernández S	CO8	Juan Fita MJ	CO8, P5
Garcés R	P40	Lafuente Hidalgo M	CO21
Garcés-Santos M	P5	Lama RA	P20, P33
García A	P18	Lara Herguedas J	P7
García MJ	CO16, P11, P18	Lavilla A	P31
García Arce LL	P3	León Rodríguez M	CO23, P16
García Campos Ó	CO22, P43	López Campos M	CO2, CO6, CO24, P23, P24, P28
García-Cazorla A	CO14, CO15, CO17, P2, P11	López Marín L	CO7, CO12, CO23, P15, P32
García Fuster S	CO13, CO28, P9	López Pino MA	CO12
García García M	CO25	López Pisón J	CO21, CO24, P23, P24, P28
García Gómez A	P3	Losada del Pozo R	CO23, P15, P32
García Jiménez MC	CO2, CO6, CO21, CO24, P23, P24, P28, P40, P41, P46	Lozano MJ	P15
García Muñoz F	P6, P21	Luzuriaga C	P15
García Nimo L	P44	Macaya A	P20
García-Puig J	CO25	Macías-Vidal J	CO11
García Ron A	P9	Málaga I	CO14
García Silva MT	CO9, CO13, CO14, CO28, P9	Martín MA	P33
García-Valdecasas Bermejo MS	P16, P38	Martín del Valle F	CO7, CO23, P15
García-Villoria J	P17, P34	Martín Delgado CM	P43
Garrido M	P10	Martín Hernández E	CO9, CO13, CO28, P9
Gil Ortega D	CO8, P5	Martínez A	P33
Gil-Campos M	P1, P12	Martínez AI	CO10
Gilbert JJ	P13	Martínez Costa C	CO27
Goded F	P19	Martínez de Aragón A	P9
Gómez C	CO18	Martínez Muñoz J	P14
Gomez-Lechón MJ	CO26	Martínez-Pardo M	CO5, P17
González I	P4, P10	Martínez Salcedo E	P35
González MJ	CO1	Martínez Zazo A	CO27
González de Caldas R	P12	Mateo Marquina ME	CO30
Gonzalez Gallego I	CO8, P5	Medina Martínez M	P1
González Gutiérrez-Solana L	CO7, CO12, CO23, P15, P32	Medrano C	P6
González Irazábal Y	P40, P41	Merinero Cortés B	CO5, CO19, CO22, P7, P19, P21, P38
González Jimeno A	P43	Molero M	CO15, CO17, P36
González-Lamuño D	P15	Monfort Belenguer L	P32
González Manchen C	P7	Monge Galindo L	CO21, CO24, P23
Gort L	P25, P26, P29	Monlleó L	P11, P20, P45
Grupo Colaborativo de Unidades de Seguimiento Españolas	CO1	Montero R	P30, P36
Guillén-Navarro E	P27	Montoya J	CO14, P30
Gutiérrez AP	CO1	Mora D	CO16
		Moráis A	P19, P33

Moreno Navarro JC	P44	Rodríguez Reinoso MF	P13
Moreno Villares JM	CO27	Roig M	P8, P20, P45
Moure JD	P42	Román Riechmann E	P7
Muguiara Aguado P	P27	Rosell Camps A	CO27
Munell F	P8	Rubio P	P33
Muros Fuentes M	P22	Rubio V	CO10
		Rueda Fernández I	CO19, P39
Navarrete R	CO5, P6, P21	Ruiz MA	P17
Navarro M	CO4	Ruiz Cano R	P3
Navas López VM	CO27	Ruiz Pons M	P14, P22
Nogales Espert Á	CO28	Ruiz-Desviat L	P5
Núñez P	P12	Ruiz-Falcó Rojas ML	CO7, CO12
		Ruiz-Pesini E	P30
O'Callaghan M	P30	Ruiz Sala P	P10
Obando Santaella I	P16		
Odriozola Grijalbo M	P40	Salas Rodríguez M	P13
Oliveros Leal L	CO9, CO13, CO28, P9	Salazar MI	P40, P41
Orden Rueda C	CO2, CO6, CO24, P23, P24, P28	Salido Ruiz E	P14
Ormazabal A	CO5, CO15, CO17, P36	San Antonio V	CO16
Ormazábal Herrero A	P2, P35	Sánchez-Mateos M	P7
		Sánchez-Valverde Visus F	CO27, P31
Pajares S	P29	Sancho Ponce B	CO13, CO28
Palau Martínez F	CO30	Sanz P	P6
Pareja E	CO26	Sellés H	P26
Pedrón Giner C	CO27, P32	Serrano M	CO14, CO15, CO17, P2
Pekkala S	CO10	Serrano Nieto J	CO19, P39
Peña Quintana L	P14	Sierra C	P2, P36
Peña Segura JL	CO21	Sierra Salinas C	P39
Pérez B	CO15, P4, P10, P22	Soto Insuga V	P32
Pérez-Cerdá Silvestre C	CO9, CO22, P4, P6, P10, P19, P22, P33, P38, P39	Summar ML	CO10
Pérez Delgado R	CO21, P46		
Pérez-Dueñas B	P2	Téllez M	P12
Pérez-Payarols J	CO29	Tello Martín A	CO2, CO6, CO24, P23, P24, P28
Pérez Valero V	CO19	Teva MD	CO16
Pérez Villena A	CO12	Tomás M	P12
Pineda M	CO14, CO15, CO17, P2, P30	Tondo M	CO14
Pintos Morell G	P11, P27	Torres Jiménez R	CO25
Plaza D	P33	Tort F	P8, P31
Polo B	CO4, CO26		
Pons R	CO17	Ugarte Pérez M	CO5, CO16, P1, P3, P4, P6, P10, P21, P35, P39, P43
Prados Álvarez M	CO12		
Puche Mira A	P35	Valera Párraga F	P35
Puga B	CO2, CO6	Valerio Hernández E	P14
Puig-Gay N	P25	Vara Callau M	P46
		Vázquez E	P21, P45
Qelhas D	P42	Vega A	P10
Quijada Fraile P	CO9, CO13, CO28, P9	Verdejo E	P19
		Verdú Pérez A	CO22, P43
Raspall M	P45	Vidal Company A	P3
Rausell D	P4, P18	Vila JJ	CO26
Redecillas Ferreiro S	CO27, P20	Vilaseca MA	CO1, CO29
Rial Rodríguez JM	P22	Vitoria I	CO4, CO26, P4, P12, P18
Ribes A	P8, P17, P31, P34, P42	Vivanco JL	CO9
Ribes-Koninckx C	CO26	Vives Piñera I	CO8
Riudor E	P8, P20		
Rodríguez ML	P46	Yahyaoui Macías R	CO19, P39
Rodríguez Fernández C	CO23		
Rodríguez Pombo P	CO5, P6, P21	Zamora Crespo B	CO13, CO28, P9

