




3.ª Jornada Errores Innatos del Metabolismo (EIM)

**EIM incluidos en el cribado
neonatal: Protocolos de actuación**

12 de noviembre 2019

LaFe
Hospital
Universitari
i Politènic

**Hospital Universitari
i Politènic La Fe
Unidad de Nutrición
y Metabolopatías**



3.ª Jornada Errores Innatos del Metabolismo (EIM)

**EIM incluidos en el cribado
neonatal: Protocolos de actuación**

12 de noviembre 2019

Ponentes

Amaya Bélanger Quintana

Unidad de Enfermedades Metabólicas.

Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid.

Patricia Correcher Medina

Unidad de Nutrición y Metabolopatías.

Hospital Universitari i Politènic La Fe. Valencia

Mari Luz Couce Pico

Unidad de Diagnóstico y Tratamiento de Enfermedades

Metabólicas Congénitas.Servicio de Neonatología.

Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela.

Lola Rausell Félix

Laboratorio de Metabolopatías.

Hospital Universitari i Politènic La Fe. Valencia

Isidro Vitoria Miñana

Unidad de Nutrición y Metabolopatías.

Hospital Universitari i Politènic La Fe. València

Coordinación

Isidro Vitoria

Patricia Correcher

Acreditación

Solicitada acreditación del Sistema Nacional de Salud

AVALADO



Asociación Española de Errores
Congénitos del Metabolismo



Sociedad Valenciana de Pediatría

PROGRAMA

08:30-09:00 h.

RECOGIDA DE DOCUMENTACIÓN

09:00-09:15 h.

PRESENTACIÓN DE LA JORNADA

Presidente SVP

Director Área de Enfermedades del Niño

Gerente Hospital La Fe

09:15-09:30 h.

INTRODUCCIÓN: QUÉ SON LOS ERRORES INNATOS DEL METABOLISMO

Isidro Vitoria Miñana

09:30-10:15 h.

FENICETONURIA: PROTOCOLO DE ACTUACIÓN

Amaya Bélanger Quintana

10:15-10:45 h.

ACIDEMIA GLUTÁRICA I: PROTOCOLO DE ACTUACIÓN

Isidro Vitoria Miñana

10:45-11:15 h.

TRASTORNOS DE BETA OXIDACIÓN: PROTOCOLO DE ACTUACIÓN

Patricia Correcher Medina

11:15-11:45 h.

CAFÉ. DESCANSO

11:45-12:15 h.

ASPECTOS TÉCNICOS PRÁCTICOS DEL CRIBADO NEONATAL

Lola Rausell Félix

12:15-13:00 h.

EL CRIBADO NEONATAL AMPLIADO. EXPERIENCIA DE GALICIA

Mari Luz Couce Pico

13:00-13:30 h.

DISCUSIÓN CONJUNTA

13:30 h.

RESUMEN: LAS IDEAS QUE HAY QUE LLEVARSE A CASA

ÍNDICE

Pág. 5

INTRODUCCIÓN: QUÉ SON LOS ERRORES INNATOS DEL METABOLISMO
Isidro Vitoria Miñana

Pág. 9

FENICETONURIA: PROTOCOLO DE ACTUACIÓN
Amaya Bélanger Quintana

Pág. 21

ACIDEMIA GLUTÁRICA I: PROTOCOLO DE ACTUACIÓN
Isidro Vitoria Miñana

Pag. 33

TRASTORNOS DE BETA OXIDACIÓN: PROTOCOLO DE ACTUACIÓN
Patricia Correcher Medina

Pag. 41

ASPECTOS TÉCNICOS PRÁCTICOS DEL CRIBADO NEONATAL
Lola Rausell Félix

Pag. 53

EL CRIBADO NEONATAL AMPLIADO. EXPERIENCIA DE GALICIA
Mari Luz Couce Pico

La Fe
Hospital Universitario
i Politécnico

**3.ª Jornada
Errores Innatos
del Metabolismo
(EIM)**

**Introducción
¿Qué son los errores innatos del metabolismo?**

Isidro Vitoria
Unidad de Nutrición y Metabopatías
Hospital La Fe, Valencia

1

Concepto EIM

- Metabolismo....conjunto reacciones bioquímicas en células organismo
- Reacciones interrelacionadas entre sí....vida celular
- EIM ...defectos congénitos metabolismo alguna molécula

Mutación del ADN
trastorno **monogénico**

Alteración de estructura proteica (enzima)

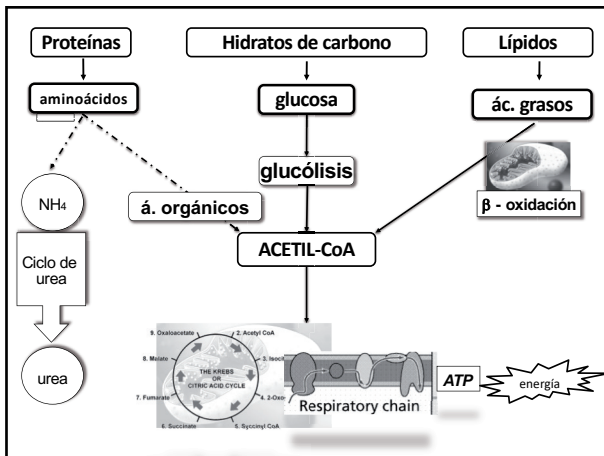
2

Tipos de EIM

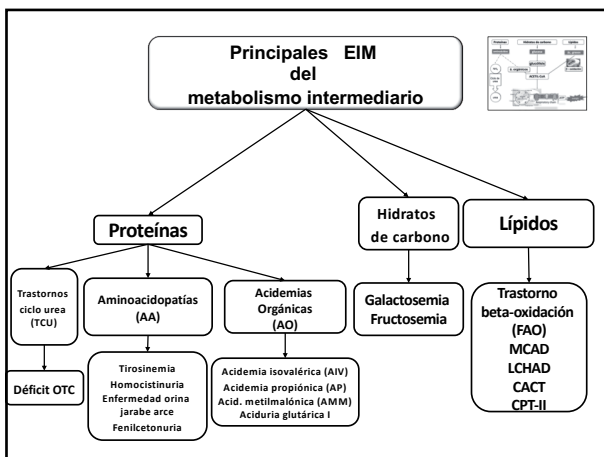
Alteración de estructura proteica (enzima)

- Metabolismo intermediario
Trastornos Metabolismo Intermediario
- Metabolismo de lisosomas o peroxisomas
Enf. de depósito
- Metabolismo energético
Enf. Mitocondriales,..

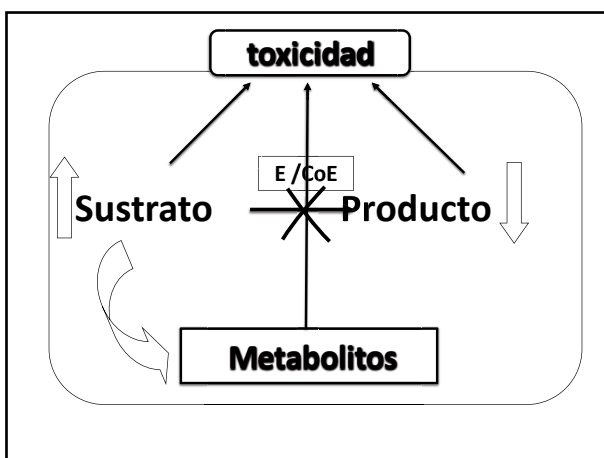
3



4



5



6

Características generales (I)

- Enfermedades **raras** (< 5/10.000)
1:2.000 a 1:200.000
- Gran **número** enfermedades
> 700
- Incidencia individual **baja**...1/1000 RNV ...50 % en RN
- Intensidad trastorno **variable**
espectro clínico
lactante....adulto
Ej: alcaptonuria u ocronosis

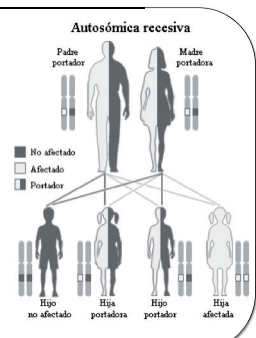
7

Características generales (II)

- Diagnóstico precoz difícil

Casos aislados
Número de hijos
Herencia AR (mayoría)


Autosómica recesiva



8


Forma clínica precoz

- RNT/AEG
- No malformaciones.
- Papel placenta
- Intervalo asintomático libre
Días, < 2 semanas,...



9


**EIM intermedio
Diagnóstico**



- Diagnóstico precoz muy difícil
 - Alto índice de sospecha
 - Protocolos de recolección de muestras (sangre, orina,...)
 - Tratamiento urgente
- Importancia de cribado neonatal

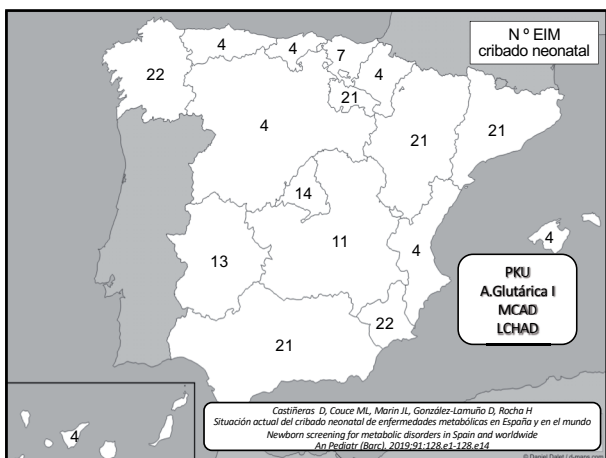
10

Cribado neonatal actual



- Distintos programas de cribado en España
- Todos incluyen al menos 4 EIM
- Tandem masas (espectrometría de masas)
- No es necesario ingesta proteica
- Muestra 24-72 horas (ideal 48 horas)
 - En la Maternidad

11



12

FENILCETONURIA


PHENYLKETONURIA (PKU)

DRA. AMAYA BELANGER QUINTANA
UNIDAD DE REFERENCIA DE ENFERMEDADES METABOLICAS DEL NIÑO Y DEL ADULTO
HOSPITAL RAMON Y CAJAL
MADRID



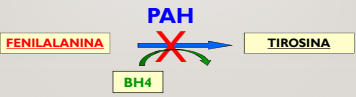
¿QUÉ ERA LA FENILCETONURIA?

- Una de las causas más frecuentes de retraso psicomotor.
- Clínica variable entre pacientes pauci-sintomáticos a un **retraso mental profundo**.
- Se evidencia a partir de los 10-12 meses de vida.
- **Automutilaciones, hipertonia y caquexia.**



ETIOLOGIA

- Uno de los errores innatos del metabolismo más frecuentes:
 - 1/10.000 RN vivos en España (1:80 prevalencia de portadores).
- Debida a una disfunción del enzima hepático fenilalanina hidroxilasa (PAH).
- Se acumula fenilalanina (Phe) y no se produce suficiente tirosina (Tyr).



AFECTACION NEUROLOGICA

- Exceso de fenilalanina que atraviesa barrera hematoencefálica utilizando el transportador LAT1, al que satura.
- Reducción de tirosina, precursor de la formación de L-Dopa.
- Reducción de otros aminoácidos precursores por la saturación del transportador LAT1.

AFECTACION NEUROLOGICA


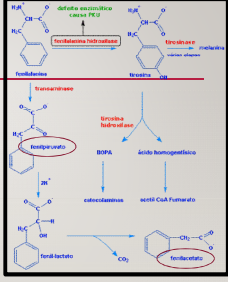
- Afectación de sustancia gris: reducción en la formación, diferenciación y ramificación de neuronas.
- Afectación de sustancia blanca: afecta la formación de mielina.

AFECTACION CUTANEA

- Piel y pelo claros.
- Eccema cutáneo.
- Sólo en casos de muy mal control.

OLOR CARACTERISTICO

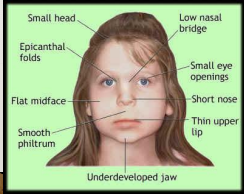
- Olor "a ratones".
- Se deben al fenilacético y fenilpirúvico en sudor y orina.
- Util para el diagnóstico:
 - Fölling: "Idiocy fenilpirúvica"
 - 1932

Dr. Arvid Carlsson (1905-1982)

TERATOGENESIS: SD DE HIPERFENILALANINEMIA MATERNA

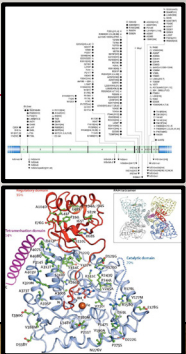
- Se produce en hijos de madre con fenilalanina alta.
- Fenotipo característico: microcefalia.
- Retraso psicomotor.
- Cardiopatía.
- Defectos urinarios.



Dr. Arvid Carlsson (1905-1982)

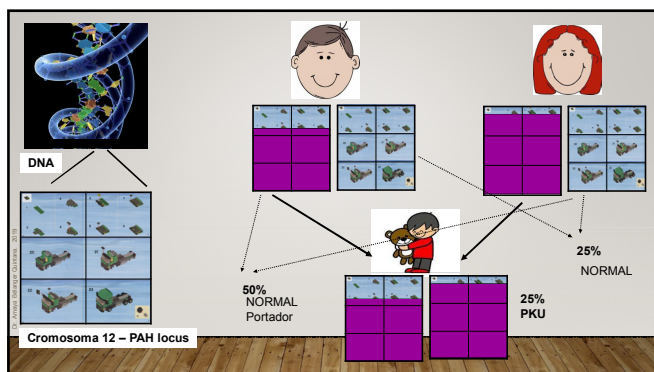
ES UNA ENFERMEDAD GENETICA

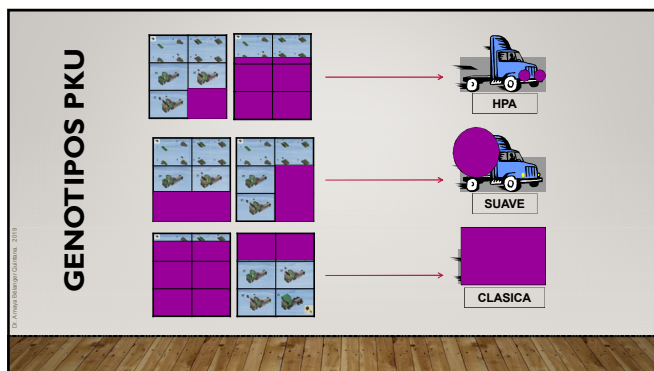
- Autosómica recesiva.
- Mutaciones en el gen PAH en el cromosoma 12.
- Más de 1000 mutaciones distintas descritas.
- Determinan la actividad residual y por lo tanto la clínica y la respuesta al tratamiento.



Dr. Arvid Carlsson (1905-1982)







FENOTIPOS PKU

HPA	OK	+
SUAVE	+	++
CLASICA	+++	+++

¿QUE ES LA FENILCETONURIA HOY?

LA IMPORTANCIA DEL DIAGNOSTICO PRECOZ

- La primera enfermedad en la que se demuestra que un tratamiento precoz evita los síntomas.
- Debe ser **lo más precoz posible**: siempre dentro del primer mes y a ser posible antes de los primeros 15 días de vida.

DIAGNOSTICOS TARDIOS

- Pacientes diagnosticados entre los 2 meses y los 7 años mejorarán pero persistirán síntomas.
- En los pacientes diagnosticados a partir de los 7 años se debe intentar tratar, pero no siempre es posible y/o no siempre se consigue mejoría.


LA IMPORTANCIA DEL DIAGNOSTICO PRECOZ: CRIBADO



- La enfermedad por la que se inició el cribado.
- En España se inició entre 1968 y 1990.
- En muchos países no se criba o se hace de forma parcial.
- Debe incluir un **diagnóstico diferencial** de otras causas de hiperfenilalaninemia:
 - Deficiencias congénitas del cofactor BH4.
 - Deficiencia en el factor de plegamiento codificado en el gen DNAJC12.




¿COMO SE TRATA LA PKU?



Reducir el sustrato:
DIETA: reducir el aporte de proteínas
 Asegurar que no faltan otros aa u oligoelementos

Aportar el producto:
DIETA: dar suplementos con tirosina

LA DIETA PKU



Actividad residual

Tolerancia a proteínas naturales

Necesidad de suplementos nutricionales

¿PUEDEN COMER ALGO LIBRE?

- **Alimentos naturales con un contenido bajo o nulo en proteínas:**
 - Azúcar, aceite, caldos, etc.
 - Frutas y verduras.
- **Alimentos manufacturados bajos en proteínas:**
 - Productos especiales.
 - Valor nutritivo muy bajo: permite aumentar la ingesta calórica.
 - Se utilizan para saciar el hambre y aumentar la calidad de vida.



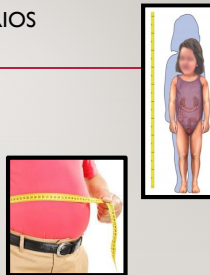
LA DIETA PKU ES DE LAS DIETAS MAS RESTRICTIVAS QUE EXISTEN

- Muy monótona
- Los alimentos permitidos son los menos apetitosos
- Los productos especiales saben y huelen mal
- Los pacientes tienen sensación de hambre
- Es fácil que haya desequilibrios nutricionales

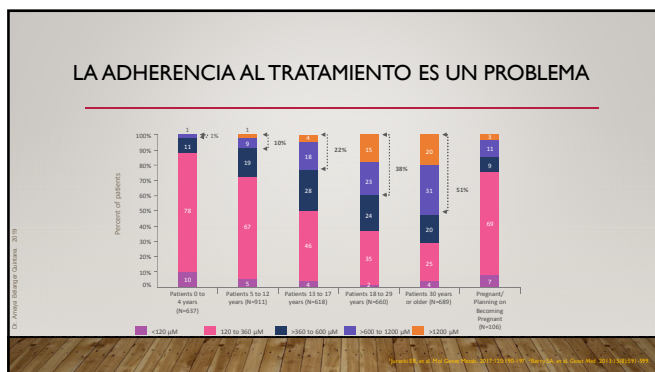


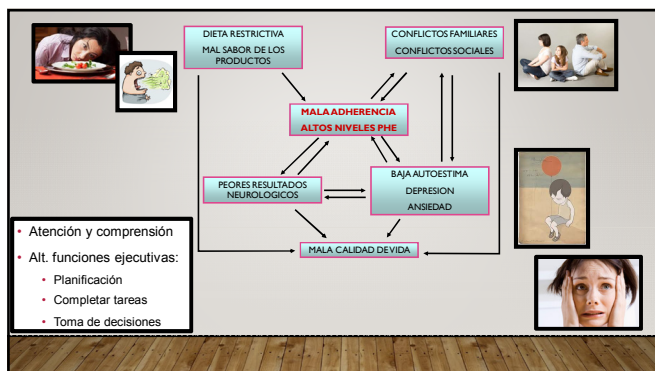
POSIBLES EFECTOS SECUNDARIOS DE LA DIETA

- Hipocrecimiento
- Sobrepeso/Obesidad y Sd. metabólico
- Osteopenia
- Insuficiencia renal
- Halitosis
- Caída del cabello










HAY QUE MEJORAR LA DIETA

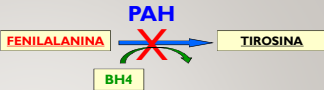
- Productos diseñados para distintas edades
- Productos con distintos sabores y texturas: polvo, líquido, gel
- Productos con composiciones diferentes: bajos en calorías, altos en vitaminas, etc
- Productos que contienen una proteína entera baja en fenilalanina: GMP

LO IDEAL es poder combinarlos pero no siempre fácil por:

- No cubren las necesidades del paciente
- Los pacientes son reacios a los cambios en su alimentación
- Dificultades en hacer cambios y/o combinaciones por las farmacias o Inspección




HAY QUE BUSCAR ALTERNATIVAS A LA DIETA





REDUCIR LA FENILALANINA

- Evitar que se absorba a nivel intestinal: probióticos

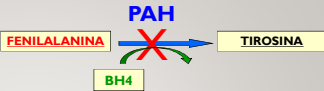


EVITAR QUE LA FENILALANINA ENTRE EN EL CEREBRO

- Dar aa neutros que compitan con la Phe en el transportador cerebral
- Inyectar enzimas externas que consuman Phe en sangre: pegPAL





HAY QUE BUSCAR ALTERNATIVAS A LA DIETA




AUMENTAR LA FUNCIÓN DE LA PAH

- Dar el cofactor (BH4): comercializado como diclorhidrato de sapropterina
 - Sólo funciona para determinadas mutaciones de PAH
 - Sólo algunos pacientes liberalizan completamente la dieta
- Buscar otras chaperonas
- Terapia génica



EL EMBARAZO: UN MOMENTO DE RIESGO

- Niveles elevados de Phe pueden dañar al feto: Sd de Hiperfenilalaninemia Materna
- Se recomiendan niveles de Phe similares a los del lactante (<6mg/dL), muy por debajo de los niveles habituales de un adulto.
- Hay que planificar los embarazos.
- Es preciso intensificar la dieta: riesgo de malnutrición de la madre y el feto.
- Se puede utilizar BH4.
- Hace falta un seguimiento clínico y bioquímico estrecho.



Dr. Amaya Belanger Quintana - 2018

CADA VEZ SE PUEDE PERSONALIZAR MEJOR EL TRATAMIENTO PARA LOS PACIENTES PKU

Fórmulas libres de Phe en polvo o líquidas

Tratamiento con PAL

Fórmulas especiales

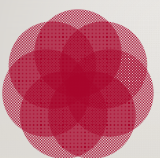
Tratamiento con BH4

Fórmulas Physiomic

Dar a cada paciente el mejor tratamiento en cada momento de su vida.

GMP

LNAA



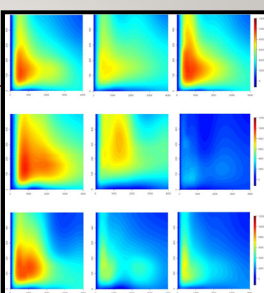
Dr. Amaya Belanger Quintana - 2018

¿COMO PERSONALIZAR? COSAS A TENER EN CUENTA

- Edad del paciente
- Gustos y horarios
- Cultura y educación
- Momento vital: gestación, deporte, trabajo, etc

GENETICA

- Diferente actividad residual
- Diferente activación según los niveles de Phe
- Diferente respuesta al cofactor



Dr. Amaya Belanger Quintana - 2018

RECORDAD SOBRE FENILCETONURIA (PKU)

- Es una alteración metabólica **frecuente**, que se puede detectar en el **cribado neonatal** (aunque no todo el mundo está cribado).
- Produce **retraso psicomotor** y alteraciones cutáneas.
- El tratamiento permite reducir los síntomas neurológicos pero persisten dificultades leves.
- **El tratamiento debe ser de por vida**. Si se abandona pueden tener dificultades neurológicas y síntomas psiquiátricos.

RECORDAD SOBRE FENILCETONURIA (PKU)

- El tratamiento habitual es una **dieta** restrictiva suplementada con productos especiales.
- Algunos pacientes responden al tratamiento con **cofactor** en mayor o menor medida.
- Se están buscando terapias alternativas.
- Para mejorar la adherencia y conseguir mejores resultados se debe intentar **personalizar el tratamiento**.

LaFe
Hospital
Universitari
i Politécnic

**3.ª Jornada
Errores Innatos
del Metabolismo
(EIM)**

**Aciduria glutárica I
Protocolo de actuación**

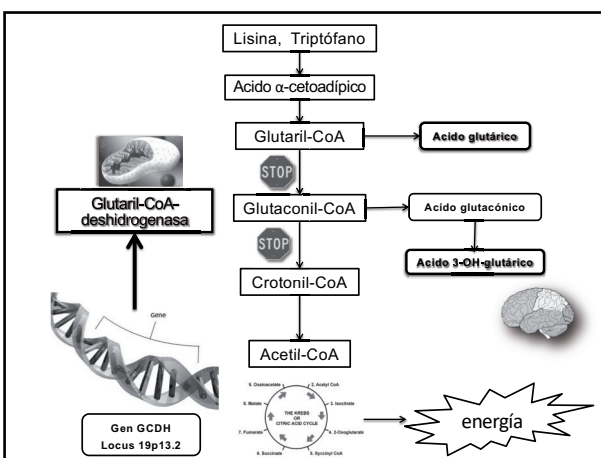
Isidro Vitoria Miñana
Unidad de Nutrición y Metabopatías
Hospital La Fe. Valencia
vitoria_isi@gva.es

1

Aciduria glutárica I

- Introducción
- Clínica
- Diagnóstico
- Tratamiento
 - Dieta baja lisina
 - Carnitina
 - Protocolo de emergencia
- Pronóstico
- Educación

2



3

Aciduria glutárica I

- Enfermedad HAR
- Incidencia 1/30.000 y 1/100.000
- Incidencia Amish 1 : 400 (P.C. de Amish)

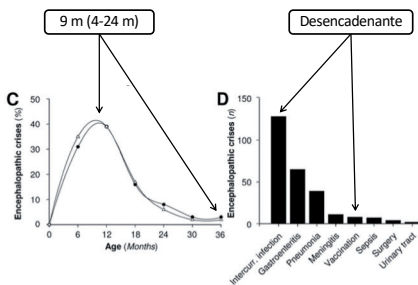
4

Clínica

- Tipos de presentación
 - Crisis encefalopática aguda75 %
 - Forma crónica.....25 %

5

Forma aguda (75 %)




Köiker S et al. Pediatr Res 2006;58:840-848

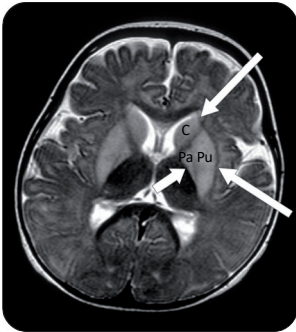
6

Crisis encefalopática aguda

- Convulsión con:
 - Depresión del sensorio
 - Hipotonía
- Convulsiones seguidas de:
 - Distonía
 - Disquinesia orofacial
 - Disartria
 - Hipotonía axial (ocasional)
- Macrocefalia (no siempre)
- Sudoración ++ «olor agrio»



7

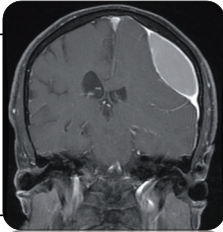


Hiperintensidad núcleos Caudado Putamen Pálido (necrosis)

Los núcleos basales...movimientos voluntarios realizados de forma principalmente inconsciente (tareas cotidianas)

8

Colecciones subdurales (*)
crónicas (20-30 %)
tras TCE leve
Hemorragias retinianas
Causa: 3-OH-G...disfunción vascular ?



Ante niño con sospecha de malos tratos....descartar AG-I

9

Secuelas

- Parálisis cerebral distónica
 - Afectación motora ++
 - Se sientan con dificultad
 - No control movilidad manos
 - Dificultades aprendizaje
 - Discinesias orofaciales...lenguaje
 - Sdme distónico-disquinético..escritura
- Cognitivo

10

Forma crónica (25 %)

Tipo insidioso

- Puede haber leve retraso global de desarrollo
- Disfunción motora sutil
 - Dificultades para caminar
 - Movilidad de manos
 - Temblores
- Primeros años de vida
- Macrocefalia (no siempre)


Boy N, Heringer J, Haeghe G et al. A cross-sectional controlled developmental study of neuropsychological functions in patients with glutaric aciduria type I. Orphanet J Rare Dis 2015; 10 :163

11

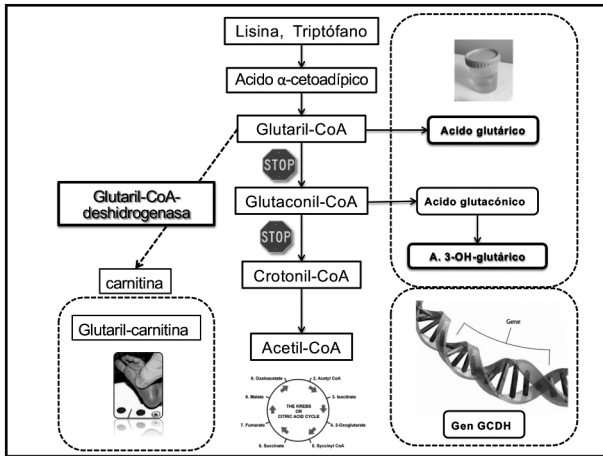
Descompensación

Analítica

- No acidosis metabólica
- No hiperamoniemia
- No hipoglucemia
- No hiperlactacidemia
- ¿CPK?



12



13

Diagnóstico bioquímico

1.-Orina
 Ácidos orgánicos : A. glutárico y 3-OH-glutárico
 -Dos tipos de excreción
 Bajo excretor A 3-OH-G < 100 mmol/mol creat
 Alto excretor A 3-OH-G > 100 mmol/mol creat

2.-Sangre o papel
 Glutaril-carnitina
 (Algunos bajo excretores: Falsos negativos)

14

Cribado neonatal

Castiñeras D, Couce ML, Marín JL, González-Lamaña D, Rocha H
 Situación actual del cribado neonatal de enfermedades metabólicas en España y en el mundo
 Newborn screening for metabolic disorders in Spain and worldwide
 An Pediatr (Barc). 2019;91(2):128.e1-128.e14

15

Dieta baja en lisina

1.-Objetivos

- Evitar crisis encefalopáticas /det. neurológico
- Crecimiento normal

2.-Principios

- Reducir aporte lisina.....AAS
- Disminuir AG/3-OH-AG en líquidos biológicos

Boy N, Mühlhausen C, Maier E et al. Proposed recommendations for diagnosing and managing individuals with glutaric aciduria type I: second revision. J Inherit Metab Dis. 2017;40:75-101:34:677-94.

16

Dieta baja en lisina

A. Alimentos naturales (Lys)

B. Mezclas de AA sin Lys

C. Otros productos (energía)

17

Ingesta diaria 1-6 a
Lys700 -1200 mg

BIMDG
British Inherited Metabolic Diseases Group

NUTRICIA
Advanced Medical Nutrition

- Frutas
- Verduras
- Cereales sin gluten

Boy N, Mühlhausen C, Maier E et al. Proposed recommendations for diagnosing and managing individuals with glutaric aciduria type I: second revision. J Inherit Metab Dis. 2017;40:75-101:34:677-94.

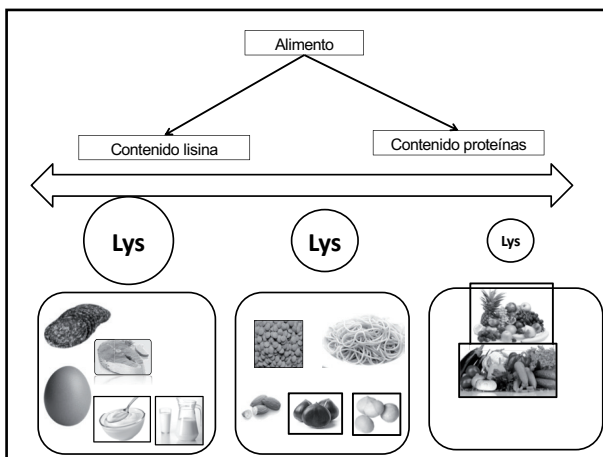
18

Grupos alimentos	LYS (mg/100 g)	% Lys/Prot
Frutas	25-100	3-5
Verduras	30-100	5
Cereales	120-350	2-4
Frutos secos	90-900	3-5
Huevos	800-900	7
Mariscos	1000-1700	7
Pescados	1300-2100	9
Carnes	1500-1900	8-9
Legumbres	1500-2500	7
Embutidos	1800-2400	10-14
Lácteos	250- 2500	8-9

Lys ...700 -1200 mg/d (1-6 a)

Couso ML, Caniba MJ
Alimentación en las aminocidopatías: Aspectos nutricionales y dietéticos.
Ed. Universidade Santiago de Compostela 2010

19



20

Nombre comercial	Prot equiv. g/100 g	Lípidos g/100 g	H.C. g/100 g	Energía Kcal/100 g	Presentación
GA1 Anamix Infant Polvo	13.1	23	49.8	466	
XLys,Low Try Maxamum Polvo	39	< 0,5	34	375	
Comida GAc	11.8	27.4	52.5	506	
Vitaflor GA gel sobres 24 g	41.7	0.05	42.9	339	
Vitaflor GA express 15 sobres 25 g	60	0.20	13.77	297	

21

No proteicos

Azúcares


Aceites

Margarina / Mantequilla

Mermeladas

Miel

Membrillo



22

Alimentos hipoproteicos

• Arroz, pasta, cereales, galletas, chocolate,...



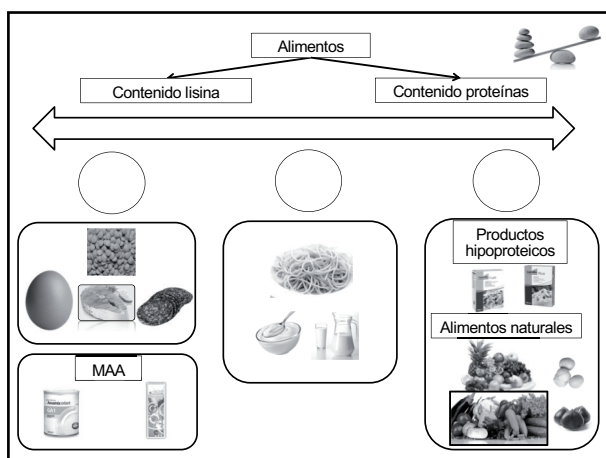







• Productos sin gluten si contienen ≤ 1 g Prot/100 g

23



24


Triptófano



- Precursor de serotonina y nicotinamida
- Deficiencia.....irritabilidad,pérdida apetito,....
- Contenido en proteínas naturales sólo 0,6-2 %
-MAA deben ser Trp reducido, no Trp libres

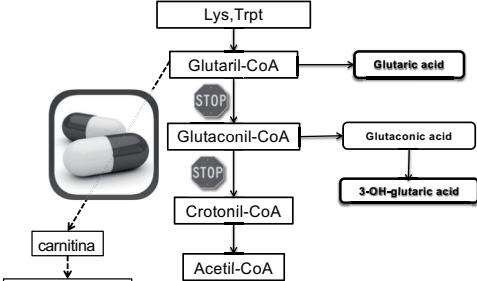
25

Aciduria glutárica I



- Introducción
- Clínica
- Diagnóstico
- Tratamiento
 - Dieta baja lisina
 - Carnitina
 - Protocolo de emergencia
- Pronóstico
- Educación

26




Camitine	Age				
	0-6 months	7-12 months	1-3 years	4-6 years	> 6 years
mg/kg per day	100	100	100	100-50	30-50

27

Protocolo emergencia

¿Cuándo?



- 1.-Enfermedad febril
- 2.-Vómitos o diarrea (c/s fiebre)
- 3.-Reacción febril vacuna
- 4.-Cirugía


Objetivo:
Prevenir o inhibir catabolismo

Boy N, Mühlhausen C, Maier E, Heringer J, Assmann B et al.
Proposed recommendations for diagnosing and managing individuals with glutaric aciduria type I: second revision.
J Inher Metab Dis. 2017;40:75-101:34:677-94.

28

Protocolo emergencia

¿Cómo?






- 1.-Energía..... Soluciones maltodextrina
- 2.-MAAs..... Cantidades habituales
- 3.-Proteínas naturales...evitar durante 24 horas
- 4.-Carnitina...doble dosis
- 5.-Antipiréticos si fiebre (paracetamol, ibuprofeno,...)
- 6.Hidratación...líquidos,iones,pH

Boy N, Mühlhausen C, Maier E, Heringer J, Assmann B et al.
Proposed recommendations for diagnosing and managing individuals with glutaric aciduria type I: second revision.
J Inher Metab Dis. 2017;40:75-101:34:677-94.


29

Maltodextrina



Edad (años)	%	Kcal/100 ml	Vol (ml/Kg/day)
0 - 0.5	10	10	Min 150
0.5 -1	12	12	120
1-2	15	15	100
2-6	20	20	1200-1500 ml/d



Boy N, Mühlhausen C, Maier E, Heringer J, Assmann B et al.
Proposed recommendations for diagnosing and managing individuals with glutaric aciduria type I: second revision.
J Inher Metab Dis. 2017;40:75-101:34:677-94.

30


TRASTORNOS DE BETA OXIDACIÓN DE ÁCIDOS GRASOS: PROTOCOLO DE ACTUACIÓN

**3.ª Jornada
Errores Innatos
del Metabolismo
(EIM)**

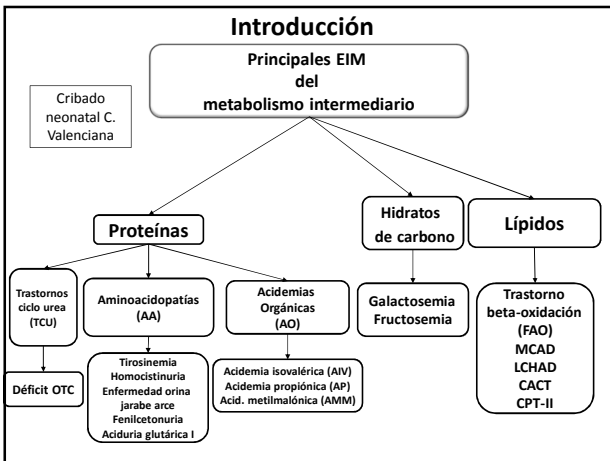
EIM incluidos en el cribado
neonatal: Protocolos de actuación

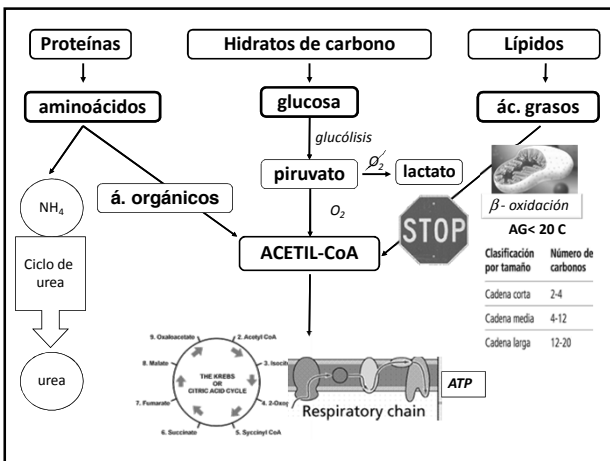
12 de noviembre 2019

LaFe
HOSPITAL UNIVERSITARI
FUNDACIÓN LA FE
UNIVERSITAT DE VALÈNCIA
Unitat de Neonatologia
i Metabolopaties



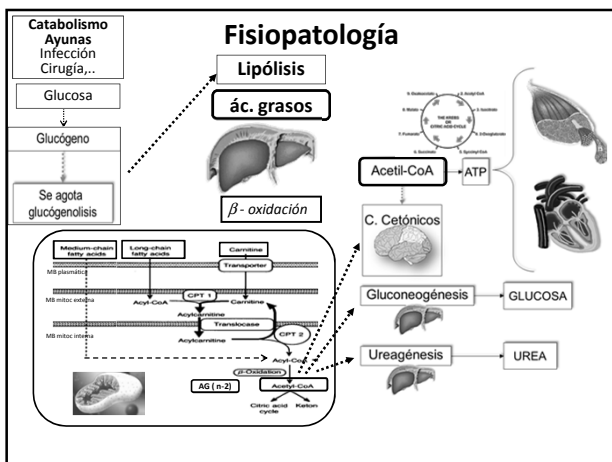
Patricia Correcher Medina
S. Metabolopatias y Nutrición
HUIP La Fe (Valencia)

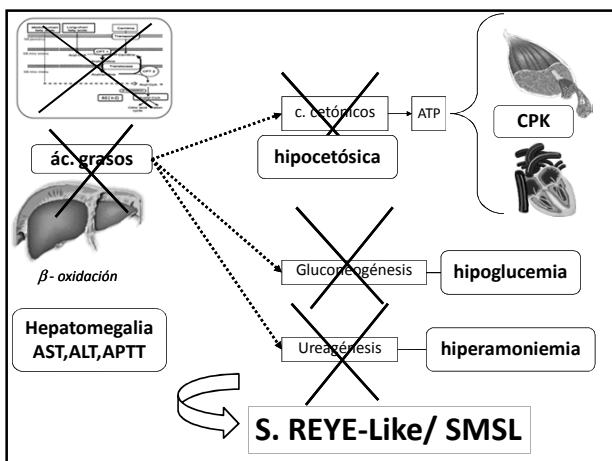




- Origen genético, HAR

- Expresividad clínica y pronóstico variable.
- Incidencia: 1 por cada 10.000 a 20.000 RN.
- Los defectos más frecuentes son:
 - Déficit de acil-CoA DH de cadena media (**MCADD**).
 - Déficit de 3-hidroxiacil-CoA DH de cadena larga (**LCHADD**).
 - Déficit de acil-CoA DH de cadena muy larga (**VLCAD**).
 - Déficit de CPT-II.












Clínica (LCHADD)

+ GRAVE

- Depende gº de déficit enzimático (f. precoz, f tardías)
- La mayoría antes de los 6 meses de edad
- 1ª Crisis /descompensación: **Infección + ayunas** (↓ ingesta)
- **Multisistémica**






-  Hepatopatía aguda, S. Reye-like. Hepatomegalia (esteatosis).
-  Hipotonía, dolor-debilidad musc (↑CPK) rabdomiólisis-mioglobinuria.
-  MCD-MCH. Derrame pericárdico.
-  Somnolencia, letargia, coma, convulsiones (hipoglucemia).
-  Polineuropatía, retinitis pigmentaria.

- **Crisis repetidas (estrés) con normalidad intercrisis**

RN

- **Hipoglucemia hipocetósica**
- Taquipnea, vómitos, rechazo tomas, DH
- Hipotonía, letargia, coma
- Acidosis metabólica
- Hiperlactacidemia
- Disfunción hepática
- Miocardiopatía
- 5% SMSL








Clínica (MCADD)



Crisis de descompensación ↓

Infección + ayunas



- Primer episodio
 - 10-14 meses (mayoría < 2 años)
 - **Hipoglucemia hipocetósica**
 - Disfunción hepática, leve hipotonia, arritmias.
- Crisis de descompensación metabólica (1 o más)
 - 37 % secuelas neurológicas
 - RPM, déficit atención, afasia,...
- SMSL



Diagnóstico

- A. primer nivel:**
 Gasometría: acidosis, hiperlactacidemia.
 BQ: ↓glucosa, ↑transaminasas, ↑CK, ↑NH4, alt. coagulación.
 Orina: CC ⊖ 
- A. segundo nivel**
 Papel secante/plasma: ↓carnitina, ↑acilcarnitinas (CM o CL) 

Acilcarnitinas	Defecto b-oxidación AG
↑ C6, C8, C10, C10:1	MCAD
↑ C16OH, C18:1 OH, C18:2 OH	LCHAD

 Orina: ácidos orgánicos: ↑ acilglinas, ácidos dicarboxílicos. 
- Estudio moleculares (mutaciones)**
 MCAD: gen ACADM....más frec. c.985A>G
 LCHAD: gen HADHAc.1528G>C 

Tratamiento


LCHADD
MCADD

- En situación de estabilidad**
 - Dietético
 - Farmacológico
- En situación de estrés (régimen de emergencia)**
 - Infección, fiebre, vómitos, ayuno...
 - Previo al ejercicio.
 - Previo a cirugía.
- En descompensación (hospitalario)**

Couce ML, Garcia-Villoria J, Martín E, Peña L, Rausell D, Ribes A, Vitoria I
 Protocolo de diagnóstico y tratamiento de la deficiencias de la beta-oxidación mitocondrial de los ácidos grasos
 Protocolos AECOM (2017)

1. Tto en situación estable




A. Dietético

- Prevenir periodos de ayuno**
- Restringir el aporte de grasas. Aumentar CH**
 Mantener aporte calórico adecuado
 **Prevenir la lipólisis (p. neonatal y s. estrés)**


1. Prevenir periodos de AYUNO

- Comidas frecuentes (aporte cte. de glucosa)

Edad	Número máximo de horas de ayuno
Lactante	3-4 horas
1-2 años	6 horas
2-6 años	6-8 horas
> 6 años	8-12 horas
- Medianoche:
 - Almidón crudo (Maizena®, >8m)
 - Dextrinomaltsa
- Casos graves (cardiopatía, AGCL) GCC nocturna
- No omitir el desayuno !!






AGCL

CCCCCCCCCCCCCCCC(=O)O


LCHADD

AGCM

CCCCCCCC(=O)O



MCADD

2. Restringir el aporte de grasas (≤30%) y aumentar CH

LCHADD

- Aporte **LCT 10%**
- Aporte **MCT 10-20%**
- AGE: linoleico (3-4%) y linolénico (0,5-1%) (relación 5/1-10/1).
Incluir en la dieta aceites vegetales precursores AGE.
Aceite de soja, nuez, canola, linaza, girasol, g trigo, cártamo.

MCT+LCT (≡ AGE) = 20-30 % de Energía total



- Suplemento de DHA y vitaminas liposolubles (A, D, E, K)
- Recomendaciones dietéticas por escrito tipo semáforo.

B. Farmacológico

Carnitina

LCHADD

No se recomienda

MCADD


F. aguda: 50-100mg/kg/d;
Mantenimiento: 25-50 mg/kg/d (hipocarnitinemia)


Evitar:
Acido valproico, salicilatos (se conjugan con la carnitina)
Adrenalina (efecto lipolítico)
Precaución: ácido pivalico, paracetamol




2. Tto situación estrés (Régimen emergencia)

Ejercicio (20' antes)


0,2 ml/kg MCT **1g/kg DXMT**


 **Prevenir descompensación**


Cirugía: SG10% iv antes, durante y postintervención.
Evitar propofol y relajantes musculares.



Infección intercurrente: fiebre, vómitos...

Aumentar ingesta HC + DXMT
En déficit de AGCL: mantener MCT
Disponer de protocolo escrito



 **Padres Peditras Hospitales**

Metabolics Lafe.com
Unidad de Pediatría y Metabolopatías
Hospital La Fe
Valencia/España


Inicio Unidad Cribado Protocolos Publicaciones Noticias Recursos Enlaces Contacto

¿Qué debe hacerse si el niño no quiere tomar o se encuentra con fiebre o vómitos o diarrea?

- Si el niño se encuentra bien y no está vomitando:
 - Preparado: polímero de glucosa o maltodextrina en polvo (Vitajoule® o Fantomalt®)
 - Manera de darlo: bebida frecuente regular o bolos pequeños.
 - Preparación:

Edad (años)	Concentración aproximada del polímero de glucosa
0-1 años	10 gramos en 100 ml de agua
1-2 años	15 gramos en 100 ml de agua
Más de 2 años	20 gramos en 100 ml de agua

Cantidades sugeridas durante el primer año
Edad 0-3 meses... 45-80 ml cada 2 horas
Edad > 4 meses... 30-100 ml cada 2 horas
Cantidades sugeridas desde el año de vida
1-4 años... Ofrecer 100-110 ml cada 2 horas
5-8 años... Ofrecer 130 ml cada 2 horas



3. Tto en descompensación (Hospital)

- **Intervención precoz. Hipoglucemia es un signo tardío.**
Retrasosmuerte súbita o daño cerebral permanente.
- **Objetivo: Evitar lipolisis**
 - Altas dosis glucosa vo/iv. (SG 10% 4-12 mg/kg/min según edad)
 - Acidosis metabólica (pH<7,20)... HCO₃Na
 - Hiperlactacidemia o hiperamoniemia **leves** no se corrigen
 - Amonio >150 micromol/L ... N-carbamilglutamato
 - No carnitina IV en déficit AGCL.



Recordar...

1. Crisis -descompensación: **Infección + ayunas** (↓ ingesta).
2. Signo guía MCADD **hipoglucemia hipocetósica**; LCHADD **multisistémica**.
3. Objetivo del tratamiento: Evitar la lipolisis... **Evitar ayuno**.
4. **Hipoglucemia** es un signo **tardío**.
5. Iniciar el régimen de emergencia en domicilio
Con ingesta de HC o DXT
Si no tolera o rechaza ... acudir a Hospital
6. En el hospital...**SG10 %** con iones, no SG5%
....aunque no tenga hipoglucemia

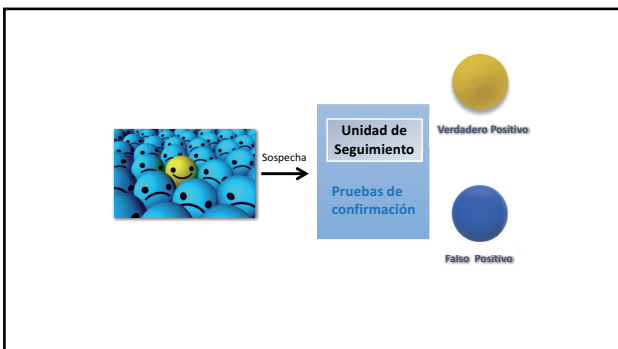





Algunos aspectos técnicos de la prueba del talón

Lola Rausell Félix
Laboratorio de Metabolopatías
Hospital La Fe

1. Preanalítica
2. Marcadores bioquímicos
3. Factores que afectan a los niveles de los biomarcadores



Cartera común



Hipotiroidismo congénito
Fibrosis quística
Anemia falciforme
Fenilcetonuria
Aciduria glutárica1
MCADD
LCHADD
Deficiencia de Biotinidasa

Trastornos metabolismo aminoácidos
 Trastornos metabolismo ácidos grasos
 Trastornos reciclaje de la biotina

Aminoacidopatía
 Aciduria orgánica
 β-ox. AG Cadena media
 β-ox. AG Cadena larga


8 enfermedades

Toma de muestra



¿Cuándo?
 ¿Cómo?

Toma de muestra



¿Cuándo? A las 48 horas de vida 24-72 hdv (antes del alta!!!)	¿Cómo? Por incisión en el talón Lancetas-Sangre capilar
¿Por qué? ✓ Puntos de corte calculados con muestra tomada a las 48 h ✓ Parto situación de estrés metabólico	¿Por qué? Otros dispositivos: 1. Falsos positivos por sobresaturación 2. Falsos negativos por hemodilución

Toma de muestra





En grandes prematuros y niños de muy bajo peso tener especial cuidado con la profundidad de la incisión (calcáneo)




Toma de muestra

¿Quién recomienda?



Toma de muestra


Grandes prematuros <33sem
Muy bajo peso <1500 g



• La toma se puede alargar hasta el 7º ddv

• Considerar otros métodos de toma de muestra

• Tomar muestra antes de Nutrición Parenteral



Toma de muestra

- Toma de muestra
- Conservación y transporte
- Registro de muestra
- Centrifugado
- Alicotado

Identificar errores para prevenir posibles daños

Toma de muestra

Parámetro	Unidad	Referencia	Referencia	Referencia
PRO	mg/dL	0.00	0.00	0.00
PROB	mg/dL	0.00	0.00	0.00
PROT	g/dL	6.5-10.0	6.5-10.0	6.5-10.0
PROT2	g/dL	6.5-10.0	6.5-10.0	6.5-10.0
PROT3	g/dL	6.5-10.0	6.5-10.0	6.5-10.0
PROT4	g/dL	6.5-10.0	6.5-10.0	6.5-10.0
PROT5	g/dL	6.5-10.0	6.5-10.0	6.5-10.0
PROT6	g/dL	6.5-10.0	6.5-10.0	6.5-10.0
PROT7	g/dL	6.5-10.0	6.5-10.0	6.5-10.0
PROT8	g/dL	6.5-10.0	6.5-10.0	6.5-10.0
PROT9	g/dL	6.5-10.0	6.5-10.0	6.5-10.0
PROT10	g/dL	6.5-10.0	6.5-10.0	6.5-10.0
PROT11	g/dL	6.5-10.0	6.5-10.0	6.5-10.0
PROT12	g/dL	6.5-10.0	6.5-10.0	6.5-10.0
PROT13	g/dL	6.5-10.0	6.5-10.0	6.5-10.0
PROT14	g/dL	6.5-10.0	6.5-10.0	6.5-10.0
PROT15	g/dL	6.5-10.0	6.5-10.0	6.5-10.0
PROT16	g/dL	6.5-10.0	6.5-10.0	6.5-10.0
PROT17	g/dL	6.5-10.0	6.5-10.0	6.5-10.0
PROT18	g/dL	6.5-10.0	6.5-10.0	6.5-10.0
PROT19	g/dL	6.5-10.0	6.5-10.0	6.5-10.0
PROT20	g/dL	6.5-10.0	6.5-10.0	6.5-10.0
PROT21	g/dL	6.5-10.0	6.5-10.0	6.5-10.0
PROT22	g/dL	6.5-10.0	6.5-10.0	6.5-10.0
PROT23	g/dL	6.5-10.0	6.5-10.0	6.5-10.0
PROT24	g/dL	6.5-10.0	6.5-10.0	6.5-10.0
PROT25	g/dL	6.5-10.0	6.5-10.0	6.5-10.0
PROT26	g/dL	6.5-10.0	6.5-10.0	6.5-10.0
PROT27	g/dL	6.5-10.0	6.5-10.0	6.5-10.0
PROT28	g/dL	6.5-10.0	6.5-10.0	6.5-10.0
PROT29	g/dL	6.5-10.0	6.5-10.0	6.5-10.0
PROT30	g/dL	6.5-10.0	6.5-10.0	6.5-10.0
PROT31	g/dL	6.5-10.0	6.5-10.0	6.5-10.0
PROT32	g/dL	6.5-10.0	6.5-10.0	6.5-10.0
PROT33	g/dL	6.5-10.0	6.5-10.0	6.5-10.0
PROT34	g/dL	6.5-10.0	6.5-10.0	6.5-10.0
PROT35	g/dL	6.5-10.0	6.5-10.0	6.5-10.0
PROT36	g/dL	6.5-10.0	6.5-10.0	6.5-10.0
PROT37	g/dL	6.5-10.0	6.5-10.0	6.5-10.0
PROT38	g/dL	6.5-10.0	6.5-10.0	6.5-10.0
PROT39	g/dL	6.5-10.0	6.5-10.0	6.5-10.0
PROT40	g/dL	6.5-10.0	6.5-10.0	6.5-10.0
PROT41	g/dL	6.5-10.0	6.5-10.0	6.5-10.0
PROT42	g/dL	6.5-10.0	6.5-10.0	6.5-10.0
PROT43	g/dL	6.5-10.0	6.5-10.0	6.5-10.0
PROT44	g/dL	6.5-10.0	6.5-10.0	6.5-10.0
PROT45	g/dL	6.5-10.0	6.5-10.0	6.5-10.0
PROT46	g/dL	6.5-10.0	6.5-10.0	6.5-10.0
PROT47	g/dL	6.5-10.0	6.5-10.0	6.5-10.0
PROT48	g/dL	6.5-10.0	6.5-10.0	6.5-10.0
PROT49	g/dL	6.5-10.0	6.5-10.0	6.5-10.0
PROT50	g/dL	6.5-10.0	6.5-10.0	6.5-10.0
PROT51	g/dL	6.5-10.0	6.5-10.0	6.5-10.0
PROT52	g/dL	6.5-10.0	6.5-10.0	6.5-10.0
PROT53	g/dL	6.5-10.0	6.5-10.0	6.5-10.0
PROT54	g/dL	6.5-10.0	6.5-10.0	6.5-10.0
PROT55	g/dL	6.5-10.0	6.5-10.0	6.5-10.0
PROT56	g/dL	6.5-10.0	6.5-10.0	6.5-10.0
PROT57	g/dL	6.5-10.0	6.5-10.0	6.5-10.0
PROT58	g/dL	6.5-10.0	6.5-10.0	6.5-10.0
PROT59	g/dL	6.5-10.0	6.5-10.0	6.5-10.0
PROT60	g/dL	6.5-10.0	6.5-10.0	6.5-10.0
PROT61	g/dL	6.5-10.0	6.5-10.0	6.5-10.0
PROT62	g/dL	6.5-10.0	6.5-10.0	6.5-10.0
PROT63	g/dL	6.5-10.0	6.5-10.0	6.5-10.0
PROT64	g/dL	6.5-10.0	6.5-10.0	6.5-10.0
PROT65	g/dL	6.5-10.0	6.5-10.0	6.5-10.0
PROT66	g/dL	6.5-10.0	6.5-10.0	6.5-10.0
PROT67	g/dL	6.5-10.0	6.5-10.0	6.5-10.0
PROT68	g/dL	6.5-10.0	6.5-10.0	6.5-10.0
PROT69	g/dL	6.5-10.0	6.5-10.0	6.5-10.0
PROT70	g/dL	6.5-10.0	6.5-10.0	6.5-10.0
PROT71	g/dL	6.5-10.0	6.5-10.0	6.5-10.0
PROT72	g/dL	6.5-10.0	6.5-10.0	6.5-10.0
PROT73	g/dL	6.5-10.0	6.5-10.0	6.5-10.0
PROT74	g/dL	6.5-10.0	6.5-10.0	6.5-10.0
PROT75	g/dL	6.5-10.0	6.5-10.0	6.5-10.0
PROT76	g/dL	6.5-10.0	6.5-10.0	6.5-10.0
PROT77	g/dL	6.5-10.0	6.5-10.0	6.5-10.0
PROT78	g/dL	6.5-10.0	6.5-10.0	6.5-10.0
PROT79	g/dL	6.5-10.0	6.5-10.0	6.5-10.0
PROT80	g/dL	6.5-10.0	6.5-10.0	6.5-10.0
PROT81	g/dL	6.5-10.0	6.5-10.0	6.5-10.0
PROT82	g/dL	6.5-10.0	6.5-10.0	6.5-10.0
PROT83	g/dL	6.5-10.0	6.5-10.0	6.5-10.0
PROT84	g/dL	6.5-10.0	6.5-10.0	6.5-10.0
PROT85	g/dL	6.5-10.0	6.5-10.0	6.5-10.0
PROT86	g/dL	6.5-10.0	6.5-10.0	6.5-10.0
PROT87	g/dL	6.5-10.0	6.5-10.0	6.5-10.0
PROT88	g/dL	6.5-10.0	6.5-10.0	6.5-10.0
PROT89	g/dL	6.5-10.0	6.5-10.0	6.5-10.0
PROT90	g/dL	6.5-10.0	6.5-10.0	6.5-10.0
PROT91	g/dL	6.5-10.0	6.5-10.0	6.5-10.0
PROT92	g/dL	6.5-10.0	6.5-10.0	6.5-10.0
PROT93	g/dL	6.5-10.0	6.5-10.0	6.5-10.0
PROT94	g/dL	6.5-10.0	6.5-10.0	6.5-10.0
PROT95	g/dL	6.5-10.0	6.5-10.0	6.5-10.0
PROT96	g/dL	6.5-10.0	6.5-10.0	6.5-10.0
PROT97	g/dL	6.5-10.0	6.5-10.0	6.5-10.0
PROT98	g/dL	6.5-10.0	6.5-10.0	6.5-10.0
PROT99	g/dL	6.5-10.0	6.5-10.0	6.5-10.0
PROT100	g/dL	6.5-10.0	6.5-10.0	6.5-10.0

Toma de muestra

DELANTE

DETRÁS

Conservación de la muestra

- **Secado**
Superficie plana.
Durante **3 horas**
- **Conservación**
Tª ambiente (15-25°C)
Evitar luz directa
- **Conservación >48 horas**
Guardar en nevera

¿Por qué?
Evitar la degradación de los marcadores

Clinical Biochemistry

The stability of markers in dried-blood spots for recommended newborn screening disorders in the United States
 B.M. Adams^{1,2}, J.M. Knight^{1,2}, M. Manning^{1,2}, T.M. Olson^{1,2}, C.B. Moore^{1,2}, S. Osborne^{1,2}, D. Sotores^{1,2}, L.B. Glaser^{1,2},
 V.M. de Jesus^{1,2}, W.R. Hwu^{1,2}
 1. National Center for Human Genome Research, National Institutes of Health, Bethesda, MD, USA
 2. National Center for Human Genome Research, National Institutes of Health, Bethesda, MD, USA

Análisis de las muestras

Análisis de las muestras

Hipotiroidismo congénito
 Fibrosis quística
 Anemia falciforme

Fenilcetonuria
Aciduria glutárica1
MCADD
LCHADD

Deficiencia de Biotinidasa

Trastornos metabolismo aminoácidos

Trastornos metabolismo ácidos grasos

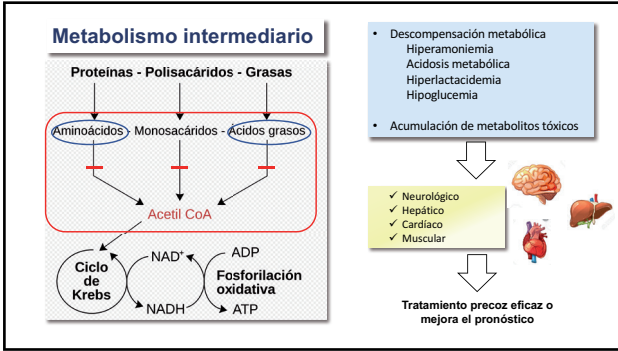
Trastornos reciclaje de la biotina

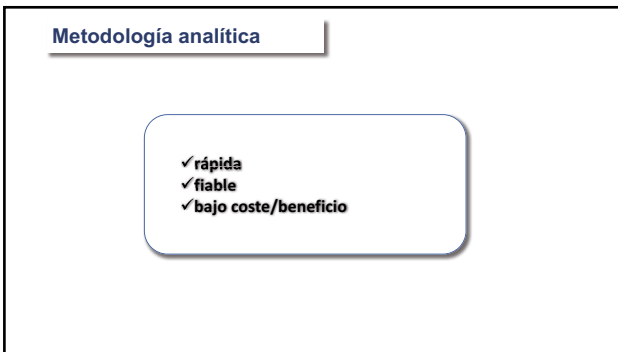
Aminoacidopatía

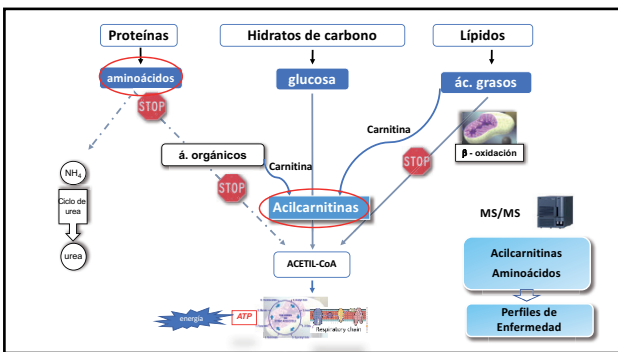
Aciduria orgánica

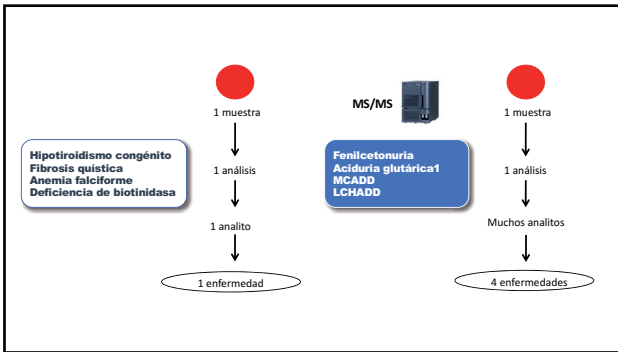
β-ox. AG Cadena media

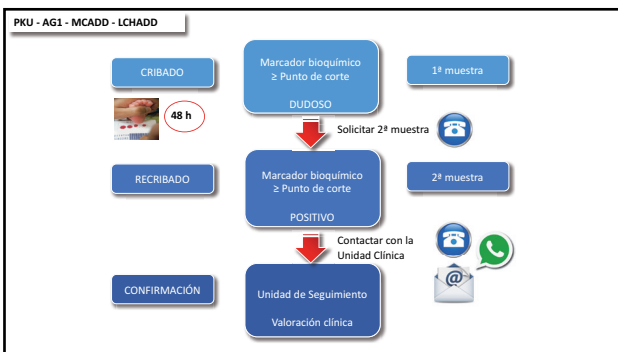
β-ox. AG Cadena larga

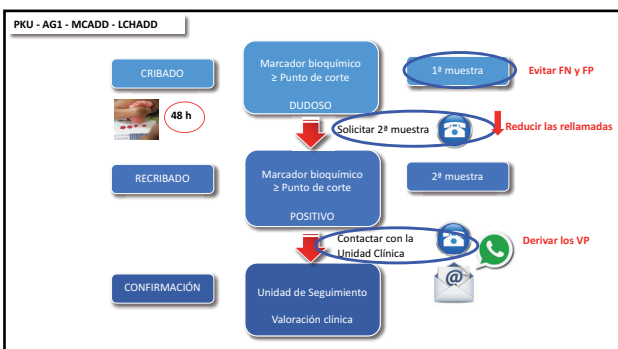


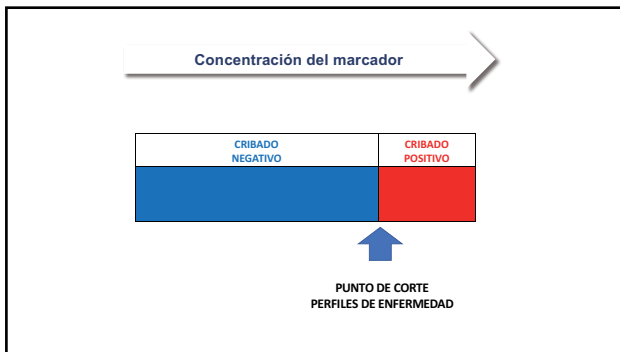


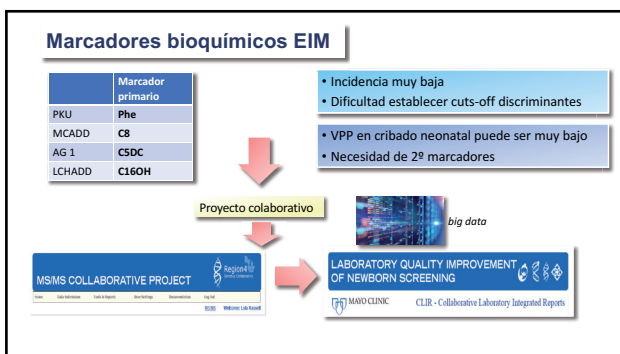


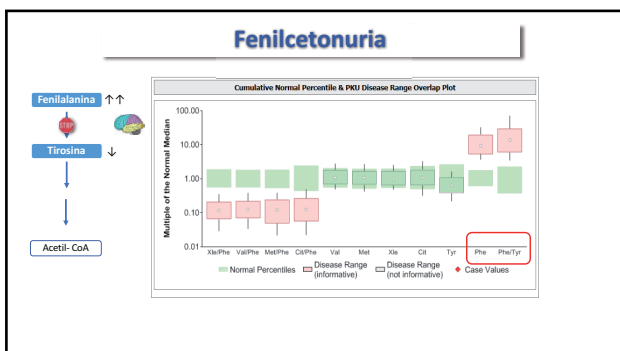













PKU. FALSOS POSITIVOS



N-acetil-L-Tirosina

MS/MS ↓ Tirosina

↑ Phe/Tyr

Nutrición parenteral

Se solicita nueva muestra de sangre en papel tras 2-3 días de retirar la nutrición parenteral

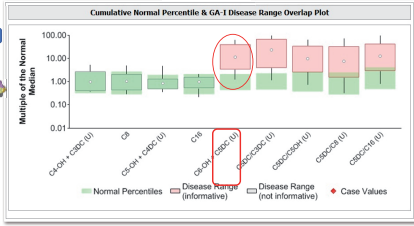
Aciduria Glutárica tipo 1

Lys → Glutamyl-CoA → ↑ Acido Glutámico

Trp → Glutamyl-CoA → ↑ Acido 3OH Glutámico

CSDC

↓ Acetyl-CoA



• No excretores → Crisis encefalopáticas

GLUTÁRICA TIPO I.

FALSOS POSITIVOS

→

• Insuficiencia renal

J. Inborn Metab Dis (2009) 32 (Suppl 1):S335-S339
DOI: 10.1007/s10545-009-9067-6

RESEARCH REPORT

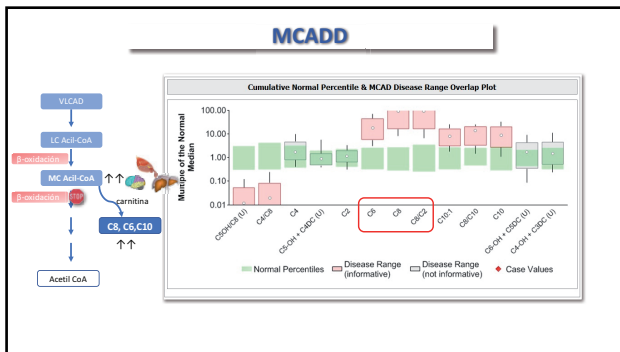
False-positive newborn screening mimicking glutaric aciduria type I in infants with renal insufficiency

Julia B. Heusermann · Sylvia Rohoff · Jutta Gellermann · Annette Grüters · Jannette Klein

FALSOS NEGATIVOS

→

• No excretores



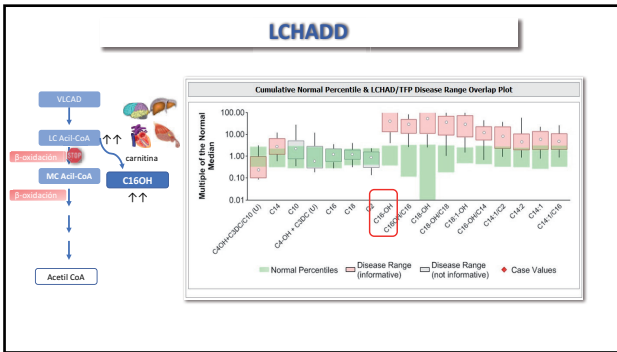
Niveles de CS			% Disminución
1ª muestra	2ª muestra		
9,04	3,34		63
5,54	0,97		82
9,92	6,2		38
13,36	2,63		80
8,91	0,95		89
9,85	2,54		74
1,14	0,65		43
0,53	0,18		66
0,54	0,26		52
0,39	0,52		25
0,64	0,48		25
5,97	1,39		77
9,82	2,14		78
13,25	1,95		85
9,69	2,22		77
4,44	1,91		57
18,25	1,29		93
11,28	2,4		79
18,96	2,6		86
22,69	4,6		80
11,49	1,02		91
9,03	2,32		74
11,04	1,33		88
15,12	4,7		69



Ingresado con suero glucosado por hipoglucemia

MCADD. FALSOS POSITIVOS

- Fórmulas hidrolizadas ricas en MCT 
- Grandes prematuros nutrición parenteral. 
- Tratamiento con ácido valproico. 
- Heterocigotos

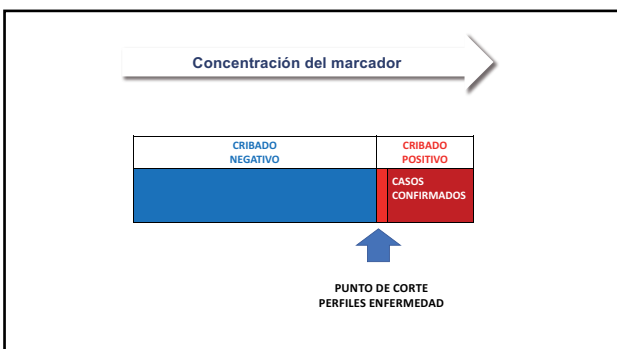


LCHADD

- En situación de anabolismo los niveles de las acilcarnitinas pueden estar dentro de la normalidad, en el fenotipo mild.
- Los niveles de acilcarnitinas de cadena larga disminuyen bruscamente con la edad.

The graph shows 'C8:0/C16:0 LEVELS' on the y-axis (0 to 0.0200) and 'AGE (years)' on the x-axis (0 to 12). The data points show a sharp decline from approximately 0.015 at age 0 to near 0 by age 12.

IMPORTANCIA DE LA TOMA DE MUESTRA A LAS 48 H



Compartir información para interpretar los resultados

Cumplimentar datos ficha




Objetivos de calidad






3ª Jornada
Errores Innatos del Metabolismo (EIM)

LaFe
 Hospital
 Universitario
 i
 Politécnico




**ERRORES INNATOS DEL
 METABOLISMO INCLUIDOS EN
 EL CRIBADO NEONATAL**

El cribado neonatal ampliado. Experiencia de Galicia



María Luz Couce
Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela.



1

**Una Nueva Era en el CRIBADO NEONATAL
 Salvando Vidas, Mejorando Resultados**



DICCIONARIO DE LA LENGUA ESPAÑOLA - Vigésima segunda edición

cribar.
 (Del lat. *cribrāre*)

- tr. Limpiar el trigo u otra semilla, por medio de la criba, del polvo, tierra, neguilla y demás impurezas.
- tr. Pasar una semilla, un mineral u otra materia por la criba para separar las partes menudas de las gruesas.
- tr. **Seleccionar rigurosamente.**

CRIBADO NEONATAL

Es un **proceso**, para la identificación precoz de trastornos en el neonato (metabólicos, endocrinos, inmunológicos, auditivos...), para su diagnóstico, tratamiento y seguimiento a largo plazo.


2

Pruebas neonatales de enfermedades congénitas por Cribado ampliado

► El poder detectar una enfermedad en el neonato antes del inicio de la sintomatología clínica juega un papel determinante en su pronóstico

► **Objetivo**

- realizar la determinación al 100% de RN
- diagnóstico correcto e inicio del tratamiento en los 10^{os} días de vida



The newborn blood sample is obtained at 24 to 48 hours of life, and screening results are generally available within 24 hours.

Weismiller DG. Am Fam Physician. 2017;95:703-7

3

Cribado Neonatal Ampliado

Es más que un test, es un SISTEMA complejo

- ▶ Programas recogida muestra y manejo
- ▶ Control Calidad
- ▶ Estandarización
- ▶ Análisis e Interpretación de los hallazgos

- ▶ Diagnóstico y Tratamiento
- ▶ Paciente ↔ Familia
- ▶ Seguimiento (el tratamiento es sólo el primer paso)
- ▶ Asesoramiento Genético
- ▶ Educación

- ▶ Programas de apoyo social
- ▶ Nuevas Tecnologías (... MS/MS , RNM,...)
- ▶ Investigación

Enfermedad diagnosticada ↔ Centro Referencia (Unidad Médica)

4

2. CRIBADO NEONATAL AMPLIADO

El Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad (MSSSI) incluyó en 2013 en la cartera básica común de servicios del SNS el cribado neonatal de **7 enfermedades en España**:

1. **Fenilcetonuria**
2. **MCADD** (déficit acil CoA deshidrogenasa de cadena media)
3. **Aciduria glutárica**
4. **LCHADD** (déficit hidroxil-acil CoA deshidrogenasa de cadena larga)
5. **Hipotiroidismo congénito**
6. **Fibrosis quística**
7. **Anemia falciforme**

BOE: Orden SSI/2065/2014, 31 octubre



➔ **Deficiencia de biotinidasa** (a punto de instaurarse)

Tras 50 años de recorrido en España: los programas de cribado neonatal constituyen uno de los avances más significativos que se han producido en Salud Pública, beneficiándose casi 400.000 niños/año. Su práctica con cobertura de prácticamente 100% de los RN pese a no ser obligatorio en nuestro país, ha significado uno de los grandes logros asistenciales en **Pediatría- Neonatología**.

Couce ML. An Pediatr (Barc). 2019;90:205-06
Couce ML et al. Mol Genet Metab 2011;104:470-75

5

Cribado Neonatal en España														
GRUPOS DE ENFERMEDADES	Provincia	Aragón	Cataluña	Islas Baleares	Islas Canarias	Comunidad Valenciana	País Vasco	Galicia	Castilla y León	Castilla-La Mancha	Extremadura	Castilla-La Mancha	Cataluña	País Vasco
TRASTORNOS METABOLISMO AMINOACÍDICOS														
Fenilcetonuria														
Enfermedad de Jarabe de Arce (MSUD)														
Tirocinemia tipo I														
Cistinuria tipo I														
Aciduria Argininosuccínica														
Homocistinuria														
TRASTORNOS METABOLISMO ACIDOS ORGÁNICOS														
TRASTORNOS METABOLISMO ACIDOS ORGÁNICOS														
Acidemia propiónica														
Acidemias metilmalónicas														
Acidemia isovalérica														
Def. 3-metilcrotonil-CoA carboxilasa														
Def. 3-OH-isovaleril-CoA liasa														
Deficiencia de β-cetotilasa														
Aciduria glutárica tipo I														
TRASTORNOS METABOLISMO ACIDOS GRASOS														
TRASTORNOS METABOLISMO ACIDOS GRASOS														
Deficiencia acil-CoA deshidrogenasa de cadena media (MCADD)														
Deficiencia acil-CoA deshidrogenasa de cadena muy larga (LCHADD)														
Def. 3-OH-acil-CoA deshidrogenasa de cadena larga (LCHADD)														
Deficiencia de proteína trifuncional mitocondrial (TFP)														
Deficiencia de carnitina palmiltoiltransferasa 1 (CPT-1)														
Deficiencia de carnitina palmiltoiltransferasa 2 (CPT-2)														
Deficiencia múltiple de acil-CoA deshidrogenasa (MADD)														
Deficiencia de carnitina														
OTRAS ENFERMEDADES														
OTRAS ENFERMEDADES														
Enfermedad de células falciformes														
Hipotiroidismo congénito														
Deficiencia de biotinidasa														
Fibrosis quística														

6


SITUACIÓN DEL CRIBADO NEONATAL METABÓLICO EN GALICIA

7

SITUACIÓN DEL CRIBADO NEONATAL METABÓLICO EN GALICIA

Muestras de sangre y orina impregnadas en papel Whatman 903
Muestras recogidas a las 48 horas de vida

- ✓ **Medida en sangre** de aminoácidos, acilcarnitinas y galactosa 1 por MS/MS. Por ensayo colorimétrico actividad de biotinidasa.
- ✓ **Medida en orina** de cistina y galactosa por cromatografía
- ✓ **Pruebas de segundo nivel en orina** para : ácidos orgánicos, acilcarnitinas, acilglicinas, purinas, pirimidinas, guanidinoacetato y creatina

Nombre _____
Debe estar en presencia de sangre en ambos lados.
SANGRE


Desde 1 julio 2000 a 31 diciembre 2018: 389.316 RN cribados

8

**SITUACIÓN DEL CRIBADO NEONATAL METABÓLICO EN GALICIA
CARTERA BÁSICA**

Patologías	Número casos
Fenilcetonuria + Hiperfenilalaninemia	36 + 68
Hipotiroidismo congénito	172
Aciduria glutárica 1	7
Déficit de LCHAD	2
Déficit de MCAD	21
Fibrosis quística clásica	27

9

**SITUACIÓN DEL CRIBADO NEONATAL METABÓLICO EN GALICIA
CARTERA BÁSICA NO INCLUIDA EN CRIBADO DEL MINISTERIO**

Patologías	N	Patologías	N
Tirosinemia tipo 1	3	Déficit de 3 OH-3 metilglutaril CoA liasa	2
Enfermedad de jarabe de Arce	11	Déficit de 3 metilcrotonil CoA carboxilasa	9
Homocistinuria clásica	1	Galactosemia GALT	14
Hipermetioninemia por déficit de MAT I-III	16	Galactosemia GALK	8
Citrulinemia 1	2	Déficit de Biotinidasa	4
Aciduria arginino succínica	2	Déficit primario de carnitina	2
Argininemia	1	Déficit de VLCAD	3
Acidemia propiónica	3	Acidemia glutárica 2	1
Acidemia metilmalónica clásica y CblC	6	Cistinuria	107
Acidemia isovalérica	1	Alcaptonuria	4



10

**SITUACIÓN DEL CRIBADO NEONATAL METABÓLICO EN GALICIA
EN DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL**

Patologías	N	Patologías	N
Tirosinemia tipo III	1	Déficit del cofactor de molibdeno	1
Déficit de OTC	2	Aciduria piroglutámica	1
Sialidosis/sialuria	4	Acidemia formiminoglutámica	6
SCADD	19	Hidroxiprolinemia	2
Galactosemia GALE	3	Hiperprolinemia	6
Déficit parcial de biotinidasa	7	Xantinuria	1
Aciduria mevalónica	1	Aciduria malónica	3

11

¿Con qué situaciones principales se puede encontrar el clínico en relación con el cribado neonatal ampliado?

12

Situaciones en relación con el cribado neonatal ampliado

- 1 Con la expansión del cribado neonatal podemos evitar o prevenir el desarrollo de síntomas al efectuar un tratamiento precoz en enfermedades que generalmente se manifiestan fuera del período neonatal

13

Situación ideal del cribado ampliado

- La identificación presintomática de anomalías permite la aplicación de tratamientos precoces y facilita un buen pronóstico a largo plazo de las patologías derivadas.
- El diagnóstico precoz minimiza las complicaciones, evita pruebas diagnósticas innecesarias e identifica familias susceptibles de asesoramiento genético.

14

Fenilcetonuria Clásica

Al nacimiento:

- aspecto normal,
- piel blanca,
- cabello rubio,
- ojos claros

1832 casos diagnosticados desde el inicio del cribado en España hasta 2017



Posteriormente:

- piel seborreica o con eczema,
- olor a ratón,
- microcefalia,
- retraso mental,
- retraso de crecimiento,
- prognatismo mandibular



EMBRIOFETOPATÍA POR PKU

Lanke RR, LevyHL. N Engl J Med 1980;303:1202-8

15

Homocistinuria Clásica- Diagnóstico tardío

Tromboembolismo en niños/adolescentes

Hábito marfanoide
Escoliosis

Ectopia lentis/ Miopía

En el estudio E-HOD (2016): 19 casos de homocistinuria clásica detectados por cribado en Europa

Keller R et al. J Inherit Metab Dis 2018; Jun 15

16

Aciduria glutárica tipo 1

Pacientes	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Sexo	M	F	M	F	F	F	M	M	M
Edad actual	9 a 9 m	9 a 7 m	3 a 6 m	2a 2 m	23 m	16m	4a 9m	11a 11m	23a 4m
Edad al diagnóstico	8 días	7 días	15 días	20 días	11 días	16días	8m	14 m	13a10m
Presentación clínica	Asintomático	Macrocefalia	Asintomático	Macrocefalia	Macrocefalia	Macrocefalia	Crisis encefalopática	Crisis encefalopática	Parálisis cerebral distónica grave
Neuroimagen al desarrollo	1	1	Normal	Normal	Normal	1	1, 2, 3	1, 2	1, 3, 4

1-Aumento del espacio subaracnoideo frontotemporal con apertura de las cisternas silvianas. 2-Hiperseñal a nivel de los ganglios basales. 3-Desmielinización cerebral lateral. 4-Aplasia cerebral difusa

Couce ML et al. Eur J Paediatr Neurol 2013;17:383-9

17

Situaciones en relación con el cribado neonatal ampliado

2 Con la expansión del cribado neonatal podemos prevenir el desarrollo de síntomas más discapacitantes e incluso letales al efectuar un tratamiento precoz

18

Deficiencia de LCHAD, MTP

LCHAD

Presentan ↑ C16-OH, ↑C18:1-OH, ↑ C16:1-OH, ↑C14:1, ↑C14-OH. Puede haber ↑ fenilalanina transitoria

La mayoría no síntomas a la detección; pero pueden presentar elevación de CPK, cardiomiopatía e hipoglucemia.

Los fenotipos severos de deficiencia completa de proteína trifuncional se manifiestan precozmente, incluso antes del cribado, y pueden llegar a ser letales

Preguntar por antecedentes obstétricos

Speiserkoetter U et al. Treatment recommendations in long-chain fatty acid oxidation defects: consensus from a workshop. J Inher Metab Dis 2009; 32: 498-505
Syluk-Cegielska J et al. Urgent metabolic service improves survival in long-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase (LCHAD) deficiency detected by symptomatic identification and pilot newborn screening. J Inher Metab Dis. 2011; 34: 185-95

19

Deficiencia de LCHAD, MTP

LCHAD

El tratamiento inicial: dieta. Mantener glucemias >100mg/dL. No carnitina i.v.

Evolutivo: se basa en evitar el catabolismo con un bajo aporte de las grasas de cadena larga y alto contenido de ácidos grasos de cadena media. Suplemento de DHA

Deben realizar sólo una actividad física suave

A pesar del tratamiento desarrollan retinopatía pigmentaria progresiva un 30%, también más raramente pueden desarrollar neuropatía periférica (más en déficit de proteína trifuncional).

Speiserkoetter U et al. Treatment recommendations in long-chain fatty acid oxidation defects: consensus from a workshop. J Inher Metab Dis 2009; 32: 498-505
Syluk-Cegielska J et al. Urgent metabolic service improves survival in long-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase (LCHAD) deficiency detected by symptomatic identification and pilot newborn screening. J Inher Metab Dis. 2011; 34: 185-95

20

Tirosinemia tipo 1

Con el cribado: Frecuente que estén asintomáticos. Pueden presentar alteraciones de la coagulación.

Tras su diagnóstico: tratamiento con NTBC y dieta restringida en fenilalanina y tirosina.

Evolución: no tienen descompensaciones hepáticas ni neurológicas, y el deterioro de enfermedad crónica hepática es raro.

El riesgo de hepatocarcinoma es mucho menor.

Problemas con déficit de atención y dificultades de aprendizaje pueden presentarse también en los pacientes detectados a través del cribado.

Ejemplo de caso con diagnóstico tardío

Geppert J et al. Orphanet J Rare Dis 2017;12:154

21

Tirosinemia tipo 1

p¹: Diagnóstico por cribado vs diagnóstico clínico
 p²: Formas agudas vs subagudas + crónicas

Evolución clínica	Total de la muestra n= 52	Cribado neonatal (n=5)	Diagnóstico Clínico		p1	p2
			Aguda (n=24)	Subaguda o Crónica (n=20)		
n (%)						
Manifestaciones clínicas al diagnóstico:						
Hepática	43 (84,3%)	1 (12,5%)	23 (95,8%)	19 (95,0%)	<0,001	0,368
Renal	21 (43,8%)	0	12 (50%)	9 (45,0%)	0,036	0,536
Hematológica	16 (48,5%)	0	8 (33,3%)	8 (40,0%)	0,014	0,420
Oftálmica	1 (2,3%)	0	1 (4,2%)	0	0,700	0,324
Neurológica	4 (8,3%)	0	2 (8,3%)	2 (10,0%)	0,738	0,906
Afectación clínica evolutiva:						
Hepática	7 (13,4,0%)	0	1 (4,2%)	6 (30,0%)	0,055	0,05
Renal	3 (5,7%)	0	2 (8,3%)	1 (5,0%)	0,704	0,55
Hematológica	1 (1,9%)	0	0	1 (5,0%)	0,346	0,28
Oftálmica	1 (1,9%)	0	0	1 (5,0%)	0,407	0,26
Neurológica	0	0	0	5 (25%)	-	-

22

GALCTOSEMIA ¿Por qué su diagnóstico precoz?

- El diagnóstico y el tratamiento precoz **están en relación directa** con la prevención de la morbilidad y la mortalidad de la enfermedad durante el período neonatal, evitando la aparición de secuelas irreversibles para el paciente.

Jumbo-Lucioni P et al. J Inherit Metab Dis 2012;35:1037-49
 Coss KP et al. J Inherit Metab Dis 2013;36:21-27
 GALNET registry 2018, in press

23

GALCTOSEMIA CLÁSICA: Complicaciones a LARGO PLAZO

- Parece no existir correlación entre la instauración del tratamiento en el primer mes de vida y la aparición de complicaciones tardías

Retraso en el desarrollo mental
 Dispraxia Verbal
 Retraso motor

Hipogonadismo hipergonadotrófico

Osteoporosis

Retraso de crecimiento

En el estudio GALNET (2018): 466 casos de galactosemia clásica. 232 detectados por NBS

La detección por NBS y el inicio de dieta en la primera semana de vida implican una evolución más favorable

Welling L et al. J Inherited Metab Dis 2017; 40:171-76
 GALNET registry 2018, in press

24

Situaciones en relación con el cribado neonatal ampliado

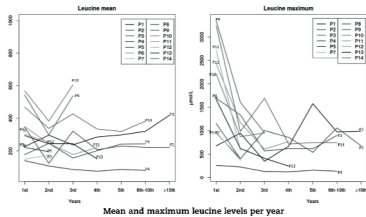
3

A veces enfermedades graves del metabolismo intermedio se manifiestan en las primeras horas o días de vida previo a saber los resultados del cribado pero su detección ayuda a hacer un tratamiento más precoz y que éste pueda ser efectivo

25



Original article
Evolution of maple syrup urine disease in patients diagnosed by newborn screening versus late diagnosis
M.L. Couce, F. Ramos, M.A. Bueno, J. Díaz, S. Méndez, M.D. Boveán, A. Fernández-Marmiesse, A. García-Cazorla
EUROPEAN JOURNAL OF PEDIATRIC NEUROLOGY 19 (2015) 652–659



Diálisis en el 50% de los detectados por cribado y en el 100% de las formas clásicas de detección tardía

26

Situaciones en relación con el cribado neonatal ampliado

4

Se detectan a veces fenotipos que pueden ser mucho más moderados y que en algún caso podrían estar asintomáticos toda su vida

27

Deficiencia de MCAD

+ Frecuente de lo que se pensaba:
1/8000-1/18000

Es frecuente observar fenotipos moderados, permanecen asintomáticos con el tratamiento de base. Monitorizar más estrechamente si c.985A>G en homocigosis

Reducción del 75% o más de descompensaciones metabólicas severas y/o muerte en los pacientes diagnosticados por cribado.

Tratamiento dietético simple evitando el ayuno prolongado y suplemento con carnitina (20-50mg/kg/día en 3 tomas) si presentan niveles de carnitina libre < 12µM. Ante situaciones de estrés asegurar alto aporte de carbohidratos

Wicken B et al. Expanded newborn screening: outcome in screened and unscreened patients at age 6 years. Pediatrics 2009; 124: e241-e248
Couse ML, et al. Newborn screening for medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency: regional experience and high incidence of carnitine deficiency. Orphanet J Rare Dis 2013;8:102
Gramer C et al. Medium-Chain Acyl-CoA Dehydrogenase Deficiency: evaluation of genotype-phenotype correlation in patients detected by newborn screening. JIMD Rep 2015;23:101-12

28

Aciduria isovalérica

Journal of Human Genetics (2017) 62, 355–360
© 2017 The Japan Society of Human Genetics All rights reserved 1434-5965/17
www.nature.com/jhg

ORIGINAL ARTICLE

Genotype and phenotype characterization in a Spanish cohort with isovaleric acidemia

María L Couce, Luis Aldamiz-Echevarría, María A Bueno, Patricia Barros, Amaya Belanger-Quintana, Javier Blasco, María-Teresa García-Silva, Ana M Márquez-Armenteros, Isidro Vitoria, Inmaculada Vives, Rosa Navarrete, Ana Fernández-Marmiese, Belén Pérez and Celia Pérez-Cerdá

† C5 y de los ratios de C5/C8, C5/C4 y C5/C3.

Frecuente detectar formas asintomáticas. Si C5 entre 0.8 y 6 µmol/L en el cribado pueden permanecer asintomáticos incluso durante episodios febriles sin tratamiento dietético. Las formas más severas tienen generalmente > niveles de C5.

Actitud: contacto telefónico con familia. Si sintomatología: ingreso. Si asintomático: valoración rápida en la Consulta con realización de estudio bioquímico y toma muestra para estudio genético.

Si niveles de C5 entre 0.8 y 6 µmol/L: tratamiento dietético moderado con aporte proteínas naturales de 1,5 g/kg/día y carnitina. Según la evolución de niveles C5 y estudios moleculares podemos ir liberalizando más la dieta, con una actitud más agresiva en los episodios de estrés.

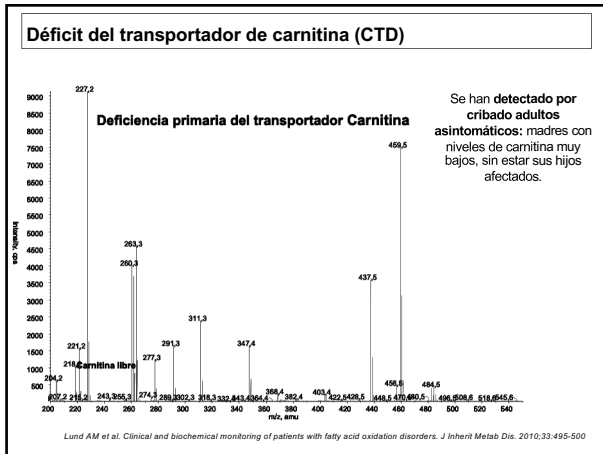
29

Situaciones en relación con el cribado neonatal ampliado

5

Elevaciones transitorias por transferencia placentaria de metabolitos maternos y presentar el déficit sus madres

30

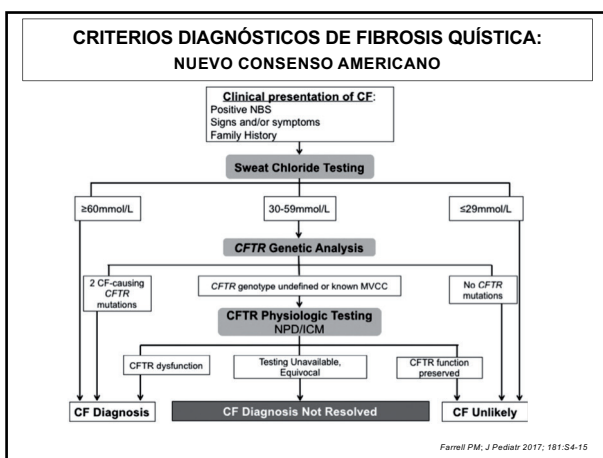


31

Situaciones en relación con el cribado neonatal ampliado

6 Se pueden detectar "alteraciones bioquímicas" que no se corresponden con una enfermedad determinada

32



33

¿Qué ha supuesto el cribado neonatal ampliado?

Tras ya 2 décadas de experiencia en el cribado ampliado de estos trastornos a nivel mundial se ha comprobado:

- Sabemos que hay > incidencia de las enfermedades cribadas de lo que pensábamos
- Cambios en la historia natural
- Nos permite conocer mejor la historia natural de estos procesos
- Nuevas formas de presentación muchos asintomáticos al diagnóstico y evolutivamente se identifican también formas más moderadas
- Reducción significativa de la morbimortalidad

Tras 50 años de recorrido: los programas de cribado neonatal constituyen uno de los avances más significativos que se han producido en Salud Pública, beneficiándose casi 400.000 niños/año en España. Su práctica con cobertura de prácticamente 100% de los RN pese a no ser obligatorio en nuestro país, ha significado uno de los grandes logros asistenciales en Pediatría.

34

SEMINARS IN PERINATOLOGY 39 (2015) 171-187

Available online at www.sciencedirect.com

ScienceDirect

www.elsevier.com/locate/semperi

Current status of newborn screening worldwide: 2015

Bradford L. Therrell, PhD, Carmencita David Padilla, MD, MAHPS, J. Gerard Loeber, PhD, Issam Kneisser, PhD, Amal Saadallah, PhD, Gustavo J.C. Borrajo, PhD, and John Adams, BA

Es posible detectar 50 entidades a través de la muestra de sangre u orina

35


Una Nueva Era en el CRIBADO NEONATAL
Salvando Vidas, Mejorando Resultados

EQUIPO y COORDINADOR (médico pediatra y adultos)

Especialista Clínico ↔ Especialista de Salud Primaria

- Analista
- Bioquímico Genetista
- Endocrinólogo
- Neurólogos y especialista en Neurodesarrollo
- Nutricionistas metabólicos
- Trabajadores sociales
- Genetistas
-

Familia



Sirviendo a la Familia desde el Nacimiento

36

La Fe
Hospital
Universitari
i Politècnic

**Hospital Universitari
i Politècnic La Fe**
Unidad de Nutrición
y Metabolopatías

Avalado



Asociación Española de Errores
Congénitos del Metabolismo



Sociedad Valenciana de Pediatría

Patrocinan

B:OMARIN



MeadJohnson
Nutrition

NUTRICIA
Metabolics

PIAM
Pharma &
Integrative Care



Innovation in Nutrition
A Nestlé Health Science Company