ISSN: 0025-7753

VOLUMEN 157 ESPECIAL CONGRESO DICIEMBRE 2021

MEDICINA CLINICA

ELSEVIER

www.elsevier.es/medicinaclinica

Incluida en: Science Citation Index • Journal Citation Reports • Index Medicus/MEDLINE • Current Contents/Clinical Medicine • Índice Médico Español • Excerpta Medica/EMBASE • Pascal • SCOPUS

Volumen 157 – Especial Congreso – Diciembre 2021

XIV Congreso Nacional de Errores Congénitos del Metabolismo

Santiago de Compostela, 15-17 de diciembre de 2021

Asociación Española para el Estudio de los Errores Congénitos del Metabolismo (AECOM)

PLANTILLA 21X28.indd 1 29/04/2013 15:09:04

MEDICINA CLINICA

Publicación quincenal con 24 números al año

© Copyright 2021 Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos. El contenido de la presente publicación no puede ser reproducido, ni transmitido por ningún procedimiento electrónico o mecánico, incluyendo fotocopia, grabación magnética, ni registrado por ningún sistema de recuperación de información, en ninguna forma, ni por ningún medio, sin la previa autorización por escrito del titular de los derechos de explotación de la misma.
ELSEVIER ESPAÑA S.L.U., a los efectos previstos en el artículo 32.1 párrafo segundo del vigente TRLPI, se opone de forma expresa al uso parcial o total de las páginas de MEDICINA CLÍNICA con el propósito de elaborar resúmenes de prensa con fines comerciales.
Cualquier forma de reproducción, distribución, comunicación pública o transformación de esta obra sólo puede ser realizada con la autorización de sus titulares, salvo excepción prevista por la ley. Diríjase a CEDRO (Centro Español de Derechos Reprográficos, www.cedro.org) si necesita fotocopiar o escanear algún fragmento de esta obra.
Elsevier no tendrá responsabilidad alguna por las lesiones y/o daños sobre personas o bienes que sean el resultado de presuntas declaraciones difamatorias, violaciones de derechos de propiedad intelectual, industrial o privacidad, responsabilidad por producto o negligencia. Elsevier tampoco asumirá responsabilidad alguna por la aplicación o utilización de los métodos, productos, instrucciones o ideas descritos en el presente material. En particular, se recomienda realizar una verificación independiente de los diagnósticos y de las dosis farmacológicas. Aunque el material publicitario se ajusta a los estándares éticos (médicos), su inclusión en esta publicación no constituye garantía ni refrendo alguno de la calidad o valor de dicho producto, ni de las afirmaciones realizadas por su fabricante.

Tarifa de suscripción anual	**IVA incluido**
Profesionales	325,74 €
Instituciones	1.017,94 €

(IVA incluido. Precios válidos sólo para España)

Suscripciones y atención al cliente:
Elsevier España, S.L.U.
Avda. Josep Tarradellas, 20-30 1º. 08029 Barcelona

Teléfono: **932 415 960**

Correo electrónico: suscripciones@elsevier.com

Protección de datos: Elsevier España, S.L.U. declara cumplir lo dispuesto por la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y Garantía de los Derechos Digitales (LOPDGDD).

MEDICINA CLÍNICA se distribuye exclusivamente entre los profesionales de la Medicina

Miembro de la Asociación de Prensa Profesional.
Sección Ciencias de la Salud

Impreso en España.

Depósito Legal: B. 325-1958

ISSN: 0025-7753

Esta publicación se imprime en papel no ácido.
This publication is printed in acid-free paper.

ELSEVIER

Avda. Josep Tarradellas, 20-30 1º
08029 Barcelona
Tel.: 932 000 711. Fax: 932 091 136

Paseo de la Castellana, 163
28046 Madrid
Tel.: 914 021 212. Fax: 914 250 423

Editor Jefe
M. Vilardell

Editores Asociados
F. Cardellach
J.M. Ribera
A. Selva
A. Urrutia

Metodología y estadística
E. Cobo

Editores eméritos
C. Rozman

Consejo editorial

M. Álvarez de Mon
L. Badimon
M. Bruguera
J. Bueno
R. Carmena
M.C. Cid
F.M. Doménech
J. Estapé
P. Giraldo
M.A. González-Gay
J. González Macías
D. Gracia
F. Graus
J. Guardia
M. Khamashta
C. López-Otin
A. Orfao
F. Rodríguez Artalejo
L. Rodríguez Mañas
J. San Miguel
P. Sánchez Guijo
S. Webb
S. Woessner
J.J. Zarranz

Incluida en:
ScienceDirect, Journal Citation Reports, Index Medicus/MEDLINE, Current Contents/Clinical Medicine, Índice Médico Español, Excerpta Medica/EMBASE, Pascal, Scopus, MEDES

Fundada en 1943 por el Prof. A. Pedro-Pons
Cofundador: Prof. R. Sarró Burbano

PLANTILLA 21X28.indd 1 29/04/2013 15:09:04

XIV Congreso Nacional de Errores Congénitos del Metabolismo

Santiago de Compostela, 15-17 de diciembre de 2021

Asociación Española para el Estudio de los Errores Congénitos del Metabolismo (AECOM)

Comités

Comité Organizador

Presidenta
María Luz Couce Pico

Vocales
Miguel A. Martínez Olmos
María José de Castro
Daisy Castiñeiras Ramos
Sofía Barbosa Gouveia
Agustín J. Iglesias Rodríguez
María José Camba Garea
José V. Álvarez González

Comité Científico

Presidentes
José Angel Cocho de Juan
María Fraga Bermúdez

Vocales
Paula Sánchez Pintos
Álvaro Hermida Ameijeiras
Cristóbal Colón Mejeras
María Dolores Bóveda Fontán
María Eugenia Vázquez Mosquera
Emiliano González Vioque
Luís Aldámiz-Echevarría

Junta Directiva

Presidente
Domingo González-Lamuño Leguina

Tesorera
Laura Gort Mas

Secretaria
María Dolores Bóveda Fontán

Vocales
Montserrat Morales Conejo
María Unceta Suárez
María Bueno Delgado

Representantes de AECOM en organismos/instituciones
María Luz Couce Pico (Representante en Ministerio de Sanidad)
Angels García Cazorla (Representante en SSIEM)
Pedro Ruíz Sala (Representante en ERNDIM)

01_COMITE_AECOM 2021.indd 1 25/11/21 13:03

PLANTILLA 21X28.indd 1 29/04/2013 15:09:04

MEDICINA CLINICA

Volumen 157 – Especial Congreso – Diciembre 2021

XIV Congreso Nacional de Errores Congénitos del Metabolismo

Santiago de Compostela, 15-17 de diciembre de 2021

Asociación Española para el Estudio de los Errores Congénitos del Metabolismo (AECOM)

Índice **Pág.**

Comunicaciones orales: O-01 a O-18	1-11
Comunicaciones tipo póster, sesión 1: P-01 a P-46	12-36
Comunicaciones tipo póster, sesión 2: P-47 a P-92	36-62
Ponencias en mesas redondas: 1 a 6	63-75
Índice de autores	76-78

02_Sum-Contents_XIV Congreso AECOM 2021.indd 1 25/11/21 13:04

Este documento se hace posible gracias a la colaboración de Kyowa Kirin Farmacéutica S.L.,
en el marco de la celebración del XIV Congreso Nacional de Errores Congénitos del Metabolismo.

02_Sum-Contents_XIV Congreso AECOM 2021.indd 2 25/11/21 13:04

Med Clin (Barc). 2021;**157(Espec Cong)**:1-11

MEDICINA CLINICA

www.elsevier.es/medicinaclinica

Comunicaciones orales

XIV Congreso Nacional de Errores Congénitos del Metabolismo

Santiago de Compostela, 15-17 de diciembre de 2021

Comunicaciones orales

O-01. DIFERENCIACIÓN A HEPATOCITOS DE CÉLULAS PLURIPOTENTES INDUCIDAS EN ACIDURIA METILMALÓNICA TIPO CBLB: UNA PLATAFORMA DE EVALUACIÓN DEL EFECTO DE CHAPERONAS FARMACOLÓGICAS

Pérez González B*[1], Briso-Montiano A[1], Richard E[1], Ruiz-Sala P[1], Morato López E[2], Desviat L[1], Ugarte M[1], Rodríguez-Pombo P[1]

[1]Centro de Biología Molecular, Universidad Autónoma de Madrid, CIBERER, IdiPAZ, Centro de Diagnóstico de Enfermedades Moleculares, Madrid. [2]Centro de Biología Molecular, Universidad Autónoma de Madrid.

Objetivos: La aciduria metilmalónica aislada tipo cblB (MMA-cblB, OMIM #251110) está causada por la deficiencia en el enzima ATP:cob(I)alamin adenosiltransferasa (ATR, E.C_2. 5.1.17), siendo una enfermedad metabólica grave. A pesar de los tratamientos el resultado no siempre es el adecuado. Una de las complicaciones que se han descrito es la aparición de hepatocarcinomas. Resultados previos de nuestro grupo demostraron el potencial uso de chaperonas farmacológicas (PCs) como un posible tratamiento en combinación con la hidoxicobalamina. Su mecanismo de acción consiste en aumentar la concentración de la proteína ATR mutante si esta es portadora de una variante de plegamiento y por tanto la actividad residual del enzima ATR disminuyendo los niveles de ácido metilmalónico (MMA). En este trabajo presentamos la generación de células hepáticas (definidas como *hepatocyte-like cells*, HLCs) por diferenciación de células pluripotentes inducidas (iPSC) derivadas de un paciente MMA-cblB y su uso como plataforma de evaluación de tratamientos como las PCs.

Métodos: La producción de HLCs se llevó a cabo mediante una diferenciación progresiva desde un estado embrionario hasta un estadio hepático final mediante el cultivo celular en presencia de diferentes factores de crecimiento. La expresión de marcadores de diferenciación se analizó por técnicas moleculares de inmunofluorescencia, *western-blot* y qPCR, mientras que la actividad enzimática se cuantificó por precipitación de proteína marcada con 14C. Finalmente, el estudio proteómico se realizó por cuantificación mediante RP-LC-MS/MS y marcaje TMT para la posterior identificación y clasificación de proteínas mediante análisis *in silico*.

Resultados: La línea HLCs MMA-cblB generada presentaba bajos niveles de proteína y actividad ATR. La determinación de la concentración de ácido metilmalónico por espectrometría de masas reveló que el MMA en cblB HLC era nueve veces mayor que el detectado en el medio de cultivo de HLC sano. El análisis proteómico de este modelo hepático de MMA-cblB reveló tres sistemas principalmente afectados: la red de proteostasis el metabolismo de aminoácidos, lípidos y glucosa y el sistema hepático de inflamación y respuesta inmune de fase aguda. El tratamiento con PCs en combinación con hidroxicobalamina incrementó los niveles de proteína ATR inmunorreactiva, recuperando la actividad enzimática. Además, se detectó la reducción significativa (> 60%) de los niveles de MMA. El análisis proteómico tras el tratamiento permitió detectar la recuperación de los niveles de proteínas asociadas a los sistemas desregulados, destacando la recuperación de los niveles de proteína marcadoras de daño hepático como son la alfafetoproteína y alfa-1-antitripsina proteínas que estaban aumentadas antes del tratamiento.

Conclusiones: El modelo celular hepático de MMA tipo cblB presentado es una excelente aproximación para estudios de patofisiología y como plataforma de evaluación de fármacos. Además, los resultados demuestran que las chaperonas farmacológicas son efectivas en la disminución de los niveles de MMA y en consecuencia en la recuperación del daño hepático.

O-02. EVALUACIÓN DE LA ACTIVIDAD DE DIFERENTES ENZIMAS LISOSOMALES COMO POTENCIALES BIOMARCADORES DE CRIBADO EN LA ENFERMEDAD DE NIEMANN-PICK TIPO C

López de Frutos L*[1], Serrano Gonzalo I[2], Correcher-Medina P[3], Vitoria Miñana I[3], López-Manzanares L[4], Cantarín V[5], González Gutiérrez-Solana L[5], de Castro López M[6], de las Heras Montero J[7], López-Ariztegui N[8], Romero-Imbroda J[9], Sanchís G[10], Köhler R[11], Giraldo Castellano P[12]

[1]Grupo de Investigación en Enfermedad de Gaucher (GIIS-012), FEETEG. [2]Grupo de investigación en enfermedad de Gaucher (GIIS012), Instituto de Investigación Sanitaria de Aragón. [3]Unidad de Nutrición y Metabolopatías, Servicio de Pediatría, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia. [4]Unidad de Trastornos del Movimiento, Servicio de Neurología, Hospital Universitario de la Princesa, Madrid. [5]Servicio de Neuropediatría, Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, Madrid. [6]Unidad de Enfermedades Metabólicas, Servicio de Pediatría, Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela. [7]Unidad de Trastornos Congénitos de Metabolismo, Servicio de Pediatría, Hospital Universitario Cruces, Vizcaya. [8]Unidad de Trastornos del Movimiento, Servicio de Neurología, Hospital Universitario Virgen de la Salud, Toledo. [9]Servicio de Neurología, Hospital Quirónsalud Málaga. [10]Servicio

1577-1512/ © 2021 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados

03_COMUNICA_AECOM 2021.indd 1 25/11/21 13:04

de Neurología, Hospital Clínico San Cecilio, Granada. [11]Grupo de investigación en enfermedad de Gaucher (GIIS012), Fundación Agencia Aragonesa para la Investigación y el Desarrollo (ARAID). [12]Grupo de investigación en enfermedad de Gaucher (GIIS-012), FEETEG.

Objetivos: La enfermedad de Niemann-Pick tipo C (NPC) es una enfermedad de depósito lisosomal (EDL) causada por alteración en la homeostasis del transporte de colesterol. La falta de egresión de colesterol libre del lisosoma conlleva el acúmulo de otros metabolitos (gangliósidos y otros glicolípidos)[1]. También encontramos afectada la actividad de enzimas lisosomales, diversos estudios demuestran una reducción de la actividad esfingomielinasa (ASM) y b-glucocerebrosidasa (b-GLU), así como el incremento de otras enzimas lisosomales como a-galactosidasa A, b-glucoronidasa o lactosilceramidasa II[2-3]. El objetivo de este trabajo es evaluar si la alteración en la actividad de enzimas lisosomales puede resultar útil para realizar un cribado que permita acelerar la orientación diagnóstica en pacientes con NPC.
Métodos: Se seleccionaron pacientes con NPC confirmada genéticamente mediante la identificación de dos variantes patogénicas en el gen NPC1 (MIM*607623). Antes de que el paciente fuera puesto en tratamiento, se obtuvo sangre seca recogida en papel de filtro y un extracto leucocitario. Se determinó la actividad de las enzimas lipasa ácida lisosomal (LAL, EC:3.1.1.13) y beta-galactosidasa (b-GAL, EC:3.2.1.23) en gota de sangre seca, y la actividad b-GLU (EC:3.2.1.45) y ASM (EC:3.1.4.12) en el extracto de leucocitos, siguiendo protocolos previamente publicados. Los valores obtenidos se compararon con los de la población de referencia de nuestro laboratorio, mediante test estadísticos no paramétricos (U de Mann-Whitney), considerando un p-valor inferior a 0,05 como estadísticamente significativo. Se modelaron las curvas ROC y se calculó el área bajo de curva (AUC), finalmente se estimaron los puntos de corte para la actividad de aquellas enzimas que se encontraban diferencialmente expresadas.
Resultados: Se analizaron 100 sujetos control cuyas actividades enzimáticas promedio [mediana (percentil 25-75)] fueron las siguientes: LAL [1,4 (1,08-2,10)] nmol/punch/h; b-GAL [176,2 (136,00-231,80)] nmol/punch/h; b-GLU [8,9 (6,93-11,23)] nmol/mg/h; ASM [0,4 (0,31-0,50)] nmol/mg/h. La población NPC contaba con 15 sujetos con una mediana de edad de 15,3 años (2,00-32,50), incluyendo 5 pacientes con NPC infantil precoz, 5 infantil tardía y 5 adultos, de los cuales 10 eran mujeres y 5 varones. A nivel clínico un 73,3% (11/15) presentaba alteraciones viscerales, un 53,3% (8/15) neurológicas y un 33.3% (5/15) psiquiátricas. Las actividades enzimáticas promedio fueron: LAL [2,1 (1,73-3,00) nmol/punch/h; b-GAL [201,6 (167,80-220,30)] nmol/punch/h; b-GLU [5,5 (4,29-6,12] nmol/mg/h; ASM [0,3 (0,24-0,49)] nmol/mg/h. Se observó una reducción de actividad significativa para la enzima b-GLU (p = 0,0001; AUC = 0,91), y un incremento de actividad LAL (p = 0,004; AUC = 0,73). Se estimó un punto de corte inferior a 6,68 nmol/mg/h para la actividad b-GLU (sensibilidad 80%; especificidad 100%), y superior a 1,72 nmol/punch/h para la actividad LAL (sensibilidad 80%; especificidad 68%). No se observaron cambios respecto a los resultados previos, al estratificar la población NPC en función de las manifestaciones clínicas, pero si se observó que, en el grupo de pacientes adultos, la actividad ASM mostraba una reducción respecto al grupo control (p = 0,014; AUC = 0,82) estableciéndose el punto de corte para la actividad ASM inferior a 0,34 nmol/mg/h (sensibilidad 71%; especificidad 80%).
Conclusiones: La disminución de la actividad b-GLU y el incremento de actividad LAL en pacientes con sospecha de EDL y una clínica poco específica, pueden ser marcadores bioquímicos útiles en el cribado de NPC ante una sospecha clínica, aunque es necesario tener un mayor tamaño muestral para poder dar robustez a los resultados obtenidos y, sobre todo, al estudio en cada subgrupo de la enfermedad.
Agradecimientos: este trabajo ha sido financiado por una ayuda a la investigación de FEETEG.

Bibliografía

1. Berry-Kravis E. Niemann-Pick Disease, Type C: Diagnosis, Management and Disease-Targeted Therapies in Development. Semin Pediatr Neurol. 2021;37.
2. Tamura H, Takahashi T, Ban N, et al. Niemann - Pick type C disease: Novel NPC1 mutations and characterization of the concomitant acid sphingomyelinase de W ciency. Mol Genet Metab. 2006;87:113-21.
3. Pentchev PG, Gal A, Booth A, et al. A lysosomal storage disorder in mice characterized by a dual deficiency of sphingomyelinase and glucocerebrosidase. Biochim Biophys Acta. 1980;619(3):669-79.

O-03. DIAGNÓSTICO DE ENFERMEDADES METABÓLICAS POR *NEXT-GENERATION SEQUENCING* EN PACIENTES PEDIÁTRICOS

Oliva Mussarra C*[1], Martí Sanchez L[2], Armstrong Morón J[2], Fernández Isern G[2], Maynou Fernández J[2], O'Callaghan M[3], Julià-Palacios N[3], García-Cazorla A[3], Meavilla Olivas S[4], Yubero Siles D[2], Palau Martínez F[2], Artuch R[1]

[1]Servicio de Laboratorio, Departamento de Bioquímica; [2]Servicio de Medicina Genética y Molecular; [3]Servicio de Neuropediatría; [4]Servicio de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición, Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona.

Objetivos: Evaluar el rendimiento diagnóstico de la aplicación de técnicas de NGS para la identificación de enfermedades raras en general y metabólicas hereditarias en particular.
Métodos: Población de estudio: entre enero de 2017 y julio de 2021 se analizaron 3.172 muestras procedentes de diferentes servicios pediátricos del hospital: genética clínica (34%), neurología (33%), unidad de patología neuromuscular (9%), unidad de enfermedades metabólicas (8%), oftalmología (6%) y en menor porcentaje, cardiología, nefrología, inmunología, otorrinolaringología, dermatología, pediatría, UCI, y neonatos. Rango de edad de 1 día a 18 años. Estudios de secuenciación masiva (NGS): durante estos 4,5 años se utilizaron dos kits comerciales diferentes para la construcción de las librerías de NGS, kits de diseño comercial de exoma clínico de de Illumina (TruSight One™ Sequencing Panel y TSO Expanded, 2017-19) y de Agilent (Custom Comprehensive panel 17 Mb, desde 2020). La secuenciación genómica se realizó en un secuenciador NextSeq500 (Illumina) y el análisis bioinformático se procesó con un pipeline in-house desarrollado en la unidad de bioinformática. Se analizaron genes asociados a la información clínica de los pacientes, bien por códigos HPO o por lista de consenso de genes por grupos de enfermedades. Los pacientes con diagnóstico de enfermedades metabólicas hereditarias fueron confirmados bioquímicamente. Se excluyeron del estudio los pacientes identificados en el cribado neonatal (n = 46).
Resultados: De los 3.126 pacientes estudiados genéticamente, se alcanzó el diagnóstico en el 33,3% de los casos (n = 1.043). Este porcentaje es similar al observado en otras series[1]. Un 23,3% de los casos presentaron hallazgos de significado clínico incierto y un 43,3% fueron negativos. De los 1.043 resultados genéticos positivos, se identificaron 101 pacientes con enfermedades metabólicas hereditarias (EMH), incluyendo trastornos lisosomales, peroxisomales, del metabolismo intermediario, del metabolismo energético mitocondrial, de la neurotransmisión, y del metabolismo de vitaminas, cofactores y otros ciclos metabólicos específicos. Los servicios peticionarios que identificaron pacientes con mutaciones en genes asociados a EMH fueron: neurología (n = 44), unidad de enfermedades metabólicas (n = 46), genética clínica (n = 4), unidad de patología neuromuscular (n = 3) y oftalmología (n = 2). En total se identificaron 588 genes diferentes, entre los cuales, 66 están relacionados con patología metabólica. De los genes metabólicos los más frecuentes fueron el NPC1 y el SLC2A1 (con 7 pacientes cada uno). Se diagnosticaron además 45 casos más aplicando otros estudios (secuenciación de ADN mitocondrial y estudios de WES/WGS y RNASeq). Gracias a estos estudios, hemos participado en la identificación de 2 nuevas enfermedades, una causada por mutaciones en el gen SHMT2, que produce una en-

fermedad mitocondrial (phenotype MIM #619121) y la otra debida a mutaciones en collectrina, cuya alteración causa un defecto en el transporte de aminoácidos tipo Hartnup (*300631)[2,3].

Conclusiones: La aplicación de las técnicas NGS ha mejorado el diagnóstico de los pacientes con enfermedades raras. Esta mejora ha sido especialmente relevante en aquellas enfermedades que no disponían de biomarcadores específicos. Cada vez es más frecuente que el diagnóstico genético se anticipe al bioquímico, que sigue siendo muy útil para confirmar la patogenicidad de las variantes y para un diagnóstico rápido de enfermedades potencialmente tratables.

Bibliografía

1. Monies D, Abouelhoda M, AlSayed M, Alhassnan Z, Alotaibi M, Kayyali H, et al. The landscape of genetic diseases in Saudi Arabia based on the first 1000 diagnostic panels and exomes. Hum Genet. 2017;136(8):921-39.
2. García-Cazorla À, Verdura E, Juliá-Palacios N, Anderson EN, Goicoechea L, Planas-Serra L, et al. Impairment of the mitochondrial one-carbon metabolism enzyme SHMT2 causes a novel brain and heart developmental syndrome. Acta Neuropathol. 2020;140(6):971-5.
3. Pillai NR, Yubero D, Shayota BJ, Oyarzábal A, Ghosh R, Sun Q, et al. Loss of CLTRN function produces a neuropsychiatric disorder and a biochemical phenotype that mimics Hartnup disease. Am J Med Genet A. 2019;179(12):2459-68.

O-04. EVALUACIÓN COMPARATIVA DE LA COMPOSICIÓN CORPORAL, SALUD ÓSEA Y ACTIVIDAD FÍSICA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON TRASTORNOS DEL METABOLISMO INTERMEDIARIO

Sánchez Pintos P*[1], de Castro López M[1], Iglesias Rodríguez A[2], Camba Garea M[2], Abdelaziz-Salem N[3], Leis Trabazo R[4], Couce Pico M[5]

[1]Unidad de Enfermedades Metabólicas Congénitas (UDyTEMC), Servicio de Neonatología, Instituto de Investigación Sanitaria de Santiago de Compostela (IDIS), CIBERER, MetabERN, Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela. [2]Unidad de Enfermedades Metabólicas Congénitas (UDyTEMC), Servicio de Neonatología, Laboratorio de Metabolopatías, MetabERN, Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela. [3]Facultad de Medicina, Universidad de Santiago de Compostela. [4]Servicio de Gastroenterología Pediátrica, Departamento de Pediatría, CIBEROBN, Universidad de Santiago de Compostela, Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela. [5]Unidad de Enfermedades Metabólicas Congénitas (UDyTEMC), Servicio de Neonatología, Instituto de Investigación Sanitaria de Santiago de Compostela (IDIS), CIBERER, MetabERN, Universidad de Santiago de Compostela, Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela.

Objetivos: El tratamiento dietético de los pacientes con enfermedades metabólicas congénitas (EMC) del metabolismo intermediario puede conllevar deficiencias nutricionales que pueden comprometer su crecimiento y desarrollo[1-5]. El conocimiento de las repercusiones nutricionales secundarias al tratamiento dietético específicas en cada grupo de EMC puede contribuir a diseñar estrategias y recomendaciones dietéticas individualizadas para las mismas. El objetivo de este estudio es comparar la composición corporal, el estado nutricional y la salud ósea en pacientes pediátricos afectos de trastornos del metabolismo de los hidratos de carbono, β-oxidación de ácidos grasos y aminoacidopatías, entre sí y con respecto a controles sanos, y su relación con los estilos de vida, ingesta alimentaria y actividad física.

Métodos: 99 pacientes con EMC de entre 5-19 años, el 95% diagnosticados por cribado, y 98 controles pareados por edad y sexo fueron analizados para determinar sus características antropométricas y de composición corporal (masa grasa, masa muscular, composición corporal y densidad mineral ósea-DMO) mediante densitometría ósea. Se recogieron variables clínicas, datos socioeconómicos, de ingesta alimentaria (encuesta dietética de 3 días) y de actividad física mediante *The International Physical Activity Questionnaire*, recogiendo el número de horas de actividad física intensa semanal (< 7h o = 7h) y de días con práctica de ejercicio vigoroso a la semana) y biomarcadores nutricionales. El análisis estadístico fue realizado mediante SPSS Statistics 22.

Resultados: El 77,8% de los pacientes presentaban un trastorno del metabolismo de los aminoácidos, el 12,1% del metabolismo de los hidratos de carbono y el 10,1% de β-oxidación. En comparación con los controles, en los pacientes con EMC destaca una talla significativamente menor (z-score: -0,28 vs 0,15; p: 0,008), particularmente en aquellos afectos de trastornos del metabolismo de los HC (-1,173 ± 1.04) y de los aminoácidos (-0,267 ± 1.18), así como una menor DMO (0,89 frente a 1,6; p: 0,001) y un mayor riesgo de osteopenia (z-score < -2: 33,3% vs 20,4%) y osteoporosis (z-score < -2,5: 7,1% vs 0%). Igualmente presentan un mayor sedentarismo (el 89% de los pacientes frente al 65% de los controles no realizan actividad física intensa 3 días/semana, p: 0.0001, y solo el 10% frente al 19% de los controles cumplen las recomendaciones de la OMS de actividad física, p: 0.041) y una mayor adiposidad valorada por la circunferencia de la cintura (z-score: -0,08 vs -0,58; p: 0,005), sin diferencias significativas en el IMC ni el consumo calórico total entre ningún subgrupo de las EMC consideradas y los controles, pero un marcado mayor consumo de carbohidratos (234,57 ± 119,76 vs. 201,79 ± 39,26 g/día; p: 0.013). La estratificación de los parámetros de composición corporal de acuerdo a los diferentes grupos de EMC mostró un z-score significativamente mayor de masa grasa y una densidad mineral ósea significativamente menor en los pacientes afectos con aminoacidopatías y un mayor riesgo de osteopenia y osteoporosis en el subgrupo de trastornos de los hidratos de carbono (50% y 1,7%, respectivamente) y de los aminoácidos (32,5% y 6,5%). Destaca una correlación positiva entre la DMO y la ingesta de proteína natural.

Conclusiones: Los pacientes con EMC presentan un riesgo aumentado de talla baja, osteopenia, sedentarismo y adiposidad abdominal que la población general. Modificaciones dietéticas, respetando las restricciones impuestas por su patología, y de estilos de vida, pueden contribuir a un estilo de vida más saludable y a mejorar su salud ósea.

Bibliografía

1. Langeveld M, Hollak CEM. Bone health in patients with inborn errors of metabolism. Rev Endocr Metab Disord. 2018; 19, 81-92.
2. Evans M, Truby H, Boneh A. The Relationship between Dietary Intake, Growth, and Body Composition in Inborn Errors of Intermediary Protein Metabolism. J Pediatr. 2017;188;163-72.
3. Boyer SW, Barclay LJ, Burrage LC. Inherited Metabolic Disorders: Aspects of Chronic Nutrition Management. Nutr Clin Pract. 2015;30;502-10.
4. De Castro MJ, de Lamas C, Sánchez-Pintos P, González-Lamuno D, Couce ML. Bone Status in Patients with Phenylketonuria: A Systematic Review. Nutrients. 2020;12:2154.
5. Francini-Pesenti F, Gugelmo G, Lenzini L, Vitturi N. Nutrient Intake and Nutritional Status in Adult Patients with Inherited Metabolic Diseases Treated with Low-Protein Diets: A Review on Urea Cycle Disorders and Branched Chain Organic Acidemias. Nutrients. 2020;12:3331.

O-05. PARKINSONISMO INFANTIL EN ENFERMEDADES NEUROMETABÓLICAS Y GENÉTICAS RARAS

Sigatullina M*[1], Alfonsi C[1], Serratosa A[1], Tristán-Noguero A[2], Artuch R[4], Oyarzábal Sanz A[4], Darling A[1], Julià-Palacios N[1], Fons C[1], Ortigoza-Escobar D[1], Campistol Plana J[1], García-Cazorla A[1]

[1]Neurología Pediátrica, Hospital Sant Joan de Deu, Barcelona. [2]Laboratorio de Investigación, Hospital Clínico, Barcelona. [3]Laboratorio de Metabólicas, Hospital Sant Joan de Deu, Barcelona. [4]Laboratorio de Investigación, Fundación Hospital Sant Joan de Deu, Barcelona.

Objetivos: El parkinsonismo pediátrico (PP) o síndrome rígido-hipocinético pediátrico (SHR) es un trastorno del movimiento poco común e infradiagnosticado. Los síntomas trúncales incluyen rigidez, temblor, inestabilidad postural, bradicinesia e hipocinesia. Su detección sigue siendo difícil ya que en edad pediátrica suele ser incom-

pleto en cuanto a los síntomas previos, y complejo (asociado a hipotonía, las anomalías oculares, signos piramidales u otros síntomas). Además, el PP imita a otros síndromes neurológicos más comunes como la parálisis cerebral e hipotonías que se asemejan a las enfermedades neuromusculares. El objetivo principal: describir una serie de pacientes pediátricos de nuestro centro con formas extremadamente raras de SHR. Los defectos de las aminas biógenas, las enfermedades de depósito lisosomal y del metabolismo de los metales se han excluido de esta serie.
Métodos: Revisión retrospectiva de 35 pacientes diagnosticados de SHR en los últimos 20 años. Se realizó análisis de las características clínicas, medición de neurotransmisores (NT) en LCR, neuroimagen, etiología genética y respuesta a L-Dopa.
Resultados: 14 niñas (38%) y 22 niños (61%) con edad media de debut de los síntomas de 1,8 años (0 meses-13 años). Las características clínicas predominantes fueron: hipotonía (81%), bradicinesia/hipocinesia (81%), rigidez (70%), hipomimia (70%), anomalías oculomotoras (61%). En función de la edad de presentación los síntomas predominantes fueron diferentes: de 0-2 años con inicio de síntomas de forma aguda (hipotonía axial y/o difusa, hipocinesia, crisis oculogiras, rigidez generalizada); de 2-10 años con inicio subagudo en forma de inestabilidad de la marcha, hipomimia, hipocinesia, rigidez distal e distonía; > 10 años con trastorno de conducta; bradicinesia, rigidez, distonía. 30 pacientes (86%) tenían alteraciones del perfil de NT en LCR: 13 (43%) con niveles de 5-HIAA y HVA bajos; 7 (23%) con HVA bajo de forma aislada y 4 (13%) con disminución de GABA en LCR. Nuestro estudio reveló correlaciones de genotipo-fenotipo en los siguientes genes: enfermedades mitocondriales en 8 pacientes (22%): WARS2, NDUFAF6, GMF1, DNM1L(2), POLG, PTCD3, CHCHD6; Déficit de señalización glutamatérgica (GRIN1); Defectos del metabolismo de nucleótidos: 2 (TREX1; RNASEH2B); Defectos del tráfico celular (KIF1A); Canalopatías:4 (CACNA1A; SCN3A; KCNT1; KCNQ3); miscelánea de funciones (TMEM240; AUTS2; FOXG1); 7 pacientes están en estudio etiológico avanzando (WES y -ómicas). 10 pacientes tuvieron una respuesta favorable a la L-Dopa (todos tenían niveles de HVA bajo); 5 pacientes sin respuesta a pesar de niveles bajos de HVA. La alteración de la neuroimagen se objetivo en 24 pacientes (68%) especialmente en aquellos con una progresión clínica desfavorable.
Conclusiones: Las enfermedades mitocondriales han resultado las más frecuentes en nuestra serie. Cabe destacar además el hallazgo de un repertorio heterogéneo de genes con funciones neurobiológicas diversas (señalización neuronal, canales y otros). Muchos de ellos imitan, sobre todo en presentaciones precoces, a los déficits primarios de la síntesis de neurotransmisores a nivel clínico y bioquímico (depleción de neurotransmisores), por lo cual hay que considerarlos en el diagnóstico diferencial. También es importante mencionar que existe una respuesta (parcial y/o transitoria) a la L-Dopa independientemente de la etiología y el nivel de NTs, por lo cual es aconsejable probar este tratamiento en cualquier caso en el PP. En 40% de pacientes los metabolitos de la dopamina no estaban disminuidos por lo cual otros mediadores químicos y mecanismos celulares no descritos pueden estar en la base biológica del PP.
Estudio financiado por la Fundació Marató TV3 pretende elucidar estos mecanismos y encontrar nuevas dianas terapéuticas (pediatricparkinsonism@fsjd.org).

O-06. ESTUDIO INTERNACIONAL PROSPECTIVO PARA EVALUAR EL BENEFICIO DEL TRATAMIENTO CRÓNICO CON ÁCIDO CARGLÚMICO EN ACIDEMIA METILMALÓNICA Y PROPIÓNICA. ANÁLISIS INTERMEDIO Y RESULTADOS PROVISIONALES

Pedrón Giner C*[1], Morais López A[2], Martín Hernández E[3], Cañedo Villarroya E[4], del Toro Riera M[5], Ruiz Gómez M[6], Belanguer Quintana A[7], Bueno Delgado M[8], García Jiménez M[9], Gil Ortega D[10], de las Heras Montero J[11]

[1]Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, Madrid. [2]Hospital Universitario La Paz, Madrid. [3]Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid. [4]Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, Madrid. [5]Hospital Universitario Vall d´Hebron, Barcelona. [6]Hospital Universitario Son Espases, Palma de Mallorca. [7]Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid. [8]Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla. [9]Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza. [10]Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia. [11]Hospital Universitario de Cruces, Bilbao.

Objetivos: Las acidemias metilmalónica (AMM) y propiónica (AP) son enfermedades hereditarias caracterizadas por la acumulación de metabolitos tóxicos e hiperamoniemia secundaria. El ácido carglúmico es un análogo del N-acetilglutamato que disminuye los niveles de amonio por su activación del ciclo de la urea, afectado secundariamente en AMM y AP. Dado que la efectividad y seguridad del ácido carglúmico a largo plazo no está bien establecida, el estudio internacional PROTECT (siete países europeos) tiene como objetivo principal conocer el número y la duración de las posibles descompensaciones de los pacientes con AMM y AP cuando se realiza un tratamiento a largo plazo con ácido carglúmico. Se presentan los primeros datos del estudio en un análisis intermedio de los diez primeros pacientes.
Métodos: Estudio prospectivo, longitudinal y observacional de pacientes diagnosticados con AMM o AP en tratamiento crónico con ácido carglúmico durante un mínimo de 6 meses. Se recogen datos clínicos acerca de las hospitalizaciones, descompensaciones, complicaciones de la enfermedad, tratamientos recibidos y eventos adversos pre y postratamiento con ácido carglúmico. Seguimiento de 18 meses tras la entrada en el estudio (tiempo mínimo de tratamiento con ácido carglúmico al final del seguimiento 2 años). Además, se invita a los pacientes (o sus cuidadores principales) a una entrevista telefónica para recogida de datos relacionados con calidad de vida. Análisis de datos con SAS/STAT versión 9.4.
Resultados: De los 67 pacientes actualmente incluidos en el estudio PROTECT (21 españoles) se analizan los resultados de los 10 primeros (7 varones): 4 AMM y 6 AP. Procedencia: España (1), Noruega (1), Francia (3) y Reino Unido (5). La edad media fue de 5 años (1,2 -12,8) y la duración media del tratamiento 36 meses. Los datos disponibles muestran una reducción media de un 41% de las descompensaciones tras el inicio de tratamiento con ácido carglúmico (rango: -100% a +60%). Cuatro pacientes tenían datos de hospitalizaciones antes y después del tratamiento y, de estos, 3 presentaron una tasa de hospitalización menor tras iniciar el tratamiento. Los niveles medios de amonio en sangre se redujeron desde 250 µmol/L (rango 97-2569) hasta 105 µmol/L (rango 97-171) tras el tratamiento.
Conclusiones: En el análisis provisional de la muestra de pacientes con AMM y AP del estudio PROTECT, el tratamiento crónico con ácido carglúmico parece asociado a una menor frecuencia de eventos de descompensación, un menor número de hospitalizaciones debido a las mismas y menores niveles de amonio en plasma. Estos resultados son altamente consistentes con los resultados previamente publicados.

O-07. CARACTERIZACIÓN GENÉTICA DE CASOS DETECTADOS EN CRIBADO CON DEFECTOS DE SLC22A5

Soriano-Sexto A[1], Leal F[1], Bravo Alonso I[1], Gil Ortega D[2], Quijada Fraile P[3], Martín Hernández E[3], Morais López A[4], Pedrón Giner C[5], Martín Rivada Á[5], Stanescu S[6], Verdú A[7], Morales Conejo M[8], García Jiménez I[9], Rodríguez-Pombo P[1], Ugarte M[1], Ruiz-Sala P[1], Pérez González B[1]

[1]Centro de Biología Molecular, Universidad Autónoma de Madrid, CIBERER, IdiPAZ, Centro de Diagnóstico de Enfermedades Moleculares, Madrid. [2]Unidad de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica, Hospital Virgen de la Arrixaca, Murcia. [3]Unidad de Enfermedades Mitocondriales y Enfermedades Metabólicas

Hereditarias, Hospital Universitario 12 de Octubre, CIBERER, Madrid. [4]Unidad de Nutrición Infantil y Enfermedades Metabólicas, Hospital Universitario La Paz, Madrid. [5]Unidad de Gastroenterología y Nutrición, Hospital Universitario Niño Jesús, Madrid. [6]Unidad de Enfermedades Metabólicas Congénitas, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid. [8]Unidad de Neuropediatría, Hospital Virgen de la Salud, Toledo. [9]Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario 12 de Octubre, CIBERER, Madrid. [10]Unidad de Enfermedades Metabólicas, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza.

Objetivos: La deficiencia primaria de carnitina, causada por variantes en SLC22A5, es una patología autosómica recesiva que produce un defecto en el trasportador de carnitina (OCTN2). El rango fenotípico de los pacientes es muy amplio, incluyendo desde neonatos con descompensación metabólica hasta adultos asintomáticos, lo que dificulta la estimación de la frecuencia. Los pacientes responden a dosis farmacológicas orales de carnitina. Esta enfermedad se detecta en el cribado neonatal cuantificando la carnitina libre (C0) en sangre en papel. La carnitina es transferida al feto a través de la placenta y así los niveles bajos de C0 pueden den ser un reflejo de un defecto materno. Además existen defectos secundarios y por ello es necesario repetir el análisis bioquímico tras dos semanas de vida, medir el transporte de carnitina en fibroblastos o secuenciar el gen. En este trabajo recogemos los resultados del estudio de treinta y cuatro pacientes con sospecha de un defecto en SLC22A5.
Métodos: Se ha realizado la secuenciación exómica y de la región promotora de SLC22A5 empleando técnicas de secuenciación Sanger o secuenciación masiva en combinación con sistemas convencionales de análisis de reordenamientos genómicos. La C0 y acilcarnitinas en plasma se analizaron como ésteres de butilo por espectrometría de masas en tándem con dilución de isótopos estables.
Resultados: Se realizó el análisis genético de SLC22A5 de treinta y cuatro pacientes con sospecha de un defecto en OCTN2. De ellos, once eran progenitores maternos de los niños detectados en cribado. Los pacientes presentaban, en el momento del diagnóstico, niveles de C0 entre 2,40-20,63 μmol/L (VN progenitores maternos: 21,50-64,58 μmol/L. VN recién nacidos: 11,90-26,90 μmol/L). La secuenciación exómica de SLC22A5 permitió la identificación de variantes bialélicas en trece pacientes (38,23%) con niveles entre 2,40-11,89 μmol/L, una única variante en once casos (32,35%) con niveles de C0 de 5,41-20,63 μmol/L y ninguna variante en diez casos (29,41%) con valores de C0 comprendidos entre 6,75-19,74 μmol/L. Ninguno presentó grandes deleciones que afectaran al gen, permaneciendo sin resolver el 61,76% de los casos con las técnicas convencionales. El espectro mutacional incluye un total de veinticinco variantes en treinta y siete alelos, catorce estaban descritas (56%) y once eran nuevas (44%), siendo c.845G>A (p.Arg282Gln) el cambio más frecuente (13,51% de los alelos). Con el propósito de completar el estudio se secuenció el promotor de SLC22A5 ya que no se captura en los estudios de exomas. Así se identificó en cinco alelos (tres heterocigotos y un homocigoto) el cambio descrito c.-149G>A aumentando un 19% la frecuencia de diagnóstico. Esta variante genera un nuevo sitio de inicio de la traducción que introduce una nueva pauta de lectura, provocando una disminución en los niveles de proteína. En estos casos los valores de C0 fueron de 6,75-9,93 μmol/L y la medida de la actividad de OCTN2 en un heterocigoto para c.-149G>A fue similar a la de controles sanos. Los otros diecisiete pacientes (50%) permanecen sin diagnóstico definitivo siendo sus niveles de C0 de 5,41-20,63 μmol/L.
Conclusiones: Para reducir la brecha diagnóstica es necesario analizar las regiones exónicas de los genes, así como secuencias implicadas en la regulación de la expresión génica. Los pacientes que aún quedan sin diagnóstico podrán tener variantes en regiones no estudiadas del genoma (*enhancers*, regiones de unión de miRNAs), alteraciones epigenéticas o una disminución de carnitina secundaria.

Introducción y objetivos: La deficiencia primaria de carnitina, causada por variantes en SLC22A5, es una patología autosómica recesiva que produce un defecto en el trasportador de carnitina (OCTN2). El rango fenotípico de los pacientes es muy amplio, incluyendo desde neonatos con descompensación metabólica temprana hasta adultos asintomáticos, lo que dificulta la estimación de la frecuencia. Los pacientes responden a dosis farmacológicas orales de carnitina. Esta enfermedad se detecta en el cribado neonatal cuantificando la carnitina libre (C0) en sangre en papel. La carnitina es transferida al feto a través de la placenta. Por ello, los niveles disminuidos detectados en los primeros días de vida pueden ser un reflejo de los maternos. Así, para confirmar el defecto, descartar falsos negativos y poder ofrecer un correcto tratamiento es necesario repetir el análisis bioquímico tras dos semanas de vida, medir el transporte de carnitina en fibroblastos o secuenciar el gen. En este trabajo recogemos los resultados de treinta y cuatro pacientes con sospecha de un defecto en SLC22A5 remitidos a nuestro laboratorio para su estudio genético.

O-08. IMPACTO DE LA INCORPORACIÓN DE LA PROTEÍNA ASOCIADA A PANCREATITIS (PAP) COMO PRUEBA DE SEGUNDO NIVEL EN LA DETECCIÓN DE FIBROSIS QUÍSTICA. COMPARATIVA DE ESTRATEGIAS DOBLE MUESTRA VS MUESTRA SIMPLE

López Galera R*[1], Paredes Fuentes A[2], Argudo Ramírez A[1], González de Aledo Castillo J[2], Pajares García S[3], Delgado López G[2], Flores Jiménez J[2], Ramón Moreno E[2], Castillo Martínez N[2], Pérez García J[2], Badenas Orquin C[4], Gatner Tizzano S[5], Cols Roig M[6], Asensio de la Cruz O[7], Asso Ministral L[8], Prats Viedma B[8], Marín Soria J[2], García-Villoria J[9]

[1]Laboratorio de Cribado Neonatal, Sección de Errores Congénitos del Metabolismo-IBC, Servicio de Bioquímica y Genética Molecular, IDIBAPS, Hospital Clínic de Barcelona. [2]Laboratorio de Cribado Neonatal, Sección de Errores Congénitos del Metabolismo-IBC, Servicio de Bioquímica y Genética Molecular, Hospital Clínic de Barcelona. [3]Laboratorio de Cribado Neonatal, Sección de Errores Congénitos del Metabolismo-IBC, Servicio de Bioquímica y Genética Molecular, CIBERER, Hospital Clínic de Barcelona. [4]Sección de Genética Molecular, Servicio de Bioquímica y Genética Molecular, Hospital Clínic de Barcelona. [5]Unidad de Referencia Diagnóstica de Fibrosis Quística, Hospital Vall Hebron, Barcelona. [6]Unidad de Referencia Diagnóstica de Fibrosis Quística, Hospital Sant Joan de Deu. Esplugues. [7]Unidad de Referencia Diagnóstica de Fibrosis Quística, Hospital Parc Taulí. Sabadell. [8]Agència de Salut Pública, Departament de Salut, Generalitat de Catalunya, Barcelona. [9]Laboratorio de Cribado Neonatal, Sección de Errores Congénitos del Metabolismo-IBC, Servicio de Bioquímica y Genética Molecular, IDIBAPS, CIBERER, Hospital Clínic de Barcelona.

Objetivos: La detección de fibrosis quística (FQ) se implementó en el programa de cribado neonatal (PCN) de nuestra CCAA en 1999 con una estrategia de doble muestra para tripsina inmunorreactiva y en dos períodos de vida del recién nacido (RN): muestras TIR1 de 48 horas y muestras TIR2 de 21-30 días. Esta estrategia tenía un porcentaje de solicitud de segundas muestras del 1,5%, una especificidad del 75% y un valor predictivo positivo (VPP) inferior al 4%. En noviembre de 2017 se incorporó la proteína asociada a la pancreatitis (PAP) como prueba de segundo nivel con el objetivo de reducir la tasa de falsos positivos (FP) y aumentar la especificidad. Los objetivos son: evaluar el impacto de la eficacia en la detección de FQ en nuestro PCN con la incorporación del PAP como prueba de segundo nivel y comparar las estrategias de doble muestra y simple.
Métodos: Se analizaron 232.057 muestras de RN entre noviembre de 2017 y agosto de 2021. La TIR (ng/mL) (Neonatal IRT, PerkinElmer®) y el PAP (ng/mL) (MucoPAP-F, Dynabio®) se cuantificaron por inmunofluorescencia. El análisis de DNA para el gen CFTR se realizó con el kit Elucigene® CF-EU2v1 (50 mutaciones). En el período estudiado se

aplicaron dos estrategias con diferentes puntos de corte: a) Doble muestra TIR1+PAP+TIR2 (noviembre de 2017- marzo de 2020): [TIR1 = 50-80+PAP = 1,95+TIR2 = 35] o [TIR = 60-80+PAP = 1,95+TIR2 = 35] o [TIR1 = 80-150+PAP = 1+TIR2 = 35] o [TIR1 = 150+TIR2 = 35]. A todos los RN con detección positiva a TIR2 se les realizó el análisis de DNA y la prueba del test del sudor. b) Muestra simple TIR1+PAP+DNA (abril de 2020-agosto de 2021): [TIR1 = 60-80+PAP = 1.95+DNA] o [TIR2 = 80-150+PAP = 1+DNA] o [TIR1 = 150]. A todos los RN con detección positiva para una o dos mutaciones, [TIR1 = 100+PAP = 1] sin mutaciones o [TIR1 = 150] se les realizó la prueba del test de sudor. Se calcularon la sensibilidad (S), la especificidad (E), el VPP y la edad media del RN en el momento de la detección (EMD).

Resultados: 6.291 muestras fueron positivas a TIR1 con análisis de PAP; se solicitaron 1.531 segundas muestras (1,0% del total de RN analizados con estrategia de doble muestra), se ha realizado 763 análisis de DNA y se han detectado 502 casos positivos derivados a las Unidades de Referencia de Diagnóstico Clínico. Se ha confirmado mediante estudio molecular y test de sudor: 24 FQ, 35 CFSPID (Cystic Fibrosis Screen Positive Inconclusive Diagnostic), 73 portadores y 370 FP. No se han reportado falsos negativos. Los resultados de S, E, VPP y la EMD para cada una de las estrategias utilizadas TIR1+PAP+TIR2 y TIR1+PAP+DNA fueron: 100%, 82,8%, 3,5% y 42 días vs 100%, 99,8%, 8,1% y 21 días respectivamente.

Conclusiones: La inclusión del PAP incrementa la eficiencia de la detección de FQ con respecto a la estrategia de doble muestra sin PAP. La estrategia más eficiente para la detección de FQ utilizando PAP como prueba de segundo nivel es TIR1+PAP+DNA ya que se logra: prescindir de la solicitud de una segunda muestra, aumentar casi al 100% la especificidad y reducir considerablemente la EMD del RN, pudiendo cumplir con los indicadores de calidad del Ministerio y de las Sociedades Científicas (edad media favorable al diagnóstico < 30-35 días).No obstante, aún con la estrategia sin doble muestra, el VPP sigue siendo inferior al 30%, valor admisible en los PCN.

O-09. CRIBADO NEONATAL DE MUCOPOLISACARIDOSIS POR ANÁLISIS DE GLICOSAMINOGLICANOS EN MUESTRAS DE ORINA SECA

Caiola Rodrigues D*, Crujeiras P, Cocho de Juan J, Couce M, Colón Mejeras C

Laboratorio de Metabolopatías, Unidad de Diagnóstico y Tratamiento de Enfermedades Metabólicas Congénitas, Hospital Clínico Universitario, Santiago de Compostela.

Objetivos: Las mucopolisacaridosis (MPS) son un grupo de enfermedades lisosomales hereditarias, de presentación heterogénea y progresiva. La deficiencia de una enzima hidrolítica específica que cataliza la degradación gradual de los glicosaminoglicanos (GAGs) provoca la acumulación de estos sustratos no degradados en varios tejidos[1,2]. Con frecuencia, el diagnóstico de las MPS puede tardar varios años en confirmarse ya que los síntomas son muchas veces comunes a otras enfermedades y algunos fenotipos pueden ser atenuados, lo que disminuye la eficacia de las terapias ya disponibles para determinados tipos de MPS[1,3]. Presentamos un método simple de espectrometría de masas para la determinación de GAGs en la muestra de orina seca del recién nacido (Dried Urine Spot - DUS) obtenida de una simple recolección de muestra (una micción es suficiente), y envío al laboratorio por correo ordinario.

Métodos: Las muestras (DUS) de los recién nacidos se sometieron a metanólisis (1 H, 65ºC) y los disacáridos derivados de GAGs se analizaron por infusión directa en el espectrómetro de masas, en una carrera de 1,2 minutos. Los niveles de creatinina, sulfato de dermatán y sulfato de heparán se determinaron como prueba de primer nivel. Todas las muestras que superaron los valores de corte se analizaron en una prueba de segundo nivel en la que los disacáridos derivados de GAGs se cuantificaron por separado mediante cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masas en tándem (LC-MS/MS)[4]. Para ambos métodos, se incluyeron controles positivos de recién nacidos. Los niveles de GAGs se normalizaron a creatinina.

Resultados: Analizamos un total de 1.919 muestras anonimizadas de recién nacidos de Galicia. La prueba de primer nivel mostró niveles elevados de GAGs en 3.8% de las muestras. Después de la cuantificación de GAGs en la prueba de segundo nivel, se identificaron dos muestras con concentración de GAG compatibles con Morquio (MPS IV) y Sanfilippo (MPS III). Todos los controles positivos mostraron niveles elevados de GAGs en ambos métodos. Dado el estudio anónimo y retrospectivo de las muestras no se pudieron confirmar.

Conclusiones: El cribado neonatal de MPS se puede realizar mediante la determinación de GAGs en DUS con un método de espectrometría de masas simple. Se hace posible un diagnóstico rápido desde edades muy tempranas, muy beneficioso a la hora de iniciar un posible tratamiento.

Bibliografía

1. Suarez-Guerrero JL, Higuera PJ, Flórez JS, Contreras-García GA. Mucopolisacaridosis: características clínicas, diagnóstico y de manejo. Rev Chil Pediatr. 2016;87(4):295-304.
2. Galimberti C, Madeo A, Di Rocco M, Fiumara A. Mucopolysaccharidoses: early diagnostic signs in infants and children. Ital J Pediatr. 2018;44(Suppl 2):133.
3. Stapleton M, Hoshina H, Sawamoto K, Kubaski F, Mason RW, Mackenzie WG, et al. Critical review of current MPS guidelines and management. Mol Genet Metab. 2019;126(3):238-45.
4. Auray-Blais C, Lavoie P, Tomatsu S, Valayannopoulos V, Mitchel JJ, Raiman J, et al. UPLC-MS/MS detection of disaccharides derived from glycosaminoglycans as biomarkers of mucopolysaccharidoses. Anal Chim Acta. 2016;936:139-48.

O-10. PRIMER ESTUDIO PILOTO PROSPECTIVO DEL CRIBADO NEONATAL SIMULTÁNEO DE INMUNODEFICIENCIAS COMBINADAS GRAVES Y LA ATROFIA MUSCULAR ESPINAL

de Felipe Carrillo B*[1], Delgado Pecellín C[2], Madruga M[3], López Lobato M[4], Salamanca C[5], Márquez J[6], Duque C[7], Mendoza B[8], Castro Serrano R[2], Castellano Casas S[2], Moreno M[9], Neth O[10]

[1]Alteraciones Congénitas de Inmunidad, Instituto de Biomedicina de Sevilla. [2]Enfermedades Metabólicas, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla. [3]Neuropediatría, Hospital Viamed, Sevilla. [4]Neuropediatría, Hospital Virgen del Virgen del Rocío, Sevilla. [5]Neonatología, Hospital Virgen Macarena, Sevilla. [6]Neonatología, Hospital de Valme, Sevilla. [7]Neonatología, Hospital Virgen del Rocío, Sevilla. [8]Neonatología, Hospital Juan Ramón Jiménez, Huelva. [9]Neonatología, Hospital Viamed, Sevilla. [10]Servicio de Enfermedades Infecciosas I, Hospital Virgen del Rocío, Sevilla.

Objetivos: Las inmunodeficiencias primarias (IDP) son un grupo heterogéneo de enfermedades causadas por defectos heredados de componentes del sistema inmunológico. La inmunodeficiencia combinada grave (IDCG, SCID -*severe combined immunodeficiency*) se caracteriza por un déficit de los linfocitos T y/o B (TRECS y/o KRECS) y los pacientes sufren graves infecciones. Por otra parte, la atrofia muscular espinal (AME) es una enfermedad de origen genético caracterizada por la ausencia total del gen SMN1 que cursa con debilidad muscular. Ambas patologías son infrecuentes y fatales no obstante existen tratamientos eficaces si se diagnostican precozmente. Nuestro laboratorio tiene una amplia experiencia en el cribado neonatal de IDP comprobando la sensibilidad y la eficacia de la técnica a partir de la muestra de sangre de talón del recién nacido. En este trabajo presentamos una mejora de este cribado consistente en la inclusión del AME. Objetivo: testar la sensibilidad y la eficacia de esta técnica tras la inclusión del AME.

Métodos: El cribado de IDP y AME se realizó a partir de sangre seca de talón de niños nacidos en centros públicos y privados de Sevilla, Huelva y Cádiz. La técnica consistió en una PCR multiplex (LightMix®KIT, TREC KREC SMA Newborn, ref 40-0621-04, Roche-TIB

molbiol) con cuatro dianas: TRECS, KRECS, SMN1 y ACTB. La determinación de TRECS y KRECS es absoluta estableciendo los puntos de corte de la PCR en 6 copias/punch para los TRECS; 4 copias/punch KRECS. La determinación de AME se realizó por ausencia de amplificación del gen SMN1. El ACTB fue usado como control interno de la calidad de la muestra a analizar.

Resultados: Un total de 6471 niños fueron reclutados prospectivamente de enero a septiembre de 2021. Hasta el momento no han sido identificados de manera prospectiva ningún caso de IDP ni de AME. La tasa de repetición de la técnica ha sido de 2.1% (N = 136), principalmente debido valores de KRECS por debajo del punto de corte (N = 52, 38.2%), los resultados se normalizaron tras repetir la técnica en la misma muestra (re-test). Durante el estudio se han sido diagnosticados de manera retrospectiva dos neonatos de 3 y 6 meses de IDCG (TREC = 0 y KREC = 0) y de inmunodeficiencia B (TREC = 18 y, KREC = 0). Por otro lado ha sido identificado un niño de 2 semanas de AME por ausencia del SMN1. Todos los controles incluidos (IDPG y AME) han sido identificados de manera correcta.

Conclusiones: El cribado neonatal de IDP es una técnica rápida, sensible y coste-eficaz a la hora de diagnosticar tempranamente las inmunodeficiencias graves. La inclusión de la atrofia muscular no supone ningún coste ni trabajo añadido a nivel de laboratorio aportando un gran beneficio, el diagnóstico y el tratamiento precoz de esta patología. El estudio ha permitido el rápido diagnóstico de tres recién nacidos que ya presentaban algún síntoma de su patología y su tratamiento rápido ha evitado graves secuelas e incluso el fallecimiento de alguno de los casos. Por ello, consideramos que la inclusión en el cribado neonatal rutinario de esta técnica aporta múltiples beneficios.

O-11. DETERMINACIÓN DE 3-O-METILDOPA EN SANGRE SECA PARA EL DIAGNÓSTICO DE DEFICIENCIA DE DESCARBOXILASA DE AMINOÁCIDOS AROMÁTICOS

Casado Río M*[1], Arias Dimas Á[1], Ormazabal Herrero A[1], Artuch R[1], Rivera N[2], García-Cazorla A[2], Merino Magro M[3], Cocho de Juan J[3], Couce Pico M[4], Giugliani R[5]

[1]Laboratorio de metabolopatías, Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona. [2]Neurología, Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona. [3]Laboratorio de metabolopatías, Hospital Clínico Universitario de Santiago. [4]Neonatología, Hospital Clínico Universitario de Santiago. [5]Genética médica, Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Objetivos: La deficiencia de descarboxilasa de aminoácidos aromáticos (AADC) es un ECM del metabolismo de las aminas biógenas que conlleva una disfunción motora severa. El diagnóstico bioquímico se realiza mediante análisis del perfil de neurotransmisores en LCR, donde se observa un aumento de la 3-O-metildopa (3OMD), metabolito generado a partir del acúmulo del precursor de dopamina L-Dopa. Esta técnica es invasiva, requiere conservación de la muestra congelada y generalmente el envío a un centro de referencia. El acúmulo de 3OMD también está presente a nivel periférico, por lo que es posible realizar un análisis en sangre seca. El objetivo de este trabajo es validar un procedimiento para la detección de esta deficiencia periféricamente.

Métodos: El análisis de 3OMD en sangre seca se realiza mediante cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masas en tándem (UPLC-MS/MS) mediante adaptación de un método previamente descrito[1]. Se realiza una curva de calibración a 7 puntos (rango de 0 a 7 μmol/L). Los calibradores son de sangre sin anticoagulante cargada con diferentes cantidades 3OMD y posteriormente impregnada en papel. Tanto en calibradores como en muestras se extrae la sangre seca de un disco de 3 mm de diámetro mediante incubación de 1 hora en ácido tricloroacético al 3%. Se utiliza como estándar interno 3OMD-d3. El análisis se llevó a cabo mediante el analizador ACQUITY UPLC- Xevo TQD de Waters, utilizando como fases móviles agua y metanol, ambas con ácido fórmico al 0,1%. Y la detección fue mediante ESI(+)-MRM monitorizando la transición 212,2 > 152,9. En el caso del Laboratorio del Hospital Clínico de Santiago (CHUS) se utilizó un equipo API4000 (Sciex) con HPLC Agilent 1260 y se usó como patrón interno 3OMD-d3 (CDN).

Resultados: Se estudió la imprecisión del procedimiento a nivel fisiológico y patológico mediante el análisis de 10 replicados. Se obtuvo un coeficiente de variación intradiario de 9,6% para una concentración de 0,35 μmol/L. Para una concentración de 4 μmol/L los coeficientes de variación fueron de 4,2% (intradiario) y de 4,3% (interdiario). En el cálculo de los valores de referencia se obtuvieron unos valores decrecientes en función de la edad, por lo que se establecen tres rangos de control: < 1,03 μmol/L (edad < 7 días, n = 13), < 0,53 μmol/L (8 días - 6 meses, n = 11) y < 0,17 μmol/L (> 6 meses, n = 174). Se analizaron 7 pacientes diagnosticados de deficiencia de AADC y en todos los casos se obtuvo un resultado muy superior a los correspondientes valores normales (de 3,5 a 27,6 μmol/L). Hasta la fecha se han analizado 110 pacientes de nuestro hospital y de diversos centros del país con sospecha de deficiencia de AADC. Todos los valores obtenidos fueron normales, exceptuando aquellos pacientes tratados con L-Dopa que tuvieron valores muy elevados de 3OMD. Se realizó una comparación con el procedimiento utilizado en el Hospital Clínico Universitario de Santiago, obteniéndose una muy buena correlación, pero resultados no intercambiables. Esta falta de intercambiabilidad es debida al uso de diferente material de calibración, haciendo necesarios intervalos de referencia propios para cada procedimiento.

Conclusiones: El método descrito es adecuado para el cribado de la deficiencia de AADC, tiene un alto poder diagnóstico ya que los valores de los pacientes son muy superiores a los valores control. Es un método muy sencillo y económico. Su principal ventaja respecto al análisis de neurotransmisores en LCR, método clásico de diagnóstico de esta deficiencia, es que se realiza en sangre seca. Esta matriz es prácticamente no invasiva y permite la conservación a temperatura ambiente, facilitando así su envío respecto al LCR. De esta manera se puede ampliar el espectro clínico de cribado con el fin de detectar un número mayor de pacientes.

Bibliografía

1. Chen PW, Lee NC, Chien YH, Wu JY, Wang PC, Hwu WL. Diagnosis of aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency by measuring 3-O- methyldopa concentrations in dried blood spots. Clin Chim Acta. 2014;431:19-22.

O-12. ELEVACIÓN DE C3 EN CRIBADO NEONATAL: 10 AÑOS DE EXPERIENCIA

Martín Rivada Á*[1], Cambra Conejero A[2], Martín Hernández E[3], Morais López A[4], Belanger Quintana A[5], Cañedo Villaroya E[1], Quijada Fraile P[3], Bellusci M[3], Chumillas Calzada S[3], Bergua Martínez A[4], Stanescu S[5], Martínez Pardo M[5], Pérez González B[6], Ruíz-Sala P[6], Ugarte M[6], Pedrón Giner C[1]

[1]Sección de Gastroenterología y Nutrición, Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, Madrid. [2]Laboratorio de Cribado Neonatal, Hospital Universitario Gregorio Marañón, Madrid. [3]Unidad de Enfermedades Mitocondriales-Metabólicas Hereditarias, Centro de Referencia Nacional (CSUR) en Enfermedades Metabólicas, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid. [4]Unidad de Nutrición Infantil y Enfermedades Metabólicas, Hospital Universitario La Paz, Madrid. [5]Centro de Referencia Nacional (CSUR) en Enfermedades Metabólicas, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid. [6]Centro de Diagnóstico de Enfermedades Moleculares, Universidad Autónoma de Madrid. IdiPAZ. CIBERER, Madrid.

Objetivos: Describir nuestra experiencia en el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de los casos de cribado neonatal con elevación de

propionil-carnitina (C3) o sus ratios desde la implantación del cribado neonatal metabólico ampliado en nuestra la Comunidad de Madrid.
Métodos: Estudio retrospectivo, desde marzo de 2011 hasta diciembre de 2020. Se obtuvieron muestras en sangre seca a las 48 horas de vida, llevándose a cabo la determinación de aminoácidos y acilcarnitinas mediante espectrometría de masas en tándem. Los recién nacidos (RN) con cribado positivo fueron derivados a las Unidades Clínicas para seguimiento. La confirmación bioquímica se realizó mediante la determinación de los niveles de vitamina B12 (B12) séricos y de homocisteína en RN y en sus madres; y de aminoácidos, acilcarnitinas en plasma y ácidos orgánicos en orina en RN. Los diagnósticos se clasificaron en falsos positivos: alteraciones no confirmadas en el laboratorio de referencia o alteraciones transitorias sin una causa identificada; deficiencias de B12: niveles séricos en el RN o en sus madres inferiores a 200 pg/ml o entre 200-300 pg/ml con elevación de marcadores secundarios (homocisteína en plasma, ácido metilmalónico y ácido metilcítrico en orina); errores innatos del metabolismo (EIM): acidemia propiónica (AP) o acidemia metilmalónica, sin (MMA) o con homocistinuria (MMAHC).
Resultados: Durante el periodo de estudio el cribado metabólico se realizó en un total de 588.793 recién nacidos. Se derivaron 953 para seguimiento, 192 de ellos por alteración de C3 (20,1%): 88 falsos positivos, 85 déficit de B12 y 19 EIM. En el 49% y 12% de los casos se había solicitado segunda y tercera muestra desde el laboratorio de cribado. Los niveles totales de C3 fueron superiores en los casos de EIM (9,52 ± 4,07) y en los falsos positivos (8,96 ± 4,70) respecto a los casos de déficit de B12 (5,64 ± 2,71) ($p < 0,001$). Los cocientes C3/C2, C3/metionina y C16:1OH+C17 eran mayores en los EIM respecto a los otros dos grupos ($p < 0,001$). Los 19 casos de EIM correspondían a AP (n = 8, todos por mutaciones en PCCB), AMM (n = 4; 2 MMUT, 2 CblB) y MMAHC (n = 7; 6 CBlC y 1 CblD); 10 presentaron síntomas antes del resultado del cribado (6 AP, 1 MMA, 3 MMAHC). De los diagnósticos de déficit de B12, el 75% recibía lactancia materna exclusiva y el 20% lactancia mixta; 8% eran prematuros y ninguno tenía bajo peso para la edad gestacional. La antropometría en su valoración clínica fue: Z peso: -0,07 ± 1,11; Z longitud: 0,02 ± 1,17; Z perímetro cefálico: 0,13 ± 1,13. Los niveles séricos de B12 fueron 187,6 ± 76,9 (< 200 pg/ml: 52%) en RN y en sus madres: 243,7 ± 135,0 (< 200 pg/ml: 52%). El 5% de las madres refirieron vegetarianismo o escasa ingesta, un 15% fueron diagnosticadas de anemia perniciosa. Los niños y sus madres recibieron tratamiento con B12 oral y/o intramuscular con gran variación en la posología, normalizando sus niveles y desapareciendo las alteraciones metabólicas secundarias.
Conclusiones: Las elevaciones de C3 suponen una causa frecuente de alteración del cribado, con una alta tasa de falsos positivos, incluso tras repetición de muestras. El cribado llega tarde para la detección presintomática de la mayoría de las AP y también para MMA. La deficiencia de B12 secundaria a carencia materna es frecuente, habitualmente con valores cercanos al rango de normalidad, y existe una enorme variabilidad en su diagnóstico, tratamiento y seguimiento.

O-13. DISFUNCIÓN MITOCONDRIAL EN EL SÍNDROME DE RETT: ESTUDIO DE UNA ENFERMEDAD CLÁSICA DEL NEURODESARROLLO DESDE EL PRISMA DEL METABOLISMO SINÁPTICO PARA ENCONTRAR NUEVAS OPCIONES DE TRATAMIENTO.

Oyarzábal Sanz A*, Musokhranova U, García-Cazorla A

Neurología, Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona.

Objetivos: El síndrome de Rett es una enfermedad del neurodesarrollo que afecta a 1:10.000 niñas, normalmente debido a mutaciones en MECP2. Se caracteriza por una regresión en el desarrollo neuronal tras un crecimiento postnatal normal, lo que provoca la pérdida de capacidades adquiridas como el habla, el uso intencionado de las manos y la aparición de crisis epilépticas. Dada su gravedad y la falta de tratamiento, urge encontrar nuevas opciones terapéuticas. Aunque tradicionalmente se ha estudiado como un trastorno de la neurotransmisión y la maduración neuronal, en los últimos años se está prestando atención a la función bioenergética en el estudio del síndrome de Rett. Hemos centrado nuestra investigación en dos cuestiones: el análisis de la homeostasis mitocondrial en modelos de Rett y si esta puede ser modulada con fines terapéuticos.
Métodos: Hemos valorado la disfunción mitocondrial mediante el estudio de varios de sus parámetros: medida de ATP (mediante la valoración de la reacción luciferina-luciferasa por luminometría), especies reactivas de oxígeno (tinción con la sonda MitoSOX y citometría de flujo), valoración de la red mitocondrial (inmunocitoquímica y microscopía confocal) o la valoración de expresión de distintos marcadores (*western blot* e inmunofluorescencia). Estas valoraciones las hemos realizado tanto en fibroblastos de pacientes como en tejidos de ratones modelo del síndrome de Rett. Además, en estos últimos hemos podido valorar el efecto del tratamiento en su comportamiento y actividad, mediante las pruebas NORT, Plus Maze y Rotarod.
Resultados: En primer lugar, hemos analizado el rendimiento mitocondrial en fibroblastos de pacientes de Rett, centrándonos en la producción de ATP, la generación y el metabolismo de ROS, y la dinámica y la ultraestructura mitocondrial. Detectamos una severa disfunción mitocondrial caracterizada por una bioenergética defectuosa y una dinámica mitocondrial y producción de ROS alteradas. Curiosamente, cuando tratamos los fibroblastos con un agonista de PPARγ, registramos una recuperación de la capacidad de producción de ATP y una disminución de la generación de ROS. Comprobado que la homeostasis mitocondrial está alterada en el síndrome de Rett y que puede ser modulada eficazmente con un agonista de PPARγ, pasamos a analizar la función mitocondrial y su orientación en modelos animales. A semejanza de los pacientes, los ratones MeCP2+/- pasan por una fase asintomática para posteriormente desarrollar la sintomatología. Sorprendentemente, hemos observado una disfunción mitocondrial ya en los ratones presintomáticos, lo que sugiere que la disfunción mitocondrial desempeña un papel en el desarrollo y la progresión del fenotipo. El tratamiento de los ratones sintomáticos con el mencionado agonista PPARγ dio lugar a una mejora del comportamiento (en términos de actividad exploratoria y coordinación motora) y a una mejora de la disfunción mitocondrial (especialmente en lo que respecta a la producción de ATP y la peroxidación de lípidos). El tratamiento temprano de los ratones presintomáticos resultó en la recuperación de la producción de ATP, especialmente en el hipocampo.
Conclusiones: Nuestros resultados reafirman que las mitocondrias son una diana eficaz para el tratamiento de una enfermedad neurológica tan compleja y avalan un ensayo clínico con el mencionado agonista PPARγ. Además, destacamos la disfunción mitocondrial incluso antes de la aparición de los síntomas, estableciendo la mitocondria como una diana muy relevante para modificar la historia natural del síndrome de Rett y resaltando la importancia de las ventanas terapéuticas en las enfermedades del neurodesarrollo. El estudio de las enfermedades clásicas desde el prisma del metabolismo sináptico puede resultar en la definición de nuevas oportunidades terapéuticas.

O-14. GLICEROLFENILBUTIRATO EN LA PRÁCTICA CLÍNICA EN ESPAÑA

Martín Hernández E*[1], Bellusci M[1], Correcher Medina P[2], Meavilla Olivas S[3], Sánchez Pintos P[4], de las Heras Montero J[5], Blasco-Alonso J[6], Dougherty de Miguel L[7], Márquez A[8], Peña Quintana L[9], Moreno Lozano P[10], Quijada Fraile P[1], Chumillas Calzada S[1], Barrio Carreras D[1], de Los Santos de Pelegrín M[3], del Toro Riera M[7], Couce Pico ML[4], Vitoria Miñana I[2], Morales Conejo M[1]

[1]Unidad de Enfermedades Mitocondriales-Metabólicas Hereditarias, Centro de Referencia Nacional (CSUR) y Europeo (MetabERN)

en Enfermedades Metabólicas, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid. [2]Centro de Referencia Nacional (CSUR) de Enfermedades Metabólicas, Hospital La Fe, Valencia. [3]Centro de Referencia Nacional (CSUR) y Europeo (MetabERN) de Enfermedades Metabólicas, Hospital San Joan de Deu, Barcelona. [4]Centro de Referencia Nacional (CSUR) y Europeo (MetabERN) de Enfermedades Metabólicas, Hospital Universitario de Santiago de Compostela. [5]Centro de Referencia Nacional (CSUR) y Europeo (MetabERN) de Enfermedades Metabólicas, Hospital Cruces, Bilbao. [6]Unidad de Gastroenterología y Enfermedades Metabólicas, Hospital Regional Universitario de Málaga. [7]Unidad de Enfermedades Metabólicas Hereditarias, Centro de Referencia Nacional (CSUR) y Europeo (MetabERN) de Enfermedades Metabólicas, Hospital Vall d´Hebron, Barcelona. [8]Unidad de Gastroenterología y Enfermedades Metabólicas, Hospital de Badajoz. [9]Unidad de Gastroenterología y Enfermedades Metabólicas, Hospital de las Palmas de Gran Canaria. [10]Unidad de Enfermedades Musculares y Metabólicas Hereditarias, Departamento de Medicina Interna, Hospital Clínic de Barcelona.

Objetivos: Estudiar la efectividad y seguridad del tratamiento con glicerolfenilbutirato (GFB) en la práctica clínica, tras su comercialización en 2018 en España. En aquellos pacientes que hayan recibido tratamiento previo con otros quelantes del amonio se compara la efectividad y seguridad de ambos fármacos y la preferencia de los pacientes/familiares.
Métodos: Estudio observacional, retrospectivo y multicéntrico. Los datos se recogieron en una base de datos online (RedCap) y el estudio estadístico se realizó con el programa SPSS v.25. Se incluyen niños y adultos diagnosticados de enfermedades del ciclo de la urea, que hayan completado mínimo un año de tratamiento con GFB. Se recoge la posología y efectos adversos del fármaco, así como datos antropométricos, dietéticos, bioquímicos, el número de ingresos por hiperamoniemia y de visitas a urgencias durante los 12 meses tras el inicio de GFB. En los pacientes que hubieran recibido tratamiento previo con otro quelante del amonio se recogen las mismas variables en un periodo similar de observación y se comparan ambos periodos.
Resultados: Se han incluido 44 pacientes de 10 centros (24 mujeres) (23 OTC, 9 ASL, 7 ASS1, 3 CPS1, 1 ARG1, 1 CA-VA). La edad media al inicio del tratamiento con GFB fue 10,5 años: 5 (0-2 años), 8 (2-6 años), 15 (6-12 años), 11 (12-18 años) y 5 > de 18 años. De ellos, 40 habían recibido previamente fenilbutirato de sodio (NaFB) a la dosis media de 260 ± 121 mg/kg/día. La dosis media de GFB al inicio tratamiento fue de 257 ± 111 mg/kg/día, siendo 235 ± 93 mg/kg/día tras 12 meses (p 0,021). Comparando los pacientes que previamente recibieron NaFB, se observaron las siguientes diferencias tras 1 año de tratamiento con GFB: los z-score de peso, talla y PC pasaron de -0,39 ± 1,22, -1,07 ± 1,5 y -1,20 ± 1,32 a -0,47 ± 0,95, -1,24 ± 1,4 y -0,83 ± 1,37 (p.0,46, p.0,42, p.0,39); el aporte de proteínas naturales de 0,62 ± 0,27 a 0,64 ± 0,30 g/kg/día (p 0.34); las proteínas totales de 0,8 ± 0,32 a 0,83 ± 0,30 g/kg día (p 0,38); el número de ingresos por hiperamoniemia de 0,32 a 0,05 ingresos/paciente/año (p 0,031); el número de visitas a urgencias de 0,88 a 0.26 visitas/paciente/año (p 0,008); los niveles de amonio de 40 ± 19 a 32 ± 14 µmol/l (p 0.00); los niveles de valina de 138 ± 36 a 149 ± 38 µmol/l (p 0,018); los niveles de glutamina de 771 ± 306 µmol/l a 702 ± 249 µmol/l (p 0,069). Presentaron efectos adversos 8/40 (19,5%) pacientes con NaFB (6 gastrointestinales, 1 olor corporal y 1 hipertransaminasemia) y 2/43 (4,65%) pacientes con GFB (debilitamiento del cabello y mala curva de peso). Respecto a la preferencia de los pacientes, 35 prefirieron el GFB (27 forma de presentación, 7 menos síntomas digestivos, 1 efectividad), 1 el NaFB y 4 ninguna preferencia.
Conclusiones: El número de ingresos por hiperamoniemia y visitas a urgencias fue significativamente inferior en el periodo que estuvieron con glicerolfenilbutirato. Los valores de amonio fueron significativamente inferiores y los de valina significativamente superiores durante el periodo con glicerolfenilbutirato. Los efectos adversos fueron superiores con NaFB. Los pacientes prefieren GFB especialmente por la forma de presentación y la buena tolerancia gastrointestinal.

Bibliografía

1. Longo N, Holt RJ, Glycerol phenylbutyrate for the maintenance treatment of patients with deficiencies in enzymes of the urea cycle, Expert Opin Orphan Drugs. 2017;5(12):999-1010.

O-15. ANÁLISIS DE LA CALIDAD DE VIDA Y DEL ESTADO PSICOPATOLÓGICO EN PACIENTES CON ENFERMEDADES METABÓLICAS HEREDITARIAS EN EL CONTEXTO DE LA PANDEMIA POR SARS-COV-2

González-Álvarez P*[1], Rovira-Remisa M[1], Giralt López M[2], Moreira Martínez M[2], Ventura Wichner P[1], Mestres N[1], Graterol F[1], Joaquim C[3], del Toro Riera M[4], Felipe Rucian A[4], Cortès-Saladelafont E[1]

[1]Pediatría, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol Badalona. [2]Psiquiatría, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona. [3]Endocrinología, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona. [4]Unidad de Enfermedades Metabólicas Hereditarias y Neuropediatría, Hospital Universitari Vall d´Hebron, Barcelona.

Objetivos: La celebración del congreso de la AECOM 2021 marcará dos años desde el diagnóstico de los primeros casos de neumonía por SARS-CoV-2 en China. La progresión de dicha enfermedad y su extensión por todo el globo llevaría posteriormente a la OMS a declarar el estado de pandemia el 11 de marzo de 2020. Desde entonces se ha publicado abundante bibliografía sobre la enfermedad causada por el virus (COVID-19), y sus variantes y complicaciones. De igual modo, y debido a los cambios en la actividad asistencial provocados por la pandemia, diversos grupos han centrado su interés en describir el bienestar de los pacientes, y en intentar determinar cómo el auge de visitas telemáticas en sustitución de consultas presenciales, la discontinuidad de tratamientos crónicos o el miedo a contraer la enfermedad ha podido afectar a su calidad de vida. Esto puede ser especialmente cierto en los pacientes afectos de enfermedades metabólicas hereditarias (EMH), cuya calidad de vida tradicionalmente se percibe peor debido a las consecuencias de su propia patología. El estudio pretende conocer el impacto de la pandemia en términos de calidad de vida y alteraciones afectivas en los pacientes afectos de EMH en nuestro medio.
Métodos: Se lleva a cabo un estudio de cohortes, reclutando a enfermos de EMH mayores de 4 años a nivel estatal (pacientes de nuestro centro y centros colaboradores, así como a través de la difusión de asociaciones de familiares y pacientes), y a controles sanos. A todos ellos se les distribuye vía telemática una encuesta en la que se recogen datos socioeconómicos, así como cuestionarios validados de evaluación psicopatológica (Pediatric Symptom Checklist - PSC en menores de 18 años, Patient Health Questionnaire - PHQ-9 y Generalized Anxiety Disorder - GAD-7 en adultos) y de calidad de vida genéricos (KINDL para población pediátrica y WHOQOL-BREF para mayores de 18 años), comparando las respuestas obtenidas entre ambos grupos. Entre los afectos por EMH los cuestionarios son contestados bien por ellos mismos o por sus cuidadores o tutores legales.
Resultados: Se reclutaron un total de 498 participantes, 45 EMH y 445 controles. Casi la mitad de los casos (45,7%) refiere haber presentado algún episodio de descompensación, mientras que un 37% de ellos afirma haber visto alterado su seguimiento hospitalario habitual. En cuanto al estado psicopatológico, los test empleados requieren de la distinción de dos poblaciones: pediátrica (< 18 años), no encontrando diferencias en la prevalencia de ansiedad y depresión entre ambos grupos, y adulta, donde los test PHQ-9 y GAD sí encuentran mayor proporción de ansiedad y depresión grave en los afectos de EMH. El análisis global de la calidad de vida muestra mayor valoración en controles que en casos.

Conclusiones: La pandemia de COVID-19 ha afectado negativamente a los pacientes afectos de EMH, dificultando su correcto seguimiento médico. En consecuencia, no solo aumenta el número de reagudizaciones en dicho colectivo; también se encuentra mayor proporción de ansiedad y depresión grave entre su población adulta, empeorando así su calidad de vida. Estos resultados evidencian la necesidad por parte de los sanitarios de planificar mejor la asistencia a dicho colectivo ante posibles futuros confinamientos y la previsión de que la situación de la pandemia se dilate hasta dentro de unos años.

Bibliografía

1. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients with 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. JAMA - J Am Med Assoc. 2020;323(11):1061-9.
2. Organization WH. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020. 2020.
3. Organization WH. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): situation report. 2020.
4. Zhang Y, Ma ZF. Impact of the COVID-19 pandemic on mental health and quality of life among local residents in Liaoning Province, China: A cross-sectional study. Int J Environ Res Public Health. 2020;17(7).
5. Pulvirenti F, Cinetto F, Milito C, Bonanni L. Health-Related Quality of Life in Common Variable Immunodeficiency Italian Patients Switched to Remote Assistance during the COVID-19 Pandemin. Elsevier. 2020.
6. Matos MA, Ferri-de-Barros F, Guarniero R. Quality of life evaluation in patients with mucopolysaccharidosis using PedsQL. J Child Heal Care. 2019;23(2):278-85.

O-16. IMPLICACIÓN DE LAS TRAMPAS EXTRACELULARES DE NEUTRÓFILOS (NETS) EN EL RIESGO DE ENFERMEDAD TROMBÓTICA EN ENFERMEDAD DE FABRY.

Serrano Gonzalo I*[1], López de Frutos L[2], Lahoz Gil C[2], Köhler R[3], Giraldo Castellano P[4]

[1]Grupo GIIS-012, Instituto de Investigación Sanitaria de Aragón. [2], Fundación Española para el Estudio y Tratamiento de la Enfermedad de Gaucher y otras lisosomales (FEETEG). [3]Grupo GIIS-012, Fundación Agencia Aragonesa para la Investigación y el Desarrollo (ARAID). [4]Servicio de Hematología, Hospital QuirónSalud Zaragoza.

Objetivos: La enfermedad de Anderson-Fabry (EF) es una enfermedad de depósito lisosomal (esfingolipidósis). Este trastorno presenta una herencia ligada al cromosoma X y está causado por variantes en el gen GLA (MIM*300644), el cual codifica para la enzima alfa-galactosidasa A. La fisiopatología se relaciona con el acúmulo de globotriaosilceramida, principalmente en el endotelio vascular. Este depósito induce una disfunción que, es la principal causa de accidentes vasculares, especialmente en el árbol cerebral. Recientemente, se ha descrito la importancia de las trampas extracelulares de neutrófilos (NETs) en infección, trombosis y diversos trastornos inflamatorios y autoinmunes. Las NETs son estructuras formadas por DNA liberado por los neutrófilos y factores intracelulares, proteínas e histonas. Son estimuladas por las plaquetas activadas y promueven la generación de trombina. El objetivo de este proyecto es identificar perfiles de las NETs potencialmente específicos en pacientes con EF.
Métodos: Se seleccionaron 100 controles sanos y 10 pacientes varones con EF, confirmados mediante estudio genético y actividad enzimática. Mediante inmunocuantificación se analizaron las concentraciones de mieloperoxidasa (MPO), de heterodímero S100A8/S100A9 (MRP) y de elastasa de neutrófilo (NE), y mediante fluorimetría se midieron las concentraciones de DNAsa y DNA libre circulante (cfDNA), los resultados se muestran como mediana (percentil 25-75). Se compararon entre ambos grupos mediante el test no paramétrico U de Mann-Whitney, considerando estadísticamente significativo un p-valor inferior a 0,05.
Resultados: La mediana de edad de los 10 pacientes incluidos, es de 46,0 (26,00-50,00) años y, 7 de ellos, presentan un fenotipo clásico. Los biomarcadores analizados en controles y pacientes, respectivamente, han sido: MPO 55,4 (27,88-115,09) *vs.* 57,8 (27,80-83,12) ng/mL, MRP 55,3 (25,93-97,80) *vs.* 173,9 (139,43-263,86) ng/mL, NE 12,5 (5,62-28,44) *vs.* 16,2 (9,62-26,00) ng/mL, DNAsa 2.144,3 (1.999,43-3.090,83) *vs.* 1.912,5 (1.861,50-2.022,59) U/L y cfDNA 0,4 (0,27-0,50) *vs.* 0,3 (0,22-0,40) ng/uL. Se ha observado un aumento estadísticamente significativo de MRP ($p < 0,0001$) en afectos de EF respecto a controles y una disminución estadísticamente significativa de DNAsa ($p = 0,002$).
Conclusiones: Se ha observado un incremento de la proteína MRP y una disminución de las DNAsas circulantes en los afectos de EF estudiados. Dado que estas variaciones se han asociado a una mayor formación de NETs, sería conveniente analizar estos datos junto con la clínica trombótica de los pacientes, así como el estudio de otros indicadores y factores de riesgo para el desarrollo de estas complicaciones.
Este proyecto está financiado por una ayuda a la investigación de FEETEG.

O-17. DEFECTOS DE CETOLISIS EN HOSPITAL DE TERCER NIVEL

Ortiz Ortigosa A*[1], Mora Loro M[1], Gil-Gómez R[2], Lendínez Jurado A[1], Yahyaoui Macías R[3], Blasco-Alonso J[1]

[1]UGC Pediatría; [2]UGC Cuidados Críticos y Urgencias Pediátricos; [3]Laboratorio de Metabolopatías, Hospital Regional Universitario de Málaga.

Objetivos: Los cuerpos cetónicos (CC) son importantes vectores de fuente de energía, especialmente en situaciones en las que los aportes de glucosa no son suficientes para satisfacer las necesidades del organismo. Se forman en el hígado mediante el proceso conocido como cetogénesis. Desde allí, son transportados a los tejidos periféricos donde, a través de la cetolisis y mediante las enzimas succinil-CoA transferasa (SCOT) y la betacetotiolasa (BKT), se descomponen en acetil-CoA, el cual se introduce en el ciclo de Krebs con la consecuente producción de energía. Déficits en alguna de estas enzimas llevan al acúmulo de CC en plasma, manifestándose clínicamente como crisis de cetoacidosis. La asociación de ataques recurrentes de cetoacidosis grave con niveles de glucosa en sangre generalmente altos o normales, lactacidemia y amonemia bajas es la presentación más común de estos trastornos. El conocimiento de estos defectos cetolíticos debe cuestionar seriamente el diagnóstico complaciente de "cetoacidosis en ayunas" o "hipoglucemia cetósica idiopática", principalmente cuando hay acidosis metabólica grave.
Métodos: Estudio descriptivo retrospectivo de pacientes diagnosticados de defectos de cetolisis entre enero 2007 y junio de 2021, analizando las características del evento y las enfermedades que lo causan.
Resultados: Se recogen 4 casos, tres afectos de deficiencia de BKT, dos diagnosticados en edad preescolar (uno con clínica de hipertensión pulmonar y otro con cetoacidosis grave, precisando ambos su ingreso en cuidados intensivos) y otra paciente detectada por elevación de C4OH en cribado neonatal (c.455 G>C (p.Gly152Ala) en el gen ACAT1 en homocigosis; actividad enzimática disminuida en fibroblastos de ACETOACETIL-CoA TIOLASA en presencia y ausencia de k+). Por último, encontramos un paciente de edad preescolar afecto de deficiencia de SCOT con clínica de defecto energético y distrés respiratorio. A excepción de la paciente cuyo déficit fue orientado por el cribado neonatal, el resto de pacientes ha precisado realización de paneles genéticos y estudios enzimáticos en fibroblastos para el diagnóstico definitivo. De los cuatro casos descritos, tan solo el paciente con hipertensión pulmonar falleció en su debut, dada la gravedad clínica y la afectación multiorgánica. El resto continúan vivos, en seguimiento en unidad de metabolopatías, con tratamiento preventivo para la prevención de las crisis (limitación de ingesta proteica y grasas, aportando adecuado aporte calórico para evitar periodos de ayuno) y pauta de actuación en emergencias.

Conclusiones: La deficiencia de SCOT y la deficiencia de BKT o T2 se clasifican como trastornos autosómicos recesivos de la utilización de cuerpos cetónicos caracterizados por cetoacidosis. En la práctica, la clínica de defecto energético junto a la determinación de glucosa, ácido láctico, cuerpos cetónicos, amonio y la extracción de orina y plasma para aminoácidos y ácidos orgánicos, puede ayudar al enfoque diagnóstico de estos trastornos. El diagnóstico definitivo se basa en la medición de la actividad enzimática en fibroblastos y el análisis genético. Un resultado normal en el cribado neonatal no excluye la enfermedad. A pesar de que la cetosis permanente suele no estar presente en pacientes con genotipo leve, estos pueden desarrollar episodios cetoacidóticos tan graves como los descritos en pacientes con genotipo grave.

Bibliografía

1. Fukao T, Mitchell G, Oliver Sass J, Hori T, Orii K, Aoyama Y. Ketone body metabolism and its defects. J Inherit Metab Dis. 2014;37(4):541-51.
2. Pintos Morell G, Díaz A, Galán A. Defectos de síntesis y utilización de cuerpos cetónicos. En: Sanjurjo P, Baldellou A. Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias, 4ª edición. España: Ergon; 2016. p. 295-305.
3. Grüner S, Oliver Sass J. 2-methylacetoacetyl-coenzyme A thiolase (beta-ketothiolase) deficiency: one disease - two pathways. Orphanet J Rare Dis. 2020; 15:106.
4. Sasai H, Aoyama Y, Otsuka H, Abdelkreem E, NaikiY, Kubota M, et al. Heterozygous carriers of succinyl-CoA:3-oxoacid CoA trasferase deeficiency can develop severe ketoacidosis. J Inherit Metab Dis. 2017;40:845-52.

O-18. PERFIL DE ACTIVACIÓN MACRÓFAGO/MONOCITO EN UNA PACIENTE CON ACIDEMIA PROPIÓNICA TRATADA CON ÁCIDO CARGLÚMICO

González Lamuño D*[1], Llorente Pelayo S[1], Arias Rodríguez A[1], San Segundo Arribas D[2]

[1]Pediatría; [2]Inmunología, Hospital Marqués de Valdecilla, Santander.

Objetivos: En la acidemia propiónica muchas de las complicaciones se atribuyen a un estado proinflamatorio por la presencia del ácido propiónico y sus derivados, así como por disfunción mitocondrial. Tanto la señalización de citoquinas como cambios metabólicos en los monocitos circulantes, que tras atravesar el epitelio capilar y penetrar en el tejido conjuntivo se convierten en macrófagos, son determinantes de los diferentes patrones de activación. El denominado patrón de activación "clásico" provoca una respuesta de tipo proinflamatoria que acabará por eliminar la presencia de agentes patógenos; por el contrario, el patrón de activación "alternativo o no-clásico" favorece la reparación y remodelación tisular tras la respuesta inflamatoria. En la población sana las subpoblaciones de monocitos clásicos (CD14++CD16-) representan un 80-90%, los monocitos no clásicos (CD14+CD16++) suponen un 10-15% y los intermedios (CD14++CD16+) un 1-5%. Es conocido que diferentes metabolitos, como el N-acetilglutamato, participan en los procesos de diferenciación del monocito/macrófago hacia un patrón de activación alternativo. Estudiamos posibles cambios en los patrones de activación de monocito/macrófago en una paciente con acidemia propiónica con descompensaciones frecuentes en la que iniciamos un tratamiento crónico con ácido carglúmico.

Métodos: Descripción del estado clínico y de los cambios de las subpoblaciones de monocitos en una paciente de 6 años de edad con acidemia propiónica en situación basal y tras 12 meses de tratamiento continuado por vía oral de ácido carglúmico a dosis de 50-60 mg/kg/día. Caracterización, mediante técnicas de citometría de flujo, de las subpoblaciones circulantes de monocitos en muestras de sangre periférica (EDTA) basados en la cuantificación de los receptores lipopolisacaridos de membrana de baja afinidad CD14 y CD16 antes y después de iniciado el tratamiento oral con ácido carglúmico.

Resultados: Previo al inicio del tratamiento con ácido carglúmico, el patrón de subpoblaciones de monocitos con predominio de activación clásica (CD14++CD16-) está presente en el 90% de los monocitos, un 4% presenta un patrón intermedio (CD14++CD16+), y los monocitos no-clásicos (CD14+CD16++) suponen un 6%. Tras recibir de forma continuada tratamiento con ácido carglumico, la paciente no presenta descompensaciones, al tiempo que se observa un cambio en el patrón de activación macrófago/monocito con un aumento de las subpoblaciones "no clásicas" (CD14+CD16++) hasta un 15%.

Conclusiones: El estudio de las subpoblaciones monocitarias circulantes puede ser de utilidad para valorar el diferente perfil inflamatorio de los pacientes con acidemia propiónica.

Med Clin (Barc). 2021;**157(Espec Cong)**:12-62

MEDICINA CLINICA

www.elsevier.es/medicinaclinica

Pósteres

XIV Congreso Nacional de Errores Congénitos del Metabolismo

Santiago de Compostela, 15-17 de diciembre de 2021

Comunicaciones tipo póster, sesión 1

P-01. DESARROLLO MÉTODO HPLC-MS/MS REDUCCIÓN FALSOS-POSITIVOS C5-CARNITINA

Toyos Martín A*[1], Pérez Esteban G[2], Bauza Rosselló J[2], Saiz Adrover A[3], Carrasco Martínez C[3], Robles Bauza J[2]

[1]Servicio de Metabolopatías y Cribado Neonatal, Hospital Universitario Son Espases, Complejo Hospitalario Universitario Orense. [2]Servicio de Metabolopatías y Cribado Neonatal, Hospital Universitario Son Espases, Palma de Mallorca. [3]Laboratorio, Servicio de Metabolopatías y Cribado Neonatal, Hospital Universitario Son Espases, Palma de Mallorca.

Objetivos: El cribado neonatal permite detectar diferentes enfermedades metabólicas, como la acidemia isovalérica y la 2-metilbutirilglicinuria, que cursan con concentración de C5-carnitina elevada (isovalerilcarnitina y 2-metilbutirilcarnitina, respectivamente).1 En cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masas (LC-MS/MS), se ha descrito la existencia de una interferencia isobárica causada por un compuesto formado tras la toma de antibióticos derivados de la penicilina (ampicilina, amoxicilina) y presente en cremas que protegen el área del pezón de las madres, llamado pivaloilcarnitina, y causante de la mayor parte de falsos positivos de C5-carnitina.2 Objetivos: desarrollar un método por HPLC-MS/MS de isómeros de C5-carnitina en sangre seca (también llamados "segundos marcadores") para reducir el número de falsos positivos.
Métodos: Se procesaron 242 muestras de sangre seca de recién nacidos, entre 27,7 y 42,3 semanas de gestación, con la misma preparación utilizada para el cribado neonatal (Kit Chromsystems MassChrom) en el equipo UHPLC Thermo Scientific Ultimate 3000 acoplado al MS/MS TSQ Quantum Access MAX con las siguientes condiciones: condiciones cromatográficas: columna: Acquity UPLC BEH C18 1,7 mm; 2,1 × 100 mm; fase móvil C: H2O + ácido fórmico 0,2%; fase móvil B: metanol + ácido fórmico 0,2%; flujo: 0,4 mL/min; volumen de inyección: 5 microlitros; tiempo de cromatografía: 20 min; temperatura horno: 40 ºC. Como estándar interno se utilizó isovalerilcarnitina-d9. Para la separación cromatográfica se usó un gradiente de concentraciones. Condiciones de espectrometría de masas: ESI (Ionización por Electrospray) positiva; precursor de isovalerilcarnitina: 302,2; precursor de isovalerilcarnitina-d9: 311.2; producto: 84,94; *tube lens*: 69 V; energía de colisión: 29 V; voltaje: 5.000 V; temperatura de vaporización: 250 ºC; presión gas cubieta: 20 bar; presión gas barrido iónico: 2 bar; presión gas auxiliar: 25 bar; temperatura capilar 205 ºC. Se utilizaron las muestras de un recién nacido pre- y postantibioterapia con ampicilina y gentamicina para la identificación del pico de pivaloilcarnitina. Como valor de corte para la C5-carnitina se usó el percentil 99,9. Ante un valor superior al percentil 99,9 o una situación especial del recién nacido (< 1.500 g o < 32 semanas de gestación) se solicitó una segunda muestra, de acuerdo con los protocolos habituales. Para realizar la recta de calibración se utilizaron los controles externos del NSQAP (Newborn Screening Quality Assurance Program) procedentes del CDC (Centers for Desease Control and Prevention).
Resultados: Tras analizar 242 muestras de recién nacidos, se encontraron 15 muestras que superaban el percentil 99,9 en el cribado y en todas ellas se observó el pico que corresponde a pivaloilcarnitina. En estas 15 muestras se cuantificó la isovalerilcarnitina de manera aislada, y se obtuvo un valor inferior al percentil 99,9, evitando así la necesidad de solicitar nueva muestra. De los 15 casos, 8 cumplían condiciones de situación especial (< 32 semanas de gestación o < 1.500g) y por tanto se solicitó segunda muestra.
Conclusiones: Con este nuevo método, se elimina la interferencia por pivaloilcarnitina y consecuentemente se evita la solicitud de una nueva muestra por falsos positivos de C5. Se reducen de esta manera un 46% las solicitudes de nueva muestra ante una C5-elevada, lo cual evita perjuicios al bebé y a la familia.

Bibliografía

1. Janzen N, Steuerwald U, Sander S, Terhardt M, Peter M, Sander J, UPLC-MS/MS analysis of C5-acycarnitines in dried blood spots. Clin Chim Acta. 2013;421:41-5.
2. Yahyaoui R, Rueda I, Dayaldasani A, Boemer F, Falsos positivos de C5 carnitina elevada en cribado neonatal: ¿a qué son debidos? Med Clin (Barc). 2015;144(4): 181-6.

P-02. INTERFERENCIA EN LA MEDIDA DE C4, MEDIANTE MSMS, POR LA MATRIZ DE PAPEL SECANTE.

Vicente Marcos J*[1], Rausell Félix D[1], Ruiz Aja S[1], Serrador Villena R[1], Correcher Medina P[2], Vitoria Miñana I[2]

[1]Análisis clínicos; [2]Pediatría, Hospital La Fe, Valencia.

Objetivos: Detectar origen y consecuencias de la elevación anómala de C4 en muestras de papel secante sin impregnar (PS-SI) empleadas como blanco de ensayo en MSMS. El análisis de acilcarnitinas se realiza habitualmente con sangre impregnada en papel secante, tanto en cribado neonatal como en el abordaje de EIM, mediante espectrometría de masas en tándem (MSMS). La medida de blancos en el ensayo, permite detectar si un exceso de ruido de fondo en la señal puede interferir en la cuantificación del analito, admitiéndose una interferencia =

1577-1512/ © 2021 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados

04_POSTER_AECOM 2021.indd 12 25/11/21 13:05

1,0% entre la señal del blanco y la del estándar, implícito en cada medida del ensayo. Para medir el blanco se puede bien omitir el papel, o bien emplear un disco de papel sin impregnar en sangre. En este segundo caso, el hallazgo casual de una interferencia próxima al 10% para la medida de C4 (butirilcarnitina) nos llevó a plantear este estudio.
Métodos: Se realizó un análisis de blancos con muestras PS-SI (3.2 mm) de diferente procedencia, para dilucidar si el hallazgo descrito es dependiente del fabricante o de la propia matriz, evaluándose cinco series (S1-S5) de blancos (n = 10): S1 = sin papel; S2 = PS-SI del cribado neonatal de la Comunitat Valenciana; S3 = PS-SI de control externo NEQAS; S4 = PS-SI de control externo ERNDIM; S5 = PS-SI de control externo SIMMESN. Asimismo, para observar la interferencia de la matriz en una muestra con un valor de C4 próximo a los límites de decisión (0,42 ± 0,04 μM), se analizaron las tres series (M1-M3) siguientes (n = 10): M1 = Un disco de papel (3,2 mm) de una muestra con valor de C4 próximo al límite superior del intervalo de referencia; M2 = M1+S2 (dos discos); M3 = M1+M1 (dos discos). El análisis de acilcarnitinas se realizó mediante el espectrómetro de masas de doble cuadrupolo con inyección directa TQM®. Evaluación estadística con test-t para muestras independientes.
Resultados: En el análisis de blancos, las medias (μM)/DE/%interferencia respecto al estándar han sido: S1-0,00/0,0/0,2; S2-0,20/9,5/8,4; S3-0,09/28,7/4,0; S4-0,11/8,9/4,8; S5-0,19/7,4/7,9. En el análisis de interferencia, las medias (μM)/DE han sido: M1-0,42/5,0; M2-0,42/6,5; M3-0,83/10,5 ($p < 0,05$).
Conclusiones: Respecto al análisis de blancos, se observa un % de interferencia para C4 = 4% en todos los blancos (incluso próximo al 10%, en S2 y S5), sin embargo ello no ocurre en el blanco que no emplea papel, por lo que se atribuye la señal interferente a la matriz de la muestra. Para el resto de acilcarnitinas, la interferencia fue siempre < 1,0%. Sin embargo, dicha interferencia no parece influir en el resultado de muestras impregnadas en papel, para una concentración de C4 alrededor de valor de decisión, como se observa al comparar M1 y M2 ($p < 0,001$). La serie M3 nos sirve para verificar que el empleo de doble disco en una muestra, realmente duplica la concentración obtenida. 1. Existe una interferencia inherente a la matriz de papel secante respecto a C4, no observada para el resto de acilcarnitinas. 2. Dicha interferencia no parece afectar a la valoración final de C4 en rango de decisión clínica.

Bibliografía

1. Winter T, Lange A, Hannemann A, Nauck M, Muller C. Contamination of dried blood spots-an underestimated risk in newborn screening. Clin Chem Lab Med. 2018;56(2):278-84.

P-03. ELEVADA INCIDENCIA DE LA DEFICIENCIA DE VITAMINA B12 EN RECIÉN NACIDOS EN CATALUÑA: BENEFICIOS DEL PROGRAMA DE CRIBADO NEONATAL

Pajares García S*[1], del Toro Riera M[2], García-Cazorla A[3], Meavilla Olivas S[3], de Los Santos de Pelegrín M[3], García Volpe C[3], Fernández Bordón R[4], García-Villoria J[1], Ribes Rubió A[1], González de Aledo-Castillo J[1], López Galera R[1], Argudo-Ramírez A[1], Navarro-Sastre A[1], Marín Soria J[1], Tort i Escalé F[1], Gort Mas L[1], Arranz Amo J[2], Carnicer Cáceres C[2], Ormazabal Herrero A[3], Artuch Iriberri R[3]

[1]Sección de Errores Congénitos del Metabolismo, Servicio de Bioquímica y Genética Molecular, Hospital Clínico de Barcelona. [2]Unidad de Enfermedades Metabólicas, Hospital Vall de Hebron, Barcelona. [3]Unidad de Errores Congénitos del Metabolismo, Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona. [4]Servicio de Salud Maternoinfantil, Agencia de Salud Pública de Cataluña, Departamento de Salud, Generalitat de Catalunya, Barcelona.

Objetivos: La deficiencia adquirida de vitamina B12 (vit-B12) puede provocar anemia, retraso del crecimiento, regresión del desarrollo e incluso daño neurológico irreversible si la deficiencia se prolonga y no se trata a tiempo. La detección temprana permite iniciar el tratamiento específico evitando complicaciones graves. En los últimos años, varios programas de detección de recién nacidos (PCN) han descrito deficiencias neonatales adquiridas de vit-B12. En base a esta evidencia, nos propusimos de evaluar la efectividad de nuestra estrategia del cribado neonatal en la detección de estas condiciones en nuestro programa.
Métodos: Nuestro estudio incluyó a 403.252 recién nacidos analizados entre 2013 y 2018. Entre el año 2013 y 2014, nuestra estrategia inicial fue solicitar una segunda muestra de sangre seca (SS) para volver a analizar los marcadores primarios y una muestra de orina impregnada en papel para analizar los ácidos orgánicos. Desde el año 2015 nuestra estrategia ha sido el análisis de pruebas de segundo nivel (2TT) (homocisteína (Hcys), ácido metilmalónico (MMA) y ácido metilcítrico (MCA)) en la primera SS.
Resultados: Se detectaron 144 recién nacidos con deficiencia de vit-B12, lo que resultó en una alta incidencia en nuestra población (1:2.800), superior a las descritas previamente. En cuanto a los marcadores primarios, C3 fue el más sensible (81%) seguido de C3/C2 (22%) y C3/Met (17%). Además, entre los 2TT, Hcys fue el más sensible (87%) seguido del MMA (60%). La inclusión de los 2TT en nuestro PCN permitió: disminuir el punto de corte de los marcadores primarios aumentando la sensibilidad 5 veces respecto a la primera estrategia; reducir drásticamente el porcentaje de segundas muestras pedidas en un 93% y, evitar resultados falsos negativos. La vitamina B12 fue baja (< 198 pmol/L) en 106 recién nacidos (72% debido a deficiencia materna de vit-B12) y 38 se clasificaron como funcionalmente deficientes. Los pacientes fueron tratados con 1 mg de hidroxicobalamina i.m. A partir de esta evidencia, la Generalitat de Catalunya recomendó evitar la ingesta baja de vit-B12 durante el embarazo.
Conclusiones: La inclusión de los 2TT en nuestro PCN fue exitosa en la detección de la deficiencia adquirida de vit-B12. Ante los resultados obtenidos, hemos incluido la detección de esta condición en nuestro PCN, ya que su detección tiene potenciales beneficios.

Bibliografía

1. Kuhne T, Rubl R, Baumgartner R. Maternal vegan diet causing a serious infantile neurological disorder due to vitamin B12 deficiency. Eur J Pediatr. 1991;150:205-8.
2. Jain R, Singh A, Mittal M, Talukdar B. Vitamin B12 deficiency in children: a treatable cause of neurodevelopmental delay. J Child Neurol. 2015;30:641-43.
3. Marble M, Copeland S, Khanfar N, Rosenblatt DS. Neonatal vitamin B12 deficiency secondary to maternal subclinical pernicious anemia: identification by expanded newborn screening. J Pediatr. 2008;152:731-33.
4. Hinton CF, Ojodu JA, Fernhoff PM, Rasmussen SA, Scanlon KS, Hannon WH. Maternal and neonatal vitamin B12 deficiency detected through expanded newborn screening—United States, 2003-2007. J Pediatr. 2010;157:162-3.
5. Sarafoglou K, Rodgers J, Hietala A, Matern D, Bentler K. Expanded newborn screening for detection of vitamin B12 deficiency. JAMA. 2011;305:1198-200.
6. Yahyaoui R, Dayaldasani A, Rueda I, Blasco J, Serrano J, Navas VM, et al. Detection of vitamin B12 deficiency using expanded newborn screening in eastern Andalucia, Spain. J Inherit Metab Dis. 2012;35:s160-s160.
7. Scolamiero E, Villani GR, Ingenito L, Pecce R, Albano L, Caterino M, et al. Maternal vitamin B12 deficiency detected in expanded newborn screening. Clin Biochem. 2014;47:312-7.
8. Reinson K, Kunnapas K, Kriisa A, Vals MA, Muru K, Ounap K. High incidence of low vitamin B12 levels in Estonian newborns. Mol Genet Metab Rep. 2018;15:1-5.
9. Gramer G, Fang-Hoffmann J, Feyh P, Klinke G, Monostori P, Mütze U, et al. Newborn Screening for Vitamin B12 Deficiency in Germany—Strategies, Results, and Public Health Implications. J Pediatr. 2020;216:165-72.
10. Pregnancy monitoring protocol in Catalonia, 3rd ed. Health Department. Government of Catalonia. Disponible en: https://scientiasalut.gencat.cat/bitstream/handle/11351/1204/protocol_seguiment_embaras_catalunya_2018.pdf?sequence = 14

P-04. CRIBADO NEONATAL DE DEFICIENCIA DE MCAD: EXPERIENCIA DE UNA DÉCADA EN ANDALUCÍA ORIENTAL

Pozo Giráldez A*[1], Aguilar Castillo M[2], Benito López C[3], Ruiz-Sala P[4], Pérez González B[4], Blasco-Alonso J[5], Yahyaoui Macías R[6]

[1]Laboratorio clínico, Hospital Clínico Universitario de Valencia. [2]Laboratorio de Metabolopatías, Hospital Regional Universitario

de Málaga. [3]Laboratorio de Genética, Hospital Regional Universitario de Málaga. [4]Centro Diagnóstico de Enfermedades Moleculares (CEDEM), Universidad Autónoma de Madrid, CIBERER, idiPAZ, Madrid. [5]Sección de Gastroenterología y Nutrición infantil, Hospital Regional Universitario de Málaga. [6]Laboratorio de Metabolopatías, Hospital Regional Universitario de Málaga. IBIMA.

Objetivos: La deficiencia de acil-CoA-deshidrogenasa de cadena media (MCADD) es un trastorno autosómico recesivo de la Beta-oxidación de los ácidos grasos que presenta un pronóstico potencialmente fatal. Está causada por mutaciones en el gen ACADM siendo la mutación más prevalente la c.985A>G. El objetivo de este trabajo ha sido describir la prevalencia, las manifestaciones clínicas, el fenotipo bioquímico y el genotipo de los casos con MCADD detectados y seguidos en nuestro centro durante la primera década tras la introducción del cribado metabólico ampliado.
Métodos: Desde abril de 2010 a diciembre de 2020 se analizó el perfil de acilcarnitinas mediante espectrometría de masas en tándem (incluyendo C6, C8, C10 y C10:1) en especímenes desangre seca en papel recogidos en la primera semana de vida de los recién nacidos de Andalucía oriental. Los puntos de corte de los marcadores del cribado se situaron en los percentiles 99.9 de la población sana. Se realizó el diagnóstico de confirmación a todos los recién nacidos con un resultado positivo (cuantificación plasmática de acilcarnitinas y/o identificación de variantes patogénicas en el gen ACADM). Los casos confirmados fueron seguidos y tratados en nuestro centro.
Resultados: De los 433.614 recién nacidos cribados, 28 presentaron un resultado positivo, de los que se confirmaron 26 casos. Los casos confirmados presentaron una concentración media en el cribado de C8 de 5,72 µmol/L (rango 0,90-32,38), frente a los dos falsos positivos que presentaron niveles más bajos de C8 (0,40 y 0,58 µmol/L). Todos los casos confirmados presentaron niveles elevados de C6, y 18 de ellos, elevación de C10. Se determinó la concentración plasmática de acilcarnitinas en 22 casos. El análisis molecular se realizó en 22 casos: 12 fueron homocigotos para la variante c.985A>G, 6 fueron heterocigotos compuestos para c.985A>G y otra variante y 4 presentaron otras variantes. Se identificaron dos variantes probablemente patogénicas no descritas previamente (c.242C>G y c.88C>T). No se detectó la variante c.199T>C en ningún caso. La mitad de los pacientes eran de etnia gitana y 15 procedían de la provincia de Granada. El tiempo medio de seguimiento fue de 3,5 años. Se perdieron dos pacientes durante el seguimiento en el primer año de vida. Todos los pacientes estaban asintomáticos en el momento de la detección. Durante el seguimiento, un paciente presentó un episodio de descompensación metabólica grave desencadenado por una gastroenteritis vírica que requirió ingreso hospitalario, era homocigoto para la variante c.985A>G. Cinco pacientes presentaron al menos un episodio de hipoglucemia. Diez pacientes requirieron suplementación oral con L-carnitina. En la ampliación del cribado a los familiares se detectaron tres casos no conocidos de MCADD (dos hermanos y una madre). La prevalencia encontrada de MCADD en nuestra población fue de 1/16.677 recién nacidos vivos. Durante este periodo no se obtuvo ningún resultado falso negativo.
Conclusiones: La prevalencia de MCADD en nuestro centro es comparable a la descrita en otros programasen España. La detección precoz, el seguimiento clínico y el tratamiento específico han prevenido con éxito los graves problemas de salud que puede ocasionar este trastorno metabólico.

P-05. CRIBADO MCADD, 7 AÑOS DE EXPERIENCIA

Rausell Félix D*[1], Marcos Tomás J[1], Ruiz Aja S[1], Correcher Medina P[2], Vitoria Miñana I[2], Jaijo Sanchís T[3], Perea García R[1], Blanco Sordia L[1]

[1]Laboratorio de Metabolopatías, Análisis Clínicos; [2]Unidad de Nutrición y Metabolopatías;[3]Unidad de Genética, Hospital Universitario La Fe, Valencia.

Objetivos: Describir la prevalencia de MCADD en nuestra población, el perfil de acilcarnitinas de los casos positivos, los marcadores de seguimiento, el perfil genético y los beneficios del cribado.
Métodos: Período: junio 2014 - junio 2021. Toma de muestra: cribado: 48 horas de vida (hdv); recribado: 5-13 días de vida. Cuantificación de acilcarnitinas mediante ionización por electrospray-MS/MS, sin derivatizar. Punto de corte (µmol/L) (P99.9) C8: 0,34; C8/C2: 0,02; C6: 0,20; C8/C10: 2,80; C10:1: 0,18; C10: 0.43. Se midió actividad enzimática a pacientes de los grupos 4 y 5 por HPLC/MS/MS. El gen ACADM fue analizado mediante NGS y secuenciación Sanger.
Resultados: Recién nacidos cribados: 279.859. Verdaderos positivos 26. Prevalencia: 1/10.764 RN. Casos derivados: 34. VPP: 76,4%. No se han notificado falsos negativos. Grupo 1. Genética: homocigoto c.985A>G; n: 20; rango C8 (µmol/L) - mediana: (4,4-18,96), 10,53; perfil en 1ª muestra (cribado): C8, C8/C2, C6, C8/C10, C10:1; Perfil en 2ª muestra (recribado): C8, C8/C2, C6, C8/C10. Grupo 2. Genética: doble heterocigoto (2 variantes patológicas); n: 4; rango C8 (µmol/L) - mediana: (2,42-36,29) - 29,93; perfil en 1ª muestra: C8, C8/C2, C6, C8/C10, C10:1; perfil en 2ª muestra: C8, C8/C2, C6, C8/C10. Grupo 3. Genética: doble heterocigoto (2 variantes patológicas); n: 2; rango C8 (µmol/L) - mediana: (0,64-1,14) - 0,89; perfil en 1ª muestra: C8, C8/C2, C6; perfil en 2ª muestra: C8, C8/C2, C6. Grupo 4. Genética: doble heterocigoto (1 variante no patológicas; n: 2; rango C8 (µmol/L) - mediana: (0,53-0,61) - 0,57; perfil en 1ª muestra: C8, C8/C2; perfil en 2ª muestra: C8/C2. Grupo 5. Genética: heterocigotos; n: 4; rango C8 (µmol/L) - mediana: (0,42-0,47) - 0,43; perfil en 1ª muestra: C8; perfil en 2ª muestra: C8/C2. Todos presentaron C0 normal en muestra de cribado. La frecuencia de la variante c.985A>G fue del 79%. 55,6% de los VP fueron de etnia gitana. Actividad enzimática: grupos 4 y 5 en rango de portador. Los niveles de C8 en las muestras de recribado disminuyeron entre 25 al 92% respecto a la de cribado. 23 pacientes, de los grupos 1 y 2 necesitaron L-carnitina; ninguno del grupo 3. Dos pacientes, con lactancia materna, sufrieron descompensación metabólica en las primeras 48 hdv con valores de C8 y genotipo: 18,96 µmol/L; c.985A>G/c.985A>G y 36,29 µmol/L; c.244dupT/c.1045-2A>C. Un paciente se descompensó durante el seguimiento, por fiebre y ayuno de más de 12 horas; los niveles de carnitina libre fueron 8,23 µmol/L (9,35-52,29 µmol/L) y los de C8 4,00 µmol/L (más bajos que en muestras previas). Intercurrentes: 43% de los pacientes de los grupos 1 y 2 precisaron hospitalización con administración de suero glucosado. El resto se resolvió en domicilio con maltodextrina.
Conclusiones: La prevalencia de MCADD en nuestra población es una de las más altas del mundo. Desde 2018 se ha utilizado como marcador el perfil completo C8, C8/C2, C6 elevando el VPP al 100%. Riesgo de descompensación: valores altos de C8 se asocian a mayor riesgo en las primeras hdv; en los niños en seguimiento el mejor indicador es la depleción de carnitina. El protocolo de emergencia elaborado por la Unidad de Referencia, su divulgación, la educación parental y el seguimiento bioquímico, evitaron la descompensación en los procesos intecurrentes. El control del período de ayuno en los RN con lactancia materna, podría reducir las descompensaciones en el periodo neonatal.

Bibliografía

1. Couce 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.
2. Rocha H, et al. Birth Prevalence of Fatty Acid β-Oxidation Disorders in Iberia. JIMD Rep. 2014;16:89-94.

P-06. EVALUACIÓN DE LA IDONEIDAD DE UN ESTUDIO PILOTO PARA LA DETECCIÓN DEL HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO CENTRAL EN EL PROGRAMA DE CRIBADO NEONATAL DE CATALUÑA

López Galera R*[1], Paredes Fuentes A[2], Martínez Carreira C[2], Salvatierra Torrico Y[2], González de Aledo Castillo J[2],

Argudo Ramírez A[1], Yeste Fernández D[3], Ramon Krauel M[4], Corripio Collado R[5], Murillo Valles M[6], Carreras González G[7], Asso Ministral L[8], Prats Viedma B[8], Marín Soria J[2], García-Villoria J[9]

[1]Laboratorio de Cribado Neonatal, Sección de Errores Congénitos del Metabolismo-IBC, Servicio de Bioquímica y Genética Molecular, IDIBAPS, Hospital Clínic de Barcelona. [2]Laboratorio de Cribado Neonatal, Sección de Errores Congénitos del Metabolismo-IBC, Servicio de Bioquímica y Genética Molecular, Hospital Clínic de Barcelona. [3]Unidad de Endocrinología Pediátrica, Hospital Vall Hebron, Barcelona. [4]Servicio de Endocrinología, Hospital Sant Joan de Deu. Esplugues. [5]Unidad de Endocrinología Pediátrica, Hospital Parc Taulí. Sabadell. [6]Unidad de Endocrinología Pediátrica, Hospital Germans Trias i Pujol. Badalona. [7]Unidad de Endocrinología Pediátrica, Hospital de Sant Pau, Barcelona. [8]Agència de Salut Pública, Departament de Salut, Generalitat de Catalunya, Barcelona. [9]Laboratorio de Cribado Neonatal, Sección de Errores Congénitos del Metabolismo-IBC, Servicio de Bioquímica y Genética Molecular, IDIBAPS, CIBERER, Hospital Clínic de Barcelona.

Objetivos: El Programa de Cribado Neonatal (PCN) para la detección de hipotirodismo congénito primario (HC) en nuestra CCAA utiliza la tirotropina (TSH). Otros programas tienen además como objetivo la detección del HC de origen central (HCC) (1:16.000-1:100.000) (Persani et al) ya que se puede beneficiar de un diagnóstico y tratamiento precoces. El análisis de TSH no detecta las formas de HCC que necesita de la medición de T4. La T4 libre (T4L) es el mejor biomarcador para identificarlas pero ante su falta de disponibilidad comercial en sangre seca, se utiliza la T4 total (T4t). Sin embargo se ha reportado una elevada tasa de falsos positivos (FP) e incluso falsos negativos (FN).En la Ponencia de Cribado para HC del Ministerio de Sanidad (septiembre 2020) se recomendó incluir la detección del HCC. Objetivo: realizar un estudio piloto para evaluar la idoneidad de la utilización de T4t para la detección del HCC en el PCN de Cataluña realizando un análisis retrospectivo en primera muestra de sangre de cribado e incluyendo casos diagnosticados en nuestra CCAA.
Métodos: Estudio retrospectivo con los casos diagnosticados de HCC con/sin panhipopituitarismo en nuestra CCAA (enero 2014-junio 2021) y controles (muestras recientes de recién nacidos (RN) con consentimiento informado). El análisis de T4t se realizó por inmunofluorescencia (AutoDelphia®, PerkinElmer) y el método se verificó con los controles proporcionados en el kit comercial comparando con los requisitos declarados por el fabricante: promedio (µg/dL) ± 20% (C1 = 1,82 (1,44-2,19); C2 = 4.26 (3,40-5,11); C3 = 6,92 (5,53-8,31)) e imprecisión interserial (CVinter) (C1<19,6%, C2<13,0% y C3<11%). La sensibilidad (S) y especificidad (E) se evaluaron aplicando distintos puntos de corte en base a la bibliografía. Se realizó análisis estadístico con el programa IBM SPSS Statistics.
Resultados: La verificación del método (T4t) cumplió con los requisitos declarados por el fabricante: promedio (n = 10) (C1 = 1,94, C2 = 4,53 y C3 = 7,73) y CVinter (n = 10) para C1 = 10,5%, C2 = 8,7% y C3 = 9,0%. En el período de estudio que incluye 490.302 RN se diagnosticaron en las unidades clínicas 14 casos de HCC: 10 RN a término (edad gestacional (EG) = 37 semanas, peso = 1.500 g) y 4 RN prematuros (EG = 33 semanas, peso < 1.500 g), siendo por tanto la prevalencia de 1:35.022 similar a las referenciadas en la bibliografía. Se analizaron estos 14 casos y 913 muestras de RN (n = 906 = 33 semanas EG y/o = 1.500 g; n = 7 < 33 semanas EG y/o < 1.500 g). Los resultados de S y E para el análisis de primera muestra y los casos de HCC que se hubieran diagnosticado en función de los puntos de corte referenciados en la bibliografía y el percentil correspondiente a nuestra población fueron: T4t = 6 µg/dL (p11) (85,7%, 88,4%, 12/14), T4t = 5 µg/dL (p3) (78,6%, 97,2%, 11/14) y T4t = 4,5 µg/dL (p1,5) (57,1%, 98,4%, 8/14). La sensibilidad más elevada para T4t se obtiene con el percentil 11, aunque ello supondría una tasa de solicitud de segundas muestras relativamente alta en la detección, en cambio una mayor especificidad comportaría un 57% de FN.
Conclusiones: Nuestros resultados indican que la medición de T4t para la detección de HCC muestra que para tener un menor número de FN se ha de asumir una alta tasa de FP. Por ello, creemos que sería conveniente explorar la utilidad de la T4L en sangre seca para completar la evaluación de la implementación del HCC en nuestro programa.

Bibliografía

1. Persani L, Cangiano B, Bonomi M. The diagnosis and management of central hypothyroidism in 2018. Endocr Connect. 2019;8:44-54.

P-07. ESPECTRO BIOQUÍMICO Y GENÉTICO DE LOS CASOS DE LA ENFERMEDAD DE JARABE DE ARCE CRIBADOS EN NUESTRA ÁREA

Álvarez Ríos A*, Melguizo Madrid E, Castro Serrano R, Delgado Pecellín C

Laboratorio de Metabolopatías, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla.

Objetivos: La principal justificación del trabajo fue describir nuestra experiencia en el cribado neonatal de una de las enfermedades incluidas en el programa de cribado ampliado expandido de Andalucía, concretamente de la enfermedad de jarabe de arce (MSUD).
Métodos: El estudio fue descriptivo, longitudinal y retrospectivo. Se basó en el análisis de casos cribados y diagnosticados mediante el programa de cribado neonatal de Andalucía de muestras de recién nacidos de Andalucía Occidental (Cádiz, Córdoba, Huelva y Sevilla) y la ciudad autónoma de Ceuta. El cribado ampliado expandido se realizó mediante espectrometría de tándem en masas (MS/MS). Se analizaron butilésteres en dos espectrómetros de masas: API 3200 y API 4000 (Applied Biosystems®) mediante el modo de pérdida de fragmentos neutros (m/z 102) para aminoácidos utilizando el kit MassChrom®Amino Acids and Acylcarnitines from Dried Blood LC-MS/MS (Chromsystems®).
Resultados: En 2010 debutó el primer niño afecto de esta enfermedad, hijo de padres consanguíneos, fue diagnosticado por ingreso con depresión neurológica a los 10 días de vida. El análisis de aminoácidos por MS/MS detectó niveles de leucina + isoleucina (3.344,4 µM) y valina (647,1 µM), además se detectaron niveles elevados de acilcarnitinas de cadena media (C8 = 2,33 µM; C6 = 0,67 µM; C10 = µM; C10:1 = 0,56 µM; carnitina libre = 14 µM). En 2011 un familiar de segundo grado (prima) del primer niño, fue diagnosticado por ingreso con depresión neurológica y crisis comiciales a los 7 días de vida. El análisis de aminoácidos por MS/MS detectó niveles de leucina + isoleucina (560 µM) y valina (114 µM). Estudio genético: se ha identificado la presencia en homocigosis de la mutación p.Arg40Glyfs*23 (c.117delC) en el gen BCKDHA. En 2012 mediante espectrometrías de tándem masas se cribó a un recién nacido con niveles elevados de leucina + isoleucina (1.141 µM) y valina (525 µM).Estudio genético: gen BCKDHA: p.Ala220Val (c.659C>T), p.His37Valfs*3 (c.(108+1_109-1)_(484+1_485-1)del). En 2014 mediante MS/MS se cribó a un recién nacido con niveles elevados de leucina + isoleucina (2.723 µM) y valina (µM). Estudio genético: se ha identificado la presencia en homocigosis de la mutación p.Arg40Glyfs*23 (c.117delC) en el gen BCKDHA. En 2018 mediante MS/MS se cribó a un recién nacido con niveles elevados de leucina + isoleucina (600 µM) y valina (µM). Estudio genético: se han encontrado dos variantes genéticas en heterocigosis en el gen BCKDHB: p.Pro200Terfs (c.595_596delAG); p.Ser318Thr (c.953G>C). En 2019 cribado positivo de recién nacida (familiar de primer grado (hermana) del paciente diagnosticado en 2012) con niveles elevados de leucina + isoleucina (952 µM) y valina (µM) mediante MS/MS. Estudio genético: gen BCKDHA: p.Ala220Val (c.659C>T), p.His37Valfs*3 (c.(108+1_109-1)_(484+1_485-1)del). En 2020 fue diagnosticado por ingreso un recién nacido cuyo estudio de aminoá-

cidos por intercambio iónico en suero detectó niveles de leucina (2.955 µm), isoleucina (497 µM), valina (583 µM) y aloisoleucina (200 µM). Estudio genético del exoma completo del gen BCKDHB se han encontrado las siguientes variantes en heterocigosis: c.853C >T (p. Arg285Ter); c.349del (p.Asp117fs).
Conclusiones: La enfermedad de jarabe de arce (MSUD es una patología con complicaciones graves e irreversibles que podrían evitarse mediante un diagnóstico temprano que permita iniciar un tratamiento precoz. No se debe descartar la posibilidad de que coexistan varias enfermedades genéticas en un mismo paciente. En los casos en los que el control metabólico de la enfermedad sea complicado, el trasplante hepático puede reducir o eliminar los síntomas y mejorar drásticamente la calidad de vida de esta enfermedad metabólica.

Bibliografía

1. Biochem Genet. 2018;56(1-2):7-21.
2. Mol Genet Metab. 2020;129(3):193-206.
3. Rev Esp Salud Pública. 2020;94:e1-12.

P-08. DETECCIÓN DE HEMOGLOBINA DE BART EN EL CRIBADO NEONATAL

Robles Bauza J*[1], Ballesteros Vizoso M[1], Argente del Castillo Rodríguez P[1], Lo Riso L[2], Bauza Rosselló J[1], Carrasco Martínez C[1], Adrover[1], Perez Esteban G[1]

[1]Análisis Clínicos; [2]Hematología, Hospital Universitario Son Espases, Palma de Mallorca.

Introducción y objetivos: Las hemoglobinopatías constituyen un grupo de enfermedades monogénicas, y se dividen en dos grupos: Con alteraciones cuantitativas, disminución o ausencia en la síntesis de cadenas de globina (talasemias) o cualitativas (hemoglobinopatías estructurales). La deleción de un gen de las cadenas a resulta en un portador silencioso, de dos genes en un rasgo talasémico, de 3 genes en la hemoglobina-H (HbH) y de los 4 genes en la hemoglobina de Bart (Hb Bart). En la a-talasemia hay un déficit de cadenas a de la hemoglobina que produce tetrámeros β4 en la vida adulta (HbH) y tetrámeros β4 en la vida fetal (Hb Bart). Las α-talasemias se detectan mediante un hemograma y una morfología, en la que se apreciar microcitosis con hipocromía. Unos resultados de policitemia junto con microcitosis en el hemograma también son de ayuda para la sospecha de una talasemia. La anemia puede estar o no presente. Las técnicas como HPLC o electroforesis no permiten detectar la presencia de una a-talasemia, Por lo que su diagnóstico debe realizarse por técnicas moleculares como PCR-Gap o MLPA.Las deleciones más comunes en el área mediterránea corresponden a la -a 3,7 kb y -a 4,2 kb. En el sudeste asiático son la --SEA, --FIL y -THAI.
Casos clínicos: Niño de dos días de edad (de madre filipina). En el cribado neonatal de hemoglobinopatías se detectó un pico anómalo en el tiempo de retención 0,11 min. Ante este hallazgo, se repitió la determinación con la misma muestra (sangre seca en papel) obteniéndose el mismo resultado, Y confirmándose la presencia de un pico inusual por electroforesis capilar. Tras estos resultados se envió una nueva muestra al centro de referencia para el estudio de hemoglobinas por posible presencia de Hb Bart y se ampliaron estudios de α-talasemia. El estudio molecular concluyó que se trataba de un heterocigoto compuesto por las mutaciones delecionales 3,7 kb y FIL. Este genotipo va acompañado de la pérdida de tres alelos alfa que explicaría la presencia de la Hb de Bart. A los 3 meses de edad se le extrajo una analítica para realizar estudio de fenotipo ampliado eritrocitario (para posibles trasfusiones) y se le trató con valganciclovir oral por un CMV congénito con afectación cerebral. Actualmente, con 11 meses de edad, el paciente recibe transfusiones periódicas de concentrados de hematíes y está en tratamiento con ácido folínico 5 mg. Está en seguimiento por Oncohematología e infecciosas y acude a sesiones de fisioterapia y rehabilitación.
Discusión: La Hb Bart es la forma más grave de a-talasemia. La mayoría de los bebés supervivientes experimentan un curso perinatal complicado y una alta prevalencia de defectos congénitos urogenitales y de las extremidades. A pesar de que en nuestro medio es una condición rara, es la causa más frecuente de hidrops fetal no inmune en el sudeste asiático. La detección de picos anómalos en el cribado neonatal permite estudiar y diagnosticar precozmente a los pacientes con alteraciones estructurales de la hemoglobina o variantes, disminuyendo las consecuencias derivadas de la enfermedad posibilitando el poder realizar un asesoramiento genético adecuado.

Bibliografía

1. Morales-Indiano C. Diagnóstico diferencial de las hemoglobinopatías. SEQC. Ed Cont Lab Clín. 2016-2017;28:53-71.
2. Calderón-Brenes M, Porras-Moreno A, Granados-Alfaro P, Cartín-Sánchez W. Enfermedad por hemoglobina H: primer caso de dobles heterocigotos hemoglobina Constant Spring/Sudeste Asiático en Costa Rica. Acta Médica Costarricense. 2020;38-42.

P-09. DETERMINACIÓN DE GLUTARILCARNITINA EN ORINA IMPREGNADA EN PAPEL COMO PRUEBA DE SEGUNDO NIVEL EN EL CRIBADO NEONATAL DE ACIDURIA GLUTÁRICA TIPO I

Castiñeiras Ramos D*[1], Bóveda Fontán M[1], Colón Mejeras C[1], Iglesias Rodríguez A[1], Sánchez Pintos P[2], de Castro López M[2], Cocho de Juan J[1], Couce Pico ML[5]

[1]Laboratorio de Metabolopatías, Unidad de Diagnóstico y Tratamiento de Enfermedades Metabólico Congénitas, Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela. [2] Servicio de Neonatología, Unidad de Diagnóstico y Tratamiento de Enfermedades Metabólico Congénitas, Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela.

Objetivos: La aciduria glutárica tipo 1 (GA1, OMIM 231670) es una enfermedad metabólica autosómica recesiva causada por la deficiencia de glutaril-CoA deshidrogenasa (GCDH, EC 1.3.99.7). El bloqueo metabólico lleva a la acumulación de glutarilcarinitina (C5DC), ácido glutárico (GA) y ácido 3-OHglutárico (3-OH-GA) en fluidos biológicos. El cribado neonatal se inicia en la comunidad gallega en el año 2000 analizando sangre y orina impregnada en papel de los recién nacidos. Los pacientes "bajo excretores de GA1" presentan metabolitos diagnósticos cercanos a la normalidad, siendo potencialmente una fuente de falsos negativos. Este trabajo pretende mostrar la utilidad de la medida de la glutarilcarnitIna en orina en el cribado neonatal de la GA1
Métodos: Acilcarnitinas en sangre impregnada en papel, ácidos orgánicos y acilcarnitinas en orina impregnada en papel analizados por espectrometría de masas en tándem con un equipo API 4000 (ABSciex).
Resultados: Entre julio del 2000 y julio del 2021 se analizaron 428.174 recién nacidos en Galicia y se detectaron 7 GA1 y un falso negativo bioquímicamente clasificado de bajo excretor de GA1. La edad al diagnóstico de los pacientes osciló entre 11-20 días, el falso negativo se diagnosticó por la clínica de encefalopatía a los 8 meses de edad. Los valores de C5DC en sangre a la detección se encontraban entre 0,25 y 3,86 µmol/L, siendo el punto de corte > 0,19, en orina el ácido glutárico se encontraba dentro de rango de normalidad en tres pacientes y el ácido 3-OH-glutarico en dos, todos se confirmaron genéticamente. El paciente no detectado por el cribado presentaba un valor de C5DC en sangre de 0,13 µmol/L. sin embargo, la glurarilcarnitina en orina, medida posteriormente, fue de 7,22 µmol/mmol creat. (< 1,99) muy por encima del punto de corte. A partir de ese momento se bajó el punto de corte de glutarilcarinita en sangre y se introduce

el análisis de glutarilcarnita en orina en papel como prueba de segundo nivel.
Conclusiones: Nuestros datos corroboran que la excreción de glutarilcarnitina en orina es un especifico marcador bioquímico de GA1 y evita los falsos negativos.

Bibliografía

1. Tortorelli S, Hahn SH, Cowan TM, Brewster TG, Rinaldo P, Matern D. The urinary excretion of glutarylcarnitine is an informative tool in the biochemical diagnosis of glutaric acidemia type I. Mol Genet Metab. 2005;84(2):137-43.
2. Guenzel AJ, Hall PL, Scott AI, Lam C, Chang IJ, Thies J, Ferreira CR, Pichurin P, Laxen W, Raymond K, Gavrilov DK, Oglesbee D, Rinaldo P, Matern D, Tortorelli S. The low excretor phenotype of glutaric acidemia type I is a source of false negative newborn screening results and challenging diagnoses. JIMD Rep. 2021;60(1): 67-74.

P-10. CRIBADO NEONATAL DE ACIDEMIAS METILMALÓNICAS. EXPERIENCIA DE 21 AÑOS

Bóveda Fontán M*[1], Sánchez Pintos P[2], Castiñeiras Ramos D[1], Colón Mejeras C[1], Iglesias Rodríguez A[1], de Castro López M[2], Cocho de Juan J[1], Couce Pico M[2]

[1]Laboratorio de Metabolopatías, Unidad de Diagnóstico y Tratamiento de Enfermedades Metabólicas Congénitas, Hospital Clínico Universitario, Santiago de Compostela. [2]Servicio de Neonatología, Unidad de Diagnóstico y Tratamiento de Enfermedades Metabólicas Congénitas, Hospital Clínico Universitario, Santiago de Compostela.

Objetivos: El cribado neonatal para la comunidad gallega contempla las acidemias metilmalónicas dentro de las enfermedades objetivo primario del programa: las deficiencias de metilmalonil-CoA-Mutasa (MUT) y de cobalamina (CblA, CblB, CblC y CblD). En el diagnóstico diferencial de un caso positivo, se confirma además la acidemia metilmalónica y malónica combinada y situaciones transitorias debidas a deficiencia de vitamina B12 materna. En el presente trabajo se muestra el algoritmo diagnóstico y los resultados de 21 años de cribado neonatal para acidemias metilmalónicas en la comunidad gallega.
Métodos: El programa gallego de cribado neonatal recibe las muestras de sangre y orina impregnadas en papel de los recién nacidos en la comunidad tomadas entre el segundo y tercer día de vida. En julio de 2000 introduce la espectrometría de masas en tándem (MS/MS), analizando aminoácidos y acilcarnitinas en sangre; ante un resultado alterado de C3, C3/C2 y C3/Met en sangre, se miden ácido metilmalónico y homocistina en la muestra de orina en papel por MS/MS como prueba de segundo nivel. Los resultados compatibles con acidemia metilmalónica son derivados a la unidad clínica de referencia para su confirmación. Las pruebas bioquímicas de confirmación incluyen aminoácidos en plasma y orina, ácidos orgánicos urinarios y homocisteína total y vitamina B12 en plasma, además del estudio materno. Los casos verdaderos positivos se confirman genéticamente.
Resultados: Entre julio de 2000 y julio de 2021, se han analizado 428.174 recién nacidos diagnosticándose 6 casos de acidemia metilmalónica (MUT, CblA, CblB) y 5 de acidemia metilmalónica con homocistinuria (CblC, CblD); todos ellos fueron confirmados genéticamente. Además se diagnosticaron 5 casos de acidemia metilmalónica y malónica combinada, con mutaciones en el gen ACSF3 y 12 situaciones transitorias asociadas a deficiencia materna de vitamina B12.
Conclusiones: Las pruebas de segundo nivel en la muestra de orina de cribado neonatal, ayudan al enfoque diagnóstico disminuyendo las repeticiones de segunda muestra. Sería recomendable la inclusión de la determinación de vitamina B12 durante el embarazo como prevención de estas deficiencias transitorias del recién nacido. Nuestros resultados refuerzan la inclusión del cribado neonatal de las acidemias metilmalónicas en la cartera común básica de servicios asistenciales del Sistema Nacional de Salud.

P-11. PROGRAMA DE CRIBADO NEONATAL DE CATALUÑA. INCIDENCIA DE LA ENFERMEDAD DE CÉLULAS FALCIFORMES Y SÍNDROMES TALASÉMICOS MAYORES EN EL PERIODO 2015-2020

González de Aledo J*[1], Marín Soria J[1], Pajares García S[1], López Galera R[1], Ramírez[1], Paredes Fuentes A[1], Delgado López G[1], Castillo Martínez N[1], Muniente Caralt A[1], Beneitez Pastor D[2], Blanco Álvarez A[2], Ortuño Cabrero A[2], Velasco Puyo P[3], Mañú Pereira M[4], Asso Ministral L[5], Prats Viedma B[5], Ribes Rubió A[1], García Villoria J[1]

[1]Sección de Errores Congénitos del Metabolismo, Servicio de Bioquímica y Genética Molecular, Hospital Clínic de Barcelona. [2]Unidad Clínica de Referencia Diagnóstica Hemoglobinopatías, Hospital Vall d'Hebron, Barcelona. [3]Unidad Clínica de Referencia Diagnóstica Hemoglobinopatías, Hospital Vall d'Hebron, Barcelona. [4]EuroBloodNet, Instituto de Investigación, Hospital Vall d'Hebron, Barcelona. [5]Agència de Salut Pública de Catalunya, Generalitat de Catalunya, Barcelona.

Objetivos: La enfermedad de células falciformes (ECF) tiene como base la formación de HbS, debido a una mutación puntual en el gen HBB que modifica la estructura de la cadena globina β. Se puede encontrar en homocigosis o en doble heterocigosis compuesta en unión a HbC, HbD, HbE o β-talasemia. La ECF fue incluida en la cartera común básica para los Programas Cribado Neonatal (PCN) del Sistema Nacional de Salud en el año 2013. Además de la ECF, las guías de consenso europeas recomiendan informar la beta-talasemia (β-tal) en los PCN. Cataluña, donde el cribado de ECF se inició en 2015, se ha convertido en los últimos años en la Comunidad Autónoma (CA) española con mayor población africana. El objetivo de este trabajo es el conocer la incidencia, genotipos y fenotipos de la ECF y de los síndromes talasémicos mayores de los recién nacidos (RN) en Cataluña entre 2015 y 2020, así como la procedencia de las madres de los RN afectos de ECF. Además, estimar la incidencia de portadores de HbS, HbC, HbD y HbE entre los RN de nuestra población.
Métodos: Entre los años 2015 y 2020 se analizaron las muestras de sangre en papel de todos los RN en Cataluña mediante electroforesis capilar (Capillarys 2 Neofast, Sebia) en el Hospital Clínic de Barcelona. Los análisis de confirmación diagnóstica mediante HPLC y los estudios moleculares de los RN afectos se llevaron a cabo en el Hospital Vall d'Hebron.
Resultados: El número total de RN estudiados fue de 392.858. La prevalencia de ECF global fue de 1/3.193 RN. El 76,4% de los casos presentaron el fenotipo FS, siendo el 67,5% del genotipo βS/βS y el 8,9% genotipo βS/β0 o βS/β+. El 23,6% restante correspondieron al fenotipo FSC (βS/βC) en el 25% de los casos. Respecto al origen de las madres de afectos de ECF, el 75,6% procedían del África subsahariana, el 8,1% del norte de África, el 10,6% de Centroamérica, el 4,9% de Sudamérica y el 0,8% de España. La prevalencia de β-tal fue de 1/78.572 RN, de alfa talasemia de 1/130.653 RN, de enfermedad de Hb C de 1/32.738, de enfermedad de Hb E de 1/392.858 RN y de enfermedad de Hb D de 1/130.953 RN. La incidencia global de portadores fue de 1/105 RN, siendo la Hb S la más frecuente (1/141), seguida de la Hb C (1/566), la Hb E (1/2.846) y la Hb D (1/3.476).
Conclusiones: Los movimientos migratorios de las últimas décadas han propiciado que la ECF se convierta en la segunda enfermedad más detectada en nuestro PCN (por detrás del hipotiroidismo congénito) y tenga la incidencia más alta de España. Su introducción en los PCN ha permitido la detección precoz, la aplicación de medidas profilácticas y la disminución de la morbimortalidad en cientos de RN en nuestro país.

P-12. CRIBADO Y SEGUIMIENTO DE ACIDURIA GLUTÁRICA COMO HERRAMIENTA DIAGNÓSTICA Y PRONÓSTICA TRAS DOCE AÑOS DE CRIBADO AMPLIADO EN ANDALUCÍA OCCIDENTAL Y CEUTA

Delgado Pecellín C*[1], Melguizo Madrid E[1], Álvarez Ríos A[1], Ruiz-Sala P[2], Bueno Delgado M[3]

[1]Bioquímica Clínica, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla. [2]Centro de Enfermedades Moleculares, Universidad Autónoma de Madrid. [3]Pedriatría, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla.

Objetivos: La aciduria glutárica tipo-1 (AG-1) es un defecto metabólico de herencia autosómica recesiva y evolución progresiva. Está causada por el déficit mitocondrial de glutaril-CoA-deshidrogenasa (GCDH), involucrada en el metabolismo de la lisina, provocando acumulación de ácido glutárico (AG), 3-OH-glutárico (3-OH-AG) y ácido glutacónico. Es un trastorno neurometabólico, por la neurotoxicidad de los metabolitos y produce atrofia cerebral progresiva, macrocefalia y distonía. El cribado neonatal ha permitido el diagnóstico precoz, evitando complicaciones con restricciones nutricionales. Se evalúa su efectividad y resultados de 12 años de experiencia.
Métodos: Se analizan los datos de 12 pacientes de AG-1 detectados por cribado neonatal en nuestra área y seguidos por la Unidad de Referencia de Metabolopatías. Se ha evaluado la sintomatología y concentraciones de C5DC en sangre seca en papel (SSP) y ácidos orgánicos en orina. La confirmación genética se ha estudiado en sangre venosa periférica en SSP tras estudio de mutaciones del gen GCDH.
Resultados: Ningún paciente presentó bajo peso al nacer (< 2.500 g), y solamente 2 prematuros (< 37 semanas de gestación (SG)). Actualmente entre 9-2 años, todos fueron cribados al nacimiento, presentando elevación de C5DC. Fueron diagnosticados en las primeras semanas de vida de AG-I, por un aumento de excreción de AG y 3-OH-AG.Solo el paciente 3 debutó con síntomas agudos, presentando un peor desarrollo, con retraso psicomotor grave. Tres pacientes (4, 6 y 11) presentaron macrocefalia en los primeros días de vida, coincidiendo con C5DC más elevado en el cribado. La excreción de metabolitos urinarios se elevó en todos los pacientes, con gran aumento en los pacientes 6 y 11. Actualmente ocho presentan desarrollo normal o con síntomas leves, con resultados escolares acordes a su edad. El resto presentan retraso psicomotor leve, en el lenguaje o en la psicomotricidad fina (pacientes 7 y 9) y los 3 y 12 han desarrollado síntomas graves. Los pacientes homocigotos son debidos a la consanguinidad de los progenitores. Resumimos los demográficos indicando sexo (H-M), edad (años), presentación clínica/clínica actual y genotipo. Pac-1 (H, 9, asintomático/obesidad, desarrollo normal. c.368A>G:(pTyr123Cys)/c.1029T>G:(p.Ile343.Met). Pac-2 (M, 7,8, asintomática/desarrollo normal. c.1198G>A:(p.Val400Met)/c.1198G>A:(p.Val400Met). Pac-3 (H, 7,2, encefalopatía aguda/retraso psicomotor grave. p.Val400Met/p.Val400Met. Pac-4 (M, 6,8, macrocefalia/desarrollo normal. c.877G>A:(p.Ala193Thr)/c.1204C>T:(pARG402Trp). Pac-5 (H, 6,6, asintomática/desarrollo normal. c.833C>T:(p.Pro278Leu)/c.1204C>T:(p.Arg402Trp). Pac-6 (H, 6,3, macrocefalia/Desarrollo normal. c.G1198A:(p.Val400Met)/c.C1204T. Pac-7 (M, 5,2, asintomática/buen estado, retraso en el lenguaje. c.680C>G:(p.R227P)/c.A1193A>G:(p.Y398C). Pac-8 (M, 3,8, asintomática/desarrollo normal. c.1198G>A:(p.Val400Met)/c.1198G>A:(p.Val400Met). Pac-9 (M, 3,5, asintomática/retraso en el lenguaje. c.680G>C:(p.Arg227Pro.)/c.1204C>T:(p.Arg402Trp). Pac-10 (M, 3,1, asintomática. no secretora/desarrollo normal. c.368A>G:(p.Tyr123Cys)/c.1198G>A:(p.Val400Met). Pac-11 (M, 2,7, macrocefalia, gran excretora/desarrollo normal. c.1204C>T:(p.Arg402Trp)/c.214C>T:(p.Arg72Cys). Pac-12 (M, 2,5, asintomática/encefalopatía secundaria grave. c.1204C>T:(p.Arg402Trp)/c.665T>C:(p.Phe222Ser). Resumimos la bioquímica al diagnóstico: [C5DC] sérica (µM, valores normales (VN): < 0,15), [AG] urinaria (mmol/mol-creatinina, VN: 0-5) y [3OH-AG] urinaria (mmol/mol-creatinina, VN: 1-11): Pac-1: 0,380, 7, 6/Pac-2: 0,664, 4, 142/Pac-3: 1,028, 7, 23/Pac-4: 3,857, 10, 6/Pac-5: 1,691, 18, 16/Pac-6: 2,683, 161, 53/Pac-7: 0,702, 8, 8/Pac-8: 0,602, 11, 81/Pac-9: 0,772, 29, 12/Pac-10: 0,209, 8, 10/Pac-11: 2,362, 27.706, 279/Pac-12: 2,261, 53, 120.
Conclusiones: La implantación del cribado de AG-I permite una detección y diagnóstico precoz, presentando una buena evolución del 80% de los pacientes. Tras doce años de experiencia de cribado, no se ha detectado ningún falso negativo. El estudio de ácidos orgánicos en orina y C5DC-sérica permite una monitorización óptima del paciente y el ajuste del tratamiento desde un inicio, evitando evolución desfavorable.

Bibliografía

1. Boy N, et al. Proposed recommendations for diagnosing and managing individuals with glutaric aciduria type I: second revision. J Inherit Metab Dis. 2017;40(1):75-101.
2. Gürbüz BB, Yilmaz DY, Coskun T, Tokatli A, Dursun A, Sivri HS. Glutaric aciduria type 1: Genetic and phenotypic spectrum in 53 patients. Eur J Med Genet. 2020;63(11):104032.
3. Larson A, Goodman S. Glutaric Acidemia Type 1. GeneReviews® [Internet].

P-13. DATOS DEMOGRÁFICOS Y SOCIOECONÓMICOS DE LAS FAMILIAS CON RECIÉN NACIDOS AFECTOS DE DÉFICIT DE VITAMINA B12 ADQUIRIDO EN CATALUÑA

González de Aledo Castillo J*[1], Pajares García S[1], Martínez Carreira C[1], López Galera R[1], Argudo Ramírez A[1], Marín Soria J[1], Paredes Fuentes A[1], Flores Jiménez J[1], Collado Buzón T[1], Pérez Fernández J[1], Asso Ministral L[2], Prats Viedma B[2], Ribes Rubió A[1], García Villoria J[1]

[1]Sección de Errores Congénitos del Metabolismo, Servicio de Bioquímica y Genética Molecular, Hospital Clínic de Barcelona. [2]Agència de Salut Pública de Catalunya, Generalitat de Catalunya, Barcelona.

Objetivos: El déficit de vitamina B12 adquirido en el recién nacido (RN) por déficit materno se ha convertido en el trastorno metabólico más detectado en nuestro Programa de Cribado Neonatal (PCN), con una incidencia creciente de 1:1.989 desde su implantación en 2013, y muy superior a la detectada por otros PCN europeos[1]. La vitamina B12 debe ser adquirida mediante la dieta, especialmente de la carne, el pescado, los huevos y la leche o mediante suplementos dietéticos. La prevalencia de este déficit excede el 40% de la población en el subcontinente indio, varios países de África y Sudamérica[2]. Además, el déficit de vitamina B12 se ha asociado con el nivel socioeconómico y los hábitos dietéticos en diferentes poblaciones[3-5]. El objetivo de este estudio es conocer si hay alguna relación entre datos demográficos y socioeconómicos de las familias con RN afectos de déficit de vitamina B12 adquirida en Cataluña en el período 2013-2020.
Métodos: Los datos demográficos de las madres y padres de los RN afectos de déficit de vitamina B12 adquirida fueron extraídos del sistema informático del laboratorio. La aproximación a los datos económicos (renta por persona) fueron extraídos a partir de la dirección postal de cada familia mediante la herramienta "Atlas de distribución de renta de los hogares" del Instituto Nacional de Estadística (INE), que permite consultar la renta mediana por persona según su sección censal. Los datos de renta media por persona y de umbral de riesgo de pobreza para Cataluña se obtuvieron del Institut d'Estadística de Catalunya (IDESCAT).
Resultados: Se analizaron los resultados de 312 casos con déficit de vitamina B12 de origen materno diagnosticados entre los años 2013-2020. La edad media de las madres y padres de los RN afectos fue de 31 y 36 años respectivamente. El 74,5% de las madres habían tenido algún parto anterior. El 6,7% de las madres se declaró fumadora durante el embarazo, y solo el 6,4% se declaró vegetariana. El 34% de las madres procedía del subcontinente indio (India, Pakistán o Bangladesh), el 31% era de origen español, el 17% de origen Centro/Sudamericano, el 9% del resto de Europa, el 7% del Norte de África, el 2% de otras nacionalidades y en el 2% no se disponía de la información. El origen de los padres presentó un perfil muy similar. Respecto a la renta, el 79% de las familias presentó una renta inferior a la renta media por persona en Cataluña, mientras que en el 41% de las familias se observó una renta por persona considerada por debajo del umbral de la pobreza. Desglosado por regiones geográficas, el 88% de la población procedente de India/Pakistán/Blangadesh presenta una renta inferior a la renta media por persona, situándose un 70% de esta población por debajo del umbral de la pobreza.

Conclusiones: El perfil demográfico y socio-económico de las familias con RN afectos de déficit de vitamina B12 adquirido en nuestra comunidad nos ha permitido establecer que el nivel de renta, que puede limitar el acceso a alimentos ricos en esta vitamina, podría ser el mayor condicionante para sufrir esta alteración en nuestra población. Además, factores religiosos y culturales asociados a las nacionalidades que presentan mayor incidencia pueden influir en el status de vitamina B12. El conocimiento de estos datos puede permitir la puesta en marcha de políticas de salud pública como la suplementación de vitamina B12 en embarazadas de riesgo que ayuden a disminuir la alta incidencia de este trastorno.

Bibliografía

1. Pajares S, et al. Implementation of second-tier tests in newborn screening for the detection of vitamin B12 related acquired and genetic disorders: results on 258,637 newborns. Orphanet J Rare Dis. 2021;16:195.
2. Green R, et al. Vitamin B12 deficiency. Nat Rev Dis Prim. 2017;3:17040.
3. Shahab-Ferdows S, et al. Regional, Socioeconomic, and Dietary Risk Factors for Vitamin B-12 Deficiency Differ from Those for Folate Deficiency in Cameroonian Women and Children. J Nutr. 2015;145:2587-95.
4. Cobayashi F, Tomita LY, Augusto RA, D'Almeida V, Cardoso MA. Genetic and environmental factors associated with vitamin B12 status in Amazonian children. Public Health Nutr. 2015;18:2202-10.
5. Villamor E, et al. Vitamin B-12 status is associated with socioeconomic level and adherence to an animal food dietary pattern in Colombian school children. J Nutr. 2008;138:1391-8.

P-14. APLICACIÓN DEL MODELO SEIS SIGMA EN EL CRIBADO NEONATAL

González Irazabal Y*[1], Hernández de Abajo G[1], González Tarancón R[2], Abadía Molín C[3], Criado Álamo E[3], García Jiménez M[4], Pérez Delgado R[4]

[1]Bioquímica Clínica, Metabolopatías; [2]Bioquímica Clínica, Genética;[3]Bioquímica Clínica; [4]Pediatría. Metabolopatías, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza.

Objetivos: El aseguramiento de la calidad analítica en el cribado neonatal es fundamental para obtener unos resultados fiables en los que se basa la detección de las enfermedades cribadas. El modelo seis sigma (6s) es una herramienta de gestión de la calidad cuyo principal objetivo es eliminar la variabilidad de los procesos, de tal forma que el número de defectos producidos se aproximen a un valor ideal de cero. Un s de 3 es considerado como el mínimo rendimiento aceptable, mientras que un s de 6 se postula como excelente. Se requiere definir previamente unas especificaciones de calidad (objetivo a conseguir), para lo que existen distintos modelos, uno de los más empleados es el basado en la variabilidad biológica (VB) de los parámetros. No existen publicadas especificaciones de calidad basadas en 6s ni datos de VB para los parámetros del cribado neonatal. En este trabajo se estimará VB para aminoácidos y acilcarnitinas para el cálculo de especificaciones de calidad y se aplicará el modelo 6s en el laboratorio de cribado neonatal.
Métodos: Cálculo de valor s: se calcula para cada parámetro del cribado neonatal: s = (ETa - ESo)/CVo. Los laboratorios de cribado neonatal realizan controles de calidad internos y externos con el fin de evaluar la precisión y exactitud de los diferentes procesos de medida. Estos datos se utilizan para el cálculo de s.CVo: imprecisión observada por el laboratorio. Proviene de los datos acumulados de los controles internos, se calcula como el promedio anual de CV. ESo: sesgo observado por el laboratorio. Proviene de los datos acumulados de los controles externos, se calcula como el promedio anual del sesgo. ETa: Error total admisible. Se utilizarán especificaciones derivadas de la VB para su cálculo. Estimación de variabilidad biológica: se utiliza el procedimiento clásico descrito por Fraser y Harris. Se analizan 5 muestras durante 5 días por duplicado. Se calculan la varianza intraindividual y varianza interindividual. Son los datos de VB utilizados para el cálculo de s. Elección especificación de calidad: según los resultados obtenidos se elige, jerárquicamente, aquella especificación de calidad que permita obtener un valor de s = 3. Dicha especificación será el objetivo mínimo de calidad, con lo que se fijarán reglas de evaluación de controles externos e internos.
Resultados: Se analizan un total de 12 aminoácidos y 22 acilcarnitinas. Para un total de 34 parámetros se establecen especificaciones de calidad basadas en VB para el 73,5% (17,6% óptima, 35,3% deseable, 20,6% mínima). Para el resto (26,5%) debido a que la VB obtenida es muy estrecha se eligen especificaciones de calidad basadas en el estado del arte, que aseguren en todo caso s = 3.
Conclusiones: Sería necesario establecer consenso sobre especificaciones de calidad de los laboratorios de cribado neonatal para armonizar y fijar estándares de calidad. El modelo 6s es una herramienta útil para detectar y reducir errores en el proceso de cribado neonatal.

Bibliografía

1. Fraser CG, Harris EK. Generation and application of data on biological variation in clinical chemistry. Crit Rev Clin Lab Sci. 1989;27(5):409-37.
2. Sunil K, Lopamudra R. Quantitative application of Sigma metrics in medical biochemistry. J Clin Diagn Res. 2013;7(12):2689-91.
3. Westgard JO. Six Sigma quality design and control. Madison: Westgard QC; 2006.
4. Westgard S. Six Sigma metric analysis for analytical testing processes. Abbott MS-09-7907 V4.0; 2009.
5. Gras JM, Philipe M. Application of the Six Sigma concept in clinical laboratories: a review. Clin Chem Lab Med. 2007;45:789-96.
6. Ricós C, Perich C, Álvarez V, Biosca C, Domenech MV, Jiménez CV, et al. Aplicación del modelo Seis-Sigma en la mejora de la calidad analítica del laboratorio clínico. Rev Lab Clin. 2009;2:2-7.

P-15. TRASTORNOS DE BETA-OXIDACIÓN Y CRIBADO NEONATAL

Ortiz Ortigosa A*[1], Mora Loro M[1], Lendínez Jurado A[1], Herrador López M[1], Aguilar Castillo M[2], Yahyaoui Macías R[2], Serrano Nieto J[3], Blasco-Alonso J[1]

[1]UGC Pediatría, Hospital Regional Universitario de Málaga. [2]Laboratorio de Metabolopatías, Hospital Regional Universitario de Málaga. [3]Servicio de Pediatría, Hospital San Pedro de Alcántara, Cáceres.

Objetivos: Los trastornos de beta-oxidación de ácidos grasos (TBOX) son un grupo heterogéneo de defectos en el transporte u oxidación mitocondrial de ácidos grasos, con una amplia gama de presentaciones clínicas y de prevalencia no bien conocida. El programa de cribado neonatal se inició en nuestra comunidad en 1978 con la detección de fenilcetonuria e hipotiroidismo congénito y desde abril de 2010 se introdujo el cribado neonatal ampliado (CNA) mediante espectrofotometría de masas en tándem (MS/MS), incluyendo hasta 32 patologías actualmente, permitiendo diagnosticar hasta 10 tipos de TBOX. Se realiza una revisión de los casos diagnosticados en nuestra unidad, comparando las épocas pre y poscribado neonatal ampliado.
Métodos: Estudio descriptivo retrospectivo de diagnósticos de TBOX desde enero 2005 hasta diciembre 2020, diferenciando si han sido detectados mediante CNA (desde abril de 2010 hasta diciembre de 2020 ha habido una población de 435.112 recién nacidos (RN) vivos) o en la época con el cribado neonatal clásico (población de referencia de 98.000 RN vivos).
Resultados: En los 5 años de cribado neonatal clásico se diagnosticaron 14 pacientes PKU y 6 hiperfenilalaninemias benignas mediante cribado neonatal, lo que da una tasa de detección global de 1/4.900 RN, con y 1 paciente con deficiencia múltiple de acil-CoA deshidrogenasa (MADD) y 2 casos de defectos de carnitina palmitoiltransferasa (CPT) tipo 1 aparte. En los 10 años de CNA se ha diagnosticado 296 casos de enfermedades metabólicas hereditarias, lo que nos da una tasa de detección global de 1/1.469 casos, siendo 63 TBOX: 15 deficiencias de acil CoA-deshidrogenasa de cadena corta (SCADD), 26 MCADD, 5 deficiencias de acil CoA-deshidrogenasa de cadena muy larga (VLCADD), 4 deficiencias de CPT tipo 2, 1 deficiencia de 3-hidroxiacil CoA-deshidrogenasa de cadena larga (LCHADD), 1 CACT, 2 defi-

ciencias de CPT tipo IA y 9 trastornos de transportador de carnitina (4 de ellos maternos). De estos pacientes, un caso (MCADD) presentó síntomas por hipoglucemia antes del resultado del cribado y posteriormente al diagnóstico desarrollaron manifestaciones clínicas 12 pacientes (19%): 4 hipoglucemias (2 TC, 2 MCADD); 2 astenia/debilidad muscular; 1 retraso del lenguaje y miocardiopatía (SCADD); 1 hemiparesia y alteración de motricidad fina (TC); 1 esteatosis hepática (CPT-I); 1 muerte súbita por arritmia (CPT tipo II); 1 taquicardia paroxística supraventricular (VLCADD); 1 caso (VLCADD) con descompensaciones agudas con miocardiopatía hipertrófica, hepatopatía y miopatía. Nuestra incidencia de TBOX tras implantación del CNA es de 1 caso por cada 1/6.906 RN.

Conclusiones: Los defectos de la β-oxidación son probablemente más frecuentes de lo que se podría esperar teniendo en cuenta las formas asintomáticas y oligosintomáticas que se escapan del período neonatal. La implantación del CNA ha permitido establecer un diagnóstico más precoz y ha incrementado la incidencia y la prevalencia de esta entidad y ha hecho que se reduzca la aparición de síntomas o complicaciones. El trastorno más frecuente es MCADD (una de las dos incluidas en la cartera común básica del Sistema Nacional de Salud, junto con LCHADD). Es probable que algunas formas leves no desarrollen síntomas, por lo que el diagnóstico puede suponer una "etiqueta" para el paciente. Un tratamiento precoz (para evitar importantes complicaciones) exige un diagnóstico precoz. El diagnóstico de estas enfermedades, dada la variabilidad clínica de presentación, dependerá fundamentalmente de la pericia y de la formación científica de los profesionales responsables de la asistencia primera de estos pacientes.

Bibliografía

1. Janeiro P, Jotta R, Ramos R, Florindo C, Ventura FV, Vilarinho L, Tavares de Almeida I, Gaspar A. Follow-up of fatty acid β-oxidation disorders in expanded newborn screening era. Eur J Pediatr. 2019;178(3):387-94.
2. Wang S, Leng J, Diao C, Wang Y, Zheng R. Genetic characteristics and follow-up of patients with fatty acid β-oxidation disorders through expanded newborn screening in a Northern Chinese population. J Pediatr Endocrinol Metab. 2020;33(6):683-90.
3. Rocha H, Castiñeiras D, Delgado C, Egea J, Yahyaoui R, González Y, Conde M, González I, Rueda I, Rello L, Vilarinho L, Cocho J. Birth Prevalence of Fatty Acid β-Oxidation Disorders in Iberia. JIMD Rep. 2014;16:89-94.
4. Yoo HW. Inborn Errors of Mitochondrial Fatty Acid Oxidation: Overview from a Clinical Perspective. J Lipid Atheroscler. 2021;10(1):1-7.

P-16. ENFERMEDADES METABÓLICAS HEREDITARIAS Y MANIFESTACIONES CARDIACAS

Mora Loro M*[1], Ortiz Ortigosa A[1], Gil-Gómez R[2], Lendínez Jurado A[1], Podadera Bravo G[1], Ortiz Garrido A[3], Zabala Argüelles I[3], Blasco-Alonso J[1]

[1]UGC Pediatría; [2]UGC Cuidados Críticos y Urgencias Pediátricos; [3]Sección de Cardiología Infantil, Hospital Regional Universitario de Málaga.

Objetivos: Las enfermedades metabólicas hereditarias (EMH) constituyen una patología prevalente como colectivo, pudiendo ser detectadas mediante el cribado neonatal, en su debut clínico por descompensación aguda o ante síntomas crónicos. Las EMH representan del 15-20% de los casos de miocardiopatía en la edad pediátrica, pudiendo llegar a comprometer la vida del paciente en su forma de debut o durante el seguimiento. El objetivo del presente estudio es revisar los casos acaecidos de EMH con afectación cardiaca y analizar su evolución.

Métodos: Estudio retrospectivo de casos diagnosticados de miocardiopatía asociada a EMH en un hospital de tercer nivel desde enero de 2010 a mayo de 2021. Se analizaron distintas variables.

Resultados: Descritos 23 casos: 5 enfermedades lisosomales (2 enfermedades de Pompe, 1 enfermedad de Hunter (EH), 1 mucopolisacaridosis tipo VII (síndrome de Sly), 1 síndrome de Hurler (SH)), 10 trastornos de beta-oxidación (4 deficiencias de CPT2, 2 trastornos de transportador de carnitina (TC), 4 casos de VLCAD), 1 defecto de la glicosilación, 1 síndrome progeroide atípico (SPA), 1 acidosis láctica infantil letal con acidemia metilmalónica, 1 acidemia propiónica (AP), 2 casos de defectos de la síntesis del ácido lipoico correspondientes a síndromes de disfunción mitocondrial múltiple (NFU1), 2 encefalomiopatías mitocondriales (EM) de cadena respiratoria (una por defecto combinado de los complejos I y II y otra por defecto de complejo I). En cuanto a las manifestaciones cardiológicas, la miocardiopatía hipertrófica fue la forma de presentación más frecuente (10 casos), seguida de 7 trastornos del ritmo (1 EM, 1 VLCAD con taquicardia paroxística supraventricular (TPSV), 3 casos de CPT II hermanos con padres consanguíneos y afectos de variante neonatal letal y 2 casos de alargamiento de QT en la AP y la acidosis láctica infantil letal), 5 casos de miocardiopatía dilatada y dos de hipertensión pulmonar grave refractaria con fallo cardiaco secundario. En 15 casos el diagnóstico se realizó al debut de la enfermedad, siendo únicamente 8 casos (EH, VLCAD, SPA, AP, CPT-II, TC, enfermedades mitocondriales de cadena respiratoria) en los que la afectación cardiaca apareció en el curso evolutivo. Respecto a la evolución, 11 pacientes fallecieron y 5 quedaron con secuelas. En 6 casos hubo normalización cardiaca (3 casos de VLCAD, TC, EP, AP).

Conclusiones: Las miocardiopatías son una entidad comúnmente asociada a EMH, siendo la más frecuente en nuestra serie la miocardiopatía hipertrófica, pero pudiendo existir otras alteraciones cardíacas (arritmias ventriculares, fallo cardíaco progresivo, hipertensión pulmonar o miocardiopatía dilatada) debido a las características heterogéneas de estas patologías, además de la propia evolución de la enfermedad de base o el deterioro clínico por descompensaciones agudas de la enfermedad. Destacamos que el cribado neonatal ampliado permite el diagnóstico precoz de algunas enfermedades (5 casos de nuestra serie) y puede ser la clave diagnóstica antes o después de manifestarse la miocardiopatía lo cual puede ayudar al manejo terapéutico o al consejo genético en futuros pacientes, en unas patologías con mortalidad elevada (41,1% en nuestra serie). Si se incluyeran las mucopolisacaridosis en el cribado neonatal se hubiera podido diagnosticar 5 casos más en nuestra serie.

Bibliografía

1. Ferreira CR, Blau N. Clinical and biochemical footprints of inherited metabolic diseases. IV. Metabolic cardiovascular disease. Mol Genet Metab. 2021;132(2):112-8.
2. Tril VE, Burlutskaya AV, Polischuk LV. Metabolic cardiomyopathy in pediatrics. Rev Cardiovasc Med. 2019;20(2):73-80.
3. Brunel-Guitton C, Levtova A, Sasarman F. Mitochondrial Diseases and Cardiomyopathies. Can J Cardiol. 2015;31(11):1360-76.
4. Lloyd DF, Vara R, Mathur S. Cardiac manifestations of inherited metabolic disease in children. Pediatr Int. 2017;59(5):525-9.
5. Mavrogeni S, Markousis-Mavrogenis G, Markussis V, Kolovou G. The Emerging Role of Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging in the Evaluation of Metabolic Cardiomyopathies. Horm Metab Res. 2015;47(9):623-32.

P-17. TRASTORNOS DEL CICLO DE UREA EN ÉPOCA PRE Y POSCRIBADO NEONATAL AMPLIADO

Mora Loro M*[1], Ortiz Ortigosa A[1], Lendínez Jurado A[1], Herrador López M[1], Gonzalo Marín M[2], Aguilar Castillo M[3], Yahyaoui Macías R[3], Blasco-Alonso J[1]

[1]UGC Pediatría; [2]Servicio de Endocrinología y Nutrición; [3]Laboratorio de Metabolopatías, Hospital Regional Universitario de Málaga.

Objetivos: Los trastornos del ciclo de la urea (TCU) son enfermedades hereditarias del metabolismo de las proteínas que suponen un reto diagnóstico y terapéutico dada su alta morbimortalidad. El programa de cribado neonatal en nuestra comunidad se inició en 1978 con la detección de fenilcetonuria e hipotiroidismo congénito y desde abril 2010 se introdujo el cribado neonatal ampliado (CNA) mediante espectrofotometría de masas en tándem (MS/MS). Nuestro objetivo es

revisar nuestra experiencia y la evolución clínica de nuestros pacientes antes y después del CNA, así como valorar el papel que ha tenido el trasplante hepático en estos pacientes.
Métodos: Estudio retrospectivo de los pacientes en seguimiento por TCU desde enero 2004 hasta diciembre 2020, diferenciando si han sido detectados mediante CNA (desde abril de 2010 hasta diciembre de 2020 ha habido una población de 435.112 recién nacidos (RN) vivos) o no.
Resultados: Se identificaron 17 pacientes, 8 antes del CNA (6 déficits de ornitina transcarboxilasa (OTC), de los que dos son mujeres, y 2 citrulinemias), y 9 tras la implantación del CNA (6 citrulinemias, 4 de ellas suaves, 1 deficiencia de arginasa, 1 deficiencia de argininosuccinato liasa, 1 déficit de OTC). Los pacientes diagnosticados antes del CNA debutaron con hiperamonemia aguda y requirieron depuración extrarrenal, quelantes y dietoterapia; de ellos, un paciente falleció a los pocos días de vida, 2 presentaron secuelas neurológicas graves, falleciendo con 7 y 11 años respectivamente, y de los 5 pacientes que permanecen vivos solo 2 presentaron leve grado de secuelas neurológicas, habiendo sido sometidos 4 a trasplante hepático (realizado sin incidencias). Respecto a las citrulinemias diagnosticados tras CNA, el primer paciente se presentaba asintomático al diagnóstico con amonio de 190 μmol/L y confirmándose actividad enzimática residual de 5%, sin ninguna decompensación por el momento, con dieta con 0,5 g/kg/día de proteínas naturales y 0,4 g/kg/día de aminoácidos esenciales, y habiéndose planteado el trasplante hepático a la familia; un segundo paciente tenía amonio de 100 μmol/L al diagnóstico y actividad enzimática de 3% y se realizó trasplante hepático a los 10 meses de edad por deseo familiar, sin haber tenido ninguna descompensación metabólica; los otros 4 pacientes presentaban amonio entre 33 y 80 μmol/l confirmándose actividad enzimática entre 16% y 26%, y ninguno ha tenido descompensación, manteniendo desarrollo neurológico normal. El déficit de OTC debutó con hiperamonemia grave en primera semana de vida, falleciendo precozmente. La paciente con deficiencia de argininosuccinato liasa ha tenido diversas descompensaciones con hiperamonemias hasta 300 μmol/L y sufre retraso simple del lenguaje y se ha hecho trasplante hepático con 7 años. La deficiencia de arginasa permanece estable en dieta hipoproteica con 1 año de edad. Nuestra incidencia de TCU tras la implantación del CNA es de 1 caso por cada 1/48.345 RN.
Conclusiones: Los TCU son enfermedades poco frecuentes con clínica de presentación inespecífica. El CNA permite el diagnóstico precoz de algunas formas (arginemia, citrulinemia y aciduria arginosuccínica), disminuyendo el riesgo de descompensación aguda y de secuelas neurológicas; los déficits graves pueden debutar antes del resultado del CNA por lo que debemos incluir estas enfermedades en el diagnóstico diferencial del neonato o lactante con aspecto tóxico. Existen diferentes opciones terapéuticas entre las que está el trasplante hepático, que debería plantearse en pacientes con riesgo de descompensación grave sin secuelas neurológicas asociadas.

Bibliografía

1. Matsumoto S, Häberle J, Kido J, Mitsubuchi H, Endo F, Nakamura K. Urea cycle disorders-update. J Hum Genet. 2019;64(9):833-47.
2. Häberle J, Burlina A, Chakrapani A, Dixon M, Karall D, Lindner M, Mandel H, Martinelli D, Pintos-Morell G, Santer R, Skouma A, Servais A, Tal G, Rubio V, Huemer M, Dionisi-Vici C. Suggested guidelines for the diagnosis and management of urea cycle disorders: First revision. J Inherit Metab Dis. 2019; 42(6):1192-230.
3. Summar ML, Mew NA. Inborn Errors of Metabolism with Hyperammonemia: Urea Cycle Defects and Related Disorders. Pediatr Clin North Am. 2018;65(2):231-46.
4. Enns GM, Porter MH, Francis-Sedlak M, Burdett A, Vockley J. Perspectives on urea cycle disorder management: Results of a clinician survey. Mol Genet Metab. 2019;128(1-2):102-8.

P-18. DÉFICIT DE BCKDK: UNA ENCEFALOPATÍA METABÓLICA TRATABLE DEL NEURODESARROLLO

Tangeraa T[1], R. Constante J*[2], García-Cazorla A[2],
Grupo de trabajo de deficiencia de BCKDK[3]

[1]Departamento de Enfermedades Metabólicas Congénitas, Hospital Universitario de Oslo. [2]Departamento de Neurología, Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona.

Objetivos: Como iniciativa de MetabERN, y en un esfuerzo de colaboración internacional objetivamos describir la sintomatología clínica, de debut y a largo plazo, las características bioquímicas y de respuesta al tratamiento en una cohorte internacional de pacientes con deficiencia de deshidrogenasa a-cetoácido de cadena ramificada (BCKDK).
Métodos: Se reclutaron 20 pacientes de diferentes países con mutaciones patogénicas en el gen que codifica para BCKDK. Se enviaron cuestionarios detallados sobre datos clínicos, parámetros bioquímicos, de neuroimagen y tratamientos, a los médicos referentes. El perímetro cefálico (PC) y estado nutricional fue analizado según las tablas de la OMS, 2006 y 2007 y según Fernández et al, 2011. Microcefalia fue considerada cuando el perímetro cefálico presentaba Z-score < -2. La discapacidad intelectual (DI) y el trastorno dentro del espectro autista (TEA) fueron clasificados según los criterios del DSM-V. La función motora gruesa, según los criterios de la Escala Funcional de la Motricidad Gruesa (GMFCS en inglés).
Resultados: La edad media de diagnóstico fue de 5,4 años (rango: 8 meses-19 años, 53% mujeres). Al nacer, ningún paciente presentó microcefalia. En el momento del diagnóstico, los valores de BCAA (leucina, valina, isoleucina) fueron inferiores a los valores de referencia en plasma y en LCR (para aquellos en los que se realizó punción lumbar). Todos los pacientes tenían retraso global del desarrollo, 18/20 deterioro de la función motora gruesa (GMF grado III o más en 5/18), 15/15 discapacidad intelectual, 16/16 deterioro del lenguaje, 10/15 trastorno dentro del espectro autista, 9/10 epilepsia, 12/14 torpeza, 3/20 pérdida auditiva neurosensorial y 4/19 dificultades para alimentarse. Todos los pacientes presentaron disminución del perímetro cefálico y 13/17 microcefalia. Se informó regresión en 4/5 pacientes. Se observaron trastornos del movimiento en 3 de 19 pacientes: movimientos hipercinéticos (1), ataxia de tronco (1), distonía (2). Después del tratamiento, dieta hiperproteica (media de 2,6 g proteínas/kg/día) y suplementación con BCAA (100-260 mg/kg/día), la concentración de BCAA en plasma aumentó significativamente (p <0.001), las funciones motoras se estabilizaron/mejoraron en 12/12 pacientes, y ninguno de los 3 pacientes que iniciaron el tratamiento antes de los 2 años de edad, y que tenemos datos de seguimiento, desarrolló autismo. Además, 5/12 presentaron aumento de perímetro cefálico, dos de ellos alcanzando normocefalia. El paciente que inició el tratamiento de forma más precoz (8 meses) experimentó una mejoría significativa (desarrollo casi normal a los 3 años de edad). El estudio de sangre seca en papel de filtro identificó BCAAs significativamente más bajos que la población normal.
Conclusiones: Si bien este estudio tiene pocos pacientes, este trabajo consiste de la serie más grande de pacientes con BCKDK reportada hasta ahora y aporta nuevos conocimientos sobre la presentación clínica y la respuesta al tratamiento. La regulación anormal de los niveles de BCAA se asocia a microcefalia progresiva, retraso en el neurodesarrollo, autismo, anomalías del comportamiento, discapacidad intelectual y otros síntomas neurológicos. El tratamiento con dieta hiperproteica y suplementos de BCAA puede mejorar algunos síntomas antropométricos y clínicos. Cuanto antes sea el diagnóstico y el tratamiento, mejor será el resultado. Está en marcha una iniciativa para introducir este EIM en el cribado neonatal.
Grupo de trabajo de deficiencia de BCKDK: Ozturk-Hismi B, Bueno C, Boemer F, Footitt E, Evren G, Al-Sannaa N, Machado I, Debray FG, Neugebauer J, Weinhold N, Ummuhan O, Tuba E, Karaca M, Mørkrid L, Backe H, Martínez C, Artuch R, Rodríguez-Pombo P, Oyarzábal A, Tekin M, Ozturkmen H, Bacanli A.

Bibliografía

1. Novarino et al., 2012.
2. García-Cazorla et al., 2014.
3. DSM-5; WHO Child Growth Standards 2006, 2007.
4. Fernández et al., 2011.
5. Palisano, et al, 1997.

P-19. URIDINA EN ORINA: ¿ES UN BIOMARCADOR ÚTIL PARA EL CRIBADO SELECTIVO DE LA ENCEFALOPATÍA EPILÉPTICA SENSIBLE A URIDINA?

Sánchez Pintos P*[1], de Castro López M[1], Iglesias Rodríguez A[2], Camba Garea M[3], Castiñeiras Ramos D[2], Gómez Lado C[4], Eiris Puñal J[4], Giráldez Montero J[5], Couce Pico M[6]

[1]Unidad de Enfermedades Metabólicas Congénitas (UDyTEMC), Servicio de Neonatología, Instituto de Investigación Sanitaria de Santiago de Compostela (IDIS), CIBERER, MetabERN, Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela. [2]Unidad de Enfermedades Metabólicas Congénitas (UDTyEMC), Laboratorio de Metabolopatías, MetabERN, Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela. [3]Unidad de Enfermedades Metabólicas Congénitas (UDTyEMC), MetabERN, Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela. [4]Neurología Pediátrica, Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela. [5]Servicio de Farmacia, Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela. [6]Unidad de Enfermedades Metabólicas Congénitas (UDyTEMC), Servicio de Neonatología, Instituto de Investigación Sanitaria de Santiago de Compostela (IDIS), CIBERER, MetabERN, Facultad de Medicina, Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela.

Introducción y objetivos: Presentamos dos casos no relacionados de encefalopatía epiléptica sensible a uridina asociada a mutaciones en el gen CAD que codifica un complejo enzimático multifuncional que cataliza los primeros pasos de biosíntesis *de novo* de la pirimidina y que engloba la glutamino aminotransferasa, la carbamoilfosfato sintasa, la aspartamo transcarbamilasa y la dihidroorotasa, y valoramos la utilidad de la uridina en orina como posible biomarcador para el cribado selectivo de esta patología. Ambos presentan la combinación de retraso grave del desarrollo y epilepsia precoz refractaria, sin la característica anemia con poiquilocitosis que forma parte de la tríada habitualmente descrita[1,2].

Casos clínicos: El primer caso es una niña de 16 meses con epilepsia refractaria de inicio a los 5 meses y dos episodios de estatus epiléptico. Mantiene estado hipercinético, nistagmo horizontal bilateral, hipotonía axial y ausencia de fijación visual, volteo, sedestación ni sostén de objetos. En la neuroimagen destaca adelgazamiento del cuerpo calloso y en el holter-EEG trenes de potenciales agudos en región frontal izquierda con generalización posterior. A los 21 meses presenta descompensación epiléptica parainfecciosa que evoluciona a un estatus refractario y *exitus* pese al tratamiento con propofol, fenitoína y ketamina en infusión continua, coma barbitúrico y esteroides e inmunoglobulinas iv. El diagnóstico se estableció *post mortem* por exoma (c.4552T>C, p. Trp1518Arg)/c.5060A> G, p.His1687Arg en el gen CAD). El segundo caso es un niño de cinco años con retraso global del desarrollo y epilepsia de inicio a los 17 meses actualmente controlada con oxcarbamazepina y levetiracetam. Adquirió sedestación a los 12 meses y deambulación a los 3 años, pero no presentaba al diagnóstico, con 3 años y medio, lenguaje expresivo oral ni gestual ni obedecía instrucciones y destacaba retraso motor grueso y fino. El estudio metabólico realizado y los potenciales visuales y auditivos fueron normales, observándose en la RM cerebral adelgazamiento del cuerpo calloso y mielinización retardada e hipopigmentación retiniana bilateral en el fondo de ojo. Tras el diagnóstico por exoma (c.5060A> G, p. His1687Arg)/c.4741T> C, p.Trp1581Arg en el gen CAD) iniciamos tratamiento con uridina a 100 mg/kg/día/6h según el rango de dosis inferior recomendado para la aciduria orótica de acuerdo a la primera serie de casos tratados con uridina de forma exitosa[1], con aumento posterior a 115 mg/kg/día dada la mejoría clínica y la correcta tolerancia, sin evidencia de efectos secundarios. La uridina es un neuromodulador endógeno cuyo potencial efecto anticomicial puede deberse a su acción moduladora sobre las vías dopaminérgicas[3,4]. Fue preparada por la farmacia hospitalaria de nuestro centro según la farmacopea americana y dispensada tras firma de consentimiento informado de los padres. Tras 18 meses de tratamiento tiene mejor contacto e interacción, obedece órdenes sencillas, es capaz de correr, subir rampas/escalones y saltar e inicia balbuceo referencial, aunque persiste retraso madurativo. A diferencia de la serie inicial[1], destacar que los niveles de uridina en orina al diagnóstico en el segundo paciente eran bajos: 1,44 umol/mmol creatinina (rango: 3-17,76), normalizándose evolutivamente tras el tratamiento y la valoración retrospectiva de los niveles de uridina en orina de la primera paciente mostró igualmente un valor en el límite bajo.

Discusión: Ante la respuesta clínica descrita al tratamiento con uridina, en ocasiones dramática, urge la búsqueda de biomarcadores que permitan su diagnóstico precoz mediante cribado neonatal. La importancia de nuestro hallazgo estriba en que es la primera descripción de un potencial marcador para el cribado selectivo de esta entidad neurometabólica grave tratable cuya eficacia deberá ser establecida.

Bibliografía

1. Koch J, Mayr JA, Alhaddad B, Rauscher C, Bierau J, Kovacs-Nagy R, et al. CAD mutations and uridine-responsive epileptic encephalopathy. Brain. 2017;140(2): 79-286.
2. Zhou L, Xu H, Wang T, Wu Y. A Patient With CAD Deficiency Responsive to Uridine and Literature Review. Front Neurol. 2020;11:64.
3. Kovacs Z, Kekesi KA, Juhasz G, Barna J, Heja L, Lakatos R, et al. Non-adenosine nucleoside inosine, guanosine and uridine as promising antiepileptic drugs: a summary of current literature. Mini Rev Med Chem. 2015;14(13):1033-42.
4. Wang T, Zhou X, Bai Y, Zhang L, Li L, Wu C. Antiepileptic effect of uridine may be caused by regulating dopamine release and receptor expression in corpus striatum. Brain Res. 2018;1688:47-53.

P-20. PERFIL DE ÁCIDOS GRASOS DE CADENA MUY LARGA Y GENOGRAMA FAMILIAR: DIAGNÓSTICO DE ADRENOLEUCIDSTROFIA

Delgado Pecellin C*[1], Álvarez Domínguez MA[2], Álvarez Ríos A[1], Melguizo Madrid E[1], Venegas Moreno E[3], Macher Manzano H[1]

[1]Bioquímica clínica, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla. [2]Pediatría, Hospital Universitario Juan Ramón Jiménez, Huelva. [3]Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla.

Introducción y objetivos: Paciente varón valorado inicialmente a los 3 años de edad en consultas de Neuropediatría por retraso madurativo marcado en área de socialización y lenguaje. Durante su evolución se evidencia una regresión de ítems del desarrollo en ámbito sociocomunicativo, pérdida de habilidades motoras y aparición de episodios de hipertonía generalizada sin desconexión del medio y sin traducción en EEG, sin embargo cedieron con levetiracetam (probables crisis de origen epiléptico). En estudio de organicidad se realiza neuroimagen que muestra un leve aumento de la intensidad de la señal en las secuencias de TR largo de la sustancia blanca periventricular parietooccipital bilateral y simétrica. Aunque este hallazgo es inespecífico desde el punto de vista radiológico, se solicitan AGCML.

Casos clínicos: Se obtiene aumento de C26:0, C:24:0 y de la relación C24:0/C22:0. Se realiza confirmación genética detectándose una variante hemicigota tipo SNP en la posición chrX:153729302 en el gen ABCD1 que produce un cambio en la lectura de la proteína c.971G>A; p.Arg324His. Se procede a estudio familiar completo detectándose la mutación en tres varones y en 8 mujeres. Caso índice: C22: 0: 76 μM (50 ± 16 μM); C24: 0: 85 μM (38 ± 14 μM); C26: 0: 0,75 μM (0,55 ± 0,17 μM); C24: 0/C22: 0: 1,12 (0,77 ± 0,12); C26: 0/C22: 0: 0,010 (0,012 ± 0,006); estudio genético: c.971G>A; p.Arg324His. Caso 1 (hombre): estudio genético normal. Caso 2 (mujer): C22: 0: 56 μM; C24: 0: 37 μM; C26: 0: 0,39 μM; C24: 0/C22: 0: 0,66; C26: 0/C22: 0: 0,007; estudio genético: c.971G>A; p.Arg324His. Caso 3 (hombre): C22: 0: 39 μM; C24: 0: 41 μM; C26: 0: 0,42 μM; C24: 0/C22: 0: 1,02; C26: 0/C22: 0: 0,011; estudio genético: c.971G>A; p.Arg324His. Caso 4 (mujer): estudio genético normal. Caso 5 (hombre): no se realiza determina-

ción AGCML por negación paciente. Estudio Genético: c.971G>A; p.Arg324His. Caso 6 (mujer): estudio genético normal. Caso 7 (mujer): estudio genético normal. Caso 8 (mujer): estudio genético normal. Caso 9 (mujer): C22: 0: 47 μM; C24: 0: 41 μM; C26: 0: 0,39 μM; C24: 0/C22: 0: 0,87; C26: 0/C22: 0: 0,008; estudio genético: c.971G>A; p.Arg324His. Caso 10 (mujer): C22: 0: 50 μM; C24: 0: 53 μM; C26: 0: 0,37 μM; C24: 0/C22: 0: 1,06; C26: 0/C22: 0: 0,007; estudio genético: c.971G>A; p.Arg324His. Caso 11 (mujer): estudio genético normal. Caso 12 (mujer): estudio genético normal. Caso 13 (mujer): no se realiza determinación AGCML por negación paciente. Estudio genético: c.971G>A; p.Arg324His. Caso 14 (mujer): C22: 0: 34 μM; C24: 0: 35 μM; C26: 0: 0,37 μM; C24: 0/C22: 0: 1,03; C26: 0/C22: 0: 0,011; estudio genético: c.971G>A; p.Arg324His. Caso 15 (mujer): No se realiza determinación AGCML por negación paciente. Estudio Genético: c.971G>A; p.Arg324His. Caso 16 (mujer): C22: 0: 51 μM; C24: 0: 35 μM; C26: 0: 0,46 μM; C24: 0/C22: 0: 0,69; C26: 0/C22: 0: 0,009; estudio genético: c.971G>A; p.Arg324His. Caso 17 (mujer): C22: 0: 67μM; C24: 0: 60 μM; C26: 0: 0,44 μM; C24: 0/C22: 0: 0,90; C26: 0/C22: 0: 0,007; estudio genético: c.971G>A; p.Arg324His. Caso 18 (mujer): C22: 0: 59 μM; C24: 0: 57 μM; C26: 0: 0,49 μM; C24: 0/C22: 0: 0,97; C26: 0/C22: 0: 0,008; estudio genético: c.971G>A; p.Arg324His.

Discusión: - En nuestro estudio el ratio C24:0/C22:0 fué el parámetro que se encontró elevado en todos los varones que presentaban la mutación, sin embargo en algunos casos el biomarcador C26:0 estaba dentro de valores normales.- En el estudio familiar del caso índice es necesario realizar directamente el estudio genético para poder diagnosticar a portadoras pues los AGCML no siempre se encuentran alterados.- La ALD-X es una patología que actualmente está infradiagnosticada, por tanto, un enfoque clínico es fundamental para poder ser detectada. Actualmente existen programas de cribado neonatal que permiten detectar la enfermedad por espectrometría de masas en tándem ofreciendo un diagnóstico precoz y la posibilidad de beneficiarse de las nuevas terapias que existen actualmente.

Bibliografía

1. Ferdinandusse S, Denis S, Hogenhout EM, Koster J, Roermund CWT, van IJlst L, et al. Clinical, biochemical, and mutational spectrum of peroxisomal acyl-coenzyme A oxidase deficiency. Hum Mutat. 2007;28:904-12.
2. Wiens K, Berry SA, Choi H, Gaviglio A, Gupta A, Hietala A, et al. A report on statewide implementation of newborn screening for X-linked Adrenoleukodystrophy. Am J Med Genet A. 2019;179(7):1205-13.
3. Turk BR, Theda C, Fatemi A, Moser AB. Share. X-linked adrenoleukodystrophy: Pathology, pathophysiology, diagnostic testing, newborn screening and therapies. Int J Dev Neurosci. 2020;80(1):52-72.

P-21. DESARROLLO DE DISPOSITIVOS PARA LA MONITORIZACIÓN DOMICILIARIA DE AMONIO Y OTROS BIOMARCADORES ESENCIALES EN DIFERENTES ERRORES CONGÉNITOS DEL METABOLISMO

Ormazabal Herrero A*[1], Artuch Iriberri R[1], Calvo A[2], Rebollo B[2], Alonso J[2], Puyol M[2], Rosell J[3]

[1]Laboratorio DE Bioquímica, Hospital Sant Joan de Deu, Barcelona. [2]Química Analítica, Universidad Autónoma de Barcelona. [3]CREB, Universidad Politécnica de Barcelona.

Objetivos: Los errores congénitos del metabolismo (ECM) son alteraciones genéticas raras en las que el cerebro es, en la mayoría de los casos, el órgano más afectado. La población diana de estas enfermedades son mayoritariamente pacientes pediátricos, muchos de ellos diagnosticados de forma precoz a través de los programas de cribado neonatal. El control de estas enfermedades generalmente se basa en determinaciones bioquímicas complejas, altamente especializadas y caras, que no están disponibles en muchos hospitales ni en los centros de atención primaria, lo cual dificulta la monitorización deseable de la enfermedad. La frecuencia actual de análisis de seguimiento es insuficiente en comparación con otras enfermedades comunes, como la diabetes (uno por mes en ECM en comparación con 3-5 veces por día en diabetes). En este contexto, se están desarrollando nuevas metodologías de monitorización domiciliaria del paciente, basadas en la determinación del ion amonio como biomarcador para la monitorización del tratamiento de pacientes con diferentes ECM (defectos del ciclo de la urea, acidurias orgánicas y enfermedades hepáticas crónicas). El objetivo ha sido desarrollar una plataforma analítica potenciométrica genérica, innovadora y versátil como base para determinar diferentes biomarcadores relacionados con ECM. El desarrollo de dispositivos Point-of-Care (POC) económicos y fáciles de usar permitirá una monitorización más frecuente de la enfermedad.

Métodos: Se ha desarrollado un analizador de microfluidos de polímero de olefina cíclico (COC). Este dispositivo microanalítico incluye un electrodo selectivo de iones (ISE) y un electrodo de referencia serigrafiado para la determinación potenciométrica del ión amonio (NH4 +), así como una membrana de difusión de gas de fluoruro de polivinildeno (PVDF) para separar el analito de la matriz de la muestra y una membrana protectora para alargar la vida útil del dispositivo cuando se realizan análisis de sangre total.

Resultados: El microanalizador desarrollado mostró una sensibilidad de 63 mV dec-1, un rango lineal de 30 a 1.000 μM NH4 +, un límite de detección de 18 μM NH4 +, un volumen de muestra de 100 μL y un tiempo de análisis de menos de 7 minutos para la mayor concentración analizada, junto con una buena repetitividad: valores de RSD de 4%, 2% y 1% para concentraciones de 30, 100 y 1.000 μM NH4 +, respectivamente. Por último, se han analizado muestras de plasma y sangre total tanto con el microanalizador potenciométrico como con un método de referencia espectrofotométrico enzimático (ARCHITECT- Abbot). Los resultados muestran una buena correlación al analizar muestras de plasma (sin diferencias significativas) y una subestimación sistemática al utilizar el microanalizador para el análisis de muestras de sangre total, que se puede corregir aplicando un factor de corrección del 12%.

Conclusiones: Los resultados preliminares han demostrado que el microanalizador es un excelente candidato para ser utilizado en la determinación de NH4 + en sangre a pie de cama. El aumento en la frecuencia de análisis permitirá un mejor seguimiento y control de la enfermedad. El coste económico para los sistemas de salud y para el bienestar y la calidad de vida de los pacientes y sus familias es enorme.

Bibliografía

1. Calvo-López A, Ymbern O, Puyol M, Casalta J M, Alonso-Chamarro J. Potentiometric analytical microsystem based on the integration of a gas-diffusion step for on-line ammonium determination in water recycling processes in manned space missions. Anal Chim Acta. 2015;874:26-32.

P-22. ¿ES SUBSIDIARIA LA GALACTOSEMIA POR DEFICIENCIA DE GALACTOSA MUTAROTASA DE RESTRICCIÓN DIETÉTICA?

Sánchez Pintos P*[1], de Castro López M[1], Iglesias Rodríguez A[2], Camba Garea M[3], Bóveda Fontán M[2], Cocho de Juan J[2], González Vioque E[4], Barros Angueira F[5], Couce Pico M[6]

[1]Unidad de Diagnóstico y Tratamiento de Enfermedades Metabólicas Congénitas, Instituto de Investigación Sanitaria de Galicia (IDIS),Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER), MetabERN, Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela. [2]Unidad de Diagnóstico y Tratamiento de Enfermedades Metabólicas Congénitas, Laboratorio de Metabolopatías, MetabERN, Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela. [3]Unidad de Diagnóstico y Tratamiento de Enfermedades Metabólicas Congénitas, MetabERN, Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela, [4]Unidad de Diagnóstico y Tratamiento de Enfermedades Metabólicas Congénitas, Laboratorio de Genética, Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela. [5]Fundación Pública Galega de Medicina Xenómica. [6]Unidad

de Diagnóstico y Tratamiento de Enfermedades Metabólicas Congénitas, Instituto de Investigación Sanitaria de Galicia (IDIS),Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER), MetabERN, Universidad de Santiago de Compostela, Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela.

Introducción y objetivos: Presentamos la primera descripción de galactosemia por deficiencia de galactosa mutarotasa (o aldosa 1-epimerasa) (GALM) o galactosemia tipo IV en Europa. Esta entidad, descrita en 2019[1], es debida al defecto de la enzima que cataliza el primer paso de la vía de Leloir consistente en la epimerización entre la β- y la a-D-galactosa[2]. La actitud dietética en esta forma de galactosemia, aparentemente benigna, no está establecida.
Casos clínicos: Dos hermanos de actualmente 8 años de edad, fruto de gestación gemelar monocorial biamniótica a término (38 semanas) con peso adecuado a la edad gestacional. En ambos se detectó excreción urinaria de galactosa en la muestra de cribado neonatal con resultado normal de galactosa-1-fosfato en sangre (0,05 y 0,06mmol/L respectivamente, valor normal < 0,7). No presentaban consanguinidad familiar. Se instauró tratamiento dietético con exclusión de galactosa con la orientación inicial de galactosemia por deficiencia de galactoquinasa, normalizando ambos la excreción urinaria de galactosa con persistencia de galactosa 1-P normal en plasma. Ante negatividad del estudio genético por secuenciación masiva de los genes GALT, GALK1 y GALE, el estudio de la actividad enzimática de galactoquinasa, galactosa 1-fosfato uridiltransferasa y UDP-galactosa-4-epimerasa en rango normal, y la ausencia de datos sugestivos de galactosemia secundaria, a los 6 meses de vida se inicia dieta libre adaptada a la edad con reaparición de galactosuria. Nuevamente se indicó dieta exenta en galactosa durante un año con liberalización dietética progresiva posterior manteniéndose ambos asintomáticos. Reciben actualmente un aporte estimado de 4,09 g/día de galactosa. Tras la descripción de la galactosemia por deficiencia de galactosa mutarotasa1 se amplió el estudio genético objetivándose una posible deleción deleción en el exón 4 del gen GALM en ambos, que se confirma en heterocigosis por estudio de dosis génica: arr[hg19] 2p22.1(38,916,650-38,917,015)x1. Ambos presentan un crecimiento normal y un desarrollo psicomotor acorde a la edad, sin afectación oftalmológica, hepática ni renal, y mantienen galactosuria persistente. Los hallazgos clínicos de estos pacientes son concordantes con los descritos en Japón1, siendo en la actualidad considerada como una forma a priori benigna de galactosemia que no asocia enfermedad hepática ni habitualmente cataratas, aunque su historia natural y sus repercusiones en la edad adulta no son conocidas[3]. En la descripción original1 los pacientes mantenían elevación de galactosa 1-fosfato durante el período neonatal con normalización posterior a diferencia de los pacientes presentados. Si bien en todos inicialmente se estableció una dieta exenta en galactosa, dos de los pacientes de la serie referida igualmente reiniciaron dieta libre aunque su evolución posterior no ha sido comunicada.
Discusión: Dada la aparente ausencia de complicaciones evolutivas en los pacientes descritos consideramos que la actitud dietética a efectuar en esta forma de galactosemia debe ser sometida a revisión.

Bibliografía

1. Wada Y, Kikuchi A, Arai-Ichinoi N, Sakamoto O, Takezawa Y, Iwasawa S, et al. Biallelic GALM pathogenic variants cause a novel type of galactosemia. Genet Med. 2019;21(6):1286-94.
2. Thoden JB, Timson DJ, Reece RJ, Holden HM. Molecular structure of human galactose mutarotase. J Biol Chem. 2004;279(22):23431-7.
3. Banford S, Timson DJ. The structural and molecular biology of type IV galactosemia. Biochimie. 2021;183:13-7.

P-23. ANÁLISIS DE LISOESFINGOLÍPIDOS EN PLASMA POR HPLC/MS/MS PARA EL DIAGNÓSTICO Y SEGUIMIENTO BIOQUÍMICOS DE ESFINGOLIPIDOSIS Y ENFERMEDAD DE NIEMANN-PICK C

Ruiz-Sala P*[1], del Valle M[1], Ferrer-López I[1], Bellusci M[2], Martín E[2], Quijada Fraile P[2], Morales Conejo M[2], Ugarte M[1]

[1]Centro de Diagnóstico de Enfermedades Moleculares, Universidad Autónoma de Madrid, CIBERER, IdiPAZ, Madrid. [2]Unidad de Enfermedades Metabólicas Hereditarias, Hospital 12 de Octubre, Madrid.

Objetivos: Las esfingolipidosis forman parte del grupo de enfermedades lisosomales. Su diagnóstico se basa en la medición de actividades enzimáticas, que habitualmente se combina con los estudios genéticos. Los lisoesfingolípidos han surgido recientemente como biomarcadores potenciales para el diagnóstico y seguimiento bioquímico de esfingolipidosis y enfermedad de Niemann-Pick tipo C. Son esfingolípidos que han perdido el ácido graso, haciendo que su peso molecular sea fijo y pudiéndose analizar por espectrometría de masas en tándem acoplada a cromatografía de líquidos. Esto supone una mejora de las posibilidades para el diagnóstico bioquímico respecto a las técnicas tradicionales como la cromatografía en capa fina, y complementa al diagnóstico enzimático y genético. Objetivos: aplicación de un método de análisis de lisoesfingolípidos en plasma por HPLC/MS/MS para la cuantificación simultánea de: lisoglobotriaosil-, lisoglucosil- y lisogalactosilceramida para las enfermedades de Fabry, Gaucher y Krabbe respectivamente, y lisoesfingomielina (LysoSM) y lisoesfingomielina-509 (Lyso SM-509) para las enfermedades de Niemann-Pick A, B y C, en pacientes con sospecha clínica o confirmados genéticamente, para seguimiento.
Métodos: Los lisoesfingolípidos se obtienen una tras desproteinización con metanol que incluye los estándares internos en disolución. Se separan en columna de fase inversa, registran por MRM (*multiple reaction monitoring*) y cuantifican por interpolación en curvas de calibrado con los estándares comerciales, según la adaptación de un método descrito previamente[1].
Resultados: Presentamos tres casos en los que los análisis de lisoesfingolípidos han sido relevantes. El primer paciente fue un varón de 8 años en seguimiento por anemia de la prematuridad en el que se objetivaron trombopenia y esplenomegalia a los 9 meses. A los 18 meses comenzó con regresión en el lenguaje, alteraciones en la visión y cataplexia. Se observaron células espumosas y falta de mielinización. Se diagnosticó genéticamente de NPC1. Está en tratamiento con myglustat y ciclodextrina intratecal. El seguimiento se realiza mediante el análisis de quitotriosidasa en LCR. El análisis de lisoesfingolípidos mostró valores plasmáticos elevados de LysoSM-509 en sucesivos controles (5.024; 2.180 y 2.939 nmol/L; VN 68 ± 47). Los niveles de LysoSM han sido normales (21; 10; 27 nmol/L; VN 10,6 ± 5,6). Estos resultados son compatibles con los descritos en la literatura para pacientes con este defecto[1,2]. El segundo paciente fue un varón de 4 meses, con daño hepático desde 1 mes de vida, hipotonía y mancha rojo cereza. Los análisis de glucosaminoglicanos, oligosacáridos y resto de pruebas bioquímicas metabólicas fueron normales, excepto el análisis de lisoesfingolípidos, con un aumento en los niveles de LysoSM-509 (5.795 nmol/L) y LysoSM (505 nmol/L), compatibles con la enfermedad de Niemann-Pick por un defecto en esfingomielinasa ácida, confirmado enzimáticamente. El tercer paciente es una mujer de 20 años con cuadro de alteración del comportamiento desde los 14 años, vómitos, disartria y torpeza motora, sospecha de NPC1 con estudio genético pendiente. Los niveles de LysoSM-509 y LysoSM fueron normales (6 y 3 nmol/L respectivamente).
Conclusiones: Este método puede ser de gran utilidad para la confirmación y seguimiento bioquímico en pacientes con esfingolipidosis. Además de para las enfermedades mencionadas anteriormente, es ampliable al análisis de lisoesfingolípidos de carácter ácido en las gangliosidosis GM1 y GM2 así como de los sulfátidos en leudistrofia metacromática, y se combina con el estudio bioquímico de otras enfermedades lisosomales, como son las oligosacaridosis y las mucopolisacaridosis.

Bibliografía

1. Pettazzoni M, Froissart R, Pagan C, Vanier MT, Ruet S, Latour P, et al. LC-MS/MS multiplex analysis of lysosphingolipids in plasma and amniotic fluid: A novel tool for the screening of sphingolipidoses and Niemann-Pick type C disease. PLoS One. 2017;12(7):e0181700.

2. Deodato F, Boenzi S, Taurisano R, Semeraro M, Sacchetti E, Carrozzo R, et al. The impact of biomarkers analysis in the diagnosis of Niemann-Pick C disease and acid sphingomyelinase deficiency. Clin Chim Acta. 2018;486:387-94.

P-24. DETECCIÓN DE ALFA-MANOSIDOSIS EN PACIENTES CON FENOTIPO DE MUCOPOLISACARIDOSIS

Crujeiras P*[1], Caiola Rodrigues D[1], Godoy D[2], Cocho de Juan J[1], Couce Pico M[1], Colón Mejeras C[1]

[1]Unidade de Diagnóstico e Tratamento das Enfermidades Metabólicas Conxénitas, Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela. [2]Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín, Las Palmas.

Objetivos: Valorar la posible inclusión en los cribados selectivos de aquellas patologías que comparten rasgos fenotípicos con las enfermedades objetivo.
Métodos: La alfa-manosidosis (MIM #248500) es una enfermedad lisosomal, autosómica y recesiva, caracterizada por un fenotipo similar a muchas mucopolisacaridosis (MPS)[1]. Las características clínicas descritas son retraso mental, rasgos faciales toscos, anomalías esqueléticas, deterioro de la audición, problemas neurológicos motores e inmunodeficiencia[2]. Muy probablemente se encuentra infradiagnosticada[1]. La aparición de diferentes abordajes terapéuticos[3] permiten valorarla como una enfermedad candidata a la realización de cribados selectivos para su diagnóstico precoz. El diagnóstico bioquímico se establece cuantificando la enzima alfa-manosidasa en gota seca y/o leucocitos y confirmándose genéticamente analizando el gen MAN2B1 (MIM *609458). Analizando retrospectivamente las muestras residuales que fueron negativas en el proyecto FIND (un cribado selectivo de carácter nacional, orientado al diagnóstico precoz de las MPS) nos ha permitido recuperar un total de 928 muestras, incluyendo adultos. Se procedió a medir la actividad alfa-manosidasa por fluorimetría, considerando alta sospecha en aquellas muestras con una concentración de alfa-manosidasa inferior a 6 μmol/L/h en DBS o inferior a 13 nmol/h/mg de proteína en leucocitos en el momento de la confirmación.
Resultados: Hemos identificado 4 posibles casos positivos, confirmándose a-manosidosis en 1 de ellos. Los 4 casos presentaban actividad de alfa-manosidasa inferior a los valores de referencia y en todos ellos se realizó el estudio molecular del gen MAN2B1. Paciente 1: varón de 5 años de edad. Presentaba facies tosca, TEA y displasia ósea. El estudio molecular revela genotipo wildtype. Paciente 2: varón de 7 años. Facies tosca y baja estatura. Wildtype. Paciente 3: mujer de 21 años. Manos en garra. Wildtype. Paciente 4: varón de 28 años. Retraso psicomotor, alteraciones óseas y valvulopatía. Se detecta en homocigosis la variante c.1527+1G>C.
Conclusiones: La presencia de ciertos fenotipos característicos engloba diversas afecciones raras y ultrarraras. Sería recomendable, en los cribados selectivos ya establecidos, incluir aquellas patologías que ya disponen de tratamiento como parte de los diagnósticos diferenciales.

Bibliografía

1. Wiesinger T, Schwarz M, Mechtler TP, Liebmann-Reindl S, Streubel B, Kasper DC. a-Mannosidosis - An underdiagnosed lysosomal storage disease in individuals with an 'MPS-like' phenotype. Mol Genet Metab. 2020;130(2):149-152.
2. Paciotti S, Codini M, Tasegian A, Ceccarini MR, Cataldi S, Arcuri C, Fioretti B, Albi E, Beccari T. Lysosomal alpha-mannosidase and alpha-mannosidosis. Front Biosci (Landmark Ed). 2017;22:157-67.
3. Ceccarini MR, Codini M, Conte C, Patria F, Cataldi S, Bertelli M, Albi E, Beccari T. Alpha-Mannosidosis: Therapeutic Strategies. Int J Mol Sci. 2018;19(5):1500.

P-25. MUTACIÓN EN EL RECEPTOR DE TRANSCOBALAMINA DETECTADO EN EL CRIBADO NEONATAL EXPANDIDO

Robles Bauza J*[1], Argente del Castillo Rodríguez P[1], Ballesteros Vizoso M[1], Bauza Rosselló J[1], Saiz Adrover A[1], Carrasco Martínez C[1], Nicola Orejas G[2], Pérez Esteban G[1]

[1]Análisis clínicos; [2]Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario Son Espases, Palma de Mallorca.

Introducción y objetivos: La cobalamina o vitamina B12 (B12) es una vitamina hidrosoluble e importante micronutriente para la función cerebral, síntesis de DNA y catabolismo de aminoácidos azufrados y ramificados. Han sido descritos numerosos defectos en su metabolismo y cursan con alteraciones principalmente neurológicas y hematológicas. La B12 es aportada en la dieta y sufre un proceso complejo para sintetizar las formas activas en humanos: metilcobalamina (MeCbl), cofactor de la metionina sintasa, enzima citosólica que cataliza la metilación de homocisteína a metionina, y 5´-desoxiadenosilcobalamina (AdoCbl), cofactor de la metilmalonil-CoA mutasa, enzima mitocondrial que convierte metilmalonil-CoA en succinil-CoA. El aumento en la excreción del ácido metilmalónico (AMM) en orina puede deberse a una acumulación de dicho ácido de manera aislada (consecuencia del déficit de la enzima mitocondrial metilmalonilCoA mutasa o de AdoCbI) o combinada con homocisteína como resultado de un defecto del cofactor MeCbI, una alteración en la ingesta, absorción o metabolismo intracelular de B12.
Casos clínicos: En el resultado de la prueba de cribado neonatal del paciente a las 72 horas de vida se observó una discreta alteración de propionil carnitina (C3) de 4,1 μmol/L (p99,9: 3,8 μmol/L), no observándose alteración de los siguientes marcadores: C3/C0 = 0,2 (p99,9: 0,24), C3/C2 = 0,12 (p99,9: 0,15), C17 = 0,047 (p99,9: 0,09 μmol/L), metionina = 10 (p99,9: 31,9 μmol/L). Se amplió determinación de segundos marcadores en sangre seca: homocisteína 12 μmol/L (VR: <9 μmol/L), AMM 3,3 μmol/L (VR: < 2,5 μmol/L) y ácido metilcítrico 1,2 μmol/L (VR: < 1,3 μmol/L). Tras estos resultados se decidió ingreso hospitalario para estudio metabólico ampliado y estudio genético. El paciente se encontraba asintomático, con buen estado general. Se solicitó la determinación de homocisteína en plasma, obteniéndose un valor de 17,7 μmol/L (VR: 5-15 μmol/L). Los resultados de la determinación de B12 tanto en el recién nacido como en la madre fueron de 392 pg/mL y 495 pg/mL, respectivamente (VR: 187-883 pg/mL). Así mismo, se solicitó la determinación de aminoácidos en plasma con un resultado de metionina de 37 μmol/L (VR: 13-53 μmol/L) y el resto sin alteraciones significativas. En el perfil de ácidos orgánicos en orina se observó un aumento del AMM: 289 mmol/mol creatinina (VR = 0,8-8,5 mmol/mol). En el estudio genético se observó el cambio c.262_264delGAG en homocigosis en el gen CD320. Este cambio da lugar a la pérdida de ácido glutámico en la posición 88 de la proteína (p.Glu88del). Esta variante está descrita como probablemente patogénica. El estudio bioquímico del paciente correlacionaba perfectamente con el hallazgo de mutaciones en este gen. El gen CD320 codifica para un receptor de transcobalamina. Su deficiencia da lugar a una acidemia metilmalónica con homocistinuria y se hereda de forma autosómica recesiva.
Discusión: La acidemia metilmalónica combinada con homocistinuria resulta de un defecto en la vía común del metabolismo de B12. Los programas de cribado neonatal tienen como objetivo detectar en los neonatos determinadas enfermedades congénitas graves para tratarlas antes de la aparición de síntomas. Sin embargo, debido a la alta tasa de falsos positivos que presentan, se requiere el análisis de segundos marcadores con los que se aumenta la especificidad y valor predictivo positivo. Gracias a la implementación de estos marcadores, antes de que pudiera objetivarse clínica en este paciente se instauró el tratamiento con hidroxicobalamina, permaneciendo actualmente asintomático. Además, al mes del diagnóstico se realizó una nueva determinación de ácidos orgánicos en orina, habiendo disminuido el ácido metilmalónico a 19 mmol/mol creatinina.

Bibliografía

1. Varo Sánchez GM, Bobillo Lobato J, Tejedor Hernández E. Manual de medicina perinatal: Estudio de los Errores Congénitos del Metabolismo en el Laboratorio Clínico, 2014.
2. Gil Ortega D. Protocolos de diagnóstico y tratamiento de los Errores Congénitos del Metabolismo, 2ª ed, 2018.

P-26. UTILIDAD DE LOS PANELES GÉNICOS PARA EL DIAGNÓSTICO DE ERRORES CONGÉNITOS DEL METABOLISMO EN UN CENTRO DE REFERENCIA METABÓLICO

Barbosa-Gouveia S*[1], Vázquez-Mosquera M[1], González Vioque E[2], Álvarez J[1], Chans R[1], Laranjeira F[3], Martins E[4], Ferreira A[5], Ávila-Álvarez A[6], Couce Pico M[1]

[1]Unidad de Diagnóstico y Tratamiento de Enfermedades Metabólicas Congénitas, Hospital Clínico de Santiago de Compostela. [2]Servicio Bioquímica Clínica, Hospital Puerta de Hierro-Majadahonda, Madrid. [3]Serviço de Genética, Centro de Genética Jacinto Magalhães, Porto. [4]Centro de Referência de Doenças Hereditárias do Metabolismo, Centro Materno-Infantil do Norte, Centro Hospitalar Universitário do Porto. [5]Coordinator of the Centro de Referência de Doenças Hereditárias do Metabolismo, Hospital D.ª Estefânia. [6]Unidad de Neonatología, Departamento de Pediatría, Complexo Hospitalario Universitario de A Coruña.

Objetivos: Los errores congénitos del metabolismo (ECM) suponen un grupo de trastornos genéticamente heterogéneos con fenotipos superpuestos o inespecíficos. Su diagnóstico sigue siendo un desafío, ya que existen muchos trastornos metabólicos para los que no se ha podido identificar un biomarcador específico o que presentan un amplio espectro de signos clínicos que pueden complicar el diagnóstico. Las tecnologías de secuenciación de nueva generación (NGS) han sido propuestas como técnica de primera línea para el diagnóstico de estos trastornos, lo que ha permitido mejorar significativamente las tasas de diagnóstico en la práctica clínica. En este estudio nos planteamos los siguientes objetivos: (a) evaluar la arquitectura mutacional para comprender y priorizar variantes en genes asociados con ECM; (b) evaluar la utilidad de una herramienta, Phenomizer, para el diagnóstico diferencial (c) evaluar la utilidad de paneles génicos específicos para el diagnóstico de trastornos metabólicos; y (d) discutir las implicaciones de un diagnóstico molecular positivo rápido.
Métodos: Durante un período de 3 años, se han analizado prospectivamente a 311 pacientes pediátricos con sospecha de ECM. Se han diseñado 4 paneles génicos dirigidos que consisten en grupos de genes previamente descritos en la literatura y asociados con: defectos en el metabolismo intermediario, eventos de hipo/hiperglucemia, defectos de moléculas complejas incluyendo leucodistrofias, y enfermedades mitocondriales. Los datos genéticos se analizaron a través de tecnologías NGS consistentes en enriquecimiento con una tecnología de hibridación en solución.
Resultados: Se estableció un diagnóstico molecular concluyente en 2-4 semanas. La tasa de diagnóstico positivo fue del 61,86% para defectos del metabolismo intermedio, 32,84% para defectos de moléculas complejas, 19% para eventos de hipo/hiperglucemia y 17% para enfermedades mitocondriales. Los 41 pacientes para los que se obtuvieron resultados negativos con el panel de enfermedades mitocondriales se sometieron a análisis posteriores utilizando el panel NeuroSeq, que agrupa todos los genes de los paneles individuales junto con genes asociados con trastornos neurológicos (1870 genes en total). Esto logró una tasa de diagnóstico del 32%. Con el uso de la herramienta Phenomizer establecimos una correlación entre el fenotipo y el hallazgo molecular en el 39,3% de los pacientes.
Conclusiones: Concluimos por tanto, de nuestro estudio, que los paneles de genes dirigidos lograron un diagnóstico rápido y eficaz. Concretamente el panel específico de metabolismo intermediario proporcionó una alta tasa de diagnóstico con un corto tiempo de respuesta, mejorando así el inicio de la estrategia terapéutica. Además, mostramos que el uso de enfoques estadísticos para inferir la carga genética mutacional y herramientas de algoritmos fenotípicos como Phenomizer facilita el diagnóstico diferencial al vincular los hallazgos moleculares con el fenotipo clínico. No obstante, se debe considerar la secuenciación clínica o del exoma completo para grupos de trastornos con altos niveles de heterogeneidad clínica y bioquímica.

Bibliografía

1. Tebani A, Abily-Donval L, Afonso C, Marret, S, Bekri S. Clinical Metabolomics: The New Metabolic Window for Inborn Errors of Metabolism Investigations in the Post-Genomic Era. Int J Mol Sci. 2016;17:1167.
2. Fukao T, Nakamura K. Advances in Inborn Errors of Metabolism. J Hum Genet. 2019;64:65.
3. Saudubray JM, García-Cazorla À. Inborn Errors of Metabolism Overview: Pathophysiology, Manifestations, Evaluation, and Management. Pediatr Clin North Am. 2018;65:179-208.
4. Vrijenhoek T, Kraaijeveld K, Elferink M, de Ligt J, Kranendonk E, Santen G, Nijman IJ, Butler D, Claes G, Costessi A, et al. Next-Generation Sequencing-Based Genome Diagnostics across Clinical Genetics Centers: Implementation Choices and Their Effects. Eur J Hum Genet. 2015;23:1142-50.
5. Argmann CA, Houten SM, Zhu J, Schadt EE. A Next Generation Multiscale View of Inborn Errors of Metabolism. Cell Metab. 2016;23:13-26.
6. Harrison SM, Biesecker LG, Rehm HL. Overview of Specifications to the ACMG/AMP Variant Interpretation Guidelines. Current Protocols in Human Genetics. 2019;103.
7. Yubero D, Artuch R. NGS for Metabolic Disease Diagnosis. EJIFCC. 2018;29:227-9.

P-27. IDENTIFICACIÓN Y CARACTERIZACIÓN DE UNA NUEVA VARIANTE EN AGK ASOCIADA CON EL SÍNDROME DE SENGERS

Barbosa-Gouveia S*[1], Vázquez-Mosquera M[1], González Vioque E[2], Hermida Ameijeiras A[1], Chans R[1], Fons Estupiña M[3], Armstrong Morón J[4], Wintjes L[5], Rodenburg R[6], Couce Pico M[1]

[1]Unidad de Diagnóstico y Tratamiento de Enfermedades Metabólicas Congénitas, Hospital Clínico de Santiago de Compostela. [2]Servicio de Bioquímica Clínica, Hospital Puerta de Hierro-Majadahonda, Madrid. [3]Servicio de Neurología Pediátrica, Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona. [4]Servicio de Genética Molecular, Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona. [5]Department of Laboratory Medicine, Radboud University Medical Centre, Nijmegen. [6]Department of Pediatrics, Radboud University Medical Centre, Nijmegen.

Objetivos: La integridad funcional de las mitocondrias depende de la homeostasis de proteínas y lípidos en las membranas, y alteraciones en su acumulación pueden causar enfermedades. AGK, codifica la enzima acilglicerol quinasa mitocondrial que es esencial para la síntesis de los ácido fosfatídico y ácido lisofosfatídico, fosfolípidos bioactivos involucrados en la señalización de lípidos. Además, AGK es un componente del complejo TIM22 en la membrana interna mitocondrial, participando en la importación de un subconjunto de proteínas de membrana. Mutaciones en AGK pueden alterar tanto el metabolismo de los fosfolípidos como la biogénesis de las proteínas mitocondriales, contribuyendo a la patogénesis del síndrome de Sengers. En este estudio nos planteamos en (a) establecer mediante estudios funcionales, la patogenicidad de la variante homocigota c.518 + 1G> A en AGK identificada en un niño de 1 día de edad con cataratas congénitas, ectasia piélica, hiperlactacidemia y miocardiopatía dilatada congénita crítica que falleció a las 20 horas de su nacimiento; y (b) y demostrar la disfunción del sistema de fosforilación oxidativa mitocondrial.
Métodos: Se realizó la secuenciación dirigida de 150 genes nucleares que codifican subunidades del complejo de la cadena respiratoria y proteínas implicadas en el sistema de fosforilación oxidativa mitocondrial. Para medir la tasa de consumo de oxígeno y la tasa de acidificación extracelular se ha usado el analizador de flujo extracelular Seahorse XFe96. Las actividades enzimáticas de los complejos I-V se analizaron espectrofotométricamente a través del Konelab 20XT.
Resultados: La caracterización molecular utilizando fibroblastos del paciente demostró claramente una disfunción mitocondrial debido a la respiración mitocondrial anormal con una disminución significativa de la relación tasa de consumo de oxígeno/tasa de acidificación extracelular y de la actividad del sistema de fosforilación oxidativa mitocondrial, así como una reducción en la actividad de los complejos I y III.

Conclusiones: La validación experimental mediante análisis in vitro permitió una caracterización precisa de la variante que causa la enfermedad. Además de establecer el defecto molecular subyacente a la enfermedad del paciente, el conocimiento genético de estas patologías es útil para el desarrollo de estrategias terapéuticas dirigidas a las enfermedades mitocondriales.

Bibliografía

1. Vukotic M, Nolte H, König T, Saita S, Ananjew M, Krüger M, Tatsuta T, Langer T. Acylglycerol Kinase Mutated in Sengers Syndrome Is a Subunit of the TIM22 Protein Translocase in Mitochondria. Mol Cell. 2017;67(3):471-83.
2. Mayr JA, Haack TB, Graf E, Zimmermann FA, Wieland T, Haberberger B, Supert-Furga A, Kirschner J, Steinmann B, Baumgartner MR, Moroni I, Lamantea E, Zeviani M, Rodenburg RJ, Smeitink J, Strom TM, Meitinger T, Sperl W, Prokisch H. Lack of the mitochondrial protein acylglycerol kinase causes Sengers syndrome. Am J Hum Genet. 2012;90(2):314-20.
3. Calvo SE, Compton AG, Hershman SG, Lim SC, Lieber DS, Tucker EJ, Laskowski A, Garone C, Liu S, Jaffe DB, Christodoulou J, Fletcher JM, Bruno DL, Goldblatt J, Dimauro S, Thorburn DR, Mootha VK. Molecular diagnosis of infantile mitochondrial disease with targeted next-generation sequencing. Sci Transl Med. 2012;4(118):118ra10.
4. Haghighi A, Haack TB, Atiq M, Mottaghi H, Haghighi-Kakhki H, Bashir RA, Ahting U, Feichtinger RG, Mayr JA, Rötig A, Lebre AS, Klopstock T, Dworschak A, Pulido N, Saeed MA, Saleh-Gohari N, Holzerova E, Chinnery PF, Taylor RW, Prokisch H. Sengers syndrome: six novel AGK mutations in seven new families and review of the phenotypic and mutational spectrum of 29 patients. Orphanet J Rare Dis. 2014;9:119.

P-28. MÁS ALLÁ DEL EXOMA: IDENTIFICACIÓN DE VARIANTES QUE AFECTAN A LA EXPRESIÓN GÉNICA EN ENFERMEDADES METABÓLICAS HEREDITARIAS

Soriano-Sexto A*[1], Leal F[1], Castejón-Fernández N[1], Ugarte M[1], Rodríguez-Pombo P[1], Pérez González B[1]

[1]Centro de Biología Molecular Severo Ochoa, Universidad Autónoma de Madrid, CIBERER, IdiPAZ, Centro de Diagnóstico de Enfermedades Moleculares, Madrid.

Objetivos: Las técnicas convencionales de análisis genético se centran en el estudio de variantes en la región exómica de los genes que codifican para proteínas (1,5-2% del genoma). El rendimiento diagnóstico de estos estudios se encuentra por debajo del 50%, sugiriendo la importancia de estudiar otras regiones del DNA. Algunos tipos de variantes que pueden fenocopiar defectos exómicos son las que afectan a la regulación de la expresión génica (cambios en región promotora cercana, zona de unión de miRNAs o *enhancers*), variantes intrónicas profundas, grandes variantes estructurales e incluso otras que alteren el control epigenético. En este trabajo proponemos la combinación de estudios genómicos con técnicas transcriptómicas y genómica funcional con el propósito de reducir la brecha diagnóstica en pacientes con enfermedades metabólicas hereditarias.
Métodos: Se ha realizado un análisis genómico y transcriptómico en muestras de DNA y RNA extraídos de fibroblastos. Se han realizado estudios funcionales diseñados ad hoc para confirmar la patogenicidad de las variantes nuevas identificadas.
Resultados: En este estudio se presentan los resultados del análisis de tres pacientes con diagnóstico clínico y bioquímico de galactosemia, mucopolisacaridosis o hiperfenilalaninemia sin diagnóstico genético definitivo. En ninguno de los casos la secuenciación exómica permitió completar el diagnóstico. En PTS no se identificaron variantes, en GALE se identificó la variante c.284G>A de significado clínico incierto (VUS) y en IDUA la variante patogénica c.1524+2T>A. El análisis del perfil transcripcional y la cuantificación de los niveles de mRNA permitieron identificar un perfil aberrante de PTS y una reducción significativa de la expresión de los tres genes. Tras la secuenciación específica del mRNA y DNA de PTS se detectó la inserción de un pseudoexón causado por dos cambios en el DNA (c.83+658C>G y c.83+758A>T) que tras la segregación mendeliana se localizaron en cis. El estudio de minigenes evidenció la necesidad de que estuvieran ambas variantes en cis para activar la inserción del pseudoexón. La secuenciación de la región promotora cercana de los tres genes y la priorización de las variantes encontradas por frecuencia alélica y segregación permitió seleccionar tres (c.-77G>C en GALE, c.-87T>C en IDUA y c.-82_-71delins-103_-86 en PTS) como posibles responsables de los defectos de expresión. Todos los cambios fueron clasificados como VUS por lo que se procedió a su evaluación funcional. Para ello se clonaron en la región 5' del gen de la luciferasa los promotores wt o con las variantes de cada uno de los genes y se evaluó la expresión de luciferasa tras la transfección de células eucariotas. Los resultados indicaron una reducción del 87% o del 59% en la expresión con respecto al control en el caso de IDUA o PTS respectivamente. Para la variante c.-77G>C en GALE los resultados indicaron que el cambio no afecta a la expresión. Esta variante localizada en el último nucleótido del exón uno (no codificante), antes del ATG iniciador de la traducción fue expresada en minigenes y los resultados indican que afecta al proceso de splicing generando un transcrito aberrante con una inserción de 110 nucleótidos delante del ATG que posiblemente impide su reconocimiento por la maquinaria de exportación del mRNA al citoplasma para su traducción.
Conclusiones: Los estudios de exomas no son suficientes para el diagnóstico de enfermedades metabólicas. Para reducir la brecha diagnóstica es necesario combinar estudios genómicos, transcriptómicos y genómica funcional para asegurar el valor clínico de las variantes que se identifican.

P-29. RESULTADOS PRELIMINARES DEL ESTUDIO DE VARIANTES GENÉTICAS RELACIONADAS CON EL RIESGO DE ENFERMEDAD TROMBÓTICA EN PACIENTES ESPAÑOLES CON DÉFICIT DE LIPASA ÁCIDA LISOSOMAL

López de Frutos L*[1], Serrano Gonzalo I[2], González-Diéguez L[3], Quintero Bernabeu J[4], Mercadal Hally [4], Barba Romero MÁ[5], Camarena Grande C[6], Tomasini R[7], Martínez-Triguero ML[8], Plana N[9], Valdivielso P[10], Giraldo Castellano P[1]

[1]Grupo de Investigación en Enfermedad de Gaucher (GIIS-012), FEETEG. [2]Grupo de investigación en enfermedad de Gaucher (GIIS012), Instituto de Investigación Sanitaria Aragón (IIS Aragón). [3]Unidad de Lípidos, Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo [4]Servicio de Hepatología Pediátrica, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona. [5]Servicio de Medicina Interna, Complejo Hospitalario Universitario de Albacete. [6]Servicio de Hepatología Infantil, Hospital Universitario La Paz, Madrid. [7]Servicio de Pediatría, Hospital Universitari Mutua de Terrassa. [8]Servicio de Análisis Clínicos, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia. [9]Unitat de Medicina Vascular i Metabolisme, Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitari Sant Joan de Reus. [10]Unidad de Lípidos, Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga.

Objetivos: El déficit de lipasa ácida lisosomal (DLAL) es un error innato del metabolismo lipídico lisosomal, de herencia autosómica recesiva causado por la presencia de variantes patogénicas en el gen LIPA (MIM*613497). Se caracteriza por una disminución de la actividad de la LAL, lo que provoca un depósito gradual de ésteres de colesterol y triglicéridos en el lisosoma, principalmente en el hígado, intestino y vasos sanguíneos, asociándose a enfermedad hepática, gastrointestinal y cardiovascular[1-3]. La arterioesclerosis es una enfermedad crónica y progresiva asociada a enfermedades cardiovasculares, pero existen también factores genéticos que provocan hipercoagulabilidad y se asocian a esta enfermedad en pacientes con hígado graso[4-5]. El presente trabajo pretende evaluar ciertas variantes genéticas asociadas a enfermedad trombótica venosa y trombosis arterial periférica, en pacientes afectos de DLAL, como factor de riesgo añadido al desarrollo de complicaciones cardiovasculares.

Métodos: Se seleccionaron pacientes de DLAL diagnosticados mediante determinación de actividad enzimática y confirmados por la presencia de dos variantes asociadas a patogenicidad en el gen LIPA. Las variantes asociadas a enfermedad trombótica se analizaron mediante secuenciación Sanger, fueron las siguientes: en el gen F5 (MIM*612309) se evaluaron rs6020 y rs6025, en F2 (MIM*176930) las variantes rs1799963 y rs3136516, en el gen MTHRF (MIM*607093) se estudiaron rs1801131, rs1801133 y, en SERPINE1 (MIM*607378) se determinó el genotipo de las variantes rs1799889 y rs2227631. Se evaluó el equilibrio de Hardy-Weinberg, comparando los sujetos de estudio con población control ibérica[6,7]. Así mismo, se analizó la asociación de las variantes genéticas estudiadas con diversas variables cuantitativas (perfiles lipídicos y hepáticos), y cualitativas (presencia de visceromegalias, alteraciones del crecimiento, alteraciones adrenales o alteraciones cardiovasculares) obtenidas en el momento del diagnóstico, por medio de regresión lineal o logística binaria según aplicase. El estudio estadístico se realizó mediante SPSS considerando un p-valor < 0,05 como estadísticamente significativo.
Resultados: Se realizó el estudio en 37 sujetos diagnosticados de DLAL con fenotipo atenuado, 22 varones y 15 mujeres. La mediana de edad era de 18,0 años (10,00-34,50), siendo 18 afectos de la forma infantil y 19 adultos. Las variantes alélicas, en los genes asociados a enfermedad trombótica estudiados, se encontraban en equilibrio en los sujetos DLAL estudiados. Se observó una asociación significativa entre los niveles de colesterol total (CT) y cLDL y, la presencia del alelo minoritario en la variante rs3136516 (p = 0,011 y p = 0,012 respectivamente ajustado por edad y sexo) explicándose por estos tres factores el 39% de la variación en los niveles de CT y el 35% de la variación de cLDL, pero hay que tener en consideración que la validez de los test estadísticos en estudios con bajo tamaño muestral como el nuestro, deben validarse en grupos de mayor tamaño.
Conclusiones: Nuestro estudio no detecta un mayor riesgo de trombosis asociada a factores genéticos en los pacientes afectos de DLAL pero, si se ha observado una asociación entre la presencia del alelo minoritario en la variante rs3136516 (A19911G) del F2 y la elevación de los niveles de CT y cLDL, pudiendo suponer un mayor riesgo de enfermedad arteriosclerótica a causa de la vinculación entre las formas de LDL oxidadas y factores procoagulantes como la protrombina[8].Trabajo financiado con una ayuda de FEETEG.
Agradecer su colaboración a todos los médicos que no han podido figurar como autores: Carolina Almohalla, Antonio Amor, Elena Balmaseda, Agustín Blanco, Javier Blasco, Marta Casañas, Diogo Cruz, Laura Escartín, Inmaculada García, David Gil, Liliana Gutiérrez, Cristina Iglesias, Ester Largo, Montserrat Morales, Consuelo Sánchez y Pablo del Valle.

Bibliografía

1. Grabowski G, et al. Lysosomal acid lipase deficiencies: The Wolman disease/cholesteryl ester storage disease spectrum. Metab Mol Bases Inherit Dis. 2012;142:1-31.
2. Hulková H, et al. Distinctive histopathological features that support a diagnosis of cholesterol ester storage disease in liver biopsy specimens. Histopathology. 2012;60(7):1107-13.
3. Burton BK, et al. Clinical Features of Lysosomal Acid Lipase Deficiency. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2015;61(6):619-25.
4. Liu Y, al. The roles of PAI-1 gene polymorphisms in atherosclerotic diseases: A systematic review and meta-analysis involving 149,908 subjects. Gene. 2018;673:167-73.
5. Ciavarella A, et al. Translational Insight into Prothrombotic State and Hypercoagulation in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. Vol 198. Elsevier Ltd; 2021:39-150.
6. Fernández-Vega B, et al. Association Study of MTHFR Polymorphisms with Nonarteritic Anterior Ischemic Optic Neuropathy in a Spanish Population. Biomed hub. 2020;5(1):1-13.
7. Espinosa G, et al. Vascular involvement in Behçet's disease: relation with thrombophilic factors, coagulation activation, and thrombomodulin. Am J Med. 2002;112(1):37-43.
8. Kim M, et al. Oxidized LDL induces procoagulant profiles by increasing lysophosphatidylcholine levels, lysophosphatidylethanolamine levels, and Lp-PLA 2 activity in borderline hypercholesterolemia. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2020;30(7):1137-46.

P-30. EL PAISAJE GENÉTICO DE LAS ENFERMEDADES MITOCONDRIALES EN ESPAÑA

Bellusci M[1], Paredes Fuentes A[2], Ruiz-Pesini E[3], Martín M[4], Montoya J[3], Artuch R*[2]

[1]Unidad de enfermedades metabólicas hereditarias, Hospital 12 de Octubre-CIBERER, Madrid. [2]Bioquímica, Hospital Sant Joan de Déu-CIBERER, Barcelona. [3]Bioquímica y biología molecular, Universidad de Zaragoza-CIBERER. [4]Laboratorio de enfermedades mitocondriales y neuromusculares, Hospital 12 de Octubre-CIBERER, Madrid.

Objetivos: Nuestro objetivo fue recoger los casos diagnosticados de enfermedades mitocondriales durante el período 1990-2020 en hospitales y centros de referencia a nivel nacional. Solo se consideraron los pacientes que presentaban mutaciones patogénicas en el DNA nuclear o el mitocondrial, causantes de trastornos mitocondriales.
Métodos: Se incluyeron las siguientes variables en el protocolo de reclutamiento de los pacientes: en primer lugar, con el objetivo de describir el panorama genético de las enfermedades mitocondriales (EMit) en España, solicitamos a todas las unidades clínicas y laboratorios de diagnóstico que trabajan en el diagnóstico de las EMit que comuniquen para cada caso las siguientes variables: gen afectado, modo de herencia, variantes patológicas reportadas como formato HGVS, año y edad de diagnóstico (edad pediátrica o adulta), nombre del clínico que solicitó el análisis y del laboratorio genético donde se realizaron las pruebas diagnósticas. No se recopilaron otros datos clínicos o identificadores.
Resultados: 39 centros notificaron un total de 3.274 casos distribuidos en 49 provincias españolas. Excluyendo los casos duplicados y no resueltos, se reclutaron 2.761 pacientes con mutaciones patogénicas en 141 genes entre 1990 y 2020. Un total de 508 pacientes presentaron mutaciones en genes de ADN nuclear (75% pacientes pediátricos) y 1.105 en genes de ADN mitocondrial (33% pacientes pediátricos). Otros 1148 casos portaban mutaciones en el gen mitocondrial MT-RNR1 (56% de los pacientes pediátricos) asociado a hiopacusia por ototoxicidad con aminoglucósidos. El número de casos notificados secundarios a mutaciones del ADN nuclear aumentó en 2014, debido a la implementación de tecnologías de secuenciación de nuevageneración. Entre 2014 y 2020, exceptuando los casos de MT-RNR1, la tasa de incidencia/millón de habitantes fue de 6,34 (IC95%: 5,71-6,97) en la edad pediátrica y 1,36 (IC95%: 1,22-1,50) en los adultos.
Conclusiones: Este es el primer estudio que reporta datos epidemiológicos de EMita nivel nacional en España y el primer paso hacia la inclusión de pacientes en el registro oficial español en CIBERER con el objetivo final de compartir nuestros datos a nivel internacional. La falta de identificación de un número notable de genes mitocondriales requiere la aplicación sistemática de tecnologías genéticas de nueva generación en el diagnóstico de rutina de la EM.

Bibliografía

1. Gorman GS, Chinnery PF, DiMauro S, Hirano M, Koga Y, McFarland R, Suomalainen A, Thorburn DR, Zeviani M, Turnbull DM. Mitochondrial diseases. Nat Re. Dis Primers. 2016;20:16080.
2. Castro-Gago M, Blanco-Barca MO, Campos-González Y, Arenas-Barbero J, Pintos-Martínez E, Eirís-Puñal J. Epidemiology of pediatric mitochondrial respiratory chain disorders in northwest Spain. Pediatr Neurol. 2006;3:204-11.
3. Gorman GS, Schaefer AM, Ng Y, Gómez N, Blakely EL, Alston CL, Feeney C, Horvath R, Yu-Wai-Man P, Chinnery PF, Taylor RW, Turnbull DM, McFarland R. Prevalence of nuclear and mitochondrial DNA mutations related to adult mitochondrial disease. Ann Neurol. 2015;77:753-9.

P-31. EL PAPEL DE LAS TRNA SINTETASAS MITOCONDRIALES EN LAS ENFERMEDADES NEUROLÓGICAS. DESCRIPCIÓN DE FENOTIPO CLÍNICO, BIOQUÍMICO Y RADIOLÓGICO DE PACIENTES EN CENTRO DE TERCER NIVEL

Rivera N*[1], García-Cazorla A[1], Ortigoza-Escobar D[2], Darling A[1], Ortez C[3], Nascimente A[3], Natera D[3], O'Callaghan M[1]

[1]Neurometabólicas, Department of Neurology, Neurometabolic Unit, Hospital Sant Joan de Déu y CIBERER, Barcelona. [2]Neurologia, Department of Neurology, Neurometabolic Unit, Hospital Sant Joan de Déu y CIBERER, Barcelona. [3]Neuromuscular, Department of Neurology, Neurometabolic Unit, Hospital Sant Joan de Déu y CIBERER, Barcelona.

Objetivos: La patología por disfunción mitocondrial es la principal causa de enfermedad metabólica tanto en la infancia como en la vida adulta, y presenta una gran variabilidad clínica. Las tRNA sintetasas mitocondriales (ARSs-mt) son un grupo de enzimas que juegan un papel fundamental en la translación de proteínas mediante el transporte de aminoácidos a su tRNA afín, contribuyendo a la adecuada síntesis de proteínas y su expresión. También contribuyen en funciones de mantenimiento celular. Existen 19 genes que codifican para ARSs-mt. A día de hoy 17 de estos genes han sido relacionados con patología en el ser humano. Los fenotipos clínicos son variables en función de la enzima mutada, pero tienen preferencia por la afectación neurológica. Las características neurológicas descritas hasta la fecha incluyen cuadros severos de debut precoz, hipoacusia neurosensorial y leucodistrofias con patrones característicos en la neuroimagen cerebral. Otros órganos suelen estar afectados, como el hígado, el riñón y el corazón. Esto es debido a la ubicuidad de estas enzimas y su implicación en gran cantidad de procesos metabólicos. En este trabajo se reportan 9 pacientes con mutaciones heterocigotas en genes asociados a deficiencias de ARSs-mt (FARS2, RARS2, PARS2 , DARS2, IARS2 y WARS2) detectadas mediante exoma clínico dirigido en el Hospital Sant Joan de Déu desde 2010 a 2020. El objetivo principal es describir el fenotipo bioquímico, radiológico y clínico de esta serie de pacientes y compararla con los fenotipos descritos en la literatura hasta la fecha actual. Por otro lado, se han descrito los fenotipos bioquímicos, radiológicos y clínicos de los casos reportados hasta la fecha actual asociados a mutaciones en los diferentes ARS2 conocidos.
Métodos: Estudio observacional retrospectivo que reporta 9 pacientes con mutaciones heterocigotas en genes asociados a deficiencias de ARSs-mt detectadas mediante exoma clínico dirigido en el Hospital Sant Joan de Déu desde 2010 a 2020.Se realizó una revisión bibliográfica de las publicaciones hasta noviembre de 2020.
Resultados: Se detectaron 9 pacientes con las siguientes mutaciones en genes asociados a deficiencias de ARSs-mt: FARS2, RARS2, PARS2, DARS2, IARS2 y WARS2. Revisión bibliográfica de todos los pacientes reportados con mutaciones patogénicas codificantes de las 17 ARS2. Se identifican 472 pacientes en edad pediátrica. Se reportan las características clínicas descritas en estos pacientes y se clasifican en rangos de prevalencia en 3 grupos.
Conclusiones: La mejor descripción de estas enfermedades de reciente descripción nos permitirá una sospecha clínica precoz y un mejor manejo de los síntomas, pudiendo ofrecer opciones terapéuticas dirigidas y en fases iniciales de la enfermedad.

P-32. ESFINGOLIPIDOSIS: ANÁLISIS DE VARIANTES EN LAS REGIONES EXÓNICAS MEDIANTE HERRAMIENTAS DE PREDICCIÓN *IN SILICO*

Arévalo Vargas I*[1], Serrano Gonzalo I[1], Lahoz Gil C[2], Mozas Alonso P[3], López de Frutos L[2], Giraldo Castellano P[4]

[1]Investigador GIIS-012, UIT, Hospital Universitario Miguel Servet, Investigador Fundación para el Estudio y la Terapéutica de la Enfermedad de Gaucher y Otras Lisosomales (FEETEG), Universidad de Zaragoza, Departamento de Bioquímica y Biología, Zaragoza. [2]Investigador GIIS-012, UIT, Hospital Universitario Miguel Servet, Investigador Fundación para el Estudio y la Terapéutica de la Enfermedad de Gaucher y Otras Lisosomales (FEETEG), Zaragoza. [3]Universidad de Zaragoza, Departamento de Bioquímica, Biología Molecular y Celular, Zaragoza. [4]Fundación para el Estudio y la Terapéutica de la Enfermedad de Gaucher y Otras Lisosomales (FEETEG), Zaragoza.

Objetivos: Las enfermedades de depósito lisosomal (EDL) son un grupo de los errores innatos del metabolismo, que pueden afectar 1 cada 7.500 recién nacidos[1]. Las EDL están causadas por defectos en las hidrolasas lisosomales, o en proteínas de membrana, activadoras o de transporte. Las esfingolipidosis (EP) son un subgrupo de las EDL en las que se acumulan glucoesfingolípidos en los lisosomas[2]. A la fecha, cientos de variantes se han descrito de las diferentes enfermedades englobadas en las EP, y las técnicas de secuenciación continúan identificando nuevas variantes, muchas de ellas, de significado incierto (VUS)[3]. Por ello, las herramientas de predicción *in silico* han cobrado importancia a la hora de valorar su posible patogenicidad[3]. El principal objetivo de este trabajo es identificar que predictor *in silico* tiene el mejor rendimiento en la predicción de variantes asociadas a EP.
Métodos: Mediante una revisión bibliográfica se identificaron las EP, y se seleccionaron aquellas con tratamiento disponible o en ensayo clínico fase II o III. En los genes asociados a éstas, se seleccionaron variantes neutrales o con efecto patogénico descrito y consensuado en las bases de datos Clinvar y Ensembl, analizando solamente aquellas localizadas en región exónica, mediante predictores *in silico* gratuitos, fáciles de usar y *online*. El análisis de estos predictores se realizó mediante el coeficiente de correlación de Matthews (MCC).
Resultados: En el estudio incluimos 8 EP causadas por 9 genes, que tenían un total de 470 variantes con efecto descrito y consensuado en región codificante, y estas se evaluaron mediante 16 predictores. A continuación se muestran las EP, gen, predictor(es) y MCC para cada uno de los genes. Gaucher: PSAP, UMD, 0,75; GBA, PON-P2, 1. Déficit de esfingomielinasa ácida: SMPD1, MutPred2, 1. Farber: ASAH1, PredictSNP2/PhD-SNPg/PON-P2, 1. Krabbe: GALC, PhD-SNPg, 0,89. Fabry: GLA, PhD-SNPg, 0,65.L eucodistrofia metacromática: ARSA, PhD-SNPg, 0,79. Niemann-Pick tipo C: NPC1, PhD-SNPg, 0,77; NPC2, SNAP/MutPred2, 1.
Conclusiones: Los resultados obtenidos permiten identificar el predictor con mayor fiabilidad para cada uno de los genes analizados. De esta manera, se puede priorizar el estudio funcional de aquellas VUS con mayor probabilidad de patogenicidad.

Bibliografía

1. Cox TM, Cachón-González MB. The cellular pathology of lysosomal diseases. J Pathol. 2012;226(2):241-54.
2. Santos R, Amaral O. Advances in sphingolipidoses: Crispr-cas9 editing as an option for modelling and therapy. Int J Mol Sci. 2019;20(23).
3. Duarte AJ, Ribeiro D, Moreira L, Amaral O. In silico analysis of missense mutations as a first step in functional studies: Examples from two sphingolipidoses. Int J Mol Sci. 2018;19(11):1-10.

P-33. EFECTO DE LA INFORMACIÓN CLÍNICA Y DE LA EVIDENCIA BIOQUÍMICA SOBRE LA TASA DE DIAGNÓSTICO DE LAS ENFERMEDADES METABÓLICAS HEREDITARIAS UTILIZANDO WES

Gort Mas L*[1], Puig-Butillé JA[2], Villanueva-Cañas JL[3], Tort Escalé F[1], Ribes Rubió A[1], García-Villoria J[1]

[1]Sección de Errores Congénitos del Metabolismo, Servicio Genética Bioquímica y Molecular, Hospital Clínic de Barcelona, IDIBAPS, CIBERER, Barcelona. [2]CORE de Biología Molecular, Servicio de Genética Bioquímica y Molecular, Hospital Clínic de Barcelona, IDIBAPS, CIBERER, Barcelona. [3]CORE de Biología Molecular, Hospital Clínic de Barcelona.

Objetivos: Con la implementación de la secuenciación masiva (NGS), el proceso de diagnóstico de las enfermedades metabólicas hereditarias (EMH) ha experimentado un cambio sustancial. Si durante décadas se ha realizado paso a paso, desde la sospecha clínica y determinación del fenotipo bioquímico hasta el diagnóstico genético, actualmente cada vez más se recurre directamente al estudio genético mediante NGS. Sin embargo, esta aproximación no siempre proporciona un diagnóstico genético si no está respaldada por marcadores clínicos y/o bioquímicos claros. En este estudio analizamos las tasas

de éxito para llegar al diagnóstico, según la disponibilidad de datos clínicos y/o marcadores bioquímicos de los pacientes.
Métodos: Analizamos 225 pacientes con sospecha de EMH mediante secuenciación del exoma completo (WES). Los datos se analizaron mediante estudio de paneles de genes virtuales basados en los datos clínicos y bioquímicos disponibles de los pacientes.
Resultados: De los 225 pacientes analizados, los datos clínicos del 63% (141/225) estaban disponibles y se alcanzó el diagnóstico genético en el 35% de los pacientes (50/141). En el 60% de los pacientes (135/225) se disponía de marcadores bioquímicos que indicaban una posible EMH. En esta cohorte se logró el diagnóstico genético en el 52% (70/135) de los casos. Dentro de este grupo estudiamos muestras de 48 pacientes procedentes del programa de cribado neonatal de Catalunya. En este caso, en que los recién nacidos aún no presentan sintomatología clínica pero muestran marcadores bioquímicos alterados, se consiguió el diagnóstico genético en el 65% de los recién nacidos.
Conclusiones: Cuando se utilizan técnicas de secuenciación NGS, el conocimiento de los síntomas clínicos y marcadores bioquímicos alterados, aumenta considerablemente el porcentaje de diagnóstico genético en pacientes con sospecha de EMH.

P-34. LEUCOENCEFALOPATÍA CAVITANTE: PATRÓN CLÍNICO-RADIOLÓGICO RECONOCIBLE EN PACIENTES CON ENCEFALOPATÍA CON HIPERLACTACIDEMIA DE DEBUT PRECOZ

Liendo S[1], Pías Peleteiro L*[2], Delgadillo V[1], O'Callaghan M[1], Gómez Chiari M[3], Rebollo Polo M[3], Muchart J[4], Artuch R[5], de Oryazabal Sanz A[1], García-Cazorla A[6], Darling A[1]

[1]Neurología, Unidad de Enfermedades Metabólicas; [2]Genética, Neurología, Unidad de Metabólicas; [3]Diagnóstico por Imágenes; [4]Diagnóstico por imágenes; [5]Bioquímica, Unidad de Enfermedades Metabólicas; [6]Neurología, Unidad de Enfermedades Metabólicas, Hospital Sant Joan Déu, Barcelona.

Objetivos: El abordaje diagnóstico de las leucoencefalopatías puede ser complejo debido a las diversas causas genéticas, incluidos los ECM. La leucoencefalopatía cavitante (LC) es una entidad caracterizada por lesiones cavitantes en la sustancia blanca. Se han descrito aproximadamente 25 genes asociados a esta a entidad, en su mayoría relacionados a defectos del metabolismo energético. Objetivo: delinear el fenotipo y genotipo de los pacientes con LC valorados en la Unidad de Metabólicas de nuestro centro.
Métodos: Descripción clínico-radiológica, bioquímica y genética de 3 pacientes con criterios de LC. Estudio de función mitocondrial en fibroblastos como base para determinar tratamientos personalizados.
Resultados: Describimos 3 pacientes de sexo masculino, 2/3 pacientes presentaron antecedentes de consanguinidad. No se describieron complicaciones perinatales. Los 3 pacientes presentaron un neurodesarrollo normal hasta los 7-12 meses de edad. Todos presentaron como inicio de la enfermedad alteración del sensorio con irritabilidad, en contexto febril, asociado a acidosis metabólica. Posteriormente presentaron detención y regresión del neurodesarrollo. La evolución de todos los pacientes (rango etario: 1,2-13 años) fue hacia un retraso global del desarrollo con tetraparesia espástica. Del total, 2/3 pacientes presentaron epilepsia asociada. Los 3 pacientes presentaron lactato elevado en sangre y LCR. Uno de los pacientes presentó un perfil alterado en los ácidos orgánicos urinarios. La RM cerebral mostró en todos, alteración de la señal de la sustancia blanca, de aspecto quístico-cavitado, de distribución difusa, con afectación del cuerpo calloso, periventricular y subcortical. El exoma clínico orientado por códigos HPO (TSO), reveló variantes en homozigosis en los genes LYRM7 (complejo III mitocondrial), NDUFS1 (complejo I mitocondrial) y CTNND2 (desarrollo neuronal y sinapsis).
Conclusiones: La LC es una entidad clínico-radiológica definida recientemente. Nuestra serie amplía el espectro genético, dado que la asociación con el gen CTNND2 no ha sido reportada previamente. Nuestra cohorte presentó un patrón homogéneo, con debut precoz de una encefalopatía asociada a hiperlactacidemia, con evolución hacia una cuadriparesia espástica. La asociación clínico-radiológica característica deben orientar a defectos genéticos específicos, particularmente asociados a defectos del metabolismo energético.

Bibliografía

1. Van der Knaap, et al. Diagnosis, prognosis, and treatment of leukodystrophies. Lancet Neurol. 2019;18(10):962-972.
2. Van der Knaap, et al. Leukodystrophies: a proposed classification system based on pathological changes and pathogenetic mechanisms. Acta Neuropathol. 2017;134(3):351-82.
3. Naidu, et al. Progressive cavitating leukoencepahlopathy: a novel childhood disease. Ann Neurol. 2005;58(6):929-38.
4. Sgobbi de Souza, et al. NFU1-Related Disorders as Key Differential Diagnosis of Cavitating Leukoencephalopathy. Pediatr Genet. 2018;7(1):40-2.
5. Dallabona et al. LYRM7 mutations cause amultifocal cavitating leukoencephalopathy with distinct MRI appearance. Brain. 2016;139(Pt 3):782-94.
6. Zhang, et al. Genotypic Spectrum and Natural History of Cavitating Leukoencephalopathies in Childhood. Pediatr Neurol. 2019;94:38-47.

P-35. HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR (HCF): UTILIDAD DEL ANÁLISIS DE POLIMORFISMOS DE MTHFR Y DE LIPOPROTEÍNA (A)

Arrieta Blanco F*[1], Stanescu S[2], Belanger Quintana A[2], Salas Igea M[3], Martínez Vaello V[4], Baonza Sainz G[4], Sevilla Alonso E[5], Rodríguez Jiménez C[5], Rodríguez Novoa S[5], Martínez Pardo M[6]

[1]Endocrinologia y Nutrición, Unidad de ECM, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid. [2]Pediatría, Unidad de ECM, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid. [3]Enfermería, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid. [4]Endocrinología y Nutrición, Unidad de ECM, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid. [5]Laboratorio de enfermedades metabólicas, Hospital Universitario La Paz, Madrid. [6]Investigador emérito.

Objetivos: La homocisteína, un aminoácido que se origina en el metabolismo de la metionina, es una molécula dañina para el endotelio arterial. Numerosos estudios sugieren que el exceso de homocisteína plasmática se asocia a un riesgo aumentado de enfermedad coronaria, vascular cerebral y periférica. De los factores que causan hiperhomocisteinemia es importante destacar en nuestra población, las mutaciones en los genes de las enzimas que intervienen en el metabolismo de la homocisteína. Entre estas, la más frecuente es la mutación C677T (Ala222Val) en el gen de la enzima MTHFR. Los individuos homocigotos para la mutación Ala222Val (Val/Val) tienen unas concentraciones de homocisteína significativamente más altas que aquellos con un genotipo Ala/Val o Ala/Ala. La lipoproteína (a) [Lp(a)] es un factor de riesgo causal de enfermedades cardiovasculares. La característica de la Lp(a) que afecta el riesgo cardiovascular no está establecida. Por tanto niveles elevados plasmáticos de lipoproteína a [Lp (a)] y homocisteína, son factores de riesgo de enfermedad cardiovascular. En pacientes con hipercolesterolemia familiar (HF), los niveles plasmáticos de Lp (a) y homocisteína podrían contribuir a la carga acumulativa de riesgo cardiovascular. Objetivo del estudio analizamos la relación de Lp(a) y niveles de homocisteína y polimorfismos genéticos en los genes Lp(a) y de la MTHFR en pacientes con HCF.
Métodos: Se incluyeron un total de 212 pacientes con HF probable o definitiva. Los genes MTHFR y Lp(a) A fueron analizados por Next Generation Sequence (NGS) usando un panel de 287 genes.
Resultados: El análisis genético mostró 22 variantes de interés: 5 en MTHFR y 17 en Lp(a). Pacientes con la variante MTHFR, NM_005957.4: c.665C> T; p. (Ala222Val) mostró mayor homocisteína niveles en comparación con pacientes sin él (p = 0,004); los pacientes con Lp(a)_

NM_005577.2: c.4114C> G: p. (Lys1372Val), Lp(a)_NM_005577.2: c.4072C> G: p. (Lys1358Val) mostraron niveles más bajos de Lp (a) (p = 0.010). Se observo la variante de Lp(a) A_NM_005577.2: c.5673A> G: p. (Ile1891Met) en seis pacientes con niveles altos de Lp (a).
Conclusiones: En este estudio encontramos que las variantes de MTHFR, p. (Ala222Val) y de Lp(a) la p. (Lys1372Val) y la p. (Lys1358Val) se asociaron con los niveles plasmáticos de homocisteína y Lp (a) en pacientes con hipercolesterolemia. El estudio de variantes en MTHFR y Lp(a) podrían ayudar a predecir mejor la eventos cardiovasculares de los pacientes con HCF.

P-36. DEVELOPMENT OF A COMPREHENSIVE, LOCUS SPECIFIC, DATABASE FOR ENPP1 DEFICIENCY (GENERALIZED ARTERIAL CALCIFICATION OF INFANCY/AUTOSOMAL RECESSIVE HYPOPHOSPHATEMIC RICKETS (GACI/ARHR2) TO CLARIFY THE CLINICAL RELEVANCE OF VARIANT DATA.

Nester C*[1], Khursigara G[1], Ferreira C[2], Chunn L[3], Mercurio S[3], Kiel M[3]

Inozyme Pharma, Boston. [2]National Human Genome Research Institute, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland. [3]Genomenon Inc, Ann Arbor, Michigan.

Objectives: Ectonucleotide pyrophosphatase/phosphodiesterase 1 (ENPP1) is a critical enzyme in the biochemical pathway that produces extracellular pyrophosphate (PPi) and adenosine, potent inhibitors of mineralization and neointimal proliferation, respectively. Biallelic loss of function variants in the ENPP1 gene cause ENPP1 Deficiency, a rare disorder characterized by pathological mineralization, arterial stenosis, and morbidities due to cardiovascular, pulmonary, skeletal, neurological and hearing complications. ENPP1 Deficiency is associated with 40-60% mortality early in life, and over 80% of surviving patients will develop hypophosphatemic rickets (ARHR2) or osteomalacia by age 25. Accurate and timely diagnosis is challenged by the rarity of the disease and heterogeneity of its clinical presentation. Differentiating ENPP1 Deficiency from other diseases is further complicated by the absence of a dedicated database of known ENPP1 variants and associated clinical data.
Methods: Using a novel approach to systematic curation of genetic evidence, we have identified and analyzed all previously reported cases of GACI/ARHR2 and collated and interpreted all associated genetic variants in ENPP1. This technique combines automated indexing of medical literature with aggregation of population frequency databases and variant prediction algorithms followed by manual annotation and curation of this information. In total, 2,333 articles were reviewed, revealing 89 unique ENPP1 variants identified in over 100 patients, including patients not yet published. Each variant was interpreted according to ACMG guidelines.
Results: At the time of initial analysis, 56 of these variants were classified as pathogenic/likely pathogenic (P/LP), representing a 107% increase in P/LP ENPP1 variants documented in ClinVar. Of the P/LP variants, 59% (33/56) were missense variants, the majority of which occurred in the phosphodiesterase domain of ENPP1 (20/33). Each patient was annotated with a detailed description of their phenotypic presentation and clinical outcome. Among the patients identified with P/LP variants, the most observed phenotypes included arterial calcification, hypertension, hearing impairment, and cardiomegaly. Our analysis revealed substantial heterogeneity in disease severity, even among patients with the same variant.
Conclusions: This comprehensive database of ENPP1 variants will increase the diagnostic yield of genetic testing. Establishing a locus-specific variant database and disease-specific patient database provides an important tool for the scientific and patient community to better understand this rare disease and identify novel therapeutic options.

P-37. NUEVA MUTACIÓN *MISSENSE* EN PGK1 EN RELACIÓN A ANEMIA HEMOLÍTICA CRÓNICA Y RETRASO GLOBAL DEL NEURODESARROLLO EN UN PACIENTE NATURAL DE MENORCA

Díaz-Moreno U*[1], García Macías E[2], Ruiz Gómez M[3]

[1]Unidad Neurometabólicas; [2]Hematología Infantil; [3]Unidad Neurometabólicas, Hospital Univesitario Son Espases, Palma de Mallorca.

Introducción y objetivos: Presentamos el caso de un lactante de 3 meses derivado desde atención primaria por anemia.
Casos clínicos: Lactante de 3 meses, sin antecedentes familiares ni personales de interés, derivado por su pediatra tras detectar en una analítica, realizada por palidez cutánea, una anemia normocítica normocrómica grave (Hb 5,4 g/dL), que precisó transfusión de concentrado de hematíes. Tras realizar estudio etiológico de la misma (enzimopatías, membranopatías, estudio de fallos medulares, electroforesis, estudio de cadenas beta), se solicita un panel genético y se detecta mutación en el gen PKG1, que codifica la fosfoglicerato quinasa, con una Actividad enzimática disminuida: 132 UI/gHb (valores de referencia 197-343 UI/gHb). Se realiza estudio segregación familiar: La madre es la única de la familia portadora de la misma mutación, en heterocigosis. Tiene dos hermanos sanos. Actualmente, el paciente tiene 4 años y requiere una transfusión de concentrado de hematíes cada 2-3 meses. Presenta un retraso global del desarrollo leve, sin otra clínica neurológica en este momento. La PGK1 es una transferasa que cataliza la segunda etapa de la glicolisis. Se encarga de la conversión reversible de 1,3-difosfo-glicerato a 3-fosfoglicerato con la generación de una molécula de ATP. Hay otra vía de degradación de glucosa disponible (a través de la enzima bifosfoglicerato mutasa, que produce 3-fosfoglicerato, pero sin generar ATP)[1]. Las mutaciones en la PGK1 se han descrito en unas 33 familias y en algunos casos esporádicos[2]. Las mutaciones *missense* son las más frecuentes. No se ha establecido una correlación clara entre el genotipo, genotipo y actividad enzimática de los sujetos afectos[1-4]. La asociación más frecuente (34% de los pacientes), es anemia hemolítica crónica junto con afectación variable del SNC. En segundo lugar (27%), se ha reportado afectación muscular aislada (miopatía secundaria a la depleción de ATP muscular, mioglobinuria y fallo renal agudo). La deficiencia de PKG1 es una de las glucogenosis menos frecuentes (tipo IX), y estos pacientes presentan características clínicas similares a las reportadas en otros trastornos del almacenamiento del glucógeno[5,6]. La asociación de síntomas neurológicos con miopatía la presentan el 12% y la asociación de miopatía con anemia el 3%. La afectación de los tres aparatos se ha descrito únicamente en 2 pacientes (6% del total)[6]. Es común que los pacientes presenten un retraso psicomotor leve. La edad clínica de presentación de los trastornos motores reportados es alrededor de los 10-20 años, siendo el síntoma más común el temblor en reposo. Hay reportados casos de distonías leves, y 8 casos de parkinsonismo sensible a levodopa, con bradiquinesia global, rigidez y alteraciones de la postura y de la marcha. Morales-Briceño et al realizaron un estudio en que se se evidenció un déficit dopaminérgico presináptico en estos pacientes[7].
Discusión: El déficit fosfoglicerato quinasa-1 (PGK1) se describió por primera vez en 1968, como una causa rara de anemia hemolítica no esferocítica. Desde entonces, se ha reportado la mutación en unas 33 familias y en unos pocos casos esporádicos. Tiene un patrón de herencia recesivo ligado al X, por lo que normalmente se presenta en varones. A pesar de ser una enzima presente en todas las células somáticas del organismo, las manifestaciones clínicas afectan a tres tejidos; eritrocitos, músculo esquelético, y el sistema nervioso central (SNC). No existe una estrategia clara de tratamiento ni está establecido el seguimiento que deben realizar estos pacientes. En nuestro caso, se ha iniciado tratamiento con Ibedenona, nicotinamida y coenzima Q, en espera de ver evolución.

Bibliografía

1. García-Solaesa V, Serrano-Lorenzo P, Ramos-Arroyo MA, Blázquez A, Pagola-Lorz I, Artigas-López M, et al. A novel missense variant associated with a splicing defect in a myopathic form of pgk1 deficiency in the spanish population. Genes (Basel). 2019;10(10).
2. Fermo E, Bianchi P, Chiarelli LR, Maggi M, Mandarà GML, Vercellati C, et al. A new variant of phosphoglycerate kinase deficiency (p.I371K) with multiple tissue involvement: Molecular and functional characterization. Mol Genet Metab. 2012;106(4):455-61.
3. Vissing J, Akman HO, Aasly J, Kahler SG, Bacino CA, DiMauro S, et al. Level of residual enzyme activity modulates the phenotype in phosphoglycerate kinase deficiency. Neurology. 2018;91(11):e1077-82.
4. Cohen-Solal M, Valentin C, Plassa F, Guillemin G, Danze F, Jaisson F, et al. Identification of new mutations in two phosphoglycerate kinase (PGK) variants expressing different clinical syndromes: PGK Creteil and PGK Amiens. Blood. 1994;84(3):898-903.
5. Sotiriou E, Greene P, Krishna S, Hirano M, DiMauro S. Myopathy and parkinsonism in phosphoglycerate kinase deficiency. Muscle and Nerve. 2010;41(5):707-10.
6. Spiegel R, Gómez EA, Akman HO, Krishna S, Horovitz Y, DiMauro S. Myopathic form of phosphoglycerate kinase (PGK) deficiency: A new case and pathogenic considerations. Neuromuscul Disord. 2009;19(3):207-11.
7. Morales-Briceño H, Ha AD, London K, Farlow D, Chang FCF, Fung VSC. Parkinsonism in PGK1 deficiency implicates the glycolytic pathway in nigrostriatal dysfunction. Park Relat Disord. 2019;64:319-23.

P-38. HOJA DE RUTA PARA LAS ENFERMEDADES RARAS

Aldamiz-Echevarria L*[1], Morales Conejo M[2], Baquero Úbeda J[3], Sánchez Hernández F[4], Rodríguez Santos A[5], González Santos C[6]

[1]Investigación, IDIS. [2]Medicina Interna, Hospital 12 Octubre, Madrid. [3]Foro Español de Pacientes. [4]Hospital Universitario Torrecárdenas, Almería. [5]Asociación NUPA. [6]Takeda Farmacéutica.

Objetivos: Hacer frente a las enfermedades raras no es una tarea sencilla. Debido a su complejidad, diversidad y consecuencias en varios ámbitos, los retos alrededor de las EERR son múltiples y exigen esfuerzos comunes, para garantizar una atención integrada y continua a los pacientes que las padecen a través de una adecuada coordinación entre todas las Administraciones sanitarias. Esta hoja de ruta pretende recoger muchos de estos desafíos para proponer posibles soluciones, resultado del consenso de representantes de los distintos agentes implicados en la tarea de abordar las EERR. La COVID-19 ha demostrado además que algunas medidas que anteriormente parecían inalcanzables son factibles dada la necesidad de adaptar y mejorar procesos asistencia. Objetivos: se centra en identificar los principales retos sanitarios y proponer soluciones de consenso.
Métodos: La hoja de ruta es el resultado de un proyecto de diálogo multilateral, incluyendo representantes del ámbito médico, tanto en atención primaria como hospitalaria, del ámbito farmacéutico, de investigadores y representantes de pacientes, con el apoyo de Takeda. El contenido es el resultado de la discusión conjunta del grupo con ocasión de la conferencia inaugural celebrada en Madrid el 25 de marzo de 2019, seguida de 10 entrevistas entre marzo y mayo de 2019. El trabajo de investigación y redacción ha sido coordinado por RPP Group, junto con las aportaciones específicas de los miembros del grupo de expertos. El documento ha sido adaptado
Resultados: Se determinaron 4 áreas a mejorar y 4 ámbitos de interés en cada una de ellas, conteniendo un total de 51 recomendaciones. Diagnóstico: 1. Acceso al conocimiento sobre EERR. 2. Recursos disponibles para el diagnóstico. 3. Métodos diagnósticos en el momento adecuado. 4. Eficiencia en la derivación para el diagnóstico. Asistencia sanitaria: 1. Profesionales sanitarios sensibilizados y conocedores de las EERR. 2. Conocimiento sobre EERR disponible en todos los centros sanitarios. 3. Pacientes acompañados en las distintas fases del proceso asistencial. 4. Centros de referencia consolidados y conectados entre sí. Disponibilidad de tratamiento: 1. Acceso a tratamientos eficaz, sostenible y en condiciones de equidad. 2. Disponibilidad rápida de los medicamentos. 3. Evaluación de tecnologías sanitarias basada en la evidencia científica. 4. Procesos de evaluación transparentes y participativos. Conocimiento, investigación e innovación: 1. Personal sanitario con incentivos para investigar. 2. Instituciones transparentes que promueven el conocimiento. 3. Marco regulatorio favorable a la inversión privada. 4. Registros eficientes con la información adecuada.
Conclusiones: El abordaje de las necesidades sanitarias de los afectados por enfermedades raras es una tarea compartida y multidisciplinar, que debe partir del acuerdo de una meta común. Esta hoja de ruta es un ejemplo del esfuerzo por definir pasos y objetivos de manera conjunta.

P-39. VALORACIÓN NUTRICIONAL DE LOS ALIMENTOS HIPOPROTEICOS

Abu-Sharif Bohigas F*[1], Vélez García V[1], Robredo García I[1], Correcher Medina P[2], Vitoria Miñana I[2]

[1]Dietista; [2]Unidad de Metabolopatías, Hospital Universitario La Fe, Valencia.

Objetivos: Los productos hipoproteicos son alimentos con baja cantidad de proteína, complementarios del tratamiento de los errores innatos del metabolismo (EIM) de las proteínas, para aportar más energía sin comprometer la limitación proteica. El objetivo del estudio es comprobar la idoneidad de los alimentos comerciales bajos en proteínas en el manejo nutricional de los EIM intermediario de las proteínas y sugerir cambios o mejoras en la alimentación.
Métodos: Se ha revisado la composición de 102 productos hipoproteicos a partir de información contenida en las páginas Web de las propias industrias entre el 15 y 31 de julio de 2021. De ellos, se han seleccionado 50 productos al azar para valorar el contenido en aditivos.
Resultados: De los 102 productos analizados, el 72% tiene un aporte energético superior a 250 Kcal/100 g de producto. Los ingredientes mayoritarios son almidones (90,21%) y azúcares simples (80%), de los cuales el más abundante es la sacarosa (64%) seguido de jarabe de glucosa (22%), fructosa, dextrosa y otros (22%). Las grasas más empleadas en los productos hipoproteicos son los mono y diglicéridos de ácidos grasos (33,69%) y triglicéridos de grasa de palma (14,13%). El contenido proteico es menor de 1 g/100 g en un 90,5%.De los 50 productos seleccionados al azar, el 96% contiene aditivos (el 2% contienen entre 10 y 13 aditivos, el 20% contienen entre 7 y 9 aditivos, el 58% contienen entre 3 y 6 aditivos y el 20% contiene menos de 3 por producto). Los aditivos más empleados son del grupo E-400 (espesantes, emulsionantes, gelificantes, humectantes) con un 53,85% y de ellos el más abundante es el E-412 (goma guar) con un 17,60%, seguido del E-471 (mono y diglicéridos de ácidos grasos) con un 15,08%. A continuación, destacan los del grupo E-300 (antioxidantes, agentes complejantes y fosfatos) con un 15,82% siendo el más empleado el E-330 (ácido cítrico) con un 18,92%. Otros aditivos minoritarios son del grupo E-100 (colorantes 11,12%), E-500 (sales y gasificantes 10,69%), E-200 (conservantes, 7,27%) y E-600 (potenciadores del sabor, 1,29%).
Conclusiones: La mayoría de productos presentan un elevado aporte energético tanto por su alto contenido en azúcar como por su contenido en grasas poco saludables lo que les confiere una deficiente calidad nutricional.Los aditivos artificiales son sustancias añadidas para mejorar la textura, aspecto y conservación. La Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA) determina la ingesta diaria admisible (IDA) a partir de los usos en los distintos productos alimenticios. Actualmente están en el punto de mira por cuestiones relativas a la seguridad de su consumo, pues muchos de ellos producen toxicidad aguda. La mayoría de los productos industriales bajos en proteínas comercializados en nuestro país son de escaso valor nutricional. Se observa un uso de grasas poco saludables, exceso de azúcar y un contenido indiscriminado de aditivos alimentarios añadidos para si-

milar el sabor, el aspecto, la textura y garantizar la conservación.Se propone recurrir a estos productos en las cantidades adecuadas y recomendadas. Siempre que sea posible se elegirán aquellos con menor número de aditivos y mejor perfil nutricional. Se debe insistir en que la ingesta de azúcares y alimentos menos recomendados ha de realizarse en un contexto donde sea necesario incluirlos por el beneficio psicológico de integración del niño, pero de manera ocasional, como cualquier otro niño, donde su uso no es recomendable y si es posible, elaborarlos en casa evitando así los procesados y priorizar en los alimentos frescos permitidos.

Bibliografía

1. Peligros de los colorantes y aditivos - Escuela de Medicina - Facultad de Medicina (uc.cl). Disponible en: https://www.aesan.gob.es/AECOSAN/web/seguridad_alimentaria/subdetalle/aditivos_alimentarios.htmhttps://www.ocu.org/alimentacion/seguridad-alimentaria/calculadora/aditivoshttps://www.aditivos-alimentarios.com/2016/01/E341.htm

P-40. GLUCOGENOSIS HEPÁTICAS. UTILIZACIÓN DEL SOPORTE NUTRICIONAL

Ortiz Ortigosa A*[1], Mora Loro M[1], Lendínez Jurado A[1], Ortiz Pérez P[1], Herrador López M[1], Gonzalo Marín M[2], Yahyaoui Macías R[3], Blasco-Alonso J[1]

[1]UGC de Pediatría; [2]Servicio de Endocrinología y Nutrición; [3]Laboratorio de Metabolopatías, Hospital Regional Universitario de Málaga.

Objetivos: Las enfermedades por almacenamiento de glucógeno hepático (EAG) son un grupo de errores innatos del metabolismo causados por anomalías de las enzimas que catalizan la síntesis o degradación de glucógeno. La evolución clínica y el pronóstico ha mejorado con el diagnóstico precoz y la instauración de un tratamiento adecuado. En las formas que cursan con hipoglucemias en ayunas, el tratamiento dietético incluye el empleo de comidas frecuentes, maicena y nutrición enteral nocturna a través de sonda nasogástrica o gastrostomía. Con este estudio pretendemos describir el manejo nutricional en los pacientes seguidos en nuestra unidad y su repercusión en el control clínico. El maíz de liberación prolongada con alto contenido en amilopectina (Glycosade®) ha sido aprobado en países de todo el mundo desde 2009 y en España en 2019.
Métodos: Revisión retrospectiva de las historias clínicas de los pacientes afectos de glucogenosis seguidos en nuestra unidad desde enero de 2007.
Resultados: En nuestro centro se han diagnosticado 19 casos de glucogenosis hepáticas. Edad mediana al diagnóstico de 14 meses (RIC 4,6-34), siendo 5 de sexo femenino y 5 de etnia árabe. 12/19 son tipo I (8 tipo Ia, 4 tipo Ib), 5/19 tipo III, 1/19 tipo VI Y 1/19 tipo IX. De los 12 de tipo I, todos debutaron con hepatomegalia, 10 con clínica de hipoglucemia en ayunas y 4 con convulsiones en el contexto de hipoglucemia grave. El tratamiento nutricional inicial en 10 de los 12 de tipo I requirió uso de nutrición enteral nocturna con fórmula sin lactosa y fructosa, y la administración de almidón crudo de maíz (maicena) en todos ellos se he hecho cada 3-5 h de día; se ha introducido el Glycosade® en 5 pacientes por el momento, todos tipo I, con necesidad de retirarlo en uno de ellos por clínica digestiva, sin otros problemas. Con el tiempo, a 5 pacientes en total, todos con glucogenosis tipo I, se les ha practicado una gastrostomía, realizadas 3 de ellas en época de lactante y 2 entre 1 y 4 años de edad. Todos los pacientes portadores de gastrostomía se mantienen sin hipoglucemias nocturnas, ni acidosis lácticas graves. Se objetiva mejoría del crecimiento pondoestatural a largo plazo, pasando a los 3 años de seguimiento de una media de percentil de talla de 12,07 ± 17,2, con mediana de 3% (RIC 2-15) a media de 19,7 ± 25,1 con mediana de 6,5% (RIC 3-40), siendo los que permanecen por debajo de p3 de talla 5/12 de las tipo I, 1/5 de las tipo III y la tipo IX.
Conclusiones: En el manejo de la glucogenosis tipo I es fundamental un adecuado tratamiento dietético de forma mantenida para prevenir o reducir la mayoría de las complicaciones. Para ello se utilizan dos estrategias: la realización de comidas frecuentes ricas en hidratos de carbono durante el día junto a una infusión nocturna de glucosa o bien la administración de almidón crudo de maíz. Dada la necesidad prolongada de nutrición enteral nocturna en estos pacientes, se recomienda la realización de gastrostomía. En los pacientes seguidos en nuestra unidad ha aumentado el uso de gastrostomía en los últimos años en etapa inicial del tratamiento, consiguiendo en estos un mejor control glucémico y mejoría clínica a largo plazo.

Bibliografía

1. Beyzaei Z, Geramizadeh B, Karimzadeh S. Diagnosis of hepatic glycogen storage disease patients with overlapping clinical symptoms by massively parallel sequencing: a systematic review of literature. Orphanet J Rare Dis. 2020;15(1):286.
2. Ross KM, Ferrecchia IA, Dahlberg KR, Dambska M, Ryan PT, Weinstein DA. Dietary Management of the Glycogen Storage Diseases: Evolution of Treatment and Ongoing Controversies. Adv Nutr. 2020;11(2):439-446.
3. Marion RW, Paljevic E. The Glycogen Storage Disorders. Pediatr Rev. 2020;41(1):41-4.
4. Quackenbush D, Devito J, Garibaldi L, Buryk M. Late presentation of glycogen storage disease types Ia and III in children with short stature and hepatomegaly. J Pediatr Endocrinol Metab. 2018;31(4):473-8.
5. Ellingwood SS, Cheng A. Biochemical and clinical aspects of glycogen storage diseases. J Endocrinol. 2018;238(3):R131-R141.
6. Molares-Vila A, Corbalán-Rivas A, Carnero-Gregorio M, González-Cespón JL, Rodríguez-Cerdeira C. Biomarkers in Glycogen Storage Diseases: An Update. Int J Mol Sci. 2021;22(9):4381.

P-41. INGESTA REAL DE VITAMINAS Y MINERALES FRENTE A LAS RECOMENDACIONES NUTRICIONALES EN LAS AMINOACIDOPATÍAS

Robredo García I*[1], Abu-Sharif Bohigas F[1], Vélez García V[1], Vitoria Miñana I[2], Correcher Medina P[2]

[1]Nutrición; [2]Nutrición y Metabolopatías, Hospital La Fe, Valencia.

Objetivos: Los pacientes con errores innatos del metabolismo de las proteínas (EIMP) requieren una dieta con control proteico estricto, que combina la ingesta de alimentos naturales bajos en proteínas con alimentos especiales hipoproteicos y suplementos específicos de aminoácidos. Estos últimos están compuestos por mezclas de aminoácidos, además de lípidos, carbohidratos, minerales y vitaminas en algunos de ellos. Los objetivos del estudio son analizar la ingesta de vitaminas y minerales en los pacientes con EIMP y compararla con las ingestas diarias recomendadas de referencia establecidas por el Instituto de Medicina-IOM (Recommended Dietary Allowance -RDA o Adequate Intake - AI, de las Dietary Reference Intakes (DRIs)) según edad y sexo; y valorar el porcentaje de minerales y vitaminas sobre el total diario de RDA-AI aportados por los alimentos naturales y por los suplementos proteicos por separado.
Métodos: Se ha analizado la ingesta de alimentos de 24 pacientes (10 hombres y 14 mujeres) con una edad media de 11,75 años (rango 2-32 años) con EIMP (13 fenilcetonuria, 3 aciduria glutárica, 2 tirosinemia, 2 OTC, 1 acidemia isovalérica, 1 acidemia propiónica, 1 homocistinuria y 1 MSUD) atendidos en la Unidad de Metabolopatías del Hospital La Fe de Valencia, mediante el registro de un cuestionario de consumo de alimentos de tres días (1 día festivo y 2 laborables). Para el cálculo de nutrientes se ha utilizado el programa informático Odimet.
Resultados: Con los alimentos naturales que toman, el 95,8% de los pacientes no cubren el 50% de las RDA-AI de vitamina D y yodo. Tampoco alcanzan este porcentaje el 87,5% de los pacientes para el selenio, el 83,3% para el calcio, el 79,1% para la vitamina B12, el 75% para el zinc, el 54,2% para el fósforo y el 50% para el hierro. Pero sí alcanzan los requerimientos de vitamina C el 91,6% de los pacientes estudiados. Todos los pacientes toman suplementos de proteínas enriquecidos con vitaminas y minerales en diferentes proporciones. La vitamina C aportada por dichos suplementos supera el 50% de las RDA-AI según edad y sexo en el 95,8% de los pacientes, el de yodo y hierro en

el 91,6%, el de zinc, cobre y vitaminas A, B1, B2, B6 y B12 en el 87,5% y de selenio en el 79,1%.La ingesta conjunta de alimentos naturales y suplementos permite alcanzar las RDA-AI de micronutrientes en la mayoría de pacientes, a excepción del calcio, selenio y yodo en el 45,8% de los pacientes y de la vitamina D en el 70,8%.

Conclusiones: Se ha observado un escaso aporte de vitamina D, yodo, selenio, calcio, vitamina B12, zinc, fósforo y hierro a partir de los alimentos naturales ingeridos en estos pacientes, pero aportes adecuados de vitamina C. Los suplementos proteicos ingeridos aportan, en general, grandes cantidades de yodo, hierro, zinc, cobre, selenio, vitaminas C, A, B1, B2, B6, B12 y D. Sin embargo, la ingesta total de calcio, selenio y yodo es insuficiente en casi la mitad de los pacientes, y en la mayoría de ellos para la de vitamina D. Por ello se sugiere una mayor ingesta de suplemento proteico en algunos casos. La ingesta de vitamina C a partir de alimentos naturales es adecuada en la mayoría de los pacientes, y aún así, los suplementos aportan grandes cantidades de dicha vitamina. De esta forma, se han obtenido ingestas totales que van desde el 127% al 1411% de las RDA-AI, por lo que se podría revalorar su contenido en los suplementos.

Bibliografía

1. Dietary Reference Intakes for Calcium, Phosphorous, Magnesium, Vitamin D, and Fluoride (1997); Dietary Reference Intakes for Thiamin, Riboflavin, Niacin, Vitamin B6, Folate, Vitamin B12, Pantothenic Acid, Biotin, and Choline (1998); Dietary Reference Intakes for Vitamin C, Vitamin E, Selenium, and Carotenoids (2000); Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium, and Zinc (2001); Dietary Reference Intakes for Water, Potassium, Sodium, Chloride, and Sulfate (2005); and Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D (2011). Disponible en www.nap.edu. (acceso 28-8-21).
2. Couce ML, Pérez A, Camba MJ, Fraga JM. Organizador dietético metabólico online. Disponible en: www.odimet.es

P-42. EDUCACIÓN DIETÉTICO-NUTRICIONAL PARA PACIENTES CON ERRORES CONGÉNITOS DEL METABOLISMO CON RESTRICCIÓN DE PROTEÍNAS EN TIEMPOS DE COVID ¿ES POSIBLE?

García Arenas D*[1], Egea Castillo N[1], Termes Escalé M[1], Meavillas Oliva S[1], de Los Santos de Pelegrín M[1], Mínguez Rodríguez B[1], Campistol Plana J[2], García-Cazorla A[2]

[1]Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica; [2]Neurología Pediátrica, Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona.

Objetivos: La pandemia por SARS-CoV-2 va a marcar, un punto de inflexión en la forma de llevar a cabo la actividad asistencial, creando la necesidad de implementar y desarrollar nuevos modelos asistenciales no presenciales. Reforzar e incrementar la adherencia al tratamiento dietético para mejorar la condición metabólica con la puesta en marcha de talleres de educación dietético-nutricionales virtuales, con apoyo de materiales ya creados específicamente para errores congénitos del metabolismo (EIM) que afectan a las proteínas.

Métodos: Diseño de un Aula Dietético-Nutricional con una serie de talleres grupales virtuales estructurados dirigido a pacientes, familiares y cuidadores, por grupo de edad, que se apoyaran en materiales gráficos y que serán evaluados a través de una encuesta especifica con preguntas sobre alimentación, toma de la fórmula especial, evaluación de los materiales y de las clases virtuales. En el primer taller piloto dirigido principalmente a preadolescentes y sus familias, ha sido incluida una primera parte explicativa teórica y una parte práctica (*show-cooking*) para mejorar la adherencia a la fórmula (problema detectado en este grupo de edad) y automanejo de la alimentación nutritiva sin proteínas. A los asistentes al taller se les ha hecho llegar el material educativo, junto con una encuesta específica, que se respondió en el momento de la inscripción y antes de participar, esta encuesta se volverá a enviar a los participantes tras dos meses y se compararán y evaluarán las diferencias. También se evaluará la condición clínica de los pacientes con mala adhesión al tratamiento.

Resultados: Se espera observar una mejora en los hábitos saludables y una mayor adhesión a la dieta y a la toma de fórmula, además de una mejora en la condición clínica en los pacientes con mal control metabólico.

Conclusiones: La creación de un Aula Dietético-Nutricional virtual con un programa educativo estructurado de carácter grupal, apoyado con materiales gráficos, podría mejorar la efectividad y adherencia a la terapia, facilitar el acercamiento entre pacientes y familias que deben asumir el mismo tratamiento y optimizar la comprensión de la enfermedad, impulsando la independencia y mejora de la calidad de vida a los pacientes y familiares.

P-43. FACTORES NUTRICIONALES EN LA APARICIÓN DE LAS COMPLICACIONES HEMATOLÓGICAS EN ACIDEMIA PROPIÓNICA

Stanescu S*[1], Belanger Quintana A[1], Arrieta Blanco F[2], Alcaide Alonso P[3], Fernández Felix B[4]

[1]Pediatria, Hospital Ramón y Cajal, Madrid. [2]Endocrinología y utrición, Hospital Ramón y Cajal, Madrid. [3]CEDEM. [4]Unidad de Bioestadística Clínica, Hospital Ramón y Cajal, Madrid.

Objetivos: La acidemia propiónica (AP) es un error innato de metabolismo secundario a la deficiencia de la propionil CoA carboxilasa. El tratamiento es principalmente nutricional, los pacientes siguiendo una dieta restringida en los aminoácidos propiogénicos isoleucina (Ile), valina (Val), metionina (Met) y treonina (Tre). La dieta es eficiente en el tratamiento y prevención de las descompensaciones agudas y aumenta la esperanza de vida[1]. Sin embargo, la aparición de las complicaciones crónicas en varios órganos, muchas veces independientemente del control metabólico, marcan el pronóstico a largo plazo. Entre ellas, la afectación hematológica, en forma de aplasia medular, anemia o citopenias, se ha descrito con relativa frecuencia[2]. El objetivo de nuestro trabajo es encontrar relación entre la dieta y los valores plasmáticos de aminoácidos ramificados con la aparición de la anemia y la necesidad de transfusiones en los pacientes con AP.

Métodos: Estudio retrospectivo de los pacientes con AP en seguimiento en la Unidad de Enfermedades Metabólicas del Hospital Ramón y Cajal. Se han analizado los datos clínico-analíticos de los últimos 10 años para detectar la relación entre la anemia severa persistente fuera de los episodios de descompensación metabólica y la dieta (ingesta de productos especiales exentos de aminoácidos propiogénicos (PEEAP), ingesta de proteínas naturales de alto valor biológico (PNAVB)) junto con los niveles plasmáticos de los aminoácidos ramificados. Dado que los pacientes recibían transfusiones periódicas de hemoderivados en sus hospitales de referencia y fuera de nuestro centro, al no tener disponibles todos los parámetros hematológicos, hemos optado por la ferritina como marcador de sobrecarga férrica y como dato indirecto de la persistencia de la anemia.

Resultados: 3/10 pacientes con anemia persistente presentaron sobrecarga de hierro secundaria a las transfusiones de repetición. La hiperferritinemia se asoció con niveles más disminuidos de Val (p-valor < 0,001, coeficiente de correlación (IC95%): -8,6 (-12,3; -4,8)) y con niveles más altos de Leu (p-valor 0,001, coeficiente de correlación (IC95%): 5,6 (2,2; 9,1)). Una asociación negativa se observó también entre las ratios Val/Leu (p-valor < 0,001, coeficiente de correlación (IC95%): -771,5 (-987,4; -555,5)) e Ile/Leu (p-valor: 0,018, coeficiente de correlación (IC95%): -431 (-788,6; -73,3)) con la ferritina. La ingesta de PNAVB se correlacionó negativamente con los niveles plasmáticos de ferritina (p-valor: 0.003, coeficiente de correlación (IC95%): -72,1 (-119,6; -24,5), mientras que la prescripción del PEEAP se asoció significativamente con sobrecarga de hierro (p-valor: 0.019, coeficiente de correlación (IC95%): -431 (-788,6; -73,3).

Conclusiones: Nuestros resultados apoyan un componente nutricional de las complicaciones hematológicas[3]. La anemia grave persistente se asocia con mayor ingesta de PEEAP y menos aporte de PNAVB.

Asimismo, el disbalance de los niveles plasmáticos de aminoácidos ramificados se asocia con la necesidad de transfusiones de repetición, lo que indica un efecto potencialmente deletéreo sobre la producción hematopoyética.

Bibliografía

1. Baumgartner MR, Hörster F, Dionisi-Vici C, et al. Proposed guidelines for the diagnosis and management of methylmalonic and propionic acidemia. Orphanet J Rare Dis. 2014;9:130.
2. Haijes HA, Jans JJM, Tas SY, Verhoeven-Duif NM, van Hasselt PM. Pathophysiology of propionic and methylmalonic acidemias. Part 1: Complications. J Inherit Metab Dis. 2019;42:730-44.
3. Stanescu S, Belanger-Quintana A, Fernández-Felix BM, Arrieta F, Quintero V, Maldonado MS, Alcaide P, Martínez-Pardo M. Severe anemia in patients with Propionic acidemia is associated with branched-chain amino acid imbalance. Orphanet J Rare Dis. 2021;16(1):226.

P-44. ESTRATEGIAS EN LA CONSULTA DIETÉTICA EN ERRORES INNATOS DEL METABOLISMO (EIM) EN ADULTOS DURANTE EL PERIODO DE CONFINAMIENTO

Ávila-Álvarez A*, Dios E, Muñoz C, Piñar A, de Lara I, Soto A, Venegas Moreno E

UGC-Endocrinología, Hospital Virgen del Rocío, Sevilla.

Objetivos: La crisis sanitaria por la pandemia COVID19, obligó a implantar nuevos modelos asistenciales no presenciales como la teleconsulta. Valoración de la consulta telefónica por dietista-nutricionista de pacientes con EIM adultos como herramienta alternativa a la asistencia presencial.
Métodos: Un total de 27 pacientes, con dietas específicas de restricción proteica atendidos mediante consulta telefónica en su revisión. Periodo estudiado 10 semanas 1ª teleconsulta médica: valoración general. Prescripción y suplementación. 2ª teleconsulta con dietista-nutricionista: aspectos generales (peso, ejercicio, tiempo de consulta). Recuerdo de 24 horas. Revisión de dieta. Recomendaciones dietéticas con restricción proteica. Se analiza: consumo de 5 raciones frutas y verduras al día, grasas saludables, precocinados y ultraprocesados e ingesta de agua. Pautas para planificar una compra saludable, sostenible y responsable. Menú semanal y lista de la compra cerrada. Comprar alimentos no perecederos. Alimentos frescos en cantidades necesarias. Alimentos envasados, congelados o enlatados. Ganancia de peso. Uso de App para realizar actividad física.
Resultados: Consultas efectivas 100% de los días. La duración medida de las consultas fue de 30 minutos (20-45 min). Ganancia de peso en el 92,6% de los pacientes. Utilización de App para realizar actividad física (< 10%). Bajo consumo de verduras y hortalizas. En el 90% de los casos el "agua" es la bebida más utilizada, seguida de zumos. 100% de pacientes utilizan el AOVE como fuente principal de grasa saludable. Con relación a los ultraprocesados; aunque hay mayor tiempo para cocinar los pacientes optan por recetas complacientes y alimentos poco saludables. La toma de la merienda es donde más se trasgrede la dieta. Sentimientos de ansiedad, miedo producido por el desconocimiento de lo que está ocurriendo.
Conclusiones: Teleconsulta ha resultado ser de gran utilidad, efectiva y con un tiempo estimado de consulta algo superior al habitual en consulta presencial. Esto hay que tenerlo en cuenta en la agenda diaria. Se puede realizar una evaluación dietética completa pero la valoración antropométrica en el control de peso es difícil. La teleconsulta puede ser una herramienta complementaria a la presencial.

P-45. REVISIÓN DE LA DIETA CETOGÉNICA, ESTADO NUTRICIONAL Y MEJORÍA DEL ESTADO NEUROLÓGICO DE NUESTROS PACIENTES CON DÉFICIT DE GLUT-1

Egea Castillo N*[1], de Los Santos de Pelegrín M[1], García Arenas D[2], Termes Escalé M[2], Meavilla Olivas S[2], Minguez B[2], Pías Peleteiro L[3]

[1]Gastroenterología, Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona. [2]Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona. [3]Neurología, Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona.

Objetivos: Evaluar la efectividad de la dieta cetogénica (DC) en nuestros pacientes. Revisar el tipo de dieta, la adhesión, la cetonemia y los parámetros nutricionales en sangre. Valorar del estado nutricional de nuestros pacientes. Correlacionar el tipo de dieta, el uso de MCT y la cetosis con la mejoría neurológica.
Métodos: Estudio retrospectivo de 12 pacientes con déficit de glut 1 (5 mujeres) con media de edad de debut a los 6.8 años con más de 2 años de dieta. Se ha realizado una evaluación del estado nutricional mediante parámetros antropométricos (peso, talla, índices nutricionales) y parámetros analíticos (hemograma, perfil lipídico, estudio hepático, estudio renal, albúmina, vitamina A, D, E, C, B12 y folatos, zinc y selenio). Además, se ha registrado el control de cetonemia 3 veces por semana. En cuanto a la dieta se ha revisado: tipo de DC y años de tratamiento, además del consumo de ketocal® y aceite MCT®, relacionándolo con la mejora en el estado neurológico en cuanto a trastornos del movimiento, crisis epilépticas y cambios neurocognitivos de comportamiento.
Resultados: En cuanto al tipo de dieta 4/12 pacientes realizan dieta modificada de Atkins por ser adolescentes de diagnóstico tardío, el resto de pacientes mantienen la DC clásica en ratios 3,1 y 4,1 excepto 2 pacientes que mantienen ratios más bajos, con una cetonemia de 2,9 mmol/L. Tuvieron una buena adhesión a la dieta 9/12 pacientes y 3 de ellos peor cumplimiento coincidiendo que eran de diagnóstico tardío. El 50% de los pacientes tienen indicadas pequeñas dosis de MCT en la dieta. El 66% de los pacientes consumen ketocal ya sea para listo tomar o para cocinar. Todos los pacientes menos uno, está suplementando con un polivitamínico. En cuanto a los parámetros analíticos, el 50% de los pacientes no presentaros ninguna alteración en la última analítica nutricional y del resto de pacientes (6): 1 paciente con vitamina D baja, 1 con vitamina A baja, 1 con índice calcio/creatina elevado y 3 pacientes con perfil lipídico alterado. La valoración antropométrica muestra que 1 paciente presento un grado leve de malnutrición aguda según el índice de waterlow (IW) para el peso, 5/12 presentaron un IW superior al 100% y el 50% de los pacientes tienes un estado nutricional normal. En cuanto a la mejoría neurológica: epilepsia: 2 pacientes no tenían epilepsia antes del diagnóstico. Del resto de pacientes, todos mejoraron su epilepsia y de éstos, el 83,3% la solucionaron. Desordenes del movimiento: solo un paciente se mantuvo igual, y el resto mostraron una mejoría tanto los que llevaban MCT en la dieta como los que no. Neurocognitivo: 50% de los pacientes tuvieron una mejoría lenta y con pequeños cambios a lo largo del tiempo, y el otro 50% de los pacientes mejoró significativamente en pocos meses de instaurarse la DC.
Conclusiones: La DC es efectiva en el tratamiento del déficit de glut-1 siempre y cuando los pacientes tengan buena adhesión a las pautas, presentado una mejoría a nivel neurológico. No se ha podido relacionar que el uso de aceite MCT® en la dieta provoque una mejoría significativa en la mejoría neurológica. A nivel analítico se pudieron corregir las alteraciones presentadas con la modificación de la dieta o suplementación oral sin necesidad de discontinuar la dieta. La DC en estos pacientes debería mantenerse el máximo tiempo posible.

Bibliografía

1. Klepper J, et al. Glut1 Deficiency Syndrome (Glut1DS): State of the art in 2020 and recommendations of the international Glut1DS study group. Epilepsia Open. 2020;5:354-65.
2. Kossoff E, et al. Optimal clinical management of children receiving dietary therapies for epilepsy: Updated recommendations of the International Ketogenic Diet Study Group. Epilepsia Open. 2018:1-18,

P-46. COMPARATIVA DEL CAMBIO DE DIETA EN 3 PACIENTES CON ACIDURIA GLUTÁRICA (AG) TIPO 1: CONTROL DE PROTEÍNA *VS.* CONTROL DE LISINA

Egea Castillo N*[1], de Los Santos de Pelegrín M[1], García Arenas D[1], Termes Escalé M[1], Meavilla Olivas S[1], Mínguez Rodríguez B[1], García-Cazorla A[2], Ormazabal Herrero A[3], Martín de Carpi J[1]

[1]Gastroenterología; [3]Neurología; [4]Laboratorio, Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona.

Objetivos: Optimizar el tratamiento dietético en nuestros pacientes. Basar la dieta en alimentos bajos en lisina incluyendo los cereales. Mantener la restricción de alimentos con grandes cantidades de lisina. Comparar perfil de aminoácidos en sangre (lisina y triptófano) de nuestros pacientes tras el cambio. Valorar la posibilidad de mantener la dieta controlada por lisina en nuestros pacientes con AG tipo 1 con la finalidad de poder realizar una dieta menos restrictiva.
Métodos: Estudio retrospectivo de 3 pacientes (2 varones) con media de edad 11.3 años diagnosticados de AG tipo I con buen control metabólico tratados con una dieta restrictiva en proteínas animales y vegetales (legumbre y cereales) y con consumo libre de cereales bajos en proteínas, frutas y verduras. Se realiza un cambio en la pauta, liberando alimentos con bajo contenido en lisina, incluyendo los cereales normales y con alta restricción de alimentos de origen animal y legumbres. En ambas dietas se mantuvo el sustituto proteico sin lisina y bajo en triptófano a los requerimientos (0,8 g/kg/día). Se compararon las analíticas antes y después del cambio de dieta fijándonos en el perfil de aminoácidos en sangre.
Resultados: Los 3 pacientes realizaron correctamente los cambios de dieta, respetando los equivalentes de lisina pautados según las recomendaciones. Dieta previa: frutas y verduras en cantidad libre, alimentos especiales bajos en proteínas libres y con control de proteínas animales, legumbres, cereales y frutos secos. Cantidad de lisina ingerida: 1.500, 1.800 y 2.700 mg al día. La proteína total (PT) ingerida: 1,4, 1,6, 2,3 g/kg/día respectivamente, siendo las proteínas de alto valor biológico (PAVB) de 0,58-0,4-0,9 g/Kg/día y proteínas de mediano valor biológico (PMVB) de 0,01, 0,4 y 0,54 g/kg/día respectivamente. Dieta actual: frutas, verduras y cereales normales a raciones adecuadas a la edad para una alimentación saludable (lisina asignada). Se indicaron equivalentes de lisina para llegar a las recomendaciones 1.200, 1.400 y 2.600 mg al día, siendo un consumo de lisina libre de 800, 1.800 y 900 mg de lisina con una proteína de bajo y mediano valor biológico quedando a 0.8, 1 y 1 g/kg/día. Los alimentos con alto contenido en lisina (proteínas animales, legumbres y frutos secos) fueron pautados para llegar a las recomendaciones de las guías para la AG tipo I quedando un consumo proteico de estos de 0,2, 0,1 y 0,3 g/kg/día respectivamente. La PT ingerida por los pacientes fue de 2, 1,9 y 1,9 g/kg/día. El control de lisina en sangre en la dieta previa estaba en valores de 136, 173 y 100 vs resultados analíticos después del cambio de dieta de 104, 167 y 116, respectivamente. El control de triptófano en sangre con la pauta dietética previa estaba en valores de 86, 61 y 43, vs resultados analíticos después del cambio de dieta de 50, 57 y 43, respectivamente.
Conclusiones: Los 3 pacientes mantuvieron una dieta controlada en mg de lisina con raciones normales de frutas, verduras y cereales. Tras el cambio de pautas dietéticas, los pacientes mantuvieron niveles analíticos estables e incluso mejorados. La dieta controlada con mg de lisina ofrece a los pacientes una dieta menos restrictiva en alimentos vegetales, específicamente los cereales, manteniendo un buen control metabólico, mejorando la adhesión a las pautas, facilitando la integración del paciente a la mesa familia y con menos consumo de alimentos bajos en proteínas especiales para pacientes con metabolopatías, y en definitiva mejorando la calidad de vida,

Bibliografía

1. Boy N, Kölker S, Sahm K. Aciduria glutárica tipo I. Guía para padres y pacientes. Centro de medicina pediátrica y de la adolescencia. Clínica Angelika Lautenschläger. Centro Metabólico.
2. Boy N, et al. Proposed recommendations for diagnosing and managing individuals with glutaric aciduria type I: second revision. J Inherit Metab Dis. doi 10.1007/s10545-016-9999-9

Comunicaciones tipo póster, sesión 2

P-47. FENILCETONURIA (PKU) Y GESTACIÓN: NUESTRA EXPERIENCIA

Dios E*[1], Piñar A[1], de Ana L[2], de Lara I[1], Benítez R[3], Bueno Delgado M[4], Soto A[1], Venegas Moreno E[1]

[1]UGC de Endocrinología y Nutrición, Hospital Virgen del Rocío, Sevilla. [2]Estudiante de Grado de Medicina, Universidad de Sevilla. [3]Dietista-Nutricionista, UGC de Endocrinología y Nutrición, Hospital Virgen del Rocío, Sevilla. [4]Servicio de Pediatría, Hospital Virgen del Rocío, Sevilla.

Objetivos: Actualmente existen pocas series que describan el seguimiento y los resultados de las gestaciones en pacientes con fenilcetonuria, aunque se conoce que deben ser estrechamente controladas para evitar el síndrome de fenilcetonuria materna. El objetivo de nuestro estudio fue describir las características, el seguimiento y los resultados obstétricos de las gestantes con PKU atendidas en una unidad de referencia
Métodos: Estudio descriptivo retrospectivo. Se incluyeron las gestaciones de pacientes con fenilcetonuria atendidas en una unidad de referencia. Las variables cualitativas se muestran como n (%).
Resultados: N = 16 gestaciones de 9 pacientes. 8 (89%) con PKU clásica y 1 (11%) con PKU leve. Embarazos programados5 (31,3%). Fenilalanina < 4 mg/dL durante la gestación 9 (53,3%). Buen cumplimiento del tratamiento 9 (53,3%). Tratamiento con sapropterina 3 (19%). Ingresos hospitalarios por descompensación 1 (6,3%). Diabetes gestacional 3 (19%). HTA 1 (6,3%). Aborto espontáneo primer trimestre 4 (25%). Interrupción voluntaria del embarazo 2 (12,5%). Feto muerto tercer trimestre 1 (6,3%). Nacidos vivos 9 (56,3%). Pretérmino 2 (22%). Peso inferior 2.500 g 2 (22%). Síndrome fenilcetonuria materno 2 (22%). Microcefalia 2 (22%). Facies dismórfica 2 (22%). Discapacidad intelectual 2 (22%). Alteraciones sistema nervioso central 2 (22%). Cardiopatía congénita 1 (11%). Fenilcetonuria 1 (11%). Lactancia materna 8 (89%).
Conclusiones: En nuestra serie, la mayoría de gestantes presentaban PKU clásica. El porcentaje de gestaciones programadas fue bajo y solo la mitad realizaron un buen cumplimiento del tratamiento y mantuvieron niveles adecuados de fenilalanina, a pesar de lo cual en solo dos casos con mal control y sin programación se presentó el síndrome de fenilcetonuria materna.

Bibliografía

1. Gambello M, Li H. Current strategies for the treatment of inborn errors of metabolism. J Genet Genomics. 2018;45(2):61-70.
2. Vitoria I. Entendiendo las metabolopatías: Una guía sencilla con ejemplos. Barcelona: Tierra Editorial. 2020.
3. Waters D, Adeloye D, Woolham D, Wastnedge E, Patel S, Rudan I. Global birth prevalence and mortality from inborn errors of metabolism: a systematic analysis of the evidence. J Glob Health. 2018;8(2):021102.
4. Walter J. Inborn errors of metabolism and pregnancy. J Inherit Metab Dis. 2000;23(3):229-36.
5. Wilcox G. Impact of pregnancy on inborn errors of metabolism. Rev Endocr Metab Disord. 2018;19(1):13-33.
6. Manta-Vogli P, Schulpis K, Dotsikas Y, Loukas Y. Nutrition and medical support during pregnancy and lactation in women with inborn errors of intermediary metabolism disorders (IEMDs). J Pediatr Endocrinol Metab. 2020;33(1):5-20.

P-48. ESTUDIO DEL TEJIDO ADIPOSO PARDO EN PACIENTES CON FENILCETONURIA

López Rey N[1], Urisarri A*[2], Sánchez Pintos P[2], Camba Garea M[2], de Castro López M[2], López M[3], Couce Pico M[2]

[1]Unidad de Diagnóstico y Tratamiento de Enfermedades Metabólicas Congénitas, Hospital Clínico Universitario de Santiago, Centro Salud A Milagrosa, Santiago de Compostela. [2]Hospital Clínico Universitario

de Santiago de Compostela, Unidad de Enfermedades Metabólicas Congénitas (UDyTEMC), Servicio de Neonatología, Instituto de Investigación Sanitaria de Santiago de Compostela (IDIS), CIBERER, MetabERN, Santiago de Compostela. [3]Departamento de Fisiología CIMUS, Universidad de Santiago de Compostela-Instituto de Investigación Sanitaria de Santiago de Compostela (IDIS), Santiago de Compostela.

Objetivos: El objetivo principal de este trabajo es determinar el grado de activación del BAT en pacientes con PKU y compararlo con el grado de activación del BAT en controles sanos. Así mismo, se comparan los niveles de triglicéridos y de glucosa entre ambas cohortes, ya que estas dos moléculas son utilizadas por BAT en la génesis de calor.
Métodos: Estudio observacional prospectivo de dos cohortes: pacientes con PKU y controles sanos. Edad de inclusión: 0-18 años. Período de estudio: 2019-2021. Recogidos 29 pacientes con PKU procedentes de nuestra Unidad Metabólica y 21 controles sanos de similar edad y sexo. Estudio aprobado por el Comité Ético de Galicia (nº 2019/147).Variables a estudio: temperatura corporal periférica, determinada con un termómetro axilar (ºC); temperatura del tejido adiposo pardo, obtenida mediante fotografía termográfica realizada a nivel de la región interescapular en menores de 2 años y de la región supraclavicular en mayores de 2 años; diferencia entre la temperatura corporal periférica y la temperatura del BAT; triglicéridos y glucemia.
Resultados: 1. Se observa una tendencia a una menor temperatura corporal, menor temperatura de BAT y mayor diferencia de temperatura corporal-temperatura BAT en el grupo de PKU; estos datos podrían reflejar una menor activación de BAT en estos pacientes. Media de temperatura periférica: grupo-PKU 35,68 ± 0,66 ºC, grupo-control 35,94 ± 0,32 ºC. Media de temperatura del BAT: grupo-PKU 36,07 ± 0,71 ºC, grupo-control 36,02 ± 0,058 ºC. Diferencia de temperatura corporal-temperatura BAT: grupo- PKU 0,390 ± 0,84 ºC, grupo-control 0,075 ± 0,63 ºC. 2. Se observa una tendencia a una mayor concentración de triglicéridos en el grupo con PKU, lo que podría estar en relación con un menor consumo de triglicéridos por parte del BAT en este grupo. Media de triglicéridos: grupo-PKU 85,8 ± 63,6 mg/dl, grupo-control 64 ± 24,8 mg/dl. Glucemia: grupo-PKU 83,2 ± 9,4 mg/dl, grupo-control 84,5 ± 7,9 mg/dl.
Conclusiones: Los datos preliminares que ofrece este estudio muestran una tendencia a la menor activación del tejido adiposo pardo en pacientes con fenilcetonuria que se explica por un defecto en la síntesis de catecolaminas con el consecuente aumento en el índice de masa corporal objetivado en estos pacientes.

Bibliografía

1. Silva JE. Thyroid hormone control of thermogenesis and energy balance. Thyroid. 1995;5:481-92.
2. Cannon B, Nedergaard J. Brown adipose tissue: function and physiological significance. Physiol Rev. 2004;84:277-359.
3. Silva JE. Thermogenic mechanisms and their hormonal regulation. Physiol Rev. 2006;86:435-64.
4. Whittle AJ, López M, Vidal-Puig A. Using brown adipose tissue to treat obesity - the central issue. Trends Mol Med. 2011;17:405-11.
5. Couce ML, Vitoria I, Aldámiz-Echevarría L, Fernández-Marmiesse A, Roca I, Llarena M, Sánchez-Pintos P, Leis R, Hermida A. Lipid profile status and other related factors in patients with Hyperphenylalaninaemia.Orphanet J Rare Dis. 2016;11(1):123.
6. Couce ML, Guler I, Anca-Couce A, Lojo M, Mirás A, Leis R, Pérez-Muñuzuri A, Fraga JM, Gude F.New insights in growth of phenylketonuric patients. Eur J Pediatr. 2015;174(5):651-9.
7. Rocha JC, MacDonald A, Trefz F. Is overweight an issue in phenylketonuria. Mol Genet Metab. 2013;110:S18-S24.

P-49. PROBLEMAS PSICOSOCIALES EN PACIENTES ADULTOS CON FENILCETONURIA

Arrieta Artigas A[1], Salas Igea M[2], Baonza Sainz G[3], Martínez Vaello V[3], Mirabet Delgado J[4], Stanescu S[5], Belanger Quintana A[5], Arrieta Blanco F*[3], Martínez Pardo M[6]

[1]Psiquiatría, Hospital Universitario Puerta de Hierro, Madrid. [2]Enfermería, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid. [3]Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid. [4]Nutrición, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid. [5]Pediatría, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid. [6]Investigador, Emérito.

Objetivos: Los pacientes con errores congénitos del metabolismo presentan un amplio espectro de problemas de salud coexistentes con su enfermedad metabólica. Los denominados problemas psicosociales (PPS) son un motivo de consulta frecuente en los pacientes con enfermedades congénitas metabólicas, de los que resulta complicado hacer un diagnóstico. El diagnóstico y tratamiento de los PPS resultan de elevada importancia no solo para lograr una mejor calidad de vida para el propio paciente si no para obtener una óptima adherencia al tratamiento. El objetivo de este estudio consiste en describir una muestra de pacientes adultos con fenilcetonuria a los que se le ha realizado el cuestionario General de Salud de Goldberg de 28 ítems (GHQ-28). Se analizarán variables como el género, la edad, y los niveles de fenilalanina. También se compararán los resultados con la prevalencia de los PPS en la población general para concluir si existen diferencias estadísticamente significativas.
Métodos: La muestra estudiada está formada por 27 pacientes adultos diagnosticados y en seguimiento por fenilcetonuria. 20 pacientes son mujeres y 7 son hombres, con edades comprendidas entre los 18 y los 50 años. El cuestionario aplicado fue el Cuestionario General de Salud de Goldberg de 28 ítems (GHQ-28), considerando como punto de corte patológico para la población del estudio 5/6. Para analizar los datos, se empleó el programa estadístico R.
Resultados: La puntuación media obtenida en el cuestionario GHQ-28 en la muestra estudiada fue de inicial del GHQ-28 fue de 3,19 siendo patológico en 5 pacientes (18,52% de la muestra). Dentro de la muestra de pacientes que puntuaban patológico para el cuestionario GHQ-28, el 100% eran mujeres. Se ha realizado un test binomial resultando en una probabilidad del 22.3% de obtener este resultado de forma aleatoria. Con respecto a la edad de los pacientes que puntuaban patológico, se objetivó un predominio del grupo de edad entre los 21 y los 30 años, encontrándose en este grupo el 80% (4) de los pacientes. Se ha realizado un test binomial resultando en una probabilidad del 12.33% de obtener este resultado de forma aleatoria. En lo referente a los niveles de fenilalanina de los pacientes de la muestra que puntuaban patológico para el cuestionario GHQ-28, no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas. La media de fenilalanina en los pacientes con el resultado del test patológico fue de 10,42 mg/dl, mientras que en los pacientes con GHQ-28 normal fue de 10,84 mg/dl. Por último, se observa una predominancia de la subescala GHQ-1 (A) en los pacientes que presentan el test alterado (80% de los pacientes). Esta subescala corresponde a problemas del tipo síntomas somáticos.
Conclusiones: Se pueden señalar ciertas tendencias objetivadas en el estudio: en lo que respecta al género, en la muestra se observa una predominancia de PPS en las mujeres. Por otra parte, se observa una clara predominancia de pacientes en edades entre los 21 y los 30 años en el grupo que presentan alteración en el cuestionario. No parece existir una relación entre los niveles de fenilalanina y las alteraciones de los PPS. Por último, parece existir un predominio de alteración por sintomatología somática en el grupo de pacientes con fenilcetonuria que presentan el GHQ-28 patológico.

P-50. IMPLEMENTACIÓN DE UN PROTOCOLO DE ADMINISTRACIÓN DE PEGVALIASA EN UNA PACIENTE CON FENILCETONURIA

Hermida Ameijeiras A*[1], Martínez Olmos MA[2], Rodríguez-Carnero M[2], de Castro López M[3], Fernández Pombo A[2], Gómez Vázquez E[2], Camba M[3], Bolaño Mariño P[2], Esteban Cartelle H[4], Zarra I[4], Couce Pico M[3]

[1]Medicina Interna; [2]Endocrinología y Nutrición; [3]Pediatría; [4]Farmacia Hospitalaria, CSUR EMC Santiago de Compostela.

Introducción y objetivos: Describimos a una mujer de 56 años que fue diagnosticada tardíamente con PKU a los 26 años. Tiene numerosas comorbilidades médicas, que incluyen diabetes mellitus tipo II mal controlada, osteoporosis, obesidad e hiperlipidemia. Las pruebas genéticas revelaron mutaciones en PAH (p. R261Q y IVS10nt-11g), lo que era compatible con su fenotipo de PKU clásica observada. La resonancia magnética mostró una leve atrofia cortical generalizada y los niveles de Phe en sangre son repetidamente> 1.200 µmol/L a pesar de cumplir con el tratamiento dietético. Presentaba mala adherencia a la fórmula sin Phe debido a síntomas gastrointestinales como epigastralgia, náuseas y dolor abdominal. El paciente no se sometió a la prueba de respuesta a dihidrocloruro de sapropterina, ya que la asociación de las dos mutaciones ya había sido reportada anteriormente con una respuesta nula al tratamiento con sapropterina y también estaba de acuerdo con los resultados de la base de datos BIOPKU.
Casos clínicos: De acuerdo con el protocolo de nuestro centro, la paciente cumplió con los criterios de elegibilidad para ser tratada con pegvaliasa y se le administró una primera dosis de 2,5 mg el 15 de abril. Una de las estrategias que sugerimos para mitigar el riesgo de eventos adversos de hipersensibilidad fue la presencia de un observador capacitado durante el tratamiento temprano, pero la paciente rompió con la pareja con la que vivía durante el período de ajuste de la dosis de pegvaliasa, motivo por el que nos coordinamos con el Médico de cabecera y la paciente acude al centro de Atención Primaria para ser observada de cerca durante al menos 60 minutos después de cada inyección. La paciente recibe ahora una inyección de 20 mg una vez al día y sus niveles plasmáticos de Phe disminuyeron a 664,6 µmol/L, y los niveles de Tyr están levemente aumentados (100 µmol/L; NR: 35-84).Se observó una reacción leve en la piel en el lugar de la inyección (enrojecimiento) y se resolvió después del tratamiento con esteroides tópicos. La paciente todavía se encuentra bajo restricción proteica dietética.
Discusión: Presentamos el caso de una mujer hispana de 56 años con PKU no controlada y múltiples comorbilidades que inició tratamiento con pegvaliasa. Para esta paciente, el manejo puede ser un desafío considerando sus numerosas comorbilidades médicas, intolerancia a la fórmula médica libre de Phe y falta de respuesta a la sapropterina, además del impacto psicosocial de la enfermedad crónica. La implementación de protocolos estandarizados consensuados podría mejorar la adherencia y los resultados del tratamiento.

P-51. CONTROL METABÓLICO EN PACIENTES CON FENILCETONURIA TRANSFERIDOS A LA UNIDAD DE ADULTOS

Hermida Ameijeiras A*[1], Martínez Olmos MA[2], Portugal Lopes M[3], Gómez Vázquez E[2], Rodríguez-Carnero M[2], Fernández Pombo A[2], Bolaño Mariño P[2]

[1]Medicina Interna, CSUR EMC Santiago de Compostela; [2]Endocrinología y Nutrición, CSUR EMC Santiago de Compostela. [3]Medicina, Universidad de Santiago de Compostela.

Objetivos: Este estudio tiene como principal objetivo evaluar el grado de control metabólico de los pacientes transferidos a la Unidad de Adultos, empleando a tal fin, los niveles de fenilalanina en los dos años antes y los dos años después a la fecha de transición. Es objetivo secundario del estudio, establecer la correlación entre el número de analíticas realizadas y las concentraciones de fenilalanina.
Métodos: Se diseñó un estudio de cohorte retrospectivo incluyendo a 33 pacientes con diagnóstico de fenilcetonuria evaluados desde su diagnóstico neonatal en la Unidad de Diagnóstico y Tratamiento de Enfermedades Metabólicas Congénitas del Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela (Centro de Referencia Nacional en Enfermedades Metabólicas Hereditarias). Para ello, fue necesaria la utilización de un registro de casos que recogía los datos clínicos de los pacientes con PKU, totalmente anonimizado mediante la eliminación de números de registro e identificación, datos de filiación tales como nombre y apellidos, dirección del paciente y procedencia, fecha de nacimiento, teléfonos de contacto y demás datos de la historia clínica que no se correspondan con la enfermedad de base. El proceso de selección de la muestra se ha realizado de manera no probabilística, resultando un total de 33 pacientes consecutivos. Las variables demográficas, antropométricas y clínicas fueron recogidas respecto de la fecha de realización del test psicométrico a partir de los registros de historia clínica electrónica: sexo, edad en el momento de la transferencia, IMC , tratamiento dietético/farmacológico (toma de saproterina) y fecha de transición a la unidad de adultos. Las variables analíticas fueron realizadas por el laboratorio de la Unidad de Metabolopatías del H. Clínico: niveles plasmáticos de Phe.
Resultados: En este estudio se incluyen 33 pacientes, de los cuales 19 son mujeres. La edad media de transición de este grupo de pacientes fue de 31 años. De acuerdo con el IMC, 14 tienen normopeso (IMC: 18,5-24,9), 10 tienen sobrepeso (IMC: 25-29,9), 7 son obesos (IMC > 30) y 2 tienen bajo peso (IMC < 18,4). De un modo genérico, se encontró que aunque el número de analíticas realizadas aumentó tras la derivación a la unidad de adultos (7,33 *vs.* 9,48), y que existe una débil correlación directamente proporcional entre el número de mediciones efectuadas y el grado de control metabólico, las concentraciones de fenilalanina también lo hicieron pasando de una mediana de 10,52 mg/dL a una de 10,95 mg/dL en los dos años posteriores a la transición, tanto en mujeres como en varones.
Conclusiones: Existe una evidente asociación entre el deterioro del control metabólico y el aumento de la edad en los pacientes con PKU, observándose que a pesar de una monitorización más estrecha de los niveles de fenilalanina, los pacientes poseen concentraciones más elevadas lo que se traduce en un peor control metabólico, independientemente del sexo, IMC o tratamiento farmacológico. Sin embargo, también se ha observado que a pesar de las concentraciones de fenilalanina en la sangre tiendan a aumentar en la edad adulta, existe una relación inversa entre el número de analíticas realizadas y las concentraciones de fenilalanina, es decir, a mayor número de mediciones, mejor control metabólico (disminución de los niveles de Phe). En definitiva, aunque el hecho de aumentar el número de mediciones no sea suficiente per se para lograr un mejor control metabólico, con este estudio se ha verificado que al hacerlo se crea una tendencia a la bajada de las concentraciones de Phe.

Bibliografía

1. Cazzorla C, et al. Living with phenylketonuria in adulthood: The PKU ATTITUDE study. Mol Genet Metab Rep. 2018;16:39-45.
2. Ceberio L, Hermida Á, Venegas E, Arrieta F, Morales M, Forga M, Gonzalo M. Phenylketonuria in the adult patient, Expert Opinion on Orphan Drugs. 2019;7:265-76.
3. Mutze U, Roth A, Weigel JF, Beblo S, Baerwald CG, Buhrdel P, et al. Transition of young adults with phenylketonuria from pediatric to adult care. J Inherit Metab Dis. 2011;34(3):701-9.
4. Pérez-López, et al. Proceso de transición de la asistencia pediátrica a la adulta en pacientes con errores congénitos del metabolismo. Documento de Consenso. Med. Clín. 2016;147(11):506.

P-52. DEFICIENCIA DE TETRAHIDROBIOPTERINA

de Los Santos de Pelegrín M*[1], Meavilla Olivas S[1], Mínguez Rodríguez B[1], García Volpe C[1], García Arenas D[2], Termes Escalé M[2], Egea Castillo N[2], Darling A[3], García-Cazorla A[3], Sierra C[4], Ormazabal Herrero A[4], Artuch R[4], Casado Río M[4], Llubero D[5], Armstrong Morón J[5], Martín de Carpi J[1]

[1]Servicio de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica; [2]Dietista, Servicio de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica; Servicio de Neurología; [4]Laboratorio de metabólica; [5]Servicio de Genética, Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona.

Introducción y objetivos: Los defectos de neurotransmisores son un conjunto de errores congénitos del metabolismo por déficit de síntesis o reciclaje de tetrahidrobiopterina (BH4). Se sintetiza a partir de guanosín trifosfato (GTP) en 3 reacciones enzimáticas: guanosín trifosfato ciclohidrolasa (GTP-CH), 6 piruvoil tetrahidrobiopterina sintasa (PTS) y sepiapterina reductasa (SR). Además, existe una alteración en la regeneración de la BH4 por deficiencia de dihidropteridina reductasa (DHPR). Como consecuencia, aparecen deficiencias de la actividad de las enzimas: fenilalanina, tirosina y triptófano hidroxilasa, condicionando una disminución de la producción cerebral de L-dopamina, 5-hidroxitriptófano precursor de serotonina, y aumento de fenilalanina. Cursan con retraso psicomotor, hipotonía, convulsiones, parkinsonismo, hipersalivación y disfagia. Su tratamiento se basa en dieta controlada en fenilalanina, BH4, L-dopa, 5-hidroxitriptófano y ácido folínico. Objetivo y métodos: Describir retrospectivamente la historia natural de tres casos con esta alteración mediante la revisión de las historias clínicas.
Casos clínicos: Paciente 1: niño de 8 años, ingresa con 12 días de vida por cribado neonatal alterado con hiperfenilalaninemia (fenilalanina 1.716 umol/L y tirosina 135 umol/L). Embarazo y parto sin incidencia. Padres consanguíneos, hermana sana. Se orienta como fenilcetonuria clásica iniciando dieta con una fórmula sin fenilalanina, normalizando los niveles de fenilalanina (146 umol/L) al tercer día. Se reintroduce progresivamente lactancia materna manteniendo aporte de producto sin fenilalanina. Dihidropterina reductasa: 0,9 U/g hb (rango > 1,5) discretamente disminuido y biopterinas: 5,96 mmol/mol (0,9-3) aumentadas. Se confirma mutación en homocigosis del gen QDPR, ambos padres portadores. Tratamiento: L-dopamina/carbidopa, hidroxitriptofano y ácido folinico. A los 4 años ingresa por hiperfenilalaninemia mantenida y mala adhesión a la dieta. A nivel neurológico presenta crisis epiléptica y parkinsonismo. Paciente 2: niña de 7 años, ingresa a los 26 días de vida por hiperfenilalaninemia (860 umol/L) en cribado neonatal. Embarazo y parto sin incidencias. Padres sanos, no consanguíneos, hermanos sanos. Se realiza sobrecarga con BH4 con respuesta positiva (fenilalanina 146 umol/L) manteniéndose el tratamiento. Posteriormente, pterinas en orina alteradas, sospechándose defecto de PTPS. A los 2 meses se añade al tratamiento L-dopamina/carbidopa e hidroxitriptofano. Se confirma mutación en heterocigosis en el gen PTS, con padres portadores. Actualmente presenta buena adhesión a la dieta, fenilalanina y exploración neurológica normales. Paciente 3: Niño de 4 años, ingresa a los 35 días de vida por cribado neonatal alterado con hiperfenilalaninemia (primera determinación a los 20 días de 268 umol/L y siguiente de 634 umol/L). Embarazo y parto sin incidencias. Padres sanos, no consanguíneos, hermano sano. Se realiza sobrecarga con BH4 con respuesta positiva normalizándose los niveles de fenilalanina (146 umol/L). Se mantiene con lactancia materna. Posteriormente se reciben los resultados de dihidropterina reductasa: respuesta nula sugestivo de defecto en el metabolismo del cofactor BH4. En líquido cefalorraquídeo presenta disminución de 5 hidroxiindoloacético y homovalínico. Genética positiva con mutación en heterocigosis en el gen QDPR, padres portadores. Inicia tratamiento con L-dopamina/carbidopa, hidroxitriptofano y ácido folínico. Actualmente tiene buena adhesión a la dieta, niveles normales de fenilalanina y mínimo retraso del lenguaje.
Discusión: El cribado neonatal, indirectamente, nos permite diagnosticar de forma más precoz los defectos del metabolismo de la BH4, con el beneficio que a nivel neurológico supone un tratamiento temprano, como se observa en nuestros pacientes. Ante niveles elevados de fenilalanina en el cribado, se debe realizar despistaje de los defectos del metabolismo de la BH4, y tenerlos en cuenta en una primera aproximación diagnóstica.

Bibliografía

1. Bélanger-Quintana A, Campistol J, Stanescu R, Gassió R, Castro M, Arrieta F, et al. Protocolo de diagnóstico, tratamiento y seguimiento de las hiperfenilalaninemias. En: Gil Ortega D. Protocolos de diagnóstico y tratamiento de los errores congénitos del metabolismo, 2ª ed. Madrid: Ergon; 2018. p. 67-83.
2. Opladen T, López-Laso, E, Cortès-Saladelafont E, Pearson TS, et al. Consensus guideline for the diagnosis and treatment of tetrahydrobiopterin (BH4) deficiencies. Orphanet J Rare Dis. 2020;15(1):126.
3. Walter JH, Lachmann RH, Burgard P. Hiperphenylalaninaemia. En: Van den Berghe W. Inborn metabolic diseases. 2014. p. 253-63.
4. Thony B. Pathobiochemistry of phenylketonuria. En: Nenad B. Phenylketonuria and BH4 deficiencies, 2ª ed. Bremen: Uni-Med; 2013. p. 19-62.
5. Kure S, Shintaku H. Tetrahydrobipterin-responsive phenylalanine hydroxylase deficiency. J Hum Genet. 2019;64(2):67-71.

P-53. IMPORTANCIA DE LA VALORACIÓN DE NUEVOS PRODUCTOS DIETÉTICOS EN POBLACIÓN PKU

Gaonza Saiz G[1], Stanescu S[1], Salas Igea M[2], Belanger Quintana A[3], Arrieta Blanco F*[1], González Lamuño D[4], Aldamiz-Echevarria L[5], Martínez Pardo M[6]

[1]Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid. [2]Enfermería, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid. [3]Pediatría, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid. [4]Pediatría, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander. [5]Investigación, Aldamiz. [6]Investigador, Emérito.

Objetivos: El tratamiento clásico de la fenilcetonuria (PKU) consiste en administrar una dieta restringida en fenilalanina (Phe) debiendo ésta ser complementada con fórmulas/suplementos especiales que contienen: todos los aminoácidos menos Phe y enriquecidos en tirosina, con vitaminas y oligoelementos. El Mantener niveles estables de Phe en sangre < 600 micromoles/L (10 mg/dL), exige un control estricto de la dieta. Las concentraciones cerebrales altas de Phe inducen una reducción de las concentraciones de aminoácidos neuronales e inhiben competitivamente la hidroxilación de tirosina y de triptófano disminuyendo la síntesis proteica, afectando la proliferación dendrítica temprana y la mielinización, aumentando el reciclaje de mielina e inhibiendo la síntesis de serotonina, dopamina y norepinefrina. Disponemos cada día de más variedad de suplementos proteicos sin Phe o con cantidades mínimas de ésta, que son imprescindibles para conseguir el adecuado equilibrio nutricional y el correcto aporte proteico. Para el éxito del tratamiento dietético es necesaria una adhesión permanente a una dieta limitada en Phe, que restringe los alimentos naturales proteicos y requiere de la ingestión de una fórmula de aminoácidos libre o de muy bajo contenido en Phe para satisfacer los requerimientos de proteínas. Objetivo: analizar la disposición a modificaciones de los productos limitados en Phe en pacientes con PKU, así como analizar la preferencia con 4 suplementos diferentes nuevos, en pacientes PKU y en controles No PKU .
Métodos: Se ha realizado una cata de 4 productos basados en glucomacropéptidos (GMP), en 10 pacientes adultos PKU (rango de edad 15-35), 6 mujeres y 4 hombres y 10 sujetos controles No PKU, se valoró el gusto de sabor, textura y olor puntuando la valoración de 1 a 5. Se pregunto por la preferencia del producto, así como si le gustaría cambiar al menos alguna toma de su producto habitual por uno de los probados. El estudio se ha realizado el mismo día a todos los participantes, por la tarde y en las mismas condiciones
Resultados: De los 10 participantes PKU, 9 se cambiarían, al menos alguna toma de su producto habitual, por el nuevo. 7 eligieron específicamente como primera opción uno de ellos. 8 pacientes PKU eligieron dos suplementos como los más preferibles. Cuando analizamos la población No PKU, encontramos que existe una dispersión mayor y es importante señalar que la puntuación 5, máxima puntuación positiva, es referida en 20 conceptos por los pacientes PKU y solo 4 en el grupo No PKU. Cuando analizamos la influencia de género podemos ver que todos los varones eligieron como primara opción el mismo producto, y solo la mitad de mujeres coincidieron en el producto. Por ultima señalar que todos los participantes en el estudio. tanto PKU como normales, coinciden en el producto de peor puntuación.

Conclusiones: Por todo ello podemos concluir que es importante personalizar la elección del producto, pudiendo existir una diferencia de género en la selección del producto. Los pacientes PKU valoran positivamente los nuevos productos, mejor que la población control y están dispuestos al cambio de producto.

P-54. VARIABILIDAD EN LAS CONCENTRACIONES DE FENILALANINA Y AFECTACIÓN DE LAS FUNCIONES COGNITIVAS EN PACIENTES CON FENILCETONURIA

Oliva Mussarra C*[1], Gassio Subirachs R[2], Ormazabal Herrero A[1], Artuch Iriberri R[1], Egea Castillo N[3], García Arenas D[3], de Los Santos de Pelegrín M[3], Mínguez Rodríguez B[3], Meavilla Olivas S[3], Campistol Plana J[2]

[1]Servicio de Laboratorio, Departamento de Bioquímica especial; [2]Servicio de Neurología; [3]Servicio de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición, Hospital Sant Joan de Déu, Esplugues de Llobregat.

Objetivos: La fenilcetonuria (PKU) es una enfermedad que a pesar del tratamiento precoz con dieta y/o BH4, si no hay un control metabólico óptimo, los pacientes pueden presentar déficits en algunas funciones cognitivas. El tratamiento tiene como objetivo mantener los niveles de fenilalanina (Phe) en un intervalo seguro para el SNC, pero también es muy importante evitar fluctuaciones en las concentraciones de Phe en sangre (variabilidad). Nuestros objetivos fueron: (1) comparar la variabilidad en las concentraciones de Phe en dos grupos de pacientes PKU, uno con tratamiento dietético y el otro en tratamiento con BH4, y (2) correlacionar en todos los pacientes la variabilidad de los niveles de Phe con diferentes funciones cognitivas.
Métodos: Población: 50 pacientes PKU de diagnóstico precoz, de edades comprendidas entre 6 y 17 años (edad media: 9 años). De estos, 31 pacientes estaban en tratamiento con dieta baja en Phe y 19 pacientes en tratamiento con BH4 de forma crónica. Se valoró la variabilidad de las concentraciones de Phe mediante la desviación estándar (DE) de estas en sangre seca en diferentes periodos: DE de toda la vida, DE del último año, DE de los 0 a los 6 años, DE de los 6 a los 12 años y de los 12 a los 18 años. Y se compararon la variabilidad de los pacientes en función del tratamiento mediante el test t de Student. Se estudió la correlación entre la variabilidad calculada y las siguientes funciones cognitivas: capacidad intelectual y funciones ejecutivas, funciones visoespaciales y de motricidad fina mediante el test R Pearson.
Resultados: En el grupo con tratamiento dietético, la variabilidad en todos los periodos estudiados fue más altas que el grupo con BH4 ($p < 0,05$).Aunque las medias de los resultados en las diferentes pruebas neuropsicológicas están dentro de la normalidad, encontramos correlación significativa entre la variabilidad de los niveles de Phe y las funciones ejecutivas (atención mantenida, velocidad de procesamiento y control inhibitorio), de coordinación y motricidad fina. A mayor variabilidad, peor rendimiento. En los diferentes periodos estudiados se observó correlación entre la velocidad de procesamiento y la variabilidad a lo largo de la vida y con la variabilidad del período de los 6 a 12 años: a mayor variabilidad, menor velocidad de procesamiento. La atención mantenida, el control inhibitorio y la coordinación de motricidad fina correlacionaron con la variabilidad a lo largo de la vida, del último año y del periodo de 6 a 12 años: a mayor variabilidad, peores puntuaciones en atención mantenida, menor control inhibitorio y puntuaciones más bajas en coordinación de motricidad fina.
Conclusiones: Los pacientes en tratamiento con BH4 presentan una menor variabilidad en los niveles de Phe que los pacientes con tratamiento dietético. Destacar las repercusiones negativas de la variabilidad en los niveles de Phe sobre las funciones ejecutivas, de coordinación y de motricidad fina en los pacientes PKU, y la importancia no solo de mantener unos niveles de Phe en rango seguro sino de evitar las fluctuaciones en los niveles Phe en el manejo de estos pacientes.

P-55. UN MODELO CELULAR DE LA DEFICIENCIA DE LA TIROSINA HIDROXILASA RECAPITULA EL FENOTIPO DE LA ENFERMEDAD Y LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO

Tristán-Noguero A*[1], Grupo de trabajo Laboratorio Células madre[2], Grupo de trabajo Laboratorio Bioquímica[3], Grupo de trabajo Clínico THD[4], Raya Á[5], García-Cazorla A[6], Consiglio A[7]

[1]Laboratorio de Metabolismo sináptico, Departamento de Neurología y unidad de Neurometabólicas, Instituto Pediátrico de Investigación-Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona. [2]Hospital Universitario de Bellvitge-IDIBELL, Departamento de Patología y terapéutica experimental e Instituto Pediátrico de Investigación-Hospital Sant Joan de Déu, Laboratorio de Metabolismo sináptico, Barcelona. [3]IBIB-CSIC e Instituto Pediátrico de Investigación-Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona. [4]Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca e Instituto Pediátrico de Investigación-Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona. [5]Centro de Medicina Regenerativa de Barcelona, Hospital Duran i Reynals, Barcelona. [6]Laboratorio de Metabolismo sináptico, Departamento de Neurología y unidad de Neurometabólicas, Instituto Pediátrico de Investigación-Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona. [7]Departamento de Patología y terapéutica experimental, Hospital Universitario de Bellvitge-IDIBELL, Barcelona.

Objetivos: La deficiencia de tirosina hidroxilasa (THD) es un error congénito del metabolismo causado por un defecto en la enzima TH, que cataliza el paso limitante en la síntesis de dopamina (DA). Se han descrito dos fenotipos clínicos: i) "Tipo A", que se refiere a un síndrome rígido-hipocinético y distonía con inicio en la infancia que responde al tratamiento con L-Dopa; ii) "Tipo B" produce una encefalopatía grave de inicio más temprano, retraso mental, crisis oculógiricas y parkinsonismo con una mala respuesta a la L-Dopa. Nuestro objetivo es caracterizar un nuevo modelo celular de la THD basado en células madre para comprender mejor la fisiopatología de esta patología y testar diferentes aproximaciones terapéuticas *in vitro.*
Métodos: Se han establecido líneas de células madre pluripotentes inducidas (iPSC) a partir de fibroblastos de dos pacientes THD; uno de tipo A y otro de tipo B, dos individuos jóvenes sanos y un control isogénico obtenido mediante la tecnología CRISPR/Cas9. Las iPSC han sido diferenciadas a neuronas dopaminérgicas que es la célula de interés en esta patología.
Resultados: Las neuronas portadoras de mutaciones de TH (tipo A y B) exhibieron fenotipos relacionados con THD tales como: disminución de la cantidad de neuronas TH+, disminución de la expresión de la proteína TH, niveles reducidos de metabolitos de la DA y alteración de los niveles de expresión de genes relacionados con la vía dopaminérgica al compararlos con las neuronas control. Además, los cultivos de tipo A y B presentaron una reducción en la longitud total de neuritas y en el caso del tipo B mostraron también una disminución de la arborización neuronal de TH. Mientras que las neuronas TH + de tipo A presentaron un defecto de transporte de la TH. El tratamiento con L-Dopa y Carbidopa normalizó los niveles de expresión de la proteína TH así como los niveles de metabolitos de la DA y rescató los fenotipos neuronales en las neuronas de tipo A. Sin embargo, el tratamiento no fue efectivo en las neuronas derivadas del Tipo B, lo que sugiere la existencia de eventos patológicos tempranos en las neuronas del Tipo B que podrían ser cruciales para la patogénesis de la enfermedad.
Conclusiones: Este modelo humano basado en iPSC no solo recapitula el fenotipo observado en los pacientes con THD sino también la respuesta al tratamiento existente. Convirtiéndose en una nueva herramienta para el estudio de mecanismos moleculares y nuevos tratamientos para éste y otros parkinsonismos infantiles.

Bibliografía

1. Kobayashi et al. 1995.
2. Zhou and Palmiter 1995.

3. Althini et al. 2003.
4. Møller et al. 2005.
5. Willemsen et al 2010.
6. Tokuoka et al. 2011.
7. Hole et al. 2014.
8. Fossbak et al. 2014.
9. Ortez et al. 2015.
10. Korner et al. 2015.
11. Rose et al. 2015.
12. Tristán-Noguero et al. 2016.
13. Tristán-Noguero et al. 2021.

P-56. TRIHEPTANOINA COMO TRATAMIENTO DE USO COMPASIVO EN DEFICIENCIA DE PROTEÍNA TRIFUNCIONAL MITOCONDRIAL (TFP). A PROPÓSITO DE UN CASO

García Arenas D*[1], de Los Santos de Pelegrín M[1], Termes Escalé M[1], Egea Castillo N[1], Meavilla Olivas S[1], Mínguez Rodríguez B[1], García-Cazorla A[2]

[1]Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica; [2]Neurología Pediátrica, Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona.

Introducción y objetivos: La deficiencia de proteína trifuncional (TFP) es una alteración de la oxidación de los ácidos grasos (AG) cuya clínica abarca desde manifestaciones neonatales graves como la miocardiopatía, hipoglucemia, acidosis metabólica, miopatía esquelética y neuropatía, hepatopatía y la muerte, hasta un fenotipo leve con polineuropatía periférica, rabdomiólisis y retinopatía pigmentaria. El tratamiento consiste en una dieta con restricción de AG de cadena larga, en sustitución por AG de cadena media, evitar el ayuno, limitar el ejercicio y la exposición a condiciones extremas. La triheptanoína (UX007) es un AG de cadena media impar con propiedades anapleróticas, ya que proporciona una fuente extra de sustrato aumentando la eficiencia del ciclo tricarboxílico (TCA) restaurando la producción de energía y mejorando la función del músculo cardíaco y esquelético. Niña de 24 meses de edad, que ingresa vía urgencias con dificultad respiratoria, tendencia a la somnolencia e hipoactividad a raíz de episodio de vómitos, y rechazo a la ingesta. Antecedentes personales: Afecta de TFP por cribado neonatal, realiza dieta controlada en AG de cadena larga con suplementos de triglicéridos de cadena media (MCT). En las analíticas destaca hiperamonemia leve 96 umol/L, hiperlactacidemia 2,7 mmol/L y aumento de creatininquinasa (CPK) 198.000/mm^3. Es ingresada en la unidad de cuidados intensivos por episodio de descompensación metabólica, iniciando pauta de urgencias con hiperhidratación, suero glucosado al 10% y tratamiento con ácido carglúmico. Se coloca sonda nasogástrica (SNG) para aportes de energía con fórmula rica en MCT. Empeoramiento progresivo en los primeros días, con fuerza muscular disminuida, rabdiomiolisis mantenida, CPK: 300.000/mm^3, hiperamonemia leve e hiperlactacidemia. Valorada multidisciplinarmente por Neurología, Cardiología y Oftalmología sin más alteraciones.
Casos clínicos: Por lo que, la madre, firma consentimiento informado para iniciar tratamiento de uso compasivo con UX007 a dosis de 4 g/kg/día, mezclada con alimentos para mejor tolerancia siguiendo recomendaciones del laboratorio. Se mezcla con suplementos de fórmula enteral sin grasas y/o con leche 0% sin problemas de solubilidad, al inicio por SNG y posteriormente vía oral con el resto de alimentos, progresando hasta un 35% del valor calórico total, sin presentar vómitos, dolor ni distensión abdominal. Tras 15 días de ingreso es dada de alta manteniendo los aportes de UX007, mezclada siempre con bebidas/alimentos, más 10% de AG de cadena larga, y 5% precursores de AG esenciales, además de dieta hiperproteica, con carbohidratos de absorción lenta. A nivel ambulatorio, mantiene buena adhesión a la toma de UX007, aunque no tanto a la dieta, con normalización analítica y mejoría progresiva a nivel de fuerza muscular, control cefálico, capacidad motora y del lenguaje. El tratamiento con UX007 se mantiene durante 4 meses, sin presentar nueva descompensación.
Discusión: El tratamiento con dosis de triheptanoína, podría disminuir los eventos clínicos más graves en B-oxidación de AG, reduciendo la tasa de hospitalización y aumentando la calidad de vida en estos pacientes.

Bibliografía

1. Zöggeler T, Stoc K, Jörg Streller M, Spenger J, et al. Long term experience with triheptanoin in 12 Austrian patients with long chain fatty acid oxidation disorders. Orphanet J Rare Dis. 2021;16:28.
2. Vockley J, Longo N, Madden M, Dwyer L, et al. Dietary management and major clinical events in patients with longchain fatty acid oxidation disorders enrolled in a phase 2 triheptanoinstudy. Clinical Nutrition ESPEN. 2021;41:293e298.
3. Vockley J, Burton B, Berry G, Longo N, Phillips J, Sanchez-Valle A, Chapman K, Tanpaiboon P, Grunewald S, Murphy E, Lu X, Cataldo JJ. Effects of triheptanoin (UX007) in patients with long-chain fatty acid oxidation disorders: Results from an open-label, long-term extension study Inherit Metab Dis. 2020.
4. Vockley J. Long-chain fatty acid oxidation disorders and current management strategies. Am J Manag Care. 2020;26(7 Suppl):S147-S154.
5. Gillingham MB, Heitner SB, Martin J, Rose S, Goldstein A, El-Gharbawy AH, Deward S, Lasarev MR, Pollaro J, DeLany JP, Burchill LJ, Goodpaster B, Shoemaker J, Matern D, Harding CO, Vockley JJ. Triheptanoin versus trioctanoin for long-chain fatty acid oxidation disorders: a double blinded, randomized controlled trial. Inherit Metab Dis. 2017;40(6):831-43.
6. Vockley J, Burton B, Berry GT, Longo N, Phillips J, Sanchez-Valle A, Tanpaiboon P, Grunewald S, Murphy E, Humphrey R, Mayhew J, Bowden A, Zhang L, Cataldo J, Marsden DL, KakkisE. UX007 for the treatment of long chain-fatty acid oxidation disorders: Safety and efficacy in children and adults following 24 weeks of treatment. Mol Genet Metab. 2017;120(4):370-7.
7. Vockley J, Charrow J, Ganesh J, Eswara M, Diaz GA, McCracken E, Conway R, Enns GM, Starr J, Wang R, Abdenur JE, Sanchez-de-Toledo J, Marsden DL. Triheptanoin treatment in patients with pediatric cardiomyopathy associated with long chain-fatty acid oxidation disorders. Mol Genet Metab. 2016;119(3):223-31.
8. Vockley J, Marsden D, McCracken E, DeWard S, Barone A, Hsu K, Kakkis E. Long-term major clinical outcomes in patients with long chain fatty acid oxidation disorders before and after transition to triheptanoin treatment--A retrospective chart review.Mol Genet Metab. 2015;116(1-2):53-60.

P-57. TRASTORNO CONGÉNITO DE GLICOSILACIÓN TIPO IIO: A PROPÓSITO DE UN CASO

Rodríguez Fraga O*[1], Méndez del Sol H[1], Pizarro Sánchez C[1], Herranz Cecilia A[2]

[1]Análisis clínicos; [2]Servicio de Genética, Hospital La Paz, Madrid.

Introducción y objetivos: Paciente de 8 meses de edad derivada de otro centro por sospecha de hepatopatía no filiada.
Casos clínicos: A los 15 días de vida consulta por ictericia donde se detecta elevación de transaminasas (AST 475 UI/L; ALT 83 UI/L) sin colestasis, tendencia a la hipoglucemia e hipercolesterolemia (LDL 319 mg/dL y colesterol total 394 mg/dL) sin otras alteraciones, siendo la exploración clínica normal. Como antecedentes personales y familiares no presenta ningún dato relevante salvo un abuelo materno con diagnóstico de hemocromatosis. Se realiza un estudio de autoinmunidad y virus resultando negativos junto con un perfil de aminoácidos, ácidos orgánicos, acilcarnitinas, lipasa acida lisosomal y α1-antitripsina que resultaron normales. Adicionalmente se realiza una biopsia hepática en la que se describe una cirrosis micronodular. Además, se realiza un estudio genético donde se informa que es portador en heterocigosis de variante H63D (forma frecuente de hemocromatosis) y se completa el estudio metabólico en otro centro donde se descarta mucopolisacaridosis (MPS-IV y MPS-I), enfermedad de Gaucher, Krabbe, Fabry, Pompe y Niemann Pick tipo C. Durante el seguimiento se observa que tanto el fenotipo como el desarrollo neurológico siguen siendo normales y no se detectan masas ni megalias ni presenta estigmas de hepatopatía pero analíticamente se mantiene igual. Se realiza una ecografía doppler abdominal en el que se observa un aumento de la ecogenicidad periportal sin signos de hipertensión portal. Antes estos resultados se solicita nueva analítica donde se observa un aumento de la concentración de ácidos biliares en suero 18,70 μmol/L (IRB* < 10 μmol/L) manteniendo hipertransaminasemia e hipercolesterolemia. El estudio de la actividad de la galac-

tosa 1P-uridil transferasa fué negativo y la determinación de las isoformas de transferrina deficiente en carbohidratos (CDT) mostró los siguientes resultados: isoformas de transferrina IRB* asialotransferrina 0,7% disialotransferrina 11,6% trisialotransferrina 28,4*% (0,4-5,6) tetrasialotransferrina 53,9*% (65,9-82,9). Pentasialotransferrina 5,4*% (12,9-32,4). CDT12,3*% (< 1,3%). Este perfil es compatible con un defecto congénito de N-glicosilación de proteínas de tipo 2 (CDG-II) que, tradicionalmente se realiza mediante la determinación las isoformas de la transferrina sérica. Para confirmar estos resultados se realizó un análisis genético en el que se identifica una variante patogénica en aparente homocigosis NM_032357.3:c.92T>C p. (Leu31Ser) en el gen CCDC115 que se asocia con el CDG-IIo (MIM 616828) con un patrón de herencia autosómico recesivo. Esta variante en homocigosis, recientemente descrita, tiene muy baja frecuencia y según la clasificación del American College of Medical Genetics and Genomics se clasifica como patogénica. Se ha identificado en pacientes con trastornos congénitos de la glicosilación pudiendo afectar tanto a la N- como O-glicosilación.
Discusión: Este trastorno se caracteriza por la aparición en la infancia de alteraciones que son superponibles a múltiples enfermedades hepáticas hereditarias lo que a veces retrasa y dificulta el diagnóstico definitivo. Por ello a pesar de su baja incidencia su cribado ha de tenerse en cuenta en el diagnóstico diferencial de estas patologías.

Bibliografía

1. Jansen JC, Cirak S, van Scherpenzeel M, Timal S, Reunert J, Rust S, et al. CCDC115 Deficiency Causes a Disorder of Golgi Homeostasis with Abnormal Protein Glycosylation. Am J Hum Genet. 2016;98(2):310-21.
2. Girard M, Poujois A, Fabre M, Lacaille F, Debray D, Rio M et al. CCDC115-CDG: A new rare and misleading inherited cause of liver disease. Mol Genet Metab. 2018;124(3):228-35.
3. Mohamed M, Guillard M, Wortmann SB, Cirak S, Marklova E, Michelakakis H, et al. Clinical and diagnostic approach in unsolved CDG patients with a type 2 transferrin pattern. Biochim Biophys Acta. 2011;1812(6):691-8.

P-58. ADULTA CON TRASTORNO PSIQUIÁTRICO Y DÉFICITS NEUROLÓGICOS TRATABLES Y REVERSIBLES

Jaulín Pueyo J*[1], Lucendo Noriega M[1], Marrero Alfonso M[1], Pérez Delgado R[2], Marta Moreno E[3], González Irazábal Y[4], García Jiménez M[2]

[1]Pediatría; [2]Pediatría, Unidad de Neurometabolismo; [3]Neurología; [4]Bioquímica, Unidad de Metabolopatías, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza.

Introducción y objetivos: Se presenta el caso de una paciente de 31 años que acude a urgencias por empeoramiento de encefalopatía subaguda progresiva fluctuante y trastorno psiquiátrico/afectivo de varios meses de duración.
Casos clínicos: Como antecedentes relevantes destacan, miopía, escoliosis y crisis febriles atípicas en la infancia. Fumadora habitual y refiere ingesta de alcohol en aumento en el último año. No presenta discapacidad intelectual habiendo cursado estudios universitarios. Refiere que en el último año ha realizado dieta hiperproteica ("Ducan"). Ingresada previamente en centro privado, por cuadro de síntomas neurológicos (confusión, bradipsiquia, temblor intencional, dismetría bilateral, rigidez muscular e hiperreflexia) y alteración analítica de la coagulación. Se objetivó afectación cerebelosa en RM craneal, sin poder definir etiología. Se manejó como una encefalitis autoinmune con corticoides y se administró Cystadane durante 1 mes por niveles elevados de homocisteína (> 100 µmol/L) sin realizar estudio etiológico. Al alta se le prescribió medicación con antidepresivos y antiepilépticos. A los cuatro meses de ser dada de alta con muy discreta mejoría clínica, acude a nuestro hospital por empeoramiento cognitivo progresivo en el último mes (afectación importante del lenguaje), acompañado de alteraciones en el comportamiento (tendencia a la agitación) y aparentes alucinaciones auditivas. Ingresa para ampliar estudio, encontrándose las siguientes alteraciones analíticas: homocisteína 158,15 µmol/L presencia de homocistina, cistina 36 µmol/L, metionina 16 µmol/L, C3 (propionilcarnitina) 8,38 µmol/L, excreción elevada de ácido metilmalónico en orina y valores normales de vitamina B12 y ácido fólico. Entre las pruebas complementarias realizadas destacan: EEG sucesivos con lentificación generalizada de la actividad cerebral, angio-TC con hallazgos sugerentes de tromboembolismo pulmonar en rama arterial segmentaria de lóbulo inferior derecho, eco-doppler que muestra trombosis venosa profunda de vena femoral izquierda y ENG con signos de polineuropatía axonal sensitivo-motora. Ante los hallazgos analíticos, se establece como principal impresión diagnóstica un trastorno de remetilación de la homocisteína, y más probablemente cobalamina C. Se inicia tratamiento con betaína, carnitina e hidroxicobalamina subcutánea con mejoría progresiva de la clínica y de los parámetros analíticos en controles posteriores. El estudio genético confirmó el diagnóstico de homocistinuria con aciduria metilmalónica por mutaciones en el gen MMACHC (c.271dupA y c.566G>A).
Discusión: Como comentarios es importante destacar que la homocistinuria debe excluirse en pacientes con tromboembolismo y/o alteraciones psiquiátricas y/o espasticidad y/o discapacidad intelectual independientemente de la edad. Debe realizarse siempre estudio metabólico en la homocistinuria con valores relevantes. En los defectos de la remetilación puede aparecer anemia megaloblástica pero detectarse la megaloblastosis únicamente en la médula. Cobalamina D y cobalamina C son formas severas habitualmente y más raras como debut en el adulto; La cobalamina C es la más frecuente de ellas. El tratamiento suele ser muy efectivo, especialmente en la homocistinuria clásica, sobre todo si se inicia de forma precoz.

Bibliografía

1. Huemer M, Diodato D, Schwahn B, Schiff M, Bandeira A, Benoist JF, et al. Guidelines for diagnosis and management of the cobalamin-related remethylation disorders cblC, cblD, cblE, cblF, cblG, cblJ and MTHFR deficiency. J Inherit Metab Dis. 2017;40(1):21-48.
2. Huemer M, Diodato D, Martinelli D, Olivieri G, et al. Phenotype, treatment practice and outcome in the cobalamin-dependent remethylation disorders and MTHFR deficiency: Data from the E-HOD registry. J Inherit Metab Dis. 2019;42(2):333-52.
3. Wang SJ, Yan CZ, Wen B, Zhao YY. Clinical feature and outcome of late-onset cobalamin C disease patients with neuropsychiatric presentations: a Chinese case series. Neuropsychiatr Dis Treat. 2019;15:549-55.
4. Thauvin-Robinet C, Roze E, Couvreur G, et al. The adolescent and adult form of cobalamin C disease: clinical and molecular spectrum. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2008;79(6):725-8.
5. Higashimoto T, Kim AY, Ogawa JT, et al. High-dose hydroxocobalamin achieves biochemical correction and improvement of neuropsychiatric deficits in adults with late onset cobalamin C deficiency. JIMD Rep. 2019;51(1):17-24.

P-59. MECANISMOS DE NEURODEGENERACIÓN ASOCIADOS A LA AUTOFAGIA: ESTUDIO DE UNA COHORTE DE PACIENTES CON BPAN (BETA-PROPELLER PROTEIN ASSOCIATED NEURODEGENERATION)

Darling A*[1], Pías Peleteiro L[1], O'Callaghan M[1], Delgadillo V[2], Martínez del Val E[3], Aznar G[4], Tomás M[5], Martínez-Mugica Barbosa O[6], Serrano M[2], García Oguiza A[7], Expósito Escudero J[1], Yubero Siles D[8], Armstrong Morón J[8], Salinas Chaparro D[8], de Oryazabal Sanz A[1], García-Cazorla A[1]

[1]Neurología-Unidad de Enfermedades Metabólicas, Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona. [2]Neurología, Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona. [3]Pediatría-Neurología, Hospital Universitario Fundación Alcorcón, Madrid. [4]Pediatría-Neurología, Hospital del Mar, Barcelona. [5]Pediatría-Neurología, Hospital La Fe, Valencia. [6]Pediatría-Neurología, Hospital Universitario Donostia, San Sebastián. [7]Pediatría-Neurología, Hospital de Txagorritxu, Álava. [8]Genética, Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona.

Objetivos: La autofagia es una vía fundamental con un papel crítico en el mantenimiento de la homeostasis celular. Distintos estudios

aportan evidencia de la importancia de la autofagia en fenómenos de neurodegeneración. En los últimos años, se han descrito varias enfermedades monogénicas asociadas a defectos en las vías de la autofagia en la población pediátrica, entre ellas BPAN (Beta-propeller protein associated neurodegeneration) asociada al gen WDR45- que regula la maduración de los autofagosomas en autolisosomas. Esta entidad pertenece al grupo de los diversos defectos asociados a neurodegeneración con depósitos de hierro cerebral (NBIA-Neurodegeneration with Brain Iron Accumulation). Objetivo: describir el fenotipo clínico, bioquímico, hallazgos radiológicos y genéticos de pacientes con BPAN confirmado genéticamente. Demostrar defectos en la vía de la autofagia en pacientes BPAN como base para el tratamiento personalizado.

Métodos: Estudio observacional en una cohorte de pacientes BPAN y su evolución clínico-radiológica. Estudio genético molecular del gen WDR45. Estudio de marcadores de la autofagia en fibroblastos utilizando técnicas de western blot e inmunocitoquímica.

Resultados: Identificamos 9 pacientes BPAN, 2/9 varones, con edades comprendidas entre 2,6 a 16 años. El síntoma de inicio predominante fue el retraso global del neurodesarrollo, presentando además, crisis asociadas a fiebre (n = 3), regresión del lenguaje (n = 2) e hipotonía (n = 1). La edad de inicio fue menor a 15 meses en todos los casos. La evolución fue variable, incluyendo distintos grados de retraso del desarrollo/discapacidad intelectual (9), epilepsia (7) y signos parkinsonianos (2). La bioquímica en sangre objetivó transaminasas ligeramente elevadas en 6 casos. La RM cerebral evidenció imágenes hipointensas en T2/SWI en globos pálidos en forma simétrica (n = 5) y retardo en la mielinización (n = 2). Los pacientes presentaron variantes patogénicas *de novo* en el gen WDR45, con excepción de un caso heredado en hemizigosis, cuya madre fue mosaico para la variante investigado en DNA de mucosa bucal.

Conclusiones: Describimos una cohorte de pacientes españoles con el defecto autofágico BPAN, que demostró neuroimágenes anormales, incluyendo el depósito anormal de material férrico en la vía nigroestriatal. El conjunto de estudios contribuye a explicar que la disfunción de la autofagia intracelular determina la disfunción neuronal y el defecto del neurodesarrollo.

Bibliografía

1. Adang, et al. Phenotypic and Imaging Spectrum Associated With WDR45. Pediatr Neurol. 2020;109:56-62.
2. Belohlavkova, et al. Clinical features and blood iron metabolism markers in children with beta-propeller protein associated neurodegeneration. Eur J Paediatr Neurol 2020;S1090-3798(20)30154-9.
3. Ebrahimi-Fakhari et al. Congenital disorders of autophagy: an emerging novel class of inborn errors of neuro-metabolism. Brain. 2016;139:317-37.
4. Hayflick et al. Beta-Propeller protein-associated neurodegeneration: a new X-linked dominant disorder with brain iron accumulation. Brain 2013; 136(Pt 6): 1708-17.Kimura et al. Serial MRI alterations of pediatric patients with beta-propeller protein associated neurodegeneration (BPAN). J Neuroradiol. 2020; S0150-9861(20)30157-7.
5. Komatsu et al. Loss of autophagy in the central nervous system causes neurodegeneration in mice. Nature. 2006;880-84.
6. Meyer et al. Neurodegeneration with Brain Iron Accumulation: Genetic Diversity and Pathophysiological Mechanisms. Annu Rev Genomics Hum Genet. 2015;16: 257-79.
7. Saudubray et al. An overview of inborn errors of metabolism affecting the brain: from neurodevelopment to neurodegenerative disorders. Dialogues Clin Neurosci 2018;20(4):301-25.
8. Sheehan P, et al. Deregulation of autophagy and vesicle trafficking in Parkinson's disease. Neurosci Lett. 2019; 697: 59-65.Stockwell et al. Ferroptosis: A Regulated Cell Death Nexus Linking Metabolism, Redox Biology, and Disease. Cell 2017;5; 171(2):273-85.

P-60. NEUTROPENIA REFRACTARIA A TRATAMIENTO EN PACIENTE CON GLUCOGENOSIS 1B

Domingo Belanche A*[1], García Jiménez M[2], Pérez Delgado R[2], Castejón Ponce E[3], García Romero R[3], Hernández Suyo A[1], Sanz Aznar P[1]

[1]Pediatría; [2]Unidad de Neurometabolismo Pediátrico; [3]Unidad de Gastroenterología Pediátrica, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza.

Introducción y objetivos: Presentamos nuestra experiencia de uso con empaglifozina como tratamiento para la neutropenia refractaria en una paciente con glucogenosis IB. Se trata de una paciente de 9 años procedente de Rumanía diagnosticada al año de vida de glucogenosis tipo IB.

Casos clínicos: Hasta el momento el cumplimiento terapéutico y su control metabólico han sido buenos, pero a pesar de ello, presenta las siguientes complicaciones: colitis inespecífica con elevación de calprotectina en tratamiento con Salofalk, neutropenia mantenida que ha sido tratada con factor estimulante de colonias y tandas de Septrin, gammapatía policlonal (posiblemente secundaria a la administración de factor estimulante de colonias), hipercalciuria, infecciones de repetición, esofagitis fúngica grave que precisó de ingreso hospitalario y alimentación parenteral por estenosis esofágica y dolor importante; en su evolución ha precisado gastrostomía para alimentación enteral nocturna. Respecto al manejo de la neutropenia, el único tratamiento disponible ha sido el factor estimulante de colonias, que produce un aumento del número de neutrófilos pero sin mejorar su funcionamiento. Ya que, a pesar de un buen control metabólico, ha presentado complicaciones importantes derivadas de su neutropenia, se decide inicio de tratamiento con empaglifozina. La empagliflozina produce una mejoría de la función del neutrófilo. En los pacientes con glucogenosis IB hay un acúmulo de 1,5 AG6P dado que no funciona el transportador G6PT. Este acúmulo de 1,5 AG6P bloquea la utilización dentro del neutrófilo de la glucosa por la hexokinasa, por lo cual el neutrófilo tiene una vida media más corta y además realiza mal su función. La empagliflozina elimina por la orina las moléculas de 1,5 AG6P por lo que no se acumulan en el neutrófilo y la glucosa puede unirse a la hexokinasa, mejorando la funcionalidad del neutrófilo. Se inició tratamiento a 5 mg cada 12 horas vía oral. Posteriormente se aumentó a 10 mg cada 12 horas.

Discusión: Para valorar la efectividad del tratamiento, se ha establecido un protocolo que recoge datos clínicos y analíticos. Al inicio, presentó una candidiasis vaginal que precisó tratamiento oral con voriconazol, lo cual obligó a suspender la empaglifozina puntualmente (y reiniciar factor estimulante colonias a menor dosis que previamente), posteriormente se reintrodujo la empaglifozina. No ha vuelto a presentar ninguna otra infección relevante desde inicio de empaglifozina, hace un año. A pesar del inicio de empaglifozina, ha seguido precisando factor estimulante de colonias, aunque a menor dosis. Se ha conseguido desaparición de la gammapatía policlonal, así como estabilización y mejora del número de neutrófilos, que se mantienen en torno a 1,3 × 10^3/L. En cuanto a la colitis que presentaba, no se ha observado mejoría apreciable (buen control previo). La utilización de este fármaco está avalada por la Red Europea de Referencia de Enfermedades metabólicas (METAB-ERN). Hasta la fecha, hay 4 inhibidores de SGLT2 registrados en los Países Bajos, pero la experiencia existente es con empagliflozina, por lo que es preferible/recomendado elegir este medicamento. El uso de empaglifozina en esta patología es un uso fuera de indicación, por lo que requiere consentimiento informado por parte de la familia.

Bibliografía

1. Wortmann SB, Van Hove JLK, Derks TGJ, Chevalier N, Knight V, Koller A, et al. Treating neutropenia and neutrophil dysfunction in glycogen storage disease type Ib with an SGLT2 inhibitor. Blood. 2020;136(9):1033-43.
2. Laffel LMB, Tamborlane WV, Yver A, Simons G, Wu J, Nock V, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of the sodium-glucose co-transporter-2 inhibitor empagliflozin in young people with Type 2 diabetes: a randomized trial. Diabet Med. 2018;35(8):1096-104.
3. Veiga-da-Cunha M, Chevalier N, Stephenne X, Defour J, Paczia N, Ferster A, et al. Failure to eliminate a phosphorylated glucose analog leads to neutropenia in patients with G6PT and G6PC3 deficiency. PNAS. 2019;116(1):1241-50.
4. Li AM, Thyagu S, Maze D, Schreiber R, Sirrs S, Stockler-Ipsiroglu S, et al. Prolonged granulocyte colony stimulating factor use in glycogen storage disease type 1b associated with acute myeloid leukemia and with shortened telomere length. Pediatr Hematol Oncol. 2018;35(1):45-51.

P-61. PSEUDO-STROKE EN PACIENTE CON ACIDEMIA PROPIÓNICA

Bernardino-Cuesta B*[1], Cañedo Villarroya E[2], Solís Muñiz I[3], Vázquez Gómez J[2], Castañeda Mendieta J[4], Pedrón Giner C[2], González Gutiérrez-Solana L[1]

[1]Unidad de enfermedades neurometabólicas, Servicio de Neurología Pediátrica, Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, Madrid. [2]Servicio de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica, Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, Madrid. [3]Servicio de Radiología, Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, Madrid. [4]Servicio de Pediatría, Hospital Universitario de Jaén.

Introducción y objetivos: La acidemia propiónica (PA) se produce por deficiencia de propionil CoA-carboxilasa. El diagnóstico precoz mediante cribado neonatal permite iniciar tratamiento temprano. Pese a un aparente buen control metabólico, puede haber complicaciones neurológicas crónicas (hipotonía, retraso psicomotor, déficit cognitivo, epilepsia; alteraciones de sustancia blanca y ganglios basales en neuroimagen) y agudas (pseudo-stroke). Existe la hipótesis de que el fallo mitocondrial podría jugar un papel importante en las complicaciones de la PA.
Casos clínicos: Varón de 16 meses con antecedente de PA (diagnóstico por cribado neonatal), con desarrollo neurológico normal hasta el momento, que presenta agrupación de varios episodios sugerentes de crisis epilépticas. Precisa administración de diazepam y levetiracetam intravenoso (iv), añadiéndose lacosamida iv ante nuevas crisis posteriores. En analítica de sangre destaca amonio 74 µmol/L (máximo 89), cetonemia negativa, pH 7,23, HCO3- 18 mEq/L, pCO2 25 mmHg, láctico 3,5 mmol/L. Aminograma en plasma sin cambios significativos respecto a su basal (aumento de glicina, leve disminución de valina e isoleucina). No clínica infecciosa ni disminución de la ingesta previamente. En las siguientes horas se objetiva hemiparesia izquierda y somnolencia, alternante con irritabilidad. Se realiza punción lumbar: hematíes 86/mm^3, leucocitos 3/mm^3, glucosa 101 mg/dl, proteínas 30 mg/dl, láctico 31 mg/dl. Recibe sueroterapia iv con aportes de glucosa 7,7 mg/kg/min, que se va disminuyendo conforme se aumentan aportes enterales según su dieta especial por sonda nasogástrica (SNG), duplicándose la dosis habitual de carnitina iv y ácido carglúmico, con buen control de glucemia y cetonemia, y descenso de amonio a sus valores habituales. Recibe aciclovir iv hasta confirmación de PCR de virus negativos en líquido cefalorraquídeo. Se realiza RM craneal, con afectación de núcleos caudados y lenticulares bilaterales (no restricción en difusión) y leve atrofia cerebral, y video-EEG, que muestra asimetría interhemisférica con lentificación y desorganización del trazado en hemisferio derecho, sin claras anomalías epileptiformes. Resolución progresiva de la hemiparesia en los siguientes días, y normalización del estado de alerta, sin presentar nuevas crisis, recuperando su estado basal. Ante la sospecha de pseudo-stroke metabólico en relación con su enfermedad de base, se añade coenzima Q10 a su tratamiento de base (dieta con restricción proteica, ácido carglúmico, carnitina, tiamina, vitamina D y citrato potásico). En revisiones posteriores, mantiene evolución neurológica favorable y controles metabólicos adecuados, salvo descompensaciones metabólicas puntuales leves en relación con episodios de hiporexia.
Discusión: Las complicaciones neurológicas, como episodios de pseudo-stroke, pueden ocurrir en pacientes con PA a pesar de un buen control metabólico en sangre, en probable relación con una disfunción secundaria del ciclo de Krebs y fallo mitocondrial. Algunas de estas complicaciones podrían ser reversibles. Todavía no existe evidencia suficiente sobre cómo prevenir estas complicaciones o para aconsejar el tratamiento crónico con cofactores/antioxidantes que actúen a nivel mitocondrial.

Bibliografía

1. Haijes HA, Jans JJM, Tas SY, Verhoeven-Duif NM, van Hasselt PM. Pathophysiology of propionic and methylmalonic acidemias. Part 1: Complications. J Inherit Metab Dis. 2019;42(5):730-44.
2. Schreiber J, Chapman KA, Summar ML, Ah Mew N, Sutton VR, MacLeod E, et al. Neurologic considerations in propionic acidemia. Mol Genet Metab. 2012;105(1):10-5.
3. Nizon M, Ottolenghi C, Valayannopoulos V, Arnoux JB, Barbier V, Habarou F, et al. Long-term neurological outcome of a cohort of 80 patients with classical organic acidurias. Orphanet J Rare Dis. 2013;8:148.
4. Almuqbil M, Chinsky JM, Srivastava S. Metabolic Strokes in Propionic Acidemia: Transient Hemiplegic Events Without Encephalopathy. Child Neurol Open. 2019;6:2329048X19873242.
5. Scholl-Bürgi S, Haberlandt E, Gotwald T, Albrecht U, Baumgartner Sigl S, Rauchenzauner M, et al. Stroke-like episodes in propionic acidemia caused by central focal metabolic decompensation. Neuropediatrics. 2009;40(2):76-81.
6. Rivera-Barahona A, Alonso-Barroso E, Pérez B, Murphy MP, Richard E, Desviat LR. Treatment with antioxidants ameliorates oxidative damage in a mouse model of propionic acidemia. Mol Genet Metab. 2017;122(1-2):43-50.
7. Haijes HA, van Hasselt PM, Jans JJM, Verhoeven-Duif NM. Pathophysiology of propionic and methylmalonic acidemias. Part 2: Treatment strategies. J Inherit Metab Dis. 2019;42(5):745-61.

P-62. DIAGNÓSTICO FORTUITO DE DEFICIENCIA DE DIHIDROPIRIMINIDASA EN UN PACIENTE PEDIÁTRICO CON ACIDEMIA PROPIÓNICA. A PROPÓSITO DE UN CASO

Fernández da Vila B*[1], Unceta Suárez M[1], Arza Ruesga A[1], de las Heras Montero J[2], Pérez González B[3]

[1]Servicio de Bioquímica, Hospital Universitario de Cruces, Vizcaya. [2]Servicio de Metabolismo Pediátrico, Hospital Universitario de Cruces, Vizcaya. [3]CEDEM, Centro de Diagnóstico de Enfermedades Moleculares, Madrid,.

Introducción y objetivos: Se presenta el caso de un paciente pediátrico al que se le diagnóstica un déficit de dihidropiriminidasa (DHP) de forma fortuita en el seguimiento de una acidemia propiónica. El DHP es una enfermedad autosómica recesiva caracterizada por la presencia de dihidropirimidinuria. El fenotipo clínico es muy variable, puede causar problemas gastrointestinales y neurológicos en algunos individuos mientras que otros no manifiestan signos o síntomas, por lo que puede pasar desapercibida. Los pacientes con una deficiencia total o parcial tienen un mayor riesgo de desarrollar toxicidad grave con la administración del antineoplásico 5-fluorouracilo.
Casos clínicos: Niño de 31 meses con un cuadro de vómitos y disminución del nivel de consciencia de 24 horas de evolución por el que acude a urgencias. Se le administra un antiemético y rehidratación oral, a pesar de lo cual, persiste su mal estado general. Anteriormente, presentó dos ingresos por cuadros clínicos de gastroenteritis de causa desconocida con afectación del estado general con mejoría clínica en pocas horas tras rehidratación y antibioterapia. En los antecedentes familiares destacan consanguinidad de progenitores (primos) con fallecimientos en ambas ramas de hermanos en edad pediátrica. Se realiza control analítico evidenciándose acidosis metabólica grave con hiperamonemia, normoglucemia e hiperuricemia. Ante sospecha de acidemia orgánica clásica de forma intermitente tardía se inicia estudio metabólico. Se deja a dieta absoluta y se administra tratamiento con bicarbonato, carbaglu, fenilbutirato, rasburicasa, arginina, hidroxicobalamina y biotina. Los resultados del estudio metabólico son los siguientes: aminoácidos en sangre y orina: aumento notable de aminoácidos ramificados asociado a cetosis. Aumento de glicina en orina. Ácidos orgánicos en orina: se observa lactaciduria y gran excreción de cuerpos cetónicos. Elevación de ácido 3-OH-propiónico, metilcítrico, tiglilglicina, propionilglicina y metabolitos asociados al metabolismo del propionato. Acilcarnitinas en plasma: se observa un aumento de acetilcarnitina, aumento de 3-hidroxibutirilcarnitina y aumento de propionilcarnitina junto con una disminución de los niveles de carnitina libre. En el estudio de genes causantes de acidemia propiónica (PCCA y PCCB). Se identifica una variante alélica en homocigosis nueva c.1060C>T (p.Leu354Phe) en el gen PCCA. Se clasifica como probablemente patogénica según las recomendaciones del American Collage of Medical Genetics and Genomics (ACMG). Se diagnóstica de acidemia propiónica "late onset" debido a deficiencia

de propionil-CoA carboxilasa y se inicia tratamiento específico con buena evolución. Posteriormente, en un control rutinario de ácidos orgánicos en orina se observa una elevación de uracilo, timina, dihidrouracilo y dihidrotimina. Estos metabolitos se encuentran aumentados en la DHP. Por lo que se decide reanalizar los datos de la secuenciación masiva para analizar el gen DPYS y se identifica una variante en homocigosis en el gen DPYS, c.1078T>C (p.Trp360Arg;p.Trp360Arg). Esta variante se clasifica como patogénica según las recomendaciones del ACMG.

Discusión: Los descendientes de parejas consanguíneas presentan una mayor probabilidad de padecer patologías de herencia autosómica recesiva, por lo que no es tan infrecuente que estos pacientes presenten más de una enfermedad metabólica hereditaria. Gracias al estudio metabólico realizado en este paciente se han podido diagnosticar ambas enfermedades metabólicas y también realizar el adecuado consejo genético ante futuras gestaciones.

Bibliografía

1. Van Kuilenburg A, Dobritzsch D, Meijer J, Meinsma R, Benoist J, Assmann B. Dihydropyrimidinase deficiency: Phenotype, genotype and structural consequences in 17 patients. Biochimica et Biophysica Acta (BBA). Molecular Basis of Disease. 2010;1802(7-8):639-48.
2. OMIM Entry - # 222748. Dihydropyrimidinase deficiency; DPYSD [Internet]. Omim.org. 2021 [citado el 1 de septiembre de 2021]. Disponible desde: https://www.omim.org/entry/222748?search = 222748&highlight = 222748

P-63. ENCEFALOPATÍA AGUDA, HIPERAMONIEMIA Y PERFIL BIOQUÍMICO INICIAL INESPECÍFICO

Pérez Delgado R*[1], Castejón Ponce E[2], González Irazabal Y[3], Bernal Matilla C[4], Hernández Suyo A[5], Domingo Belanche A[5], Hernández de Abajo G[3]

[1]Neurometabolismo; [2]Nutrición y Metabolismo; [3]Bioquímica; [4]UCI Adultos; [5]Pediatría, Hospital Infantil Miguel Servet, Zaragoza.

Introducción y objetivos: Los errores congénitos del metabolismo pueden debutar a cualquier edad con sintomatología muy variada que puede comprometer a diferentes órganos, pero el cerebro es especialmente vulnerable y el tiempo de demora en diagnosticar una enfermedad con un tratamiento específico capaz de revertir los síntomas, puede suponer un efecto muy negativo en la esperanza y calidad de vida de nuestros pacientes.

Casos clínicos: Mujer de 37 años que acude a Urgencias por clínica compatible con encefalopatía aguda: somnolencia, desorientación temporo-espacial, alteración del comportamiento y respuestas incoherentes. Antecedente de parto normal 4 días antes (embarazo y parto anteriores sin incidencias) y deposiciones diarreicas con rechazo a la ingesta en las últimas 48 horas. Se realizan analítica básica incluyendo tóxicos, neuroimagen cerebral y punción lumbar, que no muestran alteraciones. El EEG muestra intensa disfunción encefálica difusa con patrón brote-supresión. Ante deterioro progresivo del nivel de conciencia, se decide ingreso en UCI y se amplía el estudio analítico en el que destacan cifras de amonio de hasta 341 μmol/L y cetonuria; glucemias, perfil hepático y láctico normales. En perfil de ácidos orgánicos en orina destaca elevación muy importante de ácidos 3 hidroxibutírico y metilcítrico sin ácido orótico ni otros datos sugestivos de aciduria orgánica, siendo el patrón de aminoácidos en plasma normal sin elevación de glutamina. Se reanamnesia a la familia y refieren que desde siempre ha rechazado la carne y el pescado. Tuvo anorexia nerviosa. Vomitadora frecuente desde la adolescencia. Se revisan las analíticas del embarazo y se constatan valore muy bajos de urea en sangre (en torno a 6 mg/dL). Ante estos datos se inicia tratamiento empírico para la hiperamoniemia con quelantes del amonio y activador del ciclo de la urea y se retiran proteínas de la dieta, aunque sin clara orientación etiológica dada la normalidad inicial de los aminoácidos. Se añaden arginina, carnitina, biotina y riboflavina. Se constata progresivamente un descenso de citrulina en los controles posteriores de aminoácidos, así como una discreta elevación de lisina. Se observa con la evolución mala tolerancia a la introducción de proteínas y a la retirada de arginina, por lo que se orienta definitivamente hacia trastorno alto del ciclo de la urea siendo lo más probable déficit de CPS1, que se confirma genéticamente. La paciente permaneció ingresada en la UCI durante 6 semanas precisando hemodiafiltración. Posteriormente tuvo una evolución muy favorable, retomando su vida anterior sin secuelas neurológicas y con buena adherencia al tratamiento.

Discusión: Es muy importante disponer de protocolos de actuación en los servicios de Urgencias de pacientes adultos ante clínica compatible con encefalopatía aguda o trastornos psiquiátricos de aparición aguda que incluyan el diagnóstico diferencial con errores congénitos del metabolismo, que pueden debutar a cualquier edad y pueden comprometer la vida de personas aparentemente sanas que se pueden beneficiar de un tratamiento específico capaz de revertir los síntomas. El embarazo y el parto suponen un importante gasto energético inductor de catabolismo, que puede ser el detonante para que debuten este tipo de trastornos. Pensamos por todo ello que es nuestra responsabilidad sensibilizar a médicos especialistas en Urgencias, neurólogos y ginecólogos.

Bibliografía

1. Stepien KM, Geberhiwot T, Hendriksz CJ, Treacy EP, et al. Challenges in diagnosing and managing adult patients with urea cycle disorders. J Inherit Metab Dis. 2019;42:1136-46.
2. Haberle J, Burlina A, Chakrapani A, Dixon M, Karall D, Lindner M, et al. Suggested guidelines for the diagnosis and management of urea cycle disorders: First revision. J Inherit Metab Dis. 2019;42:1192-230.
3. Bonilla Guerreo R, Salazar D, Tanpaiboon P. Laboratory diagnostic approaches in metabolic disorders. Ann Transl Med. 2018;6(24):470.

P-64. NUEVAS FORMAS DE DISFUNCIÓN DEL METABOLISMO MITOCONDRIAL EN PARKINSONISMO PEDIÁTRICO. ESTUDIO DE LA PATOFISIOLOGÍA COMO BASE DEL TRATAMIENTO PERSONALIZADO

Oyarzábal Sanz A*, Musokhranova U, Rivera N, O'Callaghan M, Darling A, Sigatulina M, Julià-Palacios N, Artuch R, García-Cazorla A

Neurología, Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona.

Objetivos: Las mitocondrias desempeñan un papel fundamental en la comunicación sináptica. Proporcionan la energía necesaria para la transmisión sináptica (el proceso que más energía requiere en el cuerpo humano), regulan la señalización del calcio evitando la excitotoxicidad y actúan como centros de señalización. Por tanto, no es de extrañar que los defectos de la función mitocondrial subyazcan en muchas enfermedades neuropediátricas. Aunque algunas relaciones entre la enfermedad y la función mitocondrial están bien caracterizadas, el diagnóstico y el tratamiento de las enfermedades mitocondriales sigue siendo un reto. El estudio de la disfunción mitocondrial en el contexto de la patología sináptica puede revelar tanto el papel de las mitocondrias en la sinapsis como la base fisiopatológica de la enfermedad, lo que constituye la base para el diagnóstico y la medicina personalizada. Con esto, en este trabajo describimos y estudiamos tres formas de disfunción mitocondrial causantes de nuevas presentaciones dentro del espectro del parkinsonismo pediátrico con alteración en el metabolismo de los neurotransmisores. Se pretende además demostrar que el estudio ampliado de la base patofisiológica de estas nuevas enfermedades, y de patologías mitocondriales clásicas, es la base para la implementación de una estrategia terapéutica personalizada.

Métodos: Tras la descripción clínica de los pacientes y determinación de neurotransmisores en LCR, se realizó un perfil de fisiología mitocondrial en fibroblastos de los pacientes, incluyendo medidas de dis-

tintas proteínas mitocondriales por Western Blot (Parkin, Pink1, Mfn, OPA1, Dnm1l, Fis1…), valoración de la generación de especies reactivas de oxígeno (ROS) por citometría de flujo, estudio de la síntesis de ATP mitocondrial o valoración de la red mitocondrial por microscopía confocal. Estos estudios se realizaron tanto en condiciones basales, para describir la función mitocondrial en las distintas patologías, o tras el tratamiento con diferentes compuestos de naturaleza fármaco-metabólica.

Resultados: En este trabajo hemos descrito tres defectos mitocondriales causantes de parkinsonismo pediátrico y disminución en los niveles de HVA en LCR: una proteína implicada en la formación del complejo MICOS, una tRNA sintetasa mitocondrial (tWARS) y una proteína de fisión mitocondrial (Dnm1l). Tras demostrar el efecto patogénico de las distintas mutaciones (bajada en la expresión y/o función de la proteína) estudiamos la homeostasis mitocondrial en las distintas situaciones. Para todos los pacientes detectamos un aumento de más de 3 veces en la generación de anión superóxido y alteraciones de distinta naturaleza en la red mitocondrial. Este aumento en estrés oxidativo se acompañaba de una disminución en la capacidad de síntesis de ATP e los pacientes con alteración en el complejo MICOS y dinamina. Tras la definición de la afectación mitocondrial, probamos en células de los pacientes diferentes tratamientos de naturaleza fármaco-metabólica, dirigida a mejorar la función afectada.

Conclusiones: Describimos la base patiofisiológica de tres formas de parkinosnismo infantil y alteración en la función dopaminérgica. El estudio de la patofisiología de enfermedades del metabolismo sináptico es la base necesaria para la definición de tratamientos personalizados en estas patologías.

P-65. CALIDAD DE VIDA DE LOS PACIENTES CON PORFIRIA HEPÁTICA AGUDA CON ATAQUES RECURRENTES EN ESPAÑA. ESTUDIO COPHASE

Castelbón Fernández F[1], Barreda Sánchez M[2], Arranz Canales E[1], Hernández Contreras M[3], Solares Fernández I*[1], Morales Conejo M[1], Muñoz Cuadrado[4], Casado Gómez A[4], Yébenes Cortés M[4], Guillén-Navarro E[5]

[1]Consulta de Porfirias, CSUR de errores congénitos del metabolismo, Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid. [2]Instituto Murciano de Investigación Biosanitaria Virgen de la Arrixaca (IMIB-Arrixaca), Murcia. [3]Servicio de Medicina Interna, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca/Universidad de Murcia. [4]Pharmacoeconomics & Outcomes Research Iberia (PORIB), Madrid. [5]Sección de Genética Médica.Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca/Universidad de Murcia/IMIB-Arrixaca, Murcia.

Objetivos: Determinar la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) de pacientes con porfiria hepática aguda (PHA) y la sobrecarga de sus cuidadores.

Métodos: COPHASE es un estudio post-autorización observacional, longitudinal, retrospectivo realizado en dos hospitales en España y que incluyó a pacientes adultos con diagnóstico de PHA confirmado mediante estudio genético, con al menos un ataque agudo de PHA entre 2015 y 2020, con riesgo, a juicio del investigador, de sufrir ataques recurrentes. El periodo de seguimiento de cada paciente abarcó el año completo en el que se produjo el último ataque agudo. Se recogieron datos sociodemográficos, clínicos y farmacoterapéuticos, a partir de las historias clínicas y registros informáticos del centro. La CVRS se evaluó mediante el cuestionario EurQol (versión española EQ-5D-5L) que consta de un sistema descriptivo con 5 dimensiones (movilidad, autocuidado, actividades habituales, dolor/malestar y ansiedad/depresión) con una escala Likert de 5 niveles de respuesta, siendo 0 el mejor estado o sin problemas y 5 el peor estado o invalidez y una escala analógica visual (EVA) de 0 a 100, siendo 0 la peor salud y 100 la mejor. Además, se evaluó cómo la PHA afecta a la realización de actividades cotidianas mediante una escala Likert de 4 opciones (no afectada, afectada levemente, moderadamente y bastante). Para evaluar la sobrecarga del cuidador se empleó el cuestionario Zarit Burden Inventory (Zarit), que consta de 22 ítems con una escala Likert con 5 opciones de respuesta (nunca, casi nunca, a veces, bastantes veces, casi siempre), siendo 0 la menor sobrecarga y 88 la mayor.

Resultados: Se incluyeron 28 pacientes con una edad media de 36,6 ± 10,2 años, siendo el 89,3% mujeres. El 75,0% de los pacientes padecía porfiria aguda intermitente, el 17,9% coproporfiria hereditaria y el 7,1% porfiria variegata. El tiempo promedio desde el diagnóstico fue de 6,1 ± 6,0 años. Los pacientes tuvieron un promedio de 1,9 crisis de PHA por año; en las mujeres, más del 50% estaban relacionadas con la menstruación. El 25% de los pacientes recibió profilaxis con hemina y en el 35,71% se evaluó una posible discapacidad. De ellos, el 70% tenía un grado de discapacidad entre el 33-64%, el 20% entre el 65-100% y el 10% entre el 0-32%. El índice global del EQ-5D-5L fue de 0,751 ± 0,24, siendo el dolor/malestar, la ansiedad/depresión y las actividades cotidianas las dimensiones con mayor afectación (2,3 ± 0,9; 2,1 ± 1,3; 1,9 ± 1,1, respectivamente). Estas dimensiones fueron en las que un mayor porcentaje de pacientes indicaron tener problemas (dolor/malestar: 71,4%; ansiedad/depresión: 50,0%; actividades cotidianas: 46,4%). La puntuación media de la EVA fue de 70,5 ± 16,9. Las actividades cotidianas en las que una mayor proporción de pacientes refirieron afectación fueron el ocio (74,1%), viajar/vacaciones (66,7%) y las actividades domésticas (63,0%). Además, 15/28 de los pacientes requirieron de un cuidador debido a la PHA. La puntuación promedia del cuestionario Zarit para la sobrecarga de estos cuidadores fue de 22,7 ± 14,1.

Conclusiones: El estudio COPHASE demuestra, al igual que otros estudios publicados, que la PHA afecta de forma notable a la CVRS de los pacientes, fundamentalmente en la dimensión dolor/malestar, con un impacto negativo en la realización de actividades cotidianas y con riesgo importante de padecer enfermedades psiquiátricas, como depresión y ansiedad. El 54% de los pacientes necesitó el apoyo de un cuidador.

Bibliografía

1. Millward LM, Kelly P, Deacon A, Senior V, Peters TJ. Self-rated psychosocial consequences and quality of life in the acute porphyrias. J Inherit Metab Dis. 2001;24(7):733-47.
2. Schmitt C, Lenglet H, Yu A, Delaby C, Benecke A, Lefebvre T, et al. Recurrent attacks of acute hepatic porphyria: major role of the chronic inflammatory response in the liver. J Intern Med. 2018;284:78-91.
3. EuroQol Group. EuroQol--a new facility for the measurement of health-related quality of life. Health Policy. 1990;16(3):199-208.
4. Rabin R, de Charro F. EQ-5D: a measure of health status from the EuroQol Group. Ann Med. 2001;33:337-43.
5. Ramos-Goñi JM, Craig BM, Oppe M, Ramallo-Fariña Y, Pinto-Prades JL, Luo N, et al. Handling Data Quality Issues to Estimate the Spanish EQ-5D-5L Value Set Using a Hybrid Interval Regression Approach. Value Health. 2018;21(5):596-604.
6. Martín M, Salvadó I, Nadal S, Miji, LC, Rico JM, et al. Adaptación para nuestro medio de la Escala de Sobrecarga del Cuidador de Zarit (Caregiver Burden Interview) Rev Gerontol. 1996;6:338-46.
7. Blaylock B, Epstein J, Stickler P. Real-world annualized healthcare utilization and expenditures among insured US patients with acute intermittent porphyria (AIP) treated with hemin. J Med Econ. 2020;23(6):537-45.
8. Gouya L, Ventura P, Balwani M, Bissell DM, Rees DC, Stölzel U, et al. EXPLORE: A Prospective, Multinational, Natural History Study of Patients with Acute Hepatic Porphyria with Recurrent Attacks. Hepatology. 2020;71(5):1546-58.
9. Buendía-Martínez J, Barreda-Sánchez M, Rodríguez-Peña L, Ballesta-Martínez MJ, López-González V, Sánchez-Soler MJ, Serrano-Antón AT, et al. Health impact of acute intermittent porphyria in latent and non-recurrent attacks patients. Orphanet J Rare Dis. 2021;16(1):106.

P-66. DISFUNCIÓN MITOCONDRIAL EN DEFICIENCIA DE MCT1

Stanescu S*[1], Bravo Alonso I[2], Belanger Quintana A[1], Pérez González B[2], Medina Díaz M[3], Buenache Espartosa R[1], Arrieta Blanco A[4], Rodríguez-Pombo P[2]

[1]Pediatría; [2], CEDEM; [3]Neurorradiología;[4]Endocrinologia y Nutrición, Hospital Ramon y Cajal, Madrid,

Introducción y objetivos: El trasportador de monocarboxilatos 1 (MCT1) es responsable para el trasporte transmembranario de ácidos monocarboxílicos de cadena corta, como el lactato, los cuerpos cetónicos o el piruvato, que posteriormente se utilizaran en la mitocondria como sustrato energético. La deficiencia de MCT1 se ha descrito recientemente como causa de episodios de cetosis recurrente, por las alteraciones en la utilización de los cuerpos cetónicos en los tejidos extrahepáticos[1]; algunos pacientes presentan también alteraciones neurológicas[2,3]. Hasta ahora, solamente se han descrito 6 casos, por lo que el cuadro clínico-bioquímico no está totalmente definido.
Casos clínicos: Presentamos el caso de una paciente mujer de 6 años con deficiencia de MCT1 secundaria a mutación en homocigosis en el gen SLC16A1 que presentó episodios de acidosis metabólica grave recurrente a partir de los 4 meses de edad y retraso psicomotor. En el estudio metabólico se detectó cetosis y acidosis láctica persistente, con perfil de ácidos orgánicos en orina sugestivo de alteraciones del equilibrio redox. Los estudios en fibroblastos revelaron alteraciones en el perfil bioenergético compatible con disfunción mitocondrial. En la resonancia magnética craneal se observaron alteraciones de la sustancia blanca supratentorial subcortical bilateral y en ganglios basales, junto con agenesia del cuerpo calloso y colpocefalia; no se detectó pico de lactato en la espectrometría.
Discusión: Estos hallazgos demuestran que el espectro clínico de la deficiencia de MCT1 no solamente implica ataques recurrentes de cetoacidosis, sino que puede ser causa de acidosis láctica y retraso psicomotor con un patrón de neuroimagen que incluye agenesia de cuerpo calloso y alteraciones en la sustancia blanca. Los estudios en fibroblastos que demuestran la disfunción mitocondrial sugieren que la afectación neurológica en los pacientes con deficiencia de la MCT1 es secundaria a alteraciones persistentes por falta de sustratos energéticos neuronales claves como los cuerpos cetónicos y el lactato.

Bibliografía

1. van Hasselt PM, Ferdinandusse S, Monroe GR, et al. Monocarboxylate transporter 1 deficiency and ketone utilization. N Engl J Med. 2014;371(20):1900-7.
2. Al-Khawaga S, AlRayahi J, Khan F, et al. A SLC16A1 mutation in an infant with ketoacidosis and neuroimaging assessment: expanding the clinical spectrum of MCT1 deficiency. Front Pediatr. 2019;7:299.
3. Nicolas-Jilwan M, Medlej R, Sulaiman RA, AlSayed M. The neuroimaging findings of monocarboxylate transporter 1 deficiency. Neuroradiology. 2020;62(7):891-4.

P-67. RESULTADOS DEL TRATAMIENTO CON EMPAGLIFLOZINA EN PACIENTES CON GLUCOGENOSIS IB

Márquez Mesa E*[1], Ruiz Pons M[2]

[1]Endocrinología y Nutrición; [2]Endocrinología pediátrica, Hospital Universitario Nuestra Señora de la Candelaria, Tenerife.

Introducción y objetivos: La glucogenosis IB (GSD IB) es una enfermedad que junto a la intolerancia grave al ayuno se asocia a neutropenia y disfunción de neutrófilos causando infecciones recurrentes y enfermedad inflamatoria intestinal (EII). El tratamiento estándar de esta neutropenia ha sido el factor estimulante de granulocitos (GCSF). Recientemente se ha descrito que el uso de un inhibidor del cotransportador 2 de sodio y glucosa (i-SGLT2), la empagliflozina (fármaco antidiabético), puede tener beneficios al disminuir los niveles intracelulares del 1,5 anhidroglucitol-6-fosfato (1,5AG6P), metabolito que se acumula en el citosol de los neutrófilos, y bloquea el uso de la glucosa, único sustrato metabólico para ellos. Presentamos nuestra experiencia en el uso de empagliflozina en tres pacientes con GSD IB.
Casos clínicos: Caso 1: Mujer de 17 años diagnosticada de GSD IB (1211delCT) al 1,5 mes de edad. Afecta de neutropenias graves, neutrófilos totales (NT): 0,4-0,5 × 10^9/L, y enfermedad inflamatoria inespecífica, actividad leve-moderada. En tratamiento crónico con GCSF en diferentes pautas. Ha tenido 22 ingresos por problemas infecciosos de gravedad variable, uno en UCIP por sepsis grave. Se inicia tratamiento con empagliflozina hace 10 meses con dosis inicial de 10 mg/día y posteriormente 10 mg, cada 12 horas. En el momento basal tiene unos NT de 0,14 × 10^9/L (GCSF 300 mg/día, una semana), con calprotectina normal y actividad leve de su EII, control metabólico adecuado y tratamiento con almidón de maíz (Glycosade® 1,3 g/kg, cada 5 horas), 5 ASA (44 mg/kg/día), enalapril (5 mg cada 12 horas), y CPAP nocturna por insuficiencia respiratoria crónica. Al mes del inicio del tratamiento habían desaparecido los dolores abdominales, las diarreas y las aftas bucales. Ha mejorado mucho la tolerancia oral con una ganancia excesiva de peso (6 kg). El último control de NT de 0,95 × 10^9/L, y se está procediendo a la retirada progresiva de la CPAP nocturna. No ha presentado efectos secundarios por el uso de empagliflozina. Caso 2: mujer de 32 años diagnosticada de GSD IB (1211delCT) al 1,5 mes de edad. Afecta de neutropenias severas, NT 0,2-0,3 × 10^9/L, obesidad, hiperuricemia, adenoma hepático de evolución estable, polineuropatía axonal sensitivomotora en relación con enfermedad de Sjögren e hipoacusia secundaria a otitis de repetición. Se inicia tratamiento con empagliflozina hace 1 mes con dosis inicial de 10 mg/día y posteriormente 10 mg cada 12 horas. En el momento basal tiene unos NT de 0,2 × 10^9/L (GCSF 300 µg/d c/48 horas), control metabólico adecuado y en tratamiento con almidón de maíz (Glycosade® 1,5 g/kg cada 5 horas), enalapril (10 mg cada 12 horas), rituximab (1.000 mg cada 6 meses), febuxostat (80 mg cada 24 horas). Al mes de inicio de tratamiento ha presentado en el control de NT 1 × 10^9/L, permitiendo la reducción de GCSF (300 µg/d c/72 horas), además, de referir disminución de la clínica de inestabilidad asociada a la polineuropatía axonal. No ha presentado efectos secundarios al uso de empagliflozina. Caso 3: varón de 38 años, GSD IB, trasplantado de hepático y renal, con infecciones múltiples e ingresos repetidos en UCI en el que se plantea el inicio de empagliflozina para conseguir una mayor estabilidad cínica y disminuir sus procesos infecciosos graves.
Discusión: En nuestra experiencia el uso de empagliflozina en pacientes con GSD IB ha mejorado el recuento de NT, así como la EII asociada y polineuropatía axonal sin efectos secundarios asociados.

Bibliografía

1. Rake J, Visser G, Labrune P, Leonard JV, Ullrich K, Smit PG. Guidelines for management of glycogen storage disease type I-European Study on Glycogen Storage Disease Type I (ESGSD I). Eur J Pediatr. 2002;161(1):S112-S119.
2. Grünert SC, Elling R, Maag B, Wortmann SB, Derks TG, Hannibal L, et al. Improved inflammatory bowel disease, wound healing and normal oxidative burst under treatment with empagliflozin in glycogen storage disease type Ib. Orphanet J Rare Dis. 2020;15(1):1-8.
3. Wortmann SB, Van Hove JL, Derks TG, Chevalier N, Knight V, Koller A, et al. Treating neutropenia and neutrophil dysfunction in glycogen storage disease type Ib with an SGLT2 inhibitor. Blood. 2020;136(9):1033-43.
4. Rossi A, Miele E, Fecarotta S, Veiga-da-Cunha M, Martinelli M, Mollica C, et al. Crohn disease-like enterocolitis remission after empagliflozin treatment in a child with glycogen storage disease type Ib: a case report. Italian J Pediatr. 2021; 47(1):1-9.
5. Mikami M, Arai A, Mizumoto H. Empagliflozin ameliorated neutropenia in a girl with glycogen storage disease Ib. Pediatrics Int. 2021.

P-68. METABOLÓMICA EN EL SÍNDROME DE WOLF-HIRSCHHORN: BÚSQUEDA DE BIOMARCADORES, POSIBLES TERAPIAS Y MEDIDAS DE RESPUESTA

Baró Serrano A*[1], Arranz Amo J[2], Carnicer Cáceres C[2], Villate Bejarano O[3], Gómez D[1], Raspall Chaure M[1], Visa Reñé N[4], Serrano M[5], del Toro Riera M[1]

[1]Servicio de Neurología Pediátrica, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona. [2]Laboratorio de Metabolopatías, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona. [3]Plataforma de Metabolómica, Instituto BioCruces Bizkaia, Barakaldo. [4]Servicio de Neurología Pediátrica, Hospital Universitari Arnau de Vilanova, Lleida. [5]Servicio de Neurología Pediátrica, Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona.

Objetivos: Determinar el perfil clínico y metabolómico de pacientes con síndrome de Wolf-Hirschhorn (SWH) para estudiar posibles signos de disfunción mitocondrial secundario a la deleción LETM1 así como biomarcadores que sirvan como diana terapéutica específica. Determinar si el tratamiento con coenzima Q induce cambios a nivel clínico y/o bioquímico.
Métodos: Estudio longitudinal prospectivo en 6 pacientes con SWH, 3 de los cuales tomaron tratamiento con Coenzima Q10 (200 mg/día). Se realiza estudio metabólico en sangre y orina y evaluación funcional mediante escalas. Se realizará control clínico-analítico en ambos grupos a los 6-12 meses.
Resultados: 6 pacientes (5 mujeres, 1 varón) con SWH y deleción que incluye LETM1 (*de novo* 4/6). Cuatro pacientes con retraso global del desarrollo grave y todos presentan epilepsia. El perfil metabólico basal (lactato, aminoácidos, ácidos orgánicos y coenzima Q) es normal salvo niveles de carnitina total y libre en el límite bajo en 3/6, sin diferencias en la visita control. Alteración del test de sobrecarga oral de glucosa en 3 pacientes con aumento paradójico de cuerpos cetónicos y niveles de lactato, ratio lactato/piruvato y ratio hidroxibutirato/acetoacetato normales. Estudio de función mitocondrial con disminución de la respiración mitocondrial y glicolisis en 1 paciente que mejora con coenzima Q. Se objetivan diferencias clínicas mínimamente significativas en la motricidad en los pacientes que tomaban coenzima Q. En cuanto a movilidad funcional, lenguaje, manipulación, comer y beber no hay ninguna diferencia significativa así como tampoco con la epilepsia. Objetivamos más diferencias positivas entre los diferentes ítems de valoración de la calidad de vida de los pacientes que toman coenzima Q.
Conclusiones: Nuestra serie amplía el espectro clínico y metabólico del SWH. Los resultados podrían sugerir una disfunción mitocondrial (aumento paradójico hidroxibutirato y resultados alterados en la respiración mitocondrial y glicolisis) pero descartan una disfunción de la enzima PDH tras sobrecarga de glucosa. La respuesta al tratamiento con coenzima Q puede producir un aumento de los niveles de respiración mitocondrial y glucólisis sin evidencia de cambios bioquímicos en el perfil metabólico. Serán necesarios más pacientes para determinar su valor pronóstico y terapéutico

Bibliografía

1. Zollino M, Murdolo M, Marangi G, Pecile V, Galasso C, Mazzanti L, Neri G. On the nosology and pathogenesis of Wolf-Hirschhorn syndrome: Genotype-phenotype correlation analysis of 80 patients and literature review. Am J Med Genet Part C Semin Med Genet 2008;148C:257-69.
2. Battaglia A, Carey JC, South ST. Wolf-Hirschhorn syndrome: A review and update. Am J Med Genet Part C Semin Med Genet. 2015;169C:216-23.
3. Zollino M, Niccolo Doronzio P. Dissecting the Wolf-Hirschhorn syndrome phenotype: WHSC1 is a neurodevelopmental gene contributing to growth delay, intellectual disability, and to the facial dysmorphism. J Hum Genet. 2018;63(8):859-61.
4. Li Y, Tran Q, Shrestha R, Piao L, Park S, Park J, et al. LETM1 is required for mitochondrial homeostasis and cellular viability. Mol Med Rep. 2019;19(5):3367-75.
5. Jiang D, Zhao L, Clish C B, Clapham D E. Letm1, the mitochondrial Ca2+/H+ antiporter, is essential for normal glucose metabolism and alters brain function in Wolf-Hirschhorn syndrome. Proc Nat Acad Sci. 2013;110(24):E2249-E2254.
6. Lin QT, Stathopulos PB. Molecular mechanisms of leucine zipper EF-hand containing transmembrane protein-1 function in health and disease. Int J Mol Sci. 2019;20(2):286.
7. Hart L, Rauch A, Carr A M, Vermeesch J R, O'Driscoll M. LETM1 haploinsufficiency causes mitochondrial defects in cells from humans with Wolf-Hirschhorn syndrome: implications for dissecting the underlying pathomechanisms in this condition. Dis Mod Mech. 2014;7(5):535-45.
8. Durigon R, Mitchell A. L, Jones A. W, Manole A, Mennuni M, Spinazzola A, et al. LETM 1 couples mitochondrial DNA metabolism and nutrient preference. EMBO Mol Med. 2018;10(9):e8550.
9. Desbats MA, Lunardi G, Doimo M, Trevisson E, Salviati L. Genetic bases and clinical manifestations of coenzyme Q 10 (CoQ 10) deficiency. J Inherit Metab Dis. 2015;38(1):145-56.

P-69. TRATAMIENTO CON NIACINA EN PACIENTE AFECTO DE DEFICIENCIA DE 3-HIDROXIANTRANILATO-3,4DIOXIGENASA

Dougherty de Miguel L*[1], Cueto-González A[2], Arranz Amo J[3], Carnicer C[3], Giralt G[4], Mogas E[5], Felipe Rucian A[1], Ventura L[6], Arévalo A[7], del Toro Riera M[1]

[1]Neurología Pediátrica, Unidad de Enfermedades Metabólicas Hereditarias; [2]Área de Genética clínica y molecular; [3]Laboratorio de Metabolopatías; [4]Unidad de Cardiología Pediátrica; [5]Departamento de Endocrinología pediátrica; [6]Enfermera, Unidad de Enfermedades Metabólicas Hereditarias; [7]Unidad de Medicina Fetal, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona.

Introducción y objetivos: El NAD (nicotinamide adenine dinucleotide) constituye un elemento fundamental para el metabolismo energético y la embriogénesis, participando en más de 400 reacciones redox y en la desacetilación sirtuina-dependiente. Mutaciones en alguna de sus vías de síntesis pueden dar lugar a síndromes malformativos (frecuentemente en el espectro VACTERL) y de crecimiento. Recientemente se han descrito como grupo los trastornos congénitos por deficiencia de NAD entre los que se incluye la deficiencia de HAAO que interviene en la vía de la quinurenina, catalizando el metabolismo de ácido 3-hidroxiantranílico a ácido quinolínico. Presentamos la evolución del primer caso de paciente con trastorno genético con deficiencia de NAD con tratado postnatalmente con niacina.
Casos clínicos: Primer hijo de pareja sana no consanguínea. Durante la gestación diabetes gestacional insulinizada y diagnóstico prenatal de cardiopatía compleja y retraso de crecimiento intrauterino con huesos largos cortos (que pasan de p5 a p0). En estudio genético prenatal por WES se objetiva mutación homocigota c.43del, p.(Arg15Glyfs*99) en gen HAAO. Nace a las 39+6SG, con longitud 45 cm (-3,06 SDS (*standard deviation score*)), peso 3.030 g (-0,84 SDS) y PC 34,5 (-1.37 SDS). Se interviene a los 6 días de vida de su cardiopatía sin incidencias. Se confirma leve acortamiento de extremidades. Se constatan niveles elevados de kinurenina, acido kinurénico, 3-hidroxikinurenina, 3-hidroxiantranilato, compatible con el defecto enzimático. No se objetivan otras malformaciones al estudio de extensión (renal, cerebral o vertebral). Ante el diagnóstico de trastorno congénito por deficiencia de NAD, se inicia suplementación con niacina hasta un máximo de 80 mg/día, con monitorización clínica y de marcadoresanalíticos periódicamente. A los 21 meses de edad, presenta un desarrollo psicomotor normal para la edad, y un crecimiento armónico para peso (-1,08 SDS), talla longitud (-0,96 SDS) y perímetro cefálico (-1,09 SDS). Desde el periodo neonatal y tras el inicio de tratamiento con niacina, el paciente ha mantenido normalizado el peso y PC y ha recuperado la longitud. Esto contrasta con algunos de los casos descritos en la literatura que presentan retraso cognitivo y estancamiento de crecimiento tanto de perímetro cefálico (microcefalia), de talla (entre -4 y -5 SDS) como de peso (-2,3 a -4 SDS), aunque el número de pacientes descritos en la bibliografía es escaso todavía.
Discusión: Los defectos genéticos en la vía de la Niacina deben descartarse ante pacientes con malformaciones prenatales. Es recomendable el tratamiento precoz con niacina para intentar frenar los efectos postnatales neurológicos y de crecimiento aunque los resultados están pendientes de ser confirmados. Planteamos la posibilidad de tratamiento durante el embarazo en los casos de diagnóstico prenatal para prevenir alteraciones de embriogénesis del espectro VACTERL.

Bibliografía

1. Szot JO, et al. New cases that expand the genotypic and phenotypic spectrum of Congenital NAD Deficiency Disorder. Hum Mutat. 2021;1-15.
2. Shi H, et al. NAD Deficiency, Congenital Malformations, and Niacin Supplementation. N Engl J Med. 2017;377:544-52.
3. Nikiforov A. The human NAD metabolome: Functions, metabolism and compartmentalization. Crit Rev Biochem Mol Biol. 2015;50:284-97.

P-70. SITOSTEROLEMIA: IMPORTANCIA DEL DIAGNÓSTICO PRECOZ

Vitoria Miñana I*[1], Zúñiga Cabrera A[2], Correcher Medina P[1], Rausell Félix D[3], Marcos Tomás J[3], Vélez García V[1], Abu-Sharif Bohigas F[1]

[1]Unidad de Nutrición y Metabolopatías; [2]Servicio de Genética; [3]Laboratorio de Metabolopatías, Hospital La Fe, Valencia.

Introducción y objetivos: La sitosterolemia es un error innato del metabolismo del colesterol muy raro, cuyo diagnóstico y tratamiento precoces evitan la enfermedad cardiovascular (ECV) precoz.
Caso clínico: Niño de 17 meses remitido por su pediatra por hipercolesterolemia grave detectada al estudiar la presencia de xantomas por parte de un dermatólogo. Antecedentes familiares: padres no consanguíneos de 32 y 37 años sin hipercolesterolemia. Antecedentes personales: Recién nacido a término. Toma lactancia materna y alimentación variada. Exploración: xantomas (protuberancias amarillas, rugosas) en tendones de Aquiles, plantas de los pies, nudillos de las manos y huecos poplíteos. Exploraciones complementarias: colesterol total (CT) 797 mg/dl, HDL-C 66 mg/dl, LDL-C 723 mg/dl, Apo B 388 mg/dl, Apo A1 156 mg/dl. Genética de LDL-R y LDLRAP1 negativas. Esteroles: sitosterol 267 µmol/L (< 10), campesterol 196 µmol/L (< 10), beta-colestanol 272 µmol/L (2,2-12,6). Estudio del gen ABCG8: heterocigoto compuesto con variantes c.1083G>A/c. 691 C>A presentes en los padres tras estudio de segregación familiar. Ecocardiograma y estudio de anemia: valores normales. Ecografía de carótidas: grosor íntima-media 0,35 mm. A los 2 meses de instaurar tratamiento con 10 mg/día de ezetemiba y dieta baja en esteroles vegetales (EV): CT 555 mg/dl, C-LDL 485 mg/dl, sitosterol 189 µmol/L, campesterol 138 µmol/L, beta-colestanol 204 µmol/L. Se añade resincolestiramina 2 mg/día. Al mes: CT 188, C-LDL 117, sitosterol 68 µmol/L, campesterol 48 µmol/L, beta-colestanol 48 µmol/L.
Casos clínicos: La sitosterolemia o fitosterolemia (MIM #210250) es un error innato del metabolismo de los EV, componentes de las membranas celulares de las plantas, por alteraciones en el gen ABCG5 o ABCG8, en el que hay una absorción intestinal de EV aumentada (15-60%) (5% en personas normales) y una excreción biliar de EV disminuida. Se han descrito unos 100 casos. La clínica es heterogénea (desde asintomático a xantomas y ECV precoz), con un curso clínico y bioquímico diverso en hermanos con iguales mutaciones. Los principales síntomas/signos son: 1. Hipercolesterolemia grave, más frecuente en niños pequeños. 2. Xantomas en tendón de Aquiles y en zonas de extensión desencadenados por golpes. 3. Riesgo cardiovascular. Los EV tienen mayor capacidad aterogénica y proinflamatoria que el colesterol-LDL. Hay descritos accidentes vasculares en menores de 5 años. 4. Otros. Anemia hemolítica con macrotrombocitopenia, artritis o artralgias y enfermedad hepática progresiva. El tratamiento consiste en: 1. Dieta baja en grasa saturada y colesterol (como en hipercolesterolemia) y baja en esteroles (los alimentos más ricos son aceites, semillas, legumbres , frutos secos, moluscos bivalvos y pescados azules) 2. Ezetemiba, por su inhibición de la absorción intestinal a través de la proteína NPC1L1 del enterocito. Logra disminuir más LDL que los EV. Tiene menor acción en menores de 2 años (menor glucuronización de ezetemibe) 3. Resinas de colestiramina. Forma complejos iónicos no absorbibles con los ácidos biliares, que son excretados con las heces, impidiendo la circulación entero-hepática de colesterol y EV.
Discusión: 1. Se debe pensar en sitosterolemia ante: hipercolesterolemia grave en niños con padres normocolesterolémicos. Xantomas en niños pequeños. 2. El diagnóstico se realiza mediante: A nivel bioquímico, solicitando esteroles plasmáticos. A nivel genético, genes ABCG5 y ABCG83. Tratamiento: dietético: tratamiento dietético de la hipercolesterolemia y restricción de esteroles vegetales. Ezetemibe: para inhibir la absorción intestinal de los esteroles. Resinas de colestiramina: para inhibir la circulación entero-hepática de los esteroles. Con este tratamiento se logra una disminución de los niveles de esteroles y de colesterol, con lo que disminuye el riesgo aterogénico elevado presente en esta enfermedad.

Bibliografía

1. Escolà-Gil JC, Quesada H, Julve J, Martín-Campos JM, Cedó L, Blanco-Vaca F. Sitosterolemia: diagnosis, investigation, and management. Curr Atheroscler Rep. 2014;16:424.
2. Yoo EG. Sitosterolemia: a review and update of pathophysiology, clinical spectrum, diagnosis, and management.Ann Pediatr Endocrinol Metab. 2016;21:7-14.

P-71. DIAGNÓSTICO DE ERRORES CONGÉNITOS DEL METABOLISMO DESDE LA CONSULTA DE EPILEPSIA

Ortiz de Zarate Caballero Z*[1], Felipe Rucian A[2], Sala Coromina J[1], Raspall Chaure M[1], Toledo M[3], Martínez de la Ossa Vela A[4], Vicente-Rasoamalala M[4], Carnicer Cáceres C[5], Arranz Amo J[5], Dougherty de Miguel L[2], del Toro Riera M[2]

[1]Neurología pediátrica; [2]Unidad de enfermedades metabólicas, Servicio de Neurología pediátrica; [3]Unidad de epilepsia, Servicio de Neurología; [4]Servicio de Neurofisiología pediátrica; [5]Laboratorio de metabolopatías, Servicio de Laboratorios clínicos, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona.

Objetivos: Analizar nuestra serie de pacientes con errores congénitos del metabolismo (ECM) en los que el signo guía que permitió llegar al diagnóstico fue la epilepsia.
Métodos: Estudio retrospectivo mediante revisión de historias clínicas de pacientes diagnosticados de ECM que debutaron con epilepsia entre 2010-2021 y recogida de datos demográficos, diagnóstico, características del ECM y epilepsia, comorbilidades, tratamientos y evolución.
Resultados: 12 pacientes: 3 (25%) epilepsias piridoxina-dependientes (PDE), 2 (16,6%) déficits de creatina, 2 (16,6%) xantomatosis cerebrotendinosas (CTX), 2 (16,6%) defectos congénitos de la glicosilación: SLC35A2-CDG (CDG-IIm) y ALG-CDG (CDG-Ik), 1 (8,3%) hiperprolinemia tipo-2, 1 (8,3%) déficit de GLUT-1 (1, 8,3%) y 1 (8,3%) defecto de transportador de solutos-SLC13A2. Edad media al debut de la epilepsia: 70,5 meses (0-150 meses, mediana 20 meses, periodo neonatal 33,5 horas de vida 2-96 horas de vida). Tipo de crisis más frecuente: focal motora (9, 75%), 5 (41,6%) estatus epiléptico (3 PDE, hiperprolinemia tipo-2, GLUT-1 y SLC13A2). 6 (50%) recibieron triple terapia antiepiléptica, 5 farmacorresistentes (1 PDE, 1 déficit creatina, SLC35A2-CDG, GLUT-1 y SLC13A2). 2/3 PDE mostraron patrón de brote-supresión en el EEG neonatal. Anomalías en la RM cerebral: 6 (50%), sugestivas de ECM 2/3 PDE (hipoplasia cerebelosa y cuerpo calloso, ventrículos dismórficos, hemorragia intraventricular), 2 déficits creatina (ausencia de pico de creatina). Comorbilidades neurológicas: discapacidad intelectual (6, 50%, 1-leve, 4-moderado, 1-severo), retraso global desarrollo (3, 25%), trastorno espectro autista (3, 25%), trastorno motor (3, 25%), trastorno movimiento (1, 8,3%). Comorbilidades extra-neurológicas: cataratas y diarrea (1 CTX), afectación musculoesquelética (SLC35A2-CDG). La sospecha de etiología metabólica se estableció de entrada por elevada sospecha clínica en 5/12 (1 PDE, 1 CTX, hiperprolinemia tipo-2, 1 déficit creatina y SLC13A2). El estudio metabólico orientó el diagnóstico inicial en 5/12 (1 PDE, déficit creatina, hiperprolinemia tipo-2 y SLC13A2). Un familiar adulto con epilepsia fue diagnosticado de CTX a través del familiar pediátrico. Recibieron tratamiento dirigido: 10/12 (83,3%), siendo de demostrada eficacia en 8 (PDE, déficit creatina, CTX e hiperprolinemia tipo 2). Se indicó de entrada ante sospecha clínica en 4/10 (2 PDE, SLC13A2, hiperprolinemia tipo-2), tras estudio metabólico en 2/10 (déficit creatina) y tras confirmación genética en 4/10 (1 PDE, CTX y SLC35A2-CDG). Tras el tratamiento dirigido: 4 libres de crisis (2 PDE, hiperprolinemia tipo-2, 1 déficit creatina), 4 reducción significativa (1 PDE, 1 déficit creatina, SLC13A2) con periodo libre de crisis desde días-7 años. Suspensión medicación antiepiléptica: 3 (1 PDE, hiperprolinemia tipo 2, 1 déficit creatina), reducción: 4 (2 PDE, 1 déficit creatina, SLC13A2). Mejoría cognitiva: 4 (déficit creatina y CTX), 3

persistencia afectación leve (2 PDE y GLUT-1). Mejoría comorbilidades extraneurológicas: 1 CTX.
Conclusiones: La identificación de ECM como etiología de la epilepsia es extremadamente importante, ya que en muchas de estas entidades es posible proporcionar un tratamiento dirigido que permita el control tanto de las crisis epilépticas como de las comorbilidades asociadas, así como ofrecer un consejo genético y establecer un mejor pronóstico a largo plazo.

Bibliografía

1. Noebels JL. The Inherited Epilepsies. En: Scriver CR, ed. The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease. et al. 8th ed. 2001, p. 5807-832.
2. Papetti L, Parisi P, Leuzzi V, Nardecchia F, Nicita F, Ursitti F, Marra F, Paolino MC, Spalice A. Metabolic epilepsy: an update. Brain Dev. 2013;35(9):827-41.
3. Sharma S, Prasad AN. Inborn Errors of Metabolism and Epilepsy: Current Understanding, Diagnosis, and Treatment Approaches. Int J Mol Sci. 2017; 18(7):1384.
4. Van Karnebeek CDM, Sayson B, Lee JJY, Tseng LA, Blau N, Horvath GA and Ferreira CR. Metabolic Evaluation of Epilepsy: A Diagnostic Algorithm With Focus on Treatable Conditions. Front Neurol. 2018;9:1016.
5. Lin Lin Lee V, Kar Meng Choo B, Chung YS, P Kundap U, Kumari Y, Shaikh MF. Treatment, Therapy and Management of Metabolic Epilepsy: A Systematic Review. Int J Mol Sci. 2018;19(3):871.

P-72. ASPECTOS DE LA MIOCARDIOPATÍA HIPERTRÓFICA EN LA ENFERMEDAD DE FABRY

Camprodon Gómez M*[1], Terrones Peinador M[2], Tigri Santiña A[2], Moreno Martínez D[3], Rodríguez Palomares J[4], Felipe Rucian A[2], del Toro Riera M[2]

[1]Unidad de Metabólicas, Hospital Universitario Vall Hebron, Barcelona. [2]Unidad de Enfermedades Metabólicas, Hospital Universitario Vall Hebron, Barcelona. [3]Unidad de enfermedades de depósito lisosomal, Royal Free Hospital NHS Foundation. [4]Unidad de Imagen Cardíaca y Patología Aórtica, Hospital Universitario Vall Hebron, Barcelona.

Objetivos: La enfermedad de Fabry (FD) es una enfermedad de depósito lisosomal, con herencia ligada al X, que se caracteriza por el déficit enzimático de alfa-galactosidasa A, conllevando al acúmulo de globotriaosilceramida (Gb3 y su forma deacetilada LisoGB3) a nivel lisosomal y causando daño celular multisistémico. La afectación cardíaca en forma de miocardiopatía hipertrófica (MH) es una de las principales causas de mortalidad, diagnosticándose en muchas ocasiones de forma tardía. El objetivo del trabajo es caracterizar los aspectos clínicos, genéticos y radiológicos de los pacientes con FD y afectación cardíaca, así como correlacionar dichos aspectos con la evolución clínica tras inicio de tratamiento y con el biomarcador de la enfermedad LisoGB3 en plasma.
Métodos: Estudio descriptivo, retrospectivo de una cohorte de pacientes con FD y afectación cardíaca en un centro terciario. Se recogen datos epidemiológicos, clínicos, radiológicos y analíticos. Únicamente se incluyen pacientes con información clínica completa.
Resultados: 23 pacientes con FD, 52,17% (12) hombres. Edad media al diagnóstico de 42,22 ± 19,42 años. 69,57% de mutaciones amenables para tratamiento con migalastat y 26,09% (6) *de novo* o no se ha podido completar el estudio familiar. El 75% (9) de los hombres y el 45,45 (5) de las mujeres tenían una actividad enzimática por debajo del 35%. Al diagnóstico de la enfermedad el 8,70% (2) presentan angioqueratomas, 34,78% (8) dolores neuropáticos, 26,09% (6) córnea verticillata, 52,17% (12) alteraciones del sudor, 4,35% (1) ictus, 30,43% (7) insuficiencia renal y uno de ellos trasplantado renal. La creatinina media era 1,47 mg/dl ± 2,06 y el filtrado glomerular 75,54% (± 26,4). 39,13% (9) tenía una proteinuria > 300 mg/dl. El 47,83% (11) estaban catalogados de miocardiopatía hipertrófica. Todos los pacientes tienen una resonancia cardíaca que muestra un grosor medio de tabique interventricular (TIV) de 11,81 mm ± 3,74; pared posterior (PP) 9,21 mm ± 2,30; masa ventricular de 208,67 g ± 105,21. Según los criterios propuestos por las guías de la Eur Heart J el 4,35% (1) tenía una MH leve, 30,4 3% (7) moderada y un 13,03 (3) grave. El 65,6% (6) tenían un T1 mapping disminuido, destacando que uno de ellos no presentaba otros datos de MH. El 13,04% (4) inició tratamiento con agalsidasa-beta, el 21,74% (5) con agalsidasa-alfa y el 17,39% (4) con chaperona. El resto no cumplen criterios para tratamiento. Durante el seguimiento medio de 6,35años los pacientes bajo tratamiento presentan inicialmente una media TIV de 13,93 mm ± 3,43 vs una media final de 14,36 mm ± 2,77; PP inicial 10,7 mm ± 2,12 vs final 10 ± 1,82; masa inicial 253,4 ± 97,4 vs final 357,7 ± 293,4. Uno de los pacientes requirió trasplante cardíaco. En nuestra cohorte los pacientes con migalastat el aumento de masa ventricular medio medido por ecocardiografía es de 31 g ± 54,7; vs con agalsidasa alfa 210 g ± 490; y agalsidasa beta 74,66 g ± 93,22. Sin embargo la media de seguimiento en el grupo con chaperona es menor (1 *vs.* 6 años en tratamiento enzimático). Se observa una correlación lineal entre los valores de LIsoGb3 final y la masa ventricular con un coeficiente de correlación de 6,88 (p = 0,004).
Conclusiones: La MH es una de las principales causas de mortalidad en FD. En nuestra serie, muchos pacientes se diagnostican tardíamente, cuando ya presentan MH y el tratamiento tiene un efecto leve, por lo que ofrecer tratamiento en un estadio precoz podría mejorar el pronóstico. El T1mapping será clave para la identificación precoz de pacientes que desarrollarán miocardiopatía. Se necesitan más datos en vida real para ver el efecto de las chaperonas sobre el grosor miocárdico y la evolución clínica. Es necesario mejorar nuestra sospecha clínica así como implementar las técnicas de detección precoz de MH.

Bibliografía

1. Perry R, Shah R, Saiedi M, Patil S, Ganesan A, Linhart A, Selvanayagam JB. The Role of Cardiac Imaging in the Diagnosis and Management of Anderson-Fabry Disease. JACC Cardiovasc Imaging. 2019;12(7 Pt 1):1230-42. Erratum in: JACC Cardiovasc Imaging. 2019;12(9):1903.

P-73. DESCRIPCIÓN CLÍNICA DE PACIENTES CON DEFECTO CONGÉNITO DE LA GLICOSILACIÓN EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL: NUESTRA EXPERIENCIA

Hernández Suyo A*[1], Domingo Belanche A[1], Pérez Delgado R[2], González Tarancón R[3], González Irazábal Y[4], García Jiménez M[2], Pérez González B[5], Hernández de Abajo G[4]

[1]Pediatría; [2]Pediatría, Unidad de Neurometabolismo; [3]Servicio de Bioquímica Clínica, Unidad de Genética; [4]Servicio de Bioquímica, Unidad de Metabolopatías, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza. [5]Centro de Diagnóstico de Enfermedades Moleculares, Madrid.

Objetivos: Presentar la experiencia de pacientes con defecto congénito de la glicosilación en un hospital terciario y describir el fenotipo clínico y bioquímico de nuestra serie de pacientes.
Métodos: Revisión retrospectiva de las historias clínicas de 9 pacientes con diagnóstico de defecto congénito de la glicosilación de la base de datos de la Unidad de Neurometabolismo, recogidos en los últimos 20 años. Se analizaron formas de presentación, antecedentes personales y familiares, afectación de órganos, tratamiento y evolución clínica.
Resultados: Del total de casos, 5 son varones y 4 mujeres (relación 1,3/1), con edades entre los 13 días de vida y los 11 años (mediana: 4 meses). 85% fueron diagnosticados en el primer año de vida. La mayoría son defectos en la N-glicosilación: 56% con CDG tipo I [2 casos de PMM2-CDG (Ia), 1 caso de MPI-CDG (Ib), 1 caso de ALG6-CDG (Ic), 1 caso de DOLK-CDG (Im)] y 11% con CDG tipo II [B4GALT1-CDG (IId)]. 33% de los pacientes tuvieron el test de CDG alterado, pero sin encontrar variantes potencialmente causantes del cuadro clínico (1 caso de

CDG X, 1 caso de CDG no filiada, 1 caso de CDG pendiente de completar estudio genético). Las manifestaciones neurológicas (hipotonía axial, crisis epilépticas, retardo psicomotor, miopatía) y gastrointestinales (hepatopatía, enteropatía, fallo de medro) fueron las más frecuentes. En un caso, el diagnóstico se realizó en el contexto de una miocardiopatía dilatada (CDG Im). Entre las alteraciones bioquímicas, destacaron las alteraciones hemostásicas (descenso de antitrombina y factores de coagulación) y hepáticas (elevación de transaminasas). Más de la mitad asociaron alteraciones endocrinas (hipoglucemia con hiperinsulinismo, hipotiroidismo). Se encontró el test de CDT alterado en un 78% de los casos; en aquellos con test de CDT normal, el diagnóstico se confirmó por perfil de sialotransferrinas y estudio enzimático en fibroblastos. Se realizó estudio genético a todos los pacientes, encontrándose variantes patogénicas en un 67%. 1 paciente recibió tratamiento con manosa (CDG Ib), con mejoría clínica. El 33% de los pacientes tuvieron una evolución favorable (desarrollo psicomotor normal y pruebas de neuroimagen normales), mientras que un 45% presentaron retraso madurativo y epilepsia. Fallecieron un 22%, todos varones, debido a complicaciones severas (CDG I no filiada con encefalopatía epiléptica refractaria, CDG Ia con insuficiencia hepática y fallo multiorgánico).

Conclusiones: Existe una gran heterogeneidad clínica en los pacientes con defecto congénito de la glicosilación. El test de CDT es una prueba muy sensible para screening de defectos congénitos de la N-glicosilación. Las técnicas de secuenciación masiva facilitan el diagnóstico de estos pacientes con clínica y analítica sugestiva de enfermedad neurometabólica. Se debe evaluar el grado de afectación de diferentes órganos para ofrecer un tratamiento multidisciplinario.

Bibliografía

1. Chang IJ, He M, Lam CT. Congenital disorders of glycosylation. Ann Transl Med. 2018;6(24):477.
2. Péanne R, de Lonlay P, Foulquier F, Kornak U, Lefeber DJ, Morava E, et al. Congenital disorders of glycosylation (CDG): Quo vadis? Eur J Med Genet. 2018;61(11): 643-63.
3. Altassan R, Péanne R, Jaeken J, Barone R, Bidet M, Borgel D, et al. International clinical guidelines for the management of phosphomannomutase 2-congenital disorders of glycosylation: Diagnosis, treatment and follow up. J Inherit Metab Dis. 2019;42(1):5-28.
4. Cechová A, Altassan R, Borgel D, Bruneel A, Correia J, Girard M, et al. Consensus guideline for the diagnosis and management of mannose phosphate isomerase-congenital disorder of glycosylation. J Inherit Metab Dis. 2020;43(4):671-93.
5. Guillard M, Morava E, de Ruijter J, Roscioli T, Penzien J, van den Heuvel L, et al. B4GALT1-congenital disorders of glycosylation presents as a non-neurologic glycosylation disorder with hepatointestinal involvement. J Pediatr. 2011;159(6): 1041-3.e2.
6. Rush ET, Baker CV, Rizzo WB. Dolichol kinase deficiency (DOLK-CDG): Two new cases and expansion of phenotype. Am J Med Genet A. 2017;173(9):2428-34.

P-74. DEFICIENCIA GLICEROL FOSFATO DESHIDROGENASA, ESTEATOSIS HEPÁTICA

Correcher Medina P*[1], Zuñiga Cabrera A[2], Vitoria Miñana I[1], Rausell Felix D[3], Marcos Tomas J[3], Vélez García V[4], Abu-Sharif Bohigas[4]

[1]Nutricion-Metabolopatias;[2]Genética; [3]Laboratorio de Metabolopatías; [4]Dietética, Hospital La Fe, Valencia.

Introducción y objetivos: La deficiencia de glicerol-3-fosfato deshidrogenasa 1 (GPD1) es un trastorno metabólico raro, responsable de la hipertrigliceridemia infantil transitoria (HTGTI; OMIM 614480), cuya forma de presentación puede imitar a otros errores innatos del metabolismo (EIM) con afectación hepática e hipertrigliceridemia y que debe alertar a los clínicos a considerarlo en el entorno clínico apropiado.

Casos clínicos: Caso 1. Niña de 2 años remitida por hepatomegalia, hipertransaminasemia e hipertrigliceridemia. Antecedentes familiares: padres no consanguíneos de 41 y 44 años sin hipertrigliceridemia. Antecedentes personales: RNT. Lactancia materna y alimentación variada. Exploración: peso y talla en P10-50, hepatomegalia. No ictericia. Exploraciones complementarias: hemograma, ácido úrico y coagulación normal. Lipidograma: triglicéridos 269 mg/dL, colesterol y fracciones normal. GOT 113 U/L, GPT 117 U/L. Alfa-1-antripsina, alfafetoproteina, TSH normal. Serología de virus hepatotropos, anticuerpos antigliadina, ANA, ML, LKM negativos. Estudio metabólico: cuerpos reductores, cobre, ceruloplasmina, gasometría, lactato, aminoácidos, acilcarnitinas, homocisteina, ácidos orgánicos, biliares, metabolismo férrico, sialotransferrinas, quitotriosidasa, beta-glucosidasa y esfingomielinasa normales. Ecografía y RMN abdominal: esteatosis hepática grave. Biopsia hepática: cirrosis micronodular y esteatohepatitis grave. Panel genético (ALDO-B, LIPA, GSD, LDL-R, GPD1). Mutación c.398C>A/c.806G>A en el gen GPD1. Ambos padres portadores. CASO 2. Niña de 11 años remitida por esteatosis hepática. Antecedentes personales y familiares sin interés (no hipertrigliceridemia). Exploración: peso y talla en P10. Hepatomegalia. Exploraciones complementarias: hemograma, ácido úrico, coagulación normal. Lipidograma: triglicéridos 251 mg/dL. GGT 120 U/L. Alfa-1-antitripsina, alfafetoproteína, TSH normal. Serología de virus hepatotropos, anticuerpos antigliadina, ANA, ML, LKM negativos. Estudio metabólico: acilcarnitinas discreta elevación de C3 y C5OH, cuerpos reductores, gasometría, lactato, aminoácidos, homocisteína, ácidos orgánicos, biliares, metabolismo férrico y sialotransferrinas normales. Ecografía abdominal: esteatosis hepática severa. Biopsia hepática: esteatosis severa con actividad necroinflamatoria moderada. Panel genético: mutación homocigota c.691G>C en el gen GPD1.

Discusión: La HTGTI es un EIM de los triglicéridos, secundario a mutaciones en el gen GPD1 (MIM 138420), clave en el metabolismo de hidratos de carbono y lípidos, ya que cataliza la reacción redox reversible de dihidroxiacetona fosfato (DHAP) y NADH a glicerol-3-fosfato (G3P) y NAD+. Se han descrito 18 casos. Clínicamente cursa con hipertrigliceridemia transitoria, hipertransaminasemia, hepatomegalia, esteatosis hepática y fibrosis, aunque hay casos descritos con hipoglucemia, colestasis o afectación renal simulando otros EIM (glucogenosis, galactosemia, IHF, citrulinemia, enfermedades lisosomales). La evolución a largo plazo de los pacientes descritos es buena sin tratamiento con disminución de la hipertrigliceridemia con la edad, aunque la hipertransaminasemia, hepatomegalia, esteatosis y fibrosis hepática persisten. En definitiva, en presencia de esteatosis hepática e hipertrigliceridemia en niños no obesos en los que se sospeche EIM, deben incluirse mutaciones en el gen GPD1.

Bibliografía

1. Dionisi-Vici C, Shteyer E, Niceta M, Rizzo C, Pode-Shakked B, Chillemi G, et al. Expanding the molecular diversity and phenotypic spectrum of glycerol 3-phosphate dehydrogenase 1 deficiency. J Inherit Metab Dis. 2016;39:689-95.
2. Basel-Vanagaite L, Zevit N, Har Zahav A, Guo L, Parathath S, Pasmanik-Chor M, et al. Transient infantile hypertriglyceridemia, fatty liver, and hepatic fibrosis caused by mutated GPD1, encoding glycerol-3-phosphate dehydrogenase 1. Am J Hum Genet. 2012;90:49-60.

P-75. CONOCER Y RECONOCER LAS PORFIRIAS MIXTAS: COPROPORFIRIA HEREDITARIA Y PORFIRIA VARIEGATA

Solares Fernández I*[1], Castelbón Fernández F[1], Liria Fernández I[2], Díaz Díaz S[2], Enríquez de Salamanca Llorente R[1], Morales Conejo M[1]

[1]Unidad de Porfiria, Medicina Interna; [3]Laboratorio de Bioquímica, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid,

Objetivos: Las porfirias son errores congénitos del metabolismo en la ruta biosintética del hemo. Cada una de las 8 variedades responde al defecto de función de una de las enzimas de la ruta. Clínicamente se expresan (10-20%) en forma de crisis neuroviscerales agudas (porfirias hepáticas agudas: PHA), o mediante cuadros de fotodermatosis (porfirias cutáneas). Las variedades coproporfiria hereditaria (CPH) y porfiria variegata (PV) son clasificadas como porfirias mixtas ya que

pueden expresarse clínicamente como la porfiria aguda intermitente y/o como la porfiria cutánea tarda, la más común en nuestro medio. El manejo terapéutico de toda crisis porfírica en las PHA es enteramente similar pero cada variedad tiene sus propias características clínicas, evolutivas, pronósticas y genéticas que requieren su correcta tipificación. Especialmente importante es realizar un sistemático diagnóstico diferencial entre la común porfiria cutánea tarda y las dos porfirias mixtas ya que los tratamientos usuales de la primera (sangrías de repetición y antipalúdicos) han de considerarse en principio contraindicados en la CPH y la PV.

Métodos: Análisis observacional retrospectivo de los 27 pacientes con porfirias mixtas seguidos en la Unidad de Porfiria del Hospital 12 de Octubre (VP = 13, CPH = 14). El diagnóstico se basó en la sospecha clínica, se sustentó en los hallazgos bioquímicos y se confirmó mediante la detección de la mutación genética responsable.

Resultados: La CPH mayoritariamente se manifestó en forma de crisis agudas mientras que la fotodermatosis (hiperfragilidad, ampollas, hiperpigmentación, hipertricosis) fue predominante en la PV. La excreción urinaria de porfirinas y sus precursores (ALA y PBG) fue similar en ambas porfirias con predominio de coproporfirina en la CPH y varió en un muy amplio rango en función del momento evolutivo. La elevación de PBG en orina, característica de crisis porfírica aguda, pudo ser fácilmente detectada mediante el test de Hoesch. Son rasgos distintivos de las porfirias mixtas la elevada concentración de las porfirinas fecales y el predominio del isómero III de la coproporfirina fecal en la CPH. En todos los pacientes con PV se detectó el patognomónico pico de emisión a 626-628 nm en el barrido fluorimétrico del plasma.

Conclusiones: No toda crisis de porfiria ni toda fotodermatosis son debidas a las más prevalentes (porfiria aguda intermitente o porfiria cutánea tarda). En ambas situaciones pensemos en las más raras porfirias mixtas.

Bibliografía

1. Enríquez de Salamanca R, Sepúlveda P, Moran MJ, Santos JL, Fontanellas A, Hernández A. Clinical utility of fluorometric scanning of plasma porphyrins for the diagnosis and typing of porphyrias. Clin Exp Dermatol. 1993;18(2):128-30.
2. Borrero Corte MJ, Jara Rubio F, Morán Jiménez MJ, et al. Molecular analysis of 19 Spanish patients with mixed porphyrias. Eur J Med Genet. 2019;62(12):103589.
3. Castelbón Fernández FJ, Solares Fernández I, Arranz Canales E, Enríquez de Salamanca Lorente R, Morales Conejo M. Protocol For Patients With Suspected Acute Porphyria [published online ahead of print, 2020 Mar 3].
4. Protocolo de actuación en pacientes con sospecha de porfiria aguda [published online ahead of print, 2020 Mar 3]. Rev Clin Esp. 2020;S0014-2565(20)30022-9.

P-76. CUANDO EL FENOTIPO ES CLAVE PARA EL DIAGNÓSTICO

Pérez Delgado R*[1], García Jiménez M[1], Colón Mejeras C[2], Fernández Romero B[3], Escribano Sanz P[3], González Tarancón R[4]

[1]Servicio de Pediatría, Unidad de Neurometabolismo, Hospital Infantil Miguel Servet, Zaragoza. [2]Laboratorio de metabolopatías, Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela. [3]Servicio de Pediatría, Hospital Infantil Miguel Servet, Zaragoza. [4]Servicio de Bioquímica clínica, Unidad de genética, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza.

Introducción y objetivos: La galactosialidosis (GSL) MIM #256540, es una enfermedad rara de depósito lisosomal de herencia autosómica recesiva asociada con una deficiencia combinada de beta-galactosidasa y neuraminidasa, secundaria a un defecto en proteínas protectoras/catepsina A (PPCA). Se han reportado más de 100 casos cuya mayoría (70%) pertenecen a la forma juvenil/adulto, mientras que la infantil tardía es la menos prevalente. Se presentan 2 casos de galactosialidosis en su forma infantil tardía.

Casos clínicos: Caso 1: varón de padres sanos no consanguíneos. Al nacimiento, destaca aspecto macrosómico y rasgos faciales toscos con una antropometría en percentiles en torno a P 90. Presentaba edemas en el dorso de las manos y los pies, palpebral e hidrocele testicular. A los 36 días de vida, fue hospitalizado por edemas generalizados sin proteinuria ni afectación renal, que se resolvieron espontáneamente. A los 15 meses de edad, durante el trascurso de una exploración física rutinaria, se identificó una hepatoesplenomegalia. Este hallazgo físico, junto con sus rasgos faciales, obligaron a descartar una enfermedad lisosomal. Los resultados bioquímicos urinarios y la baja actividad de las enzimas beta-galactosidasa y neuraminidasa apoyaron el diagnóstico de galactosialidosis. En la secuenciación del gen CTSA el paciente presentaba dos variantes de cambio de sentido: c.1321C>T (p. Arg441Cys), descrita con anterioridad en la literatura, y c.1424 A>C (p. His475Pro), mutación no descrita hasta ese momento. En la actualidad tiene 9 años y presenta una afectación multisistémica con hipoacusia, afectación cardiaca, displasia ósea y discreto retraso del desarrollo psicomotor. Caso 2: lactante remitida a los 13 meses por fenotipo inusual que recuerda a las mucopolisacaridosis (MPS). Controlada en Neuroneonatología por hipoacusia congénita detectada en el cribado auditivo. Se remitió para valoración Se le había realizado exoma dirigido a hipoacusia (173 genes) sin alteraciones. Dicho panel no incluye genes de MPS ni oligosacaridosis. Desarrollo psicomotor normal hasta el momento. En la exploración física se aprecia fenotipo con frente amplia, raíz nasal aplanada, epicantus, nariz bulbosa, narinas antevertidas, cifosis lumbar. Abdomen globuloso, blando, depresible. Se palpa un través de hígado. Hernia umbilical. La ecografía confirma hepatomegalia y fina lámina de líquido perihepático, periesplénico, en ambas fosas iliacas y fina lámina de derrame pericárdico. Ante la sospecha de enfermedad de depósito se solicita determinación de GAGs en orina y se detecta excreción ligeramente elevada de keratán sulfato. Se solicita estudio enzimático en sangre seca orientado a enfermedad de Morquio B que muestra déficit de beta-galactosidosis sin alteración en el gen GLB1. Dado que variantes patogénicas en el gen CTSA dan lugar a una deficiencia secundaria de beta-galactosidasa causando la galactosialidosis, se realiza estudio de dicho gen siendo portadora en heterocigosis compuesta de las variantes c.1321C>T (p.Arg441Cys); y c.1073dup (p. Tyr358*) lo que confirma el diagnóstico. En la actualidad la paciente tiene 3 años, no presenta afectación cardiaca y presenta un adecuado desarrollo psicomotor.

Discusión: Los estudios genéticos son una poderosa arma diagnóstica en continua expansión que nos permiten mejorar el porcentaje y tiempo de diagnóstico en enfermedades raras. Por ello, ante un estudio genético realizado y orientado a un signo o síntoma que resulta no informativo, debemos evaluar toda la sintomatología del paciente de forma cuidadosa utilizando los términos de la Ontología del Fenotipo humano (HPO), lo cual nos permitirá ampliar el estudio genético de forma dirigida. Además, ante síntomas que pueden estar presentes en muchas patologías y ante casos sin orientación clínica específica, puede ser importante la realización de exomas completos en trío en lugar de paneles genéticos dirigidos.

Bibliografía

1. García Hernández L, Sierra Sirvent J, Gort Mas L, et al. Galactosialidosis: nueva mutación de novo en el gen CTSA en un paciente afecto de la forma infantil tardía. Arch Argent Pediatr. 2018;116(1):e88-e92.
2. Nakajima H, Ueno M, Adachi K, Nanba E, Narita A, Tsukimoto J, Itoh K, Kawakami A. A new heterozygous compound mutation in the CTSA gene in galactosialidosis. Hum Genome Var. 2019;26(6).

P-77. EMBARAZO EN UNA PACIENTE CON DEFICIENCIA MÚLTIPLE DE ACIL-COA DESHIDROGENASA (MADD)

Baonza Saiz G[1], Martínez Vaello V[1], Montañez Fernández L[1], Fernández Argueso M[1], Stanescu S[2], Belanger Quintana A[2], Martínez Pardo M[3], Arrieta Blanco F*[1]

[1]Endocrinología y Nutrición; [5]Pediatría, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid. [6]Investigador, Emérito.

Introducción y objetivos: La deficiencia múltiple de acil-Coa deshidrogenasa (MADD), también conocida como aciduria glutárica tipo II, es un trastorno del metabolismo hereditario autosómico recesivo que afecta la oxidación de los ácidos grasos, así como al catabolismo de los aminoácidos de cadena ramificada, la lisina y el triptófano. Es causada por la deficiencia de una flavoproteína de transferencia de electrones (ETF) o una flavoproteína deshidrogenasa de transferencia de electrones (ETFDH)[1]. Estos pacientes se clasifican en 3 grupos: 1) inicio neonatal sin anomalías, 2) inicio neonatal con anomalías y 3) inicio leve o tardío, con gran variedad de expresión clínica entre los grupos. Los pacientes del primero y del segundo grupo suelen fallecer durante las primeras semanas de vida. Los de inicio tardío suelen presentar episodios de acidosis metabólica, hipoglucemia no cetósica y debilidad muscular[2,3]. Consideramos de interés la comunicación de este caso dado lo excepcional del mismo.

Casos clínicos: Presentamos el caso de una mujer de 31 años, diagnosticada de MADD (subtipo de inicio leve o tardío) a los 10 años en el contexto de un estudio familiar porque uno de sus hermanos presentó un coma causado por acidosis metabólica e hipoglucemia. Sus dos padres (españoles no consanguíneos de Ciudad Real) eran portadores de una mutación (R175H/ETFDH-524G>A) en el gen ETFDH y los tres hermanos estaban afectados por la misma condición. Los abuelos paternos eran primos hermanos. En el momento del diagnóstico presentaba niveles elevados de acilcarnitinas en sangre. Se inició tratamiento con dieta restringida en grasas y proteínas, asociando suplementación de riboflavina y carnitina. A los 30 años se plantea gestación. Se insiste en la importancia de la dieta y evitar periodos prolongados de ayuno, así como la ingesta correcta de la medicación, para evitar complicaciones. Se inicio dieta de 1.800 calorias aumentandola en gestación a 2.000 calorías, rica en carbohidratos (alrededor del 60%) dividida en tres comidas principales y 3/4 tentempiés, evitando periodos de ayuno de más de 4 horas para prevenir hipoglucemias. El tratamiento también incluyó riboflavina (300 mg por día) y L-carnitina (4 gramos por día). Se realizaron controles obstétricos habituales, con un peso fetal estimado de 2,4 kg (percentil 16%) en el tercer trimestre. En la semana 39 se realizó una cesárea electiva para reducir los riesgos intraparto. Durante la cesárea y el posoperatorio recibió carnitina intravenosa y solución con dextrosa al 10% para prevenir hipoglucemias. No hubo complicaciones ni alteraciones analíticas importantes. La recién nacida era una niña fenotípicamente normal de 2,5 kg que no tuvo problemas durante los primeros días de vida ni durante la lactancia y los primeros meses.

Discusión: Hasta donde sabemos, solo hay dos casos en la literatura de embarazo exitoso en una mujer con MADD. Una es una mujer de 24 años con una enfermedad de inicio tardío, que presentó varios episodios de vómitos que requirieron ingreso hospitalario y tratamiento con carnitina, dextrosa y riboflavina intravenosa durante el embarazo. Al igual que en nuestra paciente se practicó una cesárea. El otro caso publicado, es el de una mujer de 19 años, sin descompensaciones durante el embarazo y parto por cesárea sin complicaciones. En ausencia de guías clínicas para el cuidado de la gestante con MADD, los reportes de este caso suponen ejemplos importantes y útiles para orientar el manejo de estas pacientes.

Bibliografía

1. Grünert SC. Clinical and genetical heterogeneity of late-onset multiple acyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency. Orphanet J Rare Dis. 2014;9:117.
2. Goodman SI, Frerman FE. Glutaric acidaemia type II (multiple acyl-CoA dehydrogenation deficiency) J Inherit Metab Dis. 1984;7(Suppl 1):33-37.
3. Pollard LM, Williams NR, Espinoza L, Wood TC, Spector EB, Schroer RJ, Holden KR. Diagnosis, treatment, and long-term outcomes of late-onset (type III) multiple acyl-CoA dehydrogenase deficiency. J Child Neurol. 2010;25(8):954-60.

P-78. DEFICIENCIA DE COFACTOR DEL MOLIBDENO, DOS FORMAS DIFERENTES DE DEBUT

Molina Herranz D*[1], Moreno Sánchez A[1], Hernández Suyo A[1], Pérez Delgado R[2], García Jiménez M[2], Hernández de Abajo G[3], González Irazábal Y[3], González Tarancón R[4], Pérez González B[5], Castiñeiras Ramos D[6]

[1]Pediatría y áreas específicas, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza. [2]Pediatría y áreas específicas, Unidad de Neurometabolismo, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza. [3]Servicio de Bioquímica clínica, Unidad de Metabolopatías, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza. [4]Servicio de Bioquímica clínica, Unidad de Genética, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza. [5]Centro de Diagnóstico de Enfermedades Moleculares, Madrid. [6]Bioquímica, Laboratorio de Metabolopatías, Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela.

Introducción y objetivos: El defecto del cofactor del molibdeno (DCoMo) es una enfermedad metabólica rara, autosómica recesiva, que puede ser infradiagnosticada como encefalopatía hipoxico-isquémica, parálisis cerebral o encefalopatía de etiología desconocida. Presentamos tres casos de DCoMo con dos manifestaciones clínicas diferentes al debut: dos encefalopatías epilépticas precoces neonatales y un lactante con hipotonía y estancamiento ponderal.

Casos clínicos: Los casos de encefalopatía epiléptica neonatal consultan a los 5 días de vida por rechazo de tomas, irritabilidad e hipoactividad. En la exploración se constata neuroexcitabilidad, movimientos de pedaleo, chupeteo, opsitótonos y apneas. En la analítica se objetiva acidosis metabólica con anión GAP y lactato elevado con cetonuria y cetonemia por lo que se trasladan a nuestro hospital ante sospecha de enfermedad metabólica. Como antecedentes destaca consanguinidad en ambos (padres primos hermanos). No historia de abortos previos. En la exploración física se aprecia afectación del estado general con ictericia de piel y mucosas. Pérdida de peso mayor del 10%. Fenotipo peculiar. Tendencia a letargia sin apertura ocular espontánea. Hipertonía generalizada con retirada de extremidades al estímulo doloroso. Episodios recortados de irritabilidad y movimientos desorganizados. Se inicia estudio metabólico aplicando nuestro protocolo clínico ante cuadro de encefalopatía y crisis neonatal. Se recogen muestras para estudio metabólico y se realiza despistaje infeccioso y cardiológico en paralelo. Presentan encefalopatía epiléptica progresiva con importante afectación de actividad eléctrica cortical en EEG seriados. Se realiza en ambos casos ecografía transfontanelar, TAC y RM presentando imágenes compatibles con encefalopatía hipóxico-isquémica, hipoplasia cerebelosa y de cuerpo calloso. El perfil metabólico (hipouricemia e hipohomocisteinemia severas, perfil de aminoácidos en plasma y sulfitest) orienta en ambos a DCoMo por lo que se solicita estudio molecular siendo portadores de variantes patogénicas en MOCS2. El otro caso es remitido para estudio desde centro de salud a los 7 meses por cuadro de estancamiento ponderal e hipotonía. Exploración física: peso 5,38 kg (-3,8 DE), talla 62 cm (-3,26 DE). Fenotipo peculiar. Movilidad espontánea intermitente con caderas abducidas y miembros en extensión, capaz de patalear con las piernas y elevarlas contra gravedad, así como la parte distal de extremidades superiores. Maniobra "pull to sit" normal, pero sostén cefálico intermitente. Hipotonía axial grave, se pliega completamente sobre sí mismo en sedestación. Llanto prácticamente ausente, débil. Se realiza perfil neurometabólico que incluye test de CDT, actividad de biotinidasa en sangre seca, ácidos orgánicos en orina, estudio genético de AME, Steinert, Prader Willi, X frágil y CGH Array normales. EEG y ecografía transfontanelar normal. Ante ácido úrico bajo de forma persistente se realiza determinación de homocisteína en plasma, y excreción de sulfocisteína purinas y pirimidinas en orina, constatándose excreción muy disminuida de ácido úrico, y elevada de sulfocisteína y xantina, compatible con DCoMo. En el estudio genético porta en homocigosis la variante de significado clínico incierto c.57A>T; p.(Leu19Phe) en el gen MOCS2.

Discusión: Sistemática de estudio ante sospecha de enfermedad metabólica, ya que el espectro clínico y bioquímico inicial es común a muchas de ellas. El sulfitest en orina es una prueba de screening inicial, pero puede dar falsos positivos y negativos. La ahomocisteinemia es un buen marcador bioquímico. El déficit aislado de sulfito oxidasa es clínicamente indistinguible del DCoMo. Clínicamente y por neuroimagen pueden confundirse con la encefalopatía hipóxico-isquémica neonatal. No existe tratamiento curativo, el pronóstico de la enfermedad es nefasto.

Bibliografía

1. Palacios Cuesta A, García Silva MT, Sánchez Del Pozo J, Nogales Espert A, Puche Mira A, Ugarte Pérez M. Déficit del cofactor molibdeno como causa de encefalopatía epiléptica precoz. An Pediatr (Barc). 2008;69(2):187-9.
2. Mellis AT, Roeper J, Misko AL, Kohl J, Schwarz G. Sulfite Alters the Mitochondrial Network in Molybdenum Cofactor Deficiency. Front Genet. 2021;11:594828.
3. Sankaran P. Encefalopatía por deficiencia de sulfito oxidasa. Orphanet encyclopaedia, 2012. Consultado (8/09/2021). Disponible en: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng = ES&Expert = 833
4. Farrel S, Karp J, Hager R, Wang Y, Adeniyi O, Wang J, et al. Regulatory news: Nulibry (fosdenopterin) approved to reduce the risk of mortality in patients with molybdenum cofactor deficiency type A: FDA approval summary. J Inherit Metab Dis. 2021. doi: 10.1002/jimd.12421.
5. Arican P, Gencpinar P, Kirbiyik O, et al. The Clinical and Molecular Characteristics of Molybdenum Cofactor Deficiency Due to MOCS2 Mutations. Pediatr Neurol. 2019;99:55-9.
6. Misko AL, Liang Y, Kohl JB, Eichler F. Delineating the phenotypic spectrum of sulfite oxidase and molybdenum cofactor deficiency. Neurol Genet. 2020 6(4): e486.
7. Scelsa B, Gasperini S, Righini A, et al. Mild phenotype in Molybdenum cofactor deficiency: A new patient and review of the literature. Mol Genet Genomic Med. 2019;7(6):e657.

P-79. DEFICIENCIA DE FRUCTOSA 1-6 BIFOSFATASA, TRASTORNO DE LA GLUCONEOGÉNESIS POCO FRECUENTE. DEBUT, MANEJO Y EVOLUCIÓN EN UN CENTRO DE TERCER NIVEL

de Los Santos de Pelegrín M[1], Meavilla Olivas S[1], Mínguez Rodríguez B[1], García Volpe C[1], Egea Castillo N[2], Termes Escalé M[2], García Arenas D[2], O'Callaghan M[3], Darling A[3], García-Cazorla A[3], Ormazabal Herrero A[4], Sierra C[4], Casado Río M[4], Artuch R[4], Llubero D[5], Martín de Carpi J[1], de los Santos M*[1]

[1]Servicio de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica; [2]Dietista, Servicio de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica; [3]Servicio de Neurología; [4]Laboratorio de metabólica; [5]Genética, Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona.

Introducción y objetivos: Introducción: La deficiencia de fructosa-1,6 bifosfatasa (FBP) es un error congénito del metabolismo de la fructosa, de herencia autosómica recesiva, debido a mutaciones en homocigosis o heterocigosis en el gen FBP1 (9q22), resultando en una gluconeogénesis alterada. Los afectados están asintomáticos entre episodios. Pueden presentar hepatomegalia en el periodo neonatal, y posteriormente hipoglucemia en ayuno, episodios de taquipnea/apnea, acidosis metabólica y láctica. Los desencadenantes son ayuno prolongado (8-10 horas), vómitos, diarrea o cuadros febriles. Diagnóstico: clínico, analítico y genético. Tratamiento: alimentación frecuente, enriquecida con maltodextrina, en la descompensación evitar la fructosa y sacarosa. Objetivo y métodos: describir retrospectivamente tres casos con esta alteración, desde el debut de la patología hasta la actualidad, mediante la revisión de las historias clínicas.
Casos clínicos: Paciente 1: niño 7 años, antecedentes prematuridad 36 semanas, parto sin incidencias. Padres consanguíneos. Presenta hipoglucemia en las primeras horas de vida, permaneciendo 11 días hospitalizado. Ingreso hasta en 8 ocasiones en los primeros años de vida por cuadros virales acompañado de hipoglucemia y acidosis láctica (lactato máximo 14 mmol/L) y hepatomegalia 3-4 cm que se desaparecía al corregir descompensación metabólica. Múltiples estudios realizados entre ellos: test de ayuno durante 6 horas sin realizar hipoglucemia, ecografía abdominal: normal, biopsia de piel: normal por sospecha de betaoxidación. A los 4 años diagnóstico por exoma clínico: déficit de fructosa, 1-6 bifosfato por mutación en homocigosis del gen FBP1. Se recomenda para el domicilio consumir maltodextrina y suspender ingesta de fructosa, sacarosa y sorbitol en caso de cuadro intercurrente. Con 4 ingresos posteriores con lactato máximo 5,4 mmol/L. Desarrollo pondoestatural y neurológico: normales. Paciente 2: niño 4 años, antecedentes prenatales sin incidencias, parto a término. Padres consanguíneos. Con 23 meses ingresa por cuadro de vómitos, hipoglucemia, acidosis láctica (lactato máximo 10 mmol/L), estudio metabólico cuadro compatible con estado catabólico. 3 meses más tarde vuelve a ingresar con mismo cuadro. Se dan normas para domicilio evitar ayunos prolongados y aportes nocturnos de almidón de maíz. A los 3 años se diagnóstico déficit de fructosa, 1-6 bifosfato en gen FBP1 en homocigosis. Se dan recomendaciones acordes a enfermedad. Desarrollo pondoestatural y neurológico normales. Paciente 3: niña de 14 meses, antecedentes prematuridad 36,6 semanas, parto sin incidencia. Hermano afecto déficit de fructosa 1-6 bifosfato. A las 20 horas de vida presenta hipoglucemia con acidosis láctica (lactato máximo 8,6 mmol/L), precisa aportes de glucosa endovenosa (máximo 5,5 mg/kg/min) que mantiene hasta las 48 horas. Se confirma diagnóstico por genética compatible, mutación en homocigosis del gen FBP1. Ha precisado ingreso en 2 ocasiones por cuadros virales con hipoglucemia y acidosis láctica, en exploración hepatomegalia 3-4 cm, que resuelve al corregir descompensación. Ecografía abdominal normal intercrisis. Desarrollo pondoestatural y neurológico: normales.
Discusión: El déficit de fructosa 1-6 bifosfatasa es una entidad poco frecuente, se ha de sospechar en paciente que presentan episodios recurrentes de hipoglucemia con acidosis metabólica, anión Gap elevado, cetosis y acidosis láctica, secundario a una situación catabólica Sobre todo en el periodo neonatal los episodios de crisis agudas pueden ser letales. Es muy importante hacer una educación adecuada de cómo prevenir las crisis agudas, y ante situaciones de estrés evitar los ayunos prolongados, evitar la fructosa y suplementar con dextrinomaltosa.

Bibliografía

1. Pinto A, Alfadhel M, Akroyd R, Atik Altinok Y, Bernabei SM, Bernstein L, et al. International practices in the dietary management of fructose 1-6 biphosphatase deficiency. Orphanet J Rare Dis. 2018;13-21.
2. Hen Moey L, Azimah Abdul Azize N, Yakob Y, Yin Leong H, Teik Keng W, Chin Chen B, et al. Fructose-1, 6-bisphosphatase deficiency as a cause of recurrent hypoglycemia and metabolic acidosis: Clinical and molecular findings in Malaysian patients. Pediatrics and Neonatology. 2018;59:397-403.
3. Van den Berghe W. Disorders of fructose. Fructose-1-6 biphosphatase deficiency. Inborn metabolic diseases. 2014. p. 162-84.
4. Salih RM, Mohammed EA, Alhashem AM, Mohamed S, Al-Aqeel AI. Fructose-1,6-bisphosphatase deficiency with confirmed molecular diagnosis. An important cause of hypoglycemia in children. Saudi Med J. 2020;41(2):199-202.
5. Timson DJ. Fructose 1,6-biphosphatase: getting the message across. Bioscience Reports. 2019;39:1-5.

P-80. ACIDOSIS METABÓLICA HIPERCLOREMICA Y AGENESIA RENAL: ¿DEBEMOS PENSAR EN UNA ENFERMEDAD METABÓLICA?

de Los Santos de Pelegrín M*[1], Meavilla Olivas S[1], Mínguez Rodríguez B[1], García Volpe C[1], Ormazabal Herrero A[2], Sierra C[2], Casado Río M[2], Arango P[3], Llubero J[4], Pelegrín Cruz W[5], Martín de Carpi J[1]

[1]Servicio de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica; [2]Laboratorio de Metabólica; [3]Servicio de Nefrología;[4]Servicio de Genética; [5]Pediatría, Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona.

Introducción y objetivos: La acidosis metabólica hipercloremica es un desequilibrio hidroelectrolítico, que se produce por un descenso

de la concentración plasmática de bicarbonato y la elevación proporcional de los niveles de sodio. Por pérdidas renales y/o gastrointestinales. La agenesia renal unilateral es una malformación de los conductos renales que se caracteriza por la ausencia de desarrollo de un riñón, se asocia a otras anomalías: renales, cardiacas o gastrointestinales. La cistinuria es una causa genética de cálculos renales en la niñez, causada por mutación en los genes SLC7A9 y SLC3A1, de herencia autosómica recesiva. Presentan una alteración del transporte renal de cistina (un dímero del aminoácido cisteína) y disminución de la reabsorción a nivel tubular proximal y tracto gastrointestinal, que conlleva a un aumento de la excreción y cálculos urinarios de cistina. Además, el transportador de cistina promueve la reabsorción de aminoácidos dibásicos (arginina, ornitina y lisina) aumentando su excreción urinaria, pero sin producir cálculos ya que son solubles. Diagnóstico: clínico, analítica y genética. Objetivo y métodos: describir el caso de un paciente con agenesia renal unilateral que ingresa por acidosis metabólica hipercloremica y se diagnóstica de cistinuria.

Casos clínicos: Neonato varón de 10 días de vida, que ingresa por polipnea, deposiciones más frecuentes y diuresis escasa. Presentando una pérdida de peso 590 gramos (17% de su peso al nacer). Diagnosticado de agenesia renal derecha por ecografía a las 34 semanas, parto a término, sin incidencia. Lactancia artificial. Screening metabólico: normal. Ambiente familiar: hermano con deposiciones dispépticas los días previos. En la analítica presenta una acidosis metabólica grave (pH 7,10, bicarbonato 6 mmol/L, EB -22 mmol/L) con hipercloremica (anión GAP normal), Se administra una carga de volumen, corrección de bicarbonato hasta en 3 ocasiones para lograr corregir la acidosis. Se cursa estudio metabólico en plasma y en orina, amonio normal y sedimento de orina normal, discreta elevación del índice albúmina/creatinina y calcio/creatinina. Se contacta con Nefrología que ante hallazgos objetivados recomienda monitorización en la unidad de cuidados intensivos pediátricos donde permanece 24 horas, manteniendo estable hemodinámico y respiratoriamente, a dieta absoluta las primeras horas posteriormente inicia nutrición enteral con fórmula hidrolizada. El perfil metabólico en plasma es normal y en orina existe un aumento de la excreción de cistina, lisina y otros aminoácidos dibásicos. Ecografía renal: agenesia renal derecha sin otras alteraciones. Se mantiene rechazo tomas, con algún vómito, realizando al quinto día deposiciones sanguinolentas. RASH proteína de leche de vaca presenta IgE lactoglobulina positiva, resto negativa, por lo que se cambia a fórmula elemental. Posteriormente las deposiciones se normalizan, no vómitos, mejoría de ingesta y con ganancia de peso. A nivel ambulatorio mantiene buena tolerancia de alimentación, con ganancia de peso. Control de aminoácidos en orina: persiste el aumento de la excreción de cistina, lisina y otros aminoácidos dibásicos, que podría indicar cistinuria/lisinuria. Se cursa genética: detectando dos variantes en heterocigosis en el gen SLC7A9 confirma el diagnóstico de cistinuria.

Discusión: En nuestro paciente la acidosis metabólica hipercloremica ocurrió por una causa mixta: malformación renal congénita y proctocolitis por alergia a la proteína de leche de vaca siendo necesario completar estudio etiológico. Con la alteración metabólica en la orina: excreción de cistina/lisina se orienta como cistinuria confirmada genéticamente. En la cistinuria se observa una excreción elevada de cristales de cistina, es muy importante el diagnóstico precoz para intentar prevenir los cálculos recurrentes.

Bibliografía

1. Servaiis A, et al. Cystinuria: clinical practice recommendation. Kidney Int. 2021;9(1):582.
2. Goldfarb D, Ferraro PM, Sas D, Baum M. Cistinuria y cálculos de cistina. www.uptodate.com. 2021.
3. Eggermann T, Venghaus A, Zerres K. Cystinuria: an inborn cause of urolithiasis. Orphanet Journal of Rare Diseases. 2012;7:19.
4. Miguéns Blanco JR, Parada Jorgal B, Rancaño Domínguez L. Cistinuria: la recurrencia de lo excepcional. Medicina de familia. Semergen. 2016;42(5):342-3.

P-81. HIPERAMONIEMIA EN UNA DESCOMPENSACIÓN DE MSUD, POSIBLEMENTE FAVORECIDA POR UN COLORANTE FARMACOLÓGICO

Rikeros Orozco E*[1], Belanger Quintana A[1], Stanescu S[1], Blitz Castro E[2], Morales Tirado A[2], Vicente Santamaría S[2], Tapia Moreno R[3], Arrieta Blanco F[1]

[1]Unidad de Enfermedades Metabólicas, CIBERER; [2]Unidad de Fibrosis Quística; [3]Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid.

Introducción y objetivos: Niña de 11 años con diagnóstico de enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce (MSUD) y fibrosis quística (FQ) en seguimiento desde el periodo neonatal, que consultó por clínica aguda de agitación, visión doble y alucinaciones visuales. La familia refería transgresiones dietéticas frecuentes durante los días previos. No presentaba sintomatología sugestiva de infección aguda ni se habían realizado cambios en su tratamiento médico de base, que incluía tratamiento con lumacaftor/ivacaftor como modulador de regulador de la conductancia transmembrana de la FQ (CFTR) desde 10 meses antes.

Casos clínicos: En su hospital de origen se extrajo analítica sanguínea, sin hallazgos relevantes salvo niveles de amonio de 72 umol/L, y se decidió ingreso hospitalario ante la sospecha de descompensación metabólica. No se dispuso de los resultados del aminograma hasta 10 días después por las condiciones climáticas (nevada Filomena), pero posteriormente confirmaron la sospecha diagnóstica. Se mantuvo en ayunas con aportes de glucosa intravenosos, con mejoría inicial de la clínica. A las 48 horas, cuando la climatología lo permitió y coincidiendo con un empeoramiento de su estado neurológico y de las cifras de amonio de hasta 100 umol/L, se traslada a nuestro centro. A su llegada se objetivó agitación, marcha inestable, aumento de la base de sustentación y se confirma la persistencia de la hiperamoniemia. Inicialmente se mantuvo fluidoterapia y se inició tratamiento con carbamilglutamato. La paciente no había sufrido hiperamoniemia en ninguna de sus descompensaciones previas, incluso en la producida en periodo neonatal en la que el perfil bioquímico fue más patológico. Ante la posible influencia de la presentación del lumacaftor/ivacaftor, cuyo colorante rojo contiene amonio, se decide la suspensión de este tratamiento. Simultáneamente, y a pesar de no contar todavía con los resultados del aminograma, ante la clínica neurológica no totalmente explicable por los niveles de amonio, el hallazgo de alteraciones en la resonancia magnética sugestivos de descompensación metabólica, y la falta de respuesta al tratamiento inicial, se decide iniciar hemodiafiltración. Este tratamiento consigue una rápida normalización del amonio pero se mantuvo 60 horas por la reaparición de agitación importante al producirse la menarquia de la paciente. Finalmente se consigue una mejoría clínica progresiva lo que permite la reintroducción progresiva de su dieta habitual y la suspensión del carbamilglutamato. Se modifica tratamiento modulador de CFTR y se inicia tezacaftor/IVA. Posteriormente la paciente ha sufrido otra descompensación metabólica por trasgresiones alimentarias con similar alteración del perfil bioquímico, pero sin elevación de los niveles de amonio.

Discusión: La aparición de hiperamoniemia en las descompensaciones de MSUD es una complicación descrita, aunque no tan frecuente como en las acidemias orgánicas. Sin embargo, en este caso llama la atención que solo se ha producido en una ocasión y en el contexto de una descompensación menos intensa. Aunque no creemos que sea el agente causal, es posible que esta complicación se viera favorecida por la medicación concomitante que tomaba y en concreto por el colorante rojo de las cápsulas, que contienen una cantidad de amonio despreciable para un paciente normal, pero posiblemente suficiente para favorecer una elevación de un paciente predispuesto.

Bibliografía

1. Blackburn P, Gass J, Pinto e Vairo F, Farnham K, Atwal H, Macklin S, et al. Maple syrup urine disease: mechanisms and management. Appl Clin Genet. 2017;10:57-66.

2. Yildiz Y, Akcan Yildiz L, Dursun A, Tokaktli A, Coskun T, Teksam Ö, et al. Predictors of acute metabolic decompensation in children with maple syrup urine disease at the emergency department. Eur J Pediatr. 2020;179(7):1107-14.
3. Tobin M, Grisham J, Brigg A, Kinder B. Unusual Case of Acute Decompensated Maple Syrup Urine Disease in the Emergency Department. Mil Med. 2021; 186(9-10):e1037-e1039.
4. Xu J, Jakher Y, Ahrens-Nicklas R. Brain Branched-Chain Amino Acids in Maple Syrup Urine Disease: Implications for Neurological Disorders. Int J Mol Sci. 2020;21: 7490.
5. Strauss K, Carson V, Soltys K, Young M, Bowser L, Puffenberger E, et al. Branched-chain a-ketoacid dehydrogenase deficiency (maple syrup urine disease): Treatment, biomarkers, and outcomes. Mol Genet Metab. 2020;129(3):193-206.
6. Abi-Wardé MT, Roda C, Arnoux JB, Servais A, Habarou F, Brassier A, et al. Long-term metabolic follow-up and clinical outcome of 35 patients with maple syrup urine disease. J Inheri Metab Dis. 2017;40:783-92.

P-82. TERAPIA GÉNICA (AAV8) COMO TRATAMIENTO POTENCIAL EN ADULTOS CON DÉFICIT DE ORNITINA TRANSCARBAMILASA (OTC) DE INICIO TARDÍO: RESULTADOS ACTUALIZADOS DE UN ENSAYO CLÍNICO DE FASE 1/2

Couce Pico M[1], Harding C[2], Geberhiwot T[3], Tan W[4], Khan A[5], Aldamiz-Echevarria L*[6], Diaz G[7], Lee C[8], Cristina Puga A[9], Crombez E[9]

[1]Unidad de Enfermedades Metabólicas Congénitas (UDyTEMC), Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela, Servicio de Neonatología; Instituto de Investigación Sanitaria de Santiago de Compostela (IDIS), CIBERER, MetabERN. [2]School of Medicine, Oregon Health & Science University, Portland, OR, EEUU. [3]Institute of Metabolism and Systems Research, University of Birmingham, Birmingham, Reino Unido. [4]Division of Genetics and Genomics, Boston Children's Hospital, Boston, MA, EEUU. [5]Pediatrics, University of Calgary, Calgary, Canadá. [6]Biocruces Bizkaia Health Research Institute, Cruces University Hospital, Barakaldo. [7]Genetics and Genomics, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, NY, EEUU. [8]Biostatistics, Ultragenyx Gene Therapy, Cambridge, MA, EEUU. [9]Clinical Development, Ultragenyx Gene Therapy, Cambridge, MA, EEUU.

Objetivos: Objetivo principal: seguridad de la dosis única intravenosa de DTX301 en adultos con deficiencia de OTC de inicio tardío. Criterios de valoración secundarios: establecer una dosis que tenga un aumento significativo en la tasa de ureagénesis en comparación con la línea de base. Evaluar la eficacia en función de los cambios en los niveles de amonio plasmático en 24h (área bajo la curva).
Métodos: CAPtivate (NCT02991144) es un ensayo internacional, multicéntrico y abierto de fase 1/2 de escalada de dosis, actualmente en curso, que evalúa la seguridad y la eficacia preliminar de DTX301 en adultos con déficit de OTC de inicio tardío. El criterio de valoración principal es la incidencia de eventos adversos (EA). Los pacientes recibieron una sola infusión vía intravenosa, de DTX301. La cohorte 1 recibió $3,4 \times 10^{12}$ copias del genoma (GC)/kg; cohorte 2, 1.0×10^{13} GC/kg; cohorte 3, $1,7 \times 10^{13}$ GC/kg. El límite de datos fue el 23 de diciembre de 2020. Se consideraron respondedores completos, aquellos pacientes capaces de discontinuar todos los medicamentos rescatadores de amonio, así como la dieta restringida en proteínas. Se consideraron respondedores los que alcanzaron = 50% reducción en el manejo farmacológico y/o dietético de la enfermedad de base.
Resultados: En la fecha de corte de datos, se había completado la dosificación de DTX301 de 3 pacientes en cada una de las cohortes 1, 2 y 3. No se notificaron reacciones adversas graves o toxicidades limitantes de la dosis relacionado con el tratamiento. Todos los EA fueron leves o moderados (grado 1, 2) durante el estudio. Siete pacientes experimentaron EA que se consideraron relacionado con el fármaco del estudio. Cinco pacientes experimentaron aumentos de ALT asintomáticos coincidentes con los observados en otros ensayos clínicos de transferencia génica de AAV. Los aumentos de ALT se trataron y resolvieron con un régimen de reducción gradual especificado por el protocolo de corticosteroides orales administrados de forma ambulatoria. Otros EA considerados relacionados con el fármaco del estudio fueron fotofobia, dolor de cabeza, hipertensión, inducidos por vectores. Hepatitis e hipofosfatemia. En general, 6 de 9 pacientes respondieron a DTX301: 3 pacientes respondieron completamente y 3 pacientes fueron respondedores. Los 9 pacientes tratados mantuvieron o mejoraron el control del amonio. La cohorte 1 tuvo un respondedor completo. La cohorte 2 tuvo 1 respondedor completo y 1 respondedor. La cohorte 3 tenía 1 respondedor completo y 2 respondedores. Los respondedores tratados durante más tiempo de las cohortes 1 y 2 muestran un respuesta duradera de 2,5 a 3 años después del tratamiento y permanecen clínica y metabólicamente estable con buen control del amonio.
Conclusiones: Los datos de CAPtivate indican que DTX301 tiene un perfil de seguridad aceptable y puede ser una nueva terapia potencial con beneficio terapéutico a largo plazo para pacientes con deficiencia de OTC. El seguimiento de todos los pacientes a largo plazo está aún en curso.

P-83. ENFERMEDADES MITOCONDRIALES: REVISIÓN Y ACTUALIZACIÓN DE BASES GENÉTICAS, MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y OPCIONES TERAPÉUTICAS. NUESTRA EXPERIENCIA

Sancho Mensat A*[1], Morte Coscolín P[1], García Jiménez M[2], Pérez Delgado R[2], López Pisón[2], Pérez González B[3], González Tarancón R[4]

[1]Pediatría; [2]Pediatría, Unidad Neurometabolismo; [3]CEDEM; [4]Bioquímica, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza.

Objetivos: Las enfermedades mitocondriales son un grupo de trastornos genéticos caracterizados por defectos en la fosforilación oxidativa, causados por mutaciones en los genes del ADN nuclear (ADNn) o en el ADN mitocondrial (ADNmt). Son el grupo más común de trastornos metabólicos y neurológicos hereditarios. Uno de los desafíos de las enfermedades mitocondriales es el diagnóstico que puede verse retrasado dada la marcada variación clínica observada en estas patologías. Los avances en las técnicas de secuenciación masiva han mejorado sustancialmente el diagnóstico, particularmente en niños. Establecer un diagnóstico genético permite a los pacientes con enfermedades mitocondriales tener opciones reproductivas. Objetivos: presentar la experiencia en un hospital terciario con las enfermedades mitocondriales.
Métodos: Se ha revisado la base de datos de la unidad de neurometabolismo y las historias de los pacientes con diagnóstico confirmado de enfermedad mitocondrial en el periodo comprendido entre 1990-2021.
Resultados: De un total de 23.848 pacientes hay 25 con diagnóstico de enfermedad mitocondrial confirmado: 22 con estudio genético y 3 con estudio de depleción o deleción del DNAmt sin estudio genético. Se han excluido 14 pacientes con diagnóstico exclusivo enzimático y/o anatomopatológico. En el grupo de pacientes con diagnóstico genético, 18 son varones y 7 mujeres (2,5/1). Un 45,5% (10 pacientes) presentan mutaciones en el ADMmt y un 54,5% (12 pacientes) en el ADNn. Entre los pacientes con mutaciones en el ADNn, en 8 (60%) provocan deficiencias en la cadena respiratoria y en 4 (33%) en mantenimiento del DNAmt. Del total de pacientes, han fallecido 9 (36%). De ellos, 3 son los pacientes con estudio de deleción o depleción mitocondrial sin estudio genético, 2 portaban mutaciones en el DNAmt (20%), y 4 en el ADNn (33%). Entre los pacientes fallecidos portadores de mutaciones en el DNAn, el 75% corresponde a pacientes con defectos en el mantenimiento del DNAmt. Las manifestaciones clínicas más frecuentes al diagnóstico fueron hematológicas, epilepsia y síndrome de Leigh en los casos de mutaciones en el DNAmt y afectación multisistémica por déficit energético, retraso psicomotor severo y hepatopatía en los casos con mutaciones del DNAn.
Conclusiones: En la era de la secuenciación masiva del exoma, el diagnóstico de estos pacientes ha aumentado de forma exponencial,

pasando de < 20% a > 60% en mutaciones del DNAn. La causa más frecuente de enfermedad mitocondrial asociada a un gen nuclear son las mutaciones en POLG. El tratamiento de pacientes con enfermedades mitocondriales sigue siendo un desafío. La afectación es multisistémica y por ello se debe evaluar el grado de afectación de los diferentes órganos. Se están desarrollando ensayos clínicos para obtener nuevos biomarcadores y opciones terapéuticas; dentro de estos el tratamiento con oligonucleótidos en el TK2 ha mostrado excelentes resultados.

Bibliografía

1. Campos Y, Pineda M, García-Silva MT, Montoya J, Andreu AL. Protocolo de diagnóstico y tratamiento de las enfermedades mitocondriales. Madrid: AEPMI, 2005.
2. Stenton SL, Prokisch H. Genetics of mitochondrial diseases: Identifying mutations to help diagnosis. EBioMedicine. 2020;56:102784.
3. El-Hattab AW, Zarante AM, Almannai M, Scaglia F. Therapies for mitochondrial diseases and current clinical trials. Mol Genet Metab. 2017;122(3):1-9.
4. Hirano M, Emmanuele V, Quinzii CM. Emerging therapies for mitochondrial diseases. Essays Biochem. 2018;62(3):467-81.

P-84. PACIENTE DIAGNOSTICADO DE HIPOBETALIPOPROTEINEMIA TRAS HALLAZGO CASUAL DE HIPOFIBRINOGENEMIA: A PROPÓSITO DE UN DIAGNÓSTICO

Meavilla Olivas S[1], Paredes Fuentes A[2], Ruiz Hernández C[1], Molera Busoms C[1], de Los Santos de Pelegrín M[1], Mínguez Rodríguez B[1], Llata Vidal [1], Julià-Palacios N[3], Ormazabal Herrero A[4], Artuch R[4], Yubero Siles D[5], Armstrong Morón J[5], Planas Palacios S[6], Martín de Carpi F[1], Meavilla Olivas S*[1]

[1]Servicio de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica; [2]Laboratorio de Enfermedades Metabólicas; [3]Servicio de Neurología; [4]Laboratorio de Enfermedades Metabólicas; [5]Laboratorio de Genética; [6]Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona.

Introducción y objetivos: Las enfermedades por depósito de fibrinógeno a nivel hepático son entidades muy poco frecuentes, consideradas como ultra-raras (< 2:100.000), y más aún si se asocian a un déficit de apolipoproteína B. La hipofibrinogenemia se produce por una mutación en la cadena gamma del fibrinógeno (codificada por el gen FGG), que da lugar a un cambio en su configuración tridimensional, y como consecuencia de este su acúmulo a nivel del retículo endoplásmico, que en ocasiones impide la adecuada salida del retículo a la apolipoproteína B. Objetivo y método: describir un caso, excepcionalmente raro, de depósito de fibrinógeno a nivel hepático asociado a hipobetalipoproteinemia, como consecuencia de una nueva mutación no descrita hasta la fecha.
Casos clínicos: Niño de 4 años que acude derivado a nuestro centro para tratamiento de apo/hipobetalipoproteinemia. Es seguido conjuntamente con hematología por hipofibrinogenemia sin filiar, diagnosticada de forma casual en una analítica preoperatoria de una herniorrafia inguinal, a raíz de la cual se objetivan las alteraciones lipídicas. No antecedentes personales de interés. Clínicamente estable, refieren deposiciones pastosas/flotantes que alternan con patrón normal (3-5/día), dolor abdominal generalizado que cede de forma espontánea, no otra clínica digestiva. Exploración física sin alteraciones. Laboratorio: tiempo de protrombina 58,1% (75 - 120), fibrinógeno <1,6 g/L, fibrinógeno (Clauss) < 0,5 g/L (1,5-3,5), albúmina 45 g/L, triglicéridos 11 mg/dL (43-161), colesterol 46 mg/dL (95-201), colesterol-42 mg/dL, C-LDL 2 mg/dL (< 130 mg/dL), C-VLDL 2 mg/dL (0-24), apolipoproteína B 143 mg/dL (440-1.120), alanino-aminotransferasa 262 UI/L, aspartato-aminotransferasa 253 UI/L, gamaglutamiltransferasa 18 UI/L, creatinfosfoquinasa 117 UI/L, vitamina A 1,50 umol/L (0,88-2,11), vitamina D 48,3 ng/mL , vitamina E 8,5 umol/L (13,4-36,4), carnitina 21,4 umol/L (25,5-48), coenzima Q10 0,17 μmol/L (0,41-1,10 μmol/L). Se orienta clínicamente como una abeta/hipobetalipoproteinemia. Se ajusta tratamiento dietético y suplementos (vitamina K, E, carnitina). Ecografía abdominal normal. Valoración neurológica: cognitiva normal, torpeza motora y fatigabilidad. Resonancia cerebral normal. Valoración oftalmológica y cardiológica normal. Estudio genético (genes habituales hipobetalipoproteinemia) negativo. Endoscopia digestiva alta sin alteraciones macroscópicas ni microscópicas específicas. Ante el mantenimiento de transaminasas elevadas, hipofibrinogenemia y déficit de apoB sin filiar, se replantea diagnóstico y se reanaliza el estudio genético incluyendo genes asociados a hipofibrinogenemia y que pudieran justificar las tres alteraciones. En el reanálisis se detecta una variante en heterocigosis en el gen FGG, que se clasifica como patogénica según las guías de la ACMG, y que se asocia a enfermedad por depósito hepático de fibrinógeno, en este caso también con déficit de apolipoproteína B. Se amplía estudio hepático (biopsia hepática con alteraciones compatibles con enfermedad de base y fibroscan normal) y se inicia tratamiento con ácido ursodeoxicólico (10 mg/K/día) mejorando el perfil hepático.
Discusión: La hipofibrinogenemia hereditaria con depósito hepático, es una enfermedad genética poco frecuente, y más aún con hipobetalipoproteinemia, que predispone al desarrollo de una enfermedad crónica hepática de gravedad variable, tanto en niños como en adultos. Hasta la fecha se han descrito unos 20 pacientes con caracterización molecular, distribuidos de forma similar en ambos sexos, con diferente afectación hepática, desde leve, a casos de cirrosis. Los tratamientos utilizados han sido el ácido ursodeoxicólico y la carbamacepina, con respuesta irregular. Ante pacientes con hepatitis o cirrosis criptogenética, y/pacientes con sospecha clínica de hipolipidemia primaria, debemos valorar los niveles de fibrinógeno y considerar esta entidad.

Bibliografía

1. Sogo T, Nagasaka H, Komatsu H, Inui A, Miida T, et al. Fibrinogen storage disease caused by Aguadilla mutation presenting with hypobeta-lipoproteinemia and considerable liver disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2009;49(1):133-6.
2. Gu L, Wang B, Liu L, Gan Q, Liu X, et al. Hepatic fibrinogen storage disease and hipofibrinogenemia caused by fibrinogen Aguadilla mutation: a case report. J Int Med Res. 2020;48(1):300060519898033.
3. Asselta R, Paraboschi EM, Duga E. Hereditary Hypofibrinogeniemia with hepatic Storage. Int J MI Sci. 2020;21:7830.
4. Callea F, Giovannoni I, Sari S, Guldal E, Dalgic B, et al. Fibrinogen gamma chain mutations provoke fibrinogen and apolipoprotein B plasma deficiency and liver storage. Int J Mol Sci. 2017;18:2717.

P-85. VARIABILIDAD FENOTÍPICA DEL SÍNDROME DE PEARSON: EXPERIENCIA EN NUESTRO CENTRO

Mínguez Rodríguez B*[1], Meavilla Oliva S[1], de Los Santos de Pelegrín M[1], García Volpe C[1], Egea Castillo N[1], Termes Escalé M[1], García Arenas D[1], O'Callaghan M[2], García-Cazorla A[2], Ormazabal Herrero A[3], Sierra C[3], Casado Río M[3], Oliva Mussarra C[3], Artuch R[3], Yubero Siles D[4], Armstrong Morón J[4], Martín de Carpi J[1]

[1]Servicio de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición; [2]Servicio de Neurología y enfermedades metabólicas; [3]Servicio de Bioquímica, Laboratorio de enfermedades metabólicas; [4]Servicio de Genética, Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona.

Introducción y objetivos: El síndrome de Pearson (SP) es una enfermedad rara causada por deleción única en el DNA mitocondrial. Se caracteriza por anemia sideroblástica e insuficiencia pancreática exocrina (IPE), pero la afectación es multiorgánica y variable. Presentamos la historia natural de tres pacientes afectos de SP mediante revisión retrospectiva de sus historias clínicas.
Casos clínicos: Paciente 1: varón de 4 años con antecedente de ptosis palpebral izquierda congénita, valorado a los 19 meses por trombopenia, neutropenia fluctuante y macrocitosis desde los 8 meses. Asocia fallo de medro (peso -2,91 DE, talla -2,67 DE) y diarrea con estudio de malabsorción negativo incluida elastasa fecal (EF). En aspirado de médula ósea (MO) presenta vacuolización de serie eritroide y granu-

locítica con sideroblastos compatible con SP confirmándose tras estudio de ADN mitocondrial (heteroplasmia 65-70%) a los 23 meses. En estudio multidisciplinar presenta poiquilodermia y proteinuria, exploración neurológica normal. Inicia tratamiento con cofactores, y suplementos hipercalóricos. A los 34 meses por diarreas y pérdida ponderal con EF indetectable se inicia lipasa pancreática (LP) suspendiéndose tras normalización en controles posteriores. Actualmente, persiste estancamiento antropométrico (peso -3,23 DE, talla -3,89 DE) con fatigabilidad y debilidad muscular. Paciente 2: varón de 16 años, antecedente de prematuridad y enfermedad renal grado 3, valorado a los 11 años por estancamiento pondoestatural (peso -2,04 DE, talla -2,41 DE) diagnosticándose de déficit de hormona del crecimiento (GH) e IPE tras EF indetectable iniciando LP con normalización de EF posteriormente. Con 13 años, inicia nictalopía objetivando retinopatía pigmentaria. Al año siguiente, torpeza motora, temblor fino y empeoramiento del rendimiento escolar con afectación difusa de la sustancia blanca en la resonancia magnética (RM) sugerente de enfermedad mitocondrial, confirmándose genéticamente DNA mitocondrial compatible con SP (heteroplasmia 55-75%). Inicia tratamiento con cofactores. Tras el diagnóstico, empeoramiento progresivo de la función renal asociando síndrome nefrótico y diabetes insulinodependiente, realizándose trasplante renal dos años después. A nivel neurológico, pérdida de la marcha autónoma. Tras inicio de suplementos hipercalóricos con LP presenta leve mejoría antropométrica (- 1,90 DE, talla -1,24 DE). Paciente 3: varón de 11 años, ingresa con 14 meses por anemia grave, macrocitosis y pancitopenia con presencia de progenitores hematopoyéticos vacuolados en aspirado de MO. Se confirma SP tras estudio de DNA mitocondrial (heteroplasmia 90%) iniciándose tratamiento con cofactores. Múltiples ingresos por infecciones con hipoglucemia y acidosis láctica. A los 4 años estancamiento pondoestatural (peso -2,64 DE, talla -3,78 DE) objetivando IPE, iniciando tratamiento con LP y suplementos hipercalóricos. Un año después presenta hipoacusia neurosensorial. Desarrollo neurológico normal hasta los 8 años que inicia debilidad muscular e hipotonía que evoluciona a ataxia cerebelosa con alteración de la RM, previas normales, con empeoramiento progresivo. A los 9 años ptosis palpebral y oftalmoplegía, retinopatía a los 10,5 años. Actualmente empeoramiento de talla baja (-7,16 DE) sin tratamiento con GH, y diabetes insulinodependiente.

Discusión: El SP es una citopatía mitocondrial que puede afectar de forma variable a los distintos órganos. En nuestra cohorte el inicio en época de lactante con anemia sideroblástica grave facilitó un diagnóstico precoz. Sin embargo, un paciente fue diagnosticado de adolescente tras un inicio más larvado. En todos, la afectación neurológica fue posterior al inicio de clínica y su evolución ha sido a una enfermedad multiorgánica con complicaciones graves y variables a pesar del tratamiento. Nutricionalmente presentan un estancamiento pondoestatural multifactorial de difícil manejo.

Bibliografía

1. Wild KT, Goldstein AC, Muraresku C, Ganetzky RD. Broadering the phenotypic spectrum of Pearson Syndrome: Five new cases and a review of the literatura. Am J Med Genet A. 2020;182(2):365-73.
2. Farruggia P, Di Marco F, Dufour C. Pearson Syndrome. Pearson Syndrome, Expert Review of Hematology. 2018;11(3):239-46.
3. Pronman L, Rondinelli M, Burkardt DD, Velayuthan S, Khalili AK, Bedoyan JK. Pearson Syndrome: a rare cause of failure to thrive in infants. Clinical Pediatrics. 2019;58(7):819-24.

P-86. SÍNDROME DE HIPERQUILOMICRONEMIA FAMILIAR: EXPERIENCIA DE UN CENTRO DE TERCER NIVEL EN LOS ÚLTIMOS 10 AÑOS

Meavilla Olivas S[1], de Los Santos de Pelegrín M[1], Mínguez Rodríguez B[1], García Volpe C[1], Egea Castillo N[1], García Arenas D[1], Termes Escalé M[1], Darling A[2], O'Callaghan M[2], Ormazabal Herrero A[3], Sierra C[3], Casado Río M[3], Oliva Musarra C[3], Artuch R[3], Yubero Siles D[4], Armstrong Morón J[4], Martín de Carpi F[1], Meavilla Olivas S*[1]

[1]Servicio de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica; [2]Servicio de Neurología; [3]Laboratorio de Enfermedades Metabólicas; [4]Laboratorio de Genética, Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona.

Introducción y objetivos: El síndrome de hiperquilomicronemia familiar se caracteriza por una hipertrigliceridemia severa (> 10 mmol/l) y una predisposición a presentar pancreatitits agudas, de mayor severidad que por otras etiologías. Se produce por mutaciones en los genes que codifican la lipoprotein lipasa (LPL), o cualquiera de sus reguladores (APOC2, APOA5, GPIHBP1, LMF1). Es una entidad muy poco frecuente (1/1.000.000), que se hereda de forma autosómica recesiva. La afectación de la LPL, produce una disminución de su actividad, y por lo tanto una disminución del aclaramiento plasmático de las lipoproteínas ricas en triglicéridos. Siendo los niveles de triglicéridos más elevados en los casos de mutaciones en la LPL, que en aquellos no-LPL. La complicación más importante es la pancreatitis recurrente, cuyo mecanismo patogénico parece relacionado con la alteración del flujo sanguíneo en los capilares pancreáticos, debido al acúmulo de lipoproteína, provocando una activación inflamatoria, lesión en las células acinares, isquemia y trombosis. Objetivo/métodos: describir cuatro casos con esta alteración, desde el debut de la patología hasta la actualidad, mediante la revisión de las historias clínicas.

Casos clínicos: Caso 1: niña de 16 años controlada desde los dos años. Diagnosticada al mes de vida tras clínica compatible con pancreatitis, hipertrigliceridemia (1.300 mg/dl). Genética positiva (déficit de LPL). Desde el inicio con dieta controlada en grasa y azúcares simples, y suplementada con ácidos grasos esenciales, y puntualmente con MCT. Ha presentado 7 ingresos por pancreatitis aguda, una de ellas más grave. Xantomas eruptivos de forma puntual. Desde hace 7 años en tratamiento además con orlistat, con buena tolerancia, y vitaminas liposolubles (con mejoría clínica y analítica). Buena evolución pondoestatural y función pancreática conservada. No megalias. Último control analítico TG: 300 mg/dl. Caso 2: niño de 14 años controlado desde los 8 años tras ingreso por pancreatitis aguda con TG de 2.018 mg/dl. Confirmación genética: déficit de LPL. Desde el ingreso en tratamiento con dieta controlada en grasa y suplemento de ácidos grasos esenciales, con problemas de adherencia. No nuevos ingresos/pancreatitis. Dolor abdominal sin pancreatitis de forma puntual. Buena evolución pondoestatural. Función pancreática conservada. No megalias Último control analítico TG: 2.365 mg/dl. Caso clínico 3: Paciente de 18 años controlada desde los 3 años derivada de otro centro por TG > 1.500 mg/dl. Confirmación genética déficit de LPL. Ha recibido tratamiento con gemfibrozilo, dieta controlada en grasa, y ácidos grasos esenciales, con cumplimiento irregular. Se realizó prueba con orlistat, pero se tuvo que suspender por mala tolerancia. Estancamiento pondoestatural. Función pancreática conservada. No megalias. Último control analítico 1396 mg/dl. Caso Clínico 4: Niña de 3 años, derivada desde neurología tras encontrar mutación en el gen APOC2, en contexto de estudio por hepatoesplenomegalia. TG al diagnóstico 310 mg/dl. Desde el inicio se instaura tratamiento con dieta baja en grasa, con mala adherencia. No pancreatitis. Buena evolución pondoestatural. Último control analítico 194 mg/dl.

Discusión: La mayoría de nuestros pacientes con síndrome de hiperquilomicronemia familiar presentan una mutación en la LPL, produciendo unos niveles de triglicéridos muy elevados, y siendo diagnosticados tras el primer episodio de pancreatitis. No es el caso de la paciente con déficit de APOC, que presentó desde el inicio niveles de TG más bajos, y cuyo signo guía fue la hepatoesplenomegalia. El diagnóstico precoz es fundamental para la instauración del tratamiento y así, prevenir la aparición de pancreatitis, y el riesgo asociado. No responden a los tratamientos habituales (fibratos), y su manejo es fundamentalmente dietético, aunque existen casos reportados tratados con orlistat, y lomitapide.

Bibliografía

1. Glodberg RB, Chait A. A comprehensive update on the chylomicronemia Syndrome. Front Endocrinol. 2020;23:11.
2. Chyzhyk V, Brown AS. Familial cholomicronermia síndrome: a rare but devasting autosomal recesive disorder characterized by refractory hypertriglyceridemia and recurrente pancreatitis. Trends Cardiovasc Med. 2020;30(2):80-5.
3. Gallo A, Béliard S, D'Erasmo L, Bruckert E. Familial Chylomicronemia Syndrome (FCS): recent data on diagnosis and treatment. Curr Atheroscler Rep. 2020;22(11):63.
4. Baass A, Paquette M, Bernard S, Hegele R.A. Familial chylomicronemia síndrome: an under-recognized cause of severe hypertriglyceridaemia. J Intern Med. 2020;287(4):340-8.

P-87. DESHIDRATACIÓN HIPONATRÉMICA E HIPERCLORHIDRIA DE CAUSA METABÓLICA. A PROPÓSITO DE UN CASO

Mínguez Rodríguez B[1], Meavilla Oliva S[1], de Los Santos de Pelegrín M[1], García Volpe C[1], Termes Escalé M[1], García Arenas D[1], Egea Castillo N[1], Ormazabal Herrero A[2], Sierra C[2], Casado Río M[2], Oliva Mussarra C[2], Artuch R[3], Yubero Siles D[3], Armstrong Morón[3], Martín de Carpi J[1], Mínguez Rodríguez B*[1]

[1]Servicio de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición; [2]Servicio de Bioquímica, Laboratorio de enfermedades metabólicas; [3]Servicio de Genética, Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona.

Introducción y objetivos: La hiponatremia es el desequilibrio hidroelectrolítico más frecuente en la infancia. Puede deberse a depleción del volumen intravascular, excesiva pérdida de cloruro sódico (NaCl) o sobrecarga hídrica. La pérdida de NaCl ocurre a nivel digestivo, renal o epidérmico, midiéndose ésta última por el test del sudor cuya positividad es muy sugestiva de fibrosis quística (FQ), no siendo ésta su única causa. Estudio descriptivo de la evolución de un paciente diagnosticado de déficit de anhidrasa carbónica 12 (AC12), tras múltiples episodios de deshidratación hiponatrémica.

Casos clínicos: Paciente varón de 2,5 años de edad, período perinatal sin incidencias, cribado neonatal normal y lactancia materna exclusiva con buena ganancia pondoestatural. A los 5 meses, en contexto de gastroenteritis aguda, ingresa por deshidratación hiponatrémica grave. Desde entonces, precisa múltiples ingresos por deshidratación hiponatrémica (hasta 110 mEq/L) e hiperpotasemia (hasta 9 mEq/L), asociando diarrea de hasta 10 deposiciones diarias. Se inicia fórmula extensamente hidrolizada ante la sospecha de alergia a proteínas de la leche de vaca, sin mejoría y suplementos con NaCl 20% vía oral hasta 9 mEq/kg/día. Se realizan múltiples estudios descartando etiología renal (tubulopatía y nefrocalcinosis), endocrinológica (pseudohipoaldosteronismo e insuficiencia suprarrenal) y gastroenterológica con fibroesofagogastroduondenoscopia y elastasa fecal normales. Ante la clínica, y tras ser referido un "sudor salado con escamas de sal en la piel" se realizó test del sudor objetivando hiperclorhidria (120 mmol/l y 112 mmol/L). Con la sospecha de FQ, se amplió estudio genético detectando una mutación p.Leu997Phe de significado incierto en heterocigosis, siendo diagnosticado de FQ atípica a los 19 meses de vida. Se inició manejo multidisciplinar: fisioterapia respiratoria, lipasa pancreática (Kreon), vitaminas liposolubles, NaCl oral y dieta hipercalórica. Al no objetivarse afectación respiratoria en ningún momento, se retira el tratamiento, sin empeoramiento clínico. Tras revalorar las pruebas complementarias realizadas, se amplía estudio genético para déficit de AC12 como causa de deshidratación hiponatrémica e hiperclorhidria detectando dos variantes c.590-2A>G y c.32T>A en heterozigosis en el gen CA12 siendo ambos progenitores portadores, confirmando el diagnóstico. Tras diagnóstico de déficit de AC12, se mantiene tratamiento con NaCl 20% oral (2.5 mEq/kg/8 horas) suspendiéndose el resto de la medicación y con recomendaciones en caso de aumento de sudoración, vómitos o diarrea.

Discusión: El déficit de AC12 es una enfermedad genética autosómica recesiva rara descrita recientemente en población beduina en Israel. La AC12 cataliza la hidratación reversible del dióxido de carbono para formar un anión bicarbonato y un protón, interviniendo en la regulación del equilibrio ácido-base y el transporte de electrolitos intra-extracelular. Su déficit se caracteriza por episodios de deshidratación hiponatrémica por pérdida de NaCl exclusivamente por el sudor, con depósito de precipitados de sal en piel y asociando fallo de medro en la infancia. Su confirmación es genética, hallando la mutación en el gen CA12. La suplementación oral con NaCl ha demostrado mejorar el pronóstico, disminuyendo los episodios de deshidratación y resolviendo el fallo de medro de los pacientes reportados en la literatura. Ante pacientes con episodios de deshidratación hiponatrémica, test del sudor positivo sin genética compatible con FQ, y ausencia de clínica respiratoria, como en el caso de nuestro paciente, único descrito en nuestro país, se debe plantear el diagnóstico diferencial con esta entidad para lograr un diagnóstico precoz, iniciar tratamiento con NaCl y medidas preventivas para evitar ingresos, pruebas complementarias y lograr un adecuado desarrollo y crecimiento.

Bibliografía

1. Feinstein Y, Yerushalmi B, Loewenthal N, Alkrinawi S, Ohad SB, Parvari R, Hershkovitz E. Natural History and Clinical Manifestations of Hyponatremia and Hyperchlorhidrosis due to Carbonic Anhydrase XII Deficiency. Horm Res Paediatr 2014;81:336-42.
2. Lee M, Vecchio-Pagán B, Sharma N, Waheed A, Li X, Raraigh KS, et al. Loss of carbonic anhydrase XII function in individuals with elevated sweat chloride concentration and pulmonary airway disease. Human Molecular Dietetics. 2016;25(10):1923-33.
3. Feldshtein M, Elkrinawi S, Yerushalmi B, Marcus B, Vullo D, Romi H, et al. Hyperchlorhidrosis Caused by Hmozygous Mutation in CA12, Encoding Carbonic Anhydrase XII. Am J Hum Genet. 2010;87:713-20.
4. Muhammad E, Leventhal N, Parvari G, Hanukoglu I, Chalifa-Caspi V, Feinstein Y, et al. Autosomal recessive hyponatremia due to isolated salt wasting in sweat associacted with a mutation in the active site of Carbonic Anhydrase 12. Hum Genet 2011;129:397-405.
5. Avital D, Hershkovitz E, Loewenthal N. Exertional rhabdomyolysis in carbonic anhydrase 12 deficiency. J Pediatr Endocrinol Metab. 2018;aop6.
6. Hong JH, Muhammad E, Zheng C, Hershkovitz E, Alkrinawi S, Loewenthal N, et al. Essencial role of carbonic anhydrase XII in secretory glando fluid and HCO3- secretion revealed by disease causing human mutation. J Physiol. 2015;593(24): 5299-312.

P-88. TRASPLANTE HEPÁTICO: UNA OPCIÓN TERAPÉUTICA EN PACIENTES CON TRASTORNOS DE METABOLISMO DE LAS PROTEÍNAS

Dougherty de Miguel L*[1], Felipe Rucian A[1], García-Cazorla A[2], Redecillas S[3], Cabello V[3], Meavilla Olivas S[4], de Los Santos de Pelegrín M[4], Quintero Bernabeu J[5], Juampérez J[5], Mercadal M[5], Molera Busoms C[6], Sigatullina M[7], Ruiz MA[8], Arranz Amo J[9], Carnicer Cáceres C[9], Artuch R[10], Pieras M[1], del Toro Riera M[1]

[1]Neurología Pediátrica, Unidad de Enfermedades Metabólicas, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona. [2]Neurología Pediátrica, Unidad de Enfermedades Metabólicas, Hospital Universitario Sant Joan de Déu, Barcelona. [3]Gastroenterología y Nutrición Pediátricas, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona. [4]Gastroenterología y Nutrición Pediátricas, Hospital Universitario Sant Joan de Déu, Barcelona. [5]Hepatología y Trasplante hepático Pediátrico, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona. [6]Hepatología Pediátrica, Hospital Universitario Sant Joan de Déu, Barcelona. [7]Neurología Pediátrica, Unidad de Enfermedades Metabólicas, Hospital Universitario Sant Joan de Déu, Barcelona. [8]Neurología Pediátrica, Hospital Universitario Son Espases, Palma de Mallorca. [9]Laboratorio de Metabolopatías, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona. [10]Laboratorio de Metabolopatías, Hospital Universitario Sant Joan de Déu, Barcelona.

Objetivos: El trasplante hepático (TH) se propone como alternativa terapéutica en pacientes afectos de diferentes trastornos del metabolismo de las proteínas (TMP), como medida para disminuir frecuencia e intensidad de descompensaciones en aquellos pacientes no controlados con tratamiento médico e incluso, como prevención de deterio-

ro, secuelas neurológicas y malignización. Los objetivos del trabajo son: presentar la evolución clínico-analítica de una serie de 22 pacientes afectos de diferentes TMP que han recibido TH. Evaluar resultados del control de la patología de base en relación a la dieta, tratamientos médicos, descompensaciones, datos bioquímicos y desarrollo.
Métodos: Revisión retrospectiva multicéntrica de las historias de pacientes pediátricos con TMP en los que se ha llevado a cabo el TH en nuestro centro en los últimos 10 años.
Resultados: 22 pacientes (AMM n = 2, AP n = 10, JA n = 2, ARG n = 2, CIT n = 1, OTC n = 1, TIR n = 4 con seguimiento medio postrasplante de 40.3meses (rango: 6m-8a). La edad media en el momento del TH fue de: 5a8m en AMM, 4a9m en AP (rango: 10m-10a8m), 2a9m en JA, 2a6m en ARG, 11a en CIT, 9a6m en OTC y, 11a8m en TIR. El TH fue de donante cadáver en 17 y donante vivo en 5. La tasa de supervivencia a los 2 años fue del 100%. Principales complicaciones relacionadas con el TH: trombosis de arteria hepática (7/22) y alteraciones de vía biliar (6/22). 2 pacientes precisaron retrasplante. Ninguno presentó descompensaciones metabólicas durante el TH ni el postrasplante inmediato. 15/22 pacientes recibieron nutrición parenteral postrasplante mientras que 7/22 pacientes reiniciaron aporte enteral directamente. La indicación principal del trasplante en el grupo de acidemias orgánicas (AO) y de trastornos del ciclo de la urea (TCU) fue reducir las descompensaciones y mejorar el aporte proteico, mientras que en la TIR fue la presencia de nódulos hepáticos y hepatocarcinoma. En el grupo de las AO, en 13/14 pacientes la media de descompensaciones/año pasó de 3,2 (0-6) pretrasplante a 0 postrasplante. El aporte de proteína natural pasó de 0,5 (0.2-0.8) pretrasplante a 1,3 (0,8-1,6) post trasplante con correlación favorable en el desarrollo pondoestatural. Todos estos pacientes siguen con carnitina pero sin otros tratamientos. Una paciente con AMM ha seguido un curso tórpido con 2 descompensaciones el primer año pero ninguna en los 3 posteriores y necesidad de mantenimiento de ácido carglúmico a bajas dosis. En los pacientes con TCU se aumentó también el aporte proteico y se retiraron los tratamientos quelantes. Los 2 pacientes con ARG presentaron normalización de los valores y mejoría de su estado neurológico. Los pacientes con TIR no requirieron tratamientos posteriores al trasplante.
Conclusiones: El trasplante hepático es una herramienta terapéutica en el manejo de los pacientes con TMP ya que supone una medida eficaz en la reducción de la frecuencia e intensidad de las descompensaciones metabólicas. Permite además, en la mayoría de los casos, un incremento del aporte proteico de la dieta y una reducción de los tratamientos médicos. Esto se traduce en una mejoría del desarrollo tanto pondoestatural como neurológico. El procedimiento del trasplante no presenta complicaciones relevantes en nuestra serie salvo dos pacientes que requirieron retrasplante el cual se realizó sin incidencias.

Bibliografía

1. Yap S, et al. Post-transplantation outcomes in patients with PA or MMA: A Review of the Literature. Adv Ther. 2020;37:1866-96.
2. Molema F, et al. Liver and/or kidney transplantation in amino and organic acid-related inborn errors of metabolism: An overview on European data. J Inherit Metab Dis. 2021;44:593-605.
3. Pillai NR, et al. Liver transplantation in propionic and methylmalonic acidemia: A single center study with literature review. Mol Genet Metab. 2019;124:431-43.
4. Quintero, et al. The role of liver transplantation in propionic acidemia. Liver Transpl. 2018;24:1736-45.

P-89. SARCOSINA Y SEGUIMIENTO BIOQUÍMICO DE HOMOCISTINURIA CLÁSICA

Rausell Félix D*[1], Marcos Tomás J[1], Ruiz Aja S[1], Correcher Medina P[2], Vitoria Miñana I[2], Rodrigo Giménez F[1]

[1]Laboratorio de Metabolopatías, Análisis Clínicos; [2]Unidad de Nutrición y Metabolopatías, Hospital Universitario La Fe, Valencia.

Objetivos: La betaína proporciona una ruta alternativa para la remetilación de la homocisteína generando dimetilglicina y posteriomente sarcosina. Objetivos: evaluar el papel de la sarcosina en la monitorización del tratamiento con betaína en homocistinuria clásica.
Métodos: Se evaluó retrospectivamente las concentraciones (μmol/L) de sarcosina, metionina y homocisteína, previamente analizadas por cromatografía de intercambio iónico, en 58 muestras de 6 pacientes con deficiencia de cistationina beta sintasa (CBS), en base a su tratamiento. Límite de detección de sarcosina: 10 μmol/L. Linealidad: 10-125 μmol/L
Resultados: Para el total de muestras analizadas de los pacientes con aporte de betaína, no se observa correlación betaína-homocisteína (r = -0,1190), ni correlación betaína-metionina (r = 0,1167) hecho que puede ser explicado por la diferencia de cumplimiento de dieta y tratamiento en cada paciente. Pacientes: 1-No cumple dieta, irregular cumplimiento del tratamiento farmacológico, (2 y 3)- cumplen dieta y tratamiento farmacológico, (4 y 5)-Irregular cumplimiento del tratamiento farmacológico y de la dieta, 6-Piridoxín sensible, no toma betaína. Por ello se analizaron las correlaciones en cada paciente por separado. Paciente 1: sarcosina: 27,8 (15,2-40,0), homocisteína: 80,5 (35,0-116,0) y metionina 998,0 (825,0-1111,0). Correlación betaína-homocisteína r = -0,8028, correlación betaína-metionina r = 0,8197. La correlación negativa con homocisteína y positiva con metionina puede explicarse por el hecho de que el paciente no cumple dieta por lo que los niveles de estos parámetros dependen en mayor proporción de la betaína que en el total de pacientes. Paciente 2: (dosis de betaína 6-9 g/día): sarcosina 19,4 (10,0-30,0), homocisteína 25,0 (3,1-90,0) y metionina 51,0 (16,0-90,0). Correlación betaína-homocisteína r = 0,8943, correlación betaína-metionina r = 0,9639 y correlación homocisteína-metionina r = 0,8902. Paciente 3: (dosis de betaína 10-15 g/día): sarcosina 64,0 (42,0-93,0), homocisteína 105,0 (60,0-215,0) y metionina 527,0 (367,0-708,0). Correlación betaína-homocisteína r = 0,2088, correlación betaína-metionina r = 0,8536 y correlación homocisteína-metionina r = 0,4719. En estos dos pacientes también se observa una correlación positiva entre betaína-metionina, que podría ser explicado por el efecto de la betaína sobre unos niveles de metionina basales, estables, debido al estricto cumplimiento de la dieta. En el paciente 1 la correlación positiva entre betaína-homocisteína podría explicarse por un mayor efecto de la dieta sobre los niveles de homocisteína (el paciente no toma ni la dosis de PAVB recomendada) así como por la dosis de betaína, menor que en los otros pacientes. Este hecho puede ser avalado por la correlación positiva homocisteína-metionina. Paciente 4: sarcosina 26,0 (10,0-53,0), homocisteína 109,0 (74,0-146,0), metionina 87,0 (45,0-186,0). Correlación betaína-homocisteína r = -0,4169, correlación betaína-metionina r = 0,7561. Paciente 5: sarcosina 29,0 (21,0-40,0), homocisteína 61,0 (38,0-80,0) y metionina 838,0 (731,0-939,0). Correlación betaína-homocisteína r = -0,4094 y correlación betaína-metionina r = 0,7278. En estos dos pacientes la correlación betaína-metionina es menor que en los pacientes previos debido al irregular cumplimiento de la dieta y del tratamiento farmacológico. Paciente 6 (Piridoxín sensible, no toma betaína): Sarcosina no detectable excepto en una muestra en que había dejado de tomar piridoxina. Los niveles de sarcosina en pacientes sin betaína (al diagnóstico) están ligeramente sobre nuestro límite de detección. En contraste con los defectos de la remetilación, la homocistinuria clásica presenta niveles elevados de sarcosina aun sin tratamiento con betaína, como subproducto de la remetilación incrementada. Estudios prospectivos, con mayor número de muestras por paciente que el actual permitirán estudiar de forma más precisa las correlaciones analizadas.
Conclusiones: Los niveles de sarcosina pueden útiles para monitorizar la adherencia al tratamiento con betaína en pacientes con homocistinuria clásica mediante análisis por cromatografía de intercambio iónico. Debe evaluarse el incremento relativo de sarcosina antes y después del inicio del tratamiento.

Bibliografía

1. De Biase I, et al. Laboratory evaluation of homocysteine remethylation disorders and classic homocystinuria: Long-term follow-up using a cohort of 123 patients. Clinica Chimica Acta. 2020;509:126-34.

P-90. MUCOLIPIDOSIS TIPO II/III: DESCRIPCIÓN DE SERIE DE PACIENTES. GUÍA DE DIAGNÓSTICO Y SEGUIMIENTO CLÍNICO

Rivera N*[1], Lipari Pinto P[2], Pías Peleteiro L[1], Borràs A[1], Natera D[1], Armstrong Morón J[3], Fernández- Marmiesse A[4], Fons C[1], Pineda M[1], Gort Mas L[5], MJ[5], Osorio AN[1], García-Cazorla A[1], O'Callaghan M[6]

[1]Department of Neurology, Neurometabolic Unit, Hospital Sant Joan de Déu and CIBERER, Barcelona. [2]Pediatric Department, Hospital de Santa Maria-Centro Hospitalario Universitário Lisboa Norte, Clínica Universitária de Pediatria, Faculdade de Medicina, Lisboa. [3]Medical Genetics and Molecular Service, Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona. [4]Genomes and Disease Group, Molecular Medicine and Chronic Diseases Research Centre (CiMUS), Santiago de Compostela University-IDIS, Santiago de Compostela. [5]Hospital Clínic, IDIBAPS, CIBERER, Secció d'Errors Congènits del Metabolisme-IBC, Servei de Bioquímica i Genètica Molecular, Barcelona. [6]Hospital Sant Joan de Déu y CIBERER, Barcelona.

Objetivos: Las mucolipidosis (ML) II y III son un grupo de enfermedades por acúmulo de moléculas complejas debidas a un defecto en el transporte de las diferentes hidrolasas lisosomales al lisosoma. Son causadas por mutaciones en los genes GNPTAB y GNPTG que codifican para las subunidades a/β y γ de la enzima N-acetilglucosamina (GlcNAc)-1-fosfotransferasa responsable del marcado en Golgi de las hidrolasas lisosomales con manosa-6-fosfato para que puedan ser transportadas hasta el lisosoma. El defecto de la GlcNAc-1-fosfotransferasa produce un defecto intralisosomal de hidrolasas ácidas y un aumento de las mismas en sangre. Esta deficiencia de varias hidrolasas ácidas da como resultado la acumulación de diferentes mucopolisacáridos y lípidos en la célula y causa cuadros clínicos degenerativos complejos con afectación mutisistémica y síntomas típicos de las diferentes enfermedades lisosomales clásicas. Las ML son enfermedades ultrararas y a día de hoy no tienen un tratamiento curativo. Solo hay reportados escasos casos de MLII sometidos a trasplante de precursores hematopoyéticos con escasa eficacia. Objetivo: caracterizar las manifestaciones clínicas, bioquímicas y genéticas de pacientes con diagnóstico de ML II o III seguidos en la Unidad de Neurometabólicas del HSJD entre 2000-2021 con el fin de elaborar una guía de sospecha y manejo clínico.
Métodos: Caracterizar las manifestaciones clínicas, bioquímicas y genéticas de pacientes con diagnóstico de ML II o III seguidos en la Unidad de Neurometabólicas del HSJD entre 2000-2021 con el fin de elaborar una guía de sospecha y manejo clínico.
Resultados: Se reclutaron 8 pacientes (ML II = 3, ML III α/β = 2, ML III γ = 3) de 7 familias no relacionadas, 2 con consanguinidad parental. La principal presentación clínica fueron los síntomas esqueléticos. Todos mostraron niveles elevados de hidrolasas ácidas lisosomales en plasma y/o reducidos en fibroblastos. Las ML II/III se confirmaron mediante la identificación de variantes patógenas en GNPTAB/GNPTG. Los pacientes con ML II presentaron el fenotipo clínico más severo y el diagnóstico fue más temprano, con síntomas iniciales en la primera infancia: bajo peso al nacer, retracciones articulares en miembros superiores e inferiores, escoliosis, rasgos faciales toscos, hipertrofia gingival y retraso moderado del desarrollo psicomotor. Todos ellos presentaron manifestaciones cardiológicas y solo un caso presentó hipoacusia, craneosinostosis y hepatoesplenomegalia, el mismo que tuvo un desenlace fatal a los 4 años, por insuficiencia cardiorrespiratoria.En los pacientes con ML III α/β, los primeros síntomas se detectaron a los 2-3 años de edad con rigidez progresiva, dolor en múltiples articulaciones y rasgos faciales toscos. Otras alteraciones esqueléticas fueron cifoescoliosis y pectus carinatum y ambos fueron sometidos a adenoidectomía. Solo uno mostró deterioro cognitivo leve. Dos de las pacientes con ML III γ eran hermanas de padres consanguíneos. Los tres pacientes presentaron rasgos faciales sutiles y toscos, retraso en el desarrollo motor grueso detectado a los 2, 4 y 8 años, y desarrollaron rigidez articular no dolorosa en múltiples articulaciones. Todos tuvieron que someterse a cirugía del síndrome del túnel carpiano bilateral.
Conclusiones: El diagnóstico de ML debe considerarse en casos de rigidez articular. El diagnóstico diferencial de ML II o III se basa en la edad de aparición, los hallazgos clínicos y la gravedad del cuadro clínico. El diagnóstico precoz, especialmente en ML II, es una oportunidad para el trasplante con precursores hematopoyéticos en fases iniciales de la enfermedad.

P-91. LA EXPERIENCIA DE LOS PACIENTES CON ENFERMEDADES LISOSOMALES DURANTE LA SITUACIÓN DE PANDEMIA COVID-19: EL IMPACTO DE LA ENFERMERA GESTORA DE CASOS

Tigri-Santiña A*[1], Camprodon Gómez M[1], Terrones Peinador M[1], Moreno Martínez D[2], Pintos-Morell G[1], Farrero-Muñoz S[3], Aceituno-López M[4], del Toro Riera M[1]

[1]Unidad de Enfermedades Minoritarias y Metabólicas, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona. [2]Unidad de Enfermedades de Depósito Lisosomal, Royal Free Hospital NHS Foundation Trust and University College London, Reino Unido. [3]Enfermería de atención ambulatoria, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona. [4]Dirección de enfermería, Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona.

Objetivos: En la actual situación de pandemia de COVID-19, España ha sido uno de los países más afectados[1]. Las enfermedades de depósito lisosomal (EDL), como enfermedades multisistémicas que requieren una atención multidisciplinar así como la administración de tratamientos de forma periódica, es uno de los grupos que más ha visto afectada su asistencia habitual. El objetivo es evaluar el impacto de la COVID-19 en el manejo y las experiencias de los pacientes con EDL teniendo en cuenta el rol de la enfermera gestora de casos (GC).
Métodos: Encuesta observacional, descriptiva y voluntaria, realizada entre marzo-junio de 2020. Se envió una encuesta anónima en línea a pacientes con EDL de España a través de la Asociación Española de Pacientes MPS-Lisosomales España.
Resultados: 42 pacientes con EDL respondieron a la encuesta: 24 MPS, 12 Fabry, 1 GM1, 4 Gaucher y 1 Pompe. La edad de los encuestados era inferior a 60 años, salvo en un paciente. El 60% de los pacientes (n = 25) eran mujeres. Del 73,8% (n = 31) de los pacientes en tratamiento, el 12,9% realizaba tratamiento por vía oral y el 87,1% por vía intravenosa. El 85,2% (n = 23) del total de los pacientes que realizaban tratamiento endovenoso fueron tratados en el hospital y el 14,8% (n = 4) de forma domiciliaria. Sin embargo, cuando comparamos estos resultados entre los hospitales con o sin GC, encontramos que en los hospitales con GC, el 60% de los pacientes tratados fueron infundidos en casa, mientras que en los hospitales sin GC, el número de pacientes fue significativamente menor (9,0%). El 88,1% (n = 37) de los participantes no tenía contactos directos de COVID-19 y el 95,24% (n = 40) no estaban infectados. En relación a las medidas de experiencia reportadas por los pacientes (PREMs), comparando con y sin GC, encontramos que los pacientes con GC presentaban menor preocupación por los posibles cambios en su tratamiento (44,4% nada, 33,3% un poco, 11,1% bastante y 11,11% mucho), en comparación con los pacientes de hospitales sin GC (30,3% nada, 36,4% un poco, 15,2% bastante y 18,2% mucho). Además, se observó que había más pacientes preocupados por los posibles cambios en sus visitas y pruebas médicas (cancelaciones, reprogramaciones) en los hospitales sin GC (6,1% nada, 33,3% un poco, 36,4% bastante y 24,2% mucho) que en los que

tenían GC (22,2% nada, 22,2% un poco, 44,4% bastante y 11,1% mucho). Asimismo, los pacientes se sintieron más apoyados por su equipo sanitario cuando éste incluía un GC (22,2% nada, 44,4% un poco, 11,1% bastante y 22,2% mucho) que cuando no había GC (30,3% nada, 33,3% un poco, 21,2% bastante y 15,2% mucho).

Conclusiones: En general, encontramos algunas diferencias en los PREMs si el equipo sanitario incluía o no una GC ya que, según nuestra muestra, su presencia influye positivamente en los pacientes que parecían sentirse menos preocupados, más acompañados y más apoyados. Por otra parte, se observa un mayor número de pacientes que recibieron el tratamiento de forma domiciliaria en los centros con GC (60% *vs.* 9%). En conclusión, la presencia de la enfermera gestora de casos repercute de forma positiva en la atención continuada del binomio familia-paciente con EDL, promoviendo una correcta coordinación, asistencia y apoyo a estos. Este hecho se pone de manifiesto especialmente en situaciones de mayor complejidad asistencial como ha sido la pandemia por Covid-19. En especial agradecimiento a la Asociación MPS-Lisosomales España.

Bibliografía

1. Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias, Ministerio de Sanidad, Gobierno de España. Actualización n°384. Enfermedad por SARS-CoV-2 (COVID-19). Situación en España. Disponible en: https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/situacion Actual.htm [Acceso 27 Mayo 2021].

P-92. EVOLUCIÓN CLÍNICA DE DOS HERMANOS AFECTOS DE LEUCODISTROFIA METACRÓMATICA. TERAPIA GÉNICA *EX VIVO* CON TRASPLANTE AUTÓLOGO DE PRECURSORES HEMATOPOYÉTICOS TRANSDUCIDOS CON VECTOR LENTIVIRAL

O'Callaghan M*[1], Rivera N[1], Cazorla Sánchez M[2], Darling A[1], Gort Mas L[3], Yubero Siles D[4], Armstrong Morón J[4], García-Cazorla A[1], Gallo V[5], Calvi V[5], Fumagalli F[5]

[1]Department of Neurology, Neurometabolic Unit, Hospital Sant Joan de Déu y CIBERER, Barcelona. [2]Department of Rehabilitación, Unidad de Estimulación Precoz, Hospital Sant Joan de Déu y CIBERER, Barcelona. [3]Medical Genetics and Molecular Service, Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona. [4]Secció d'Errors Congènits del Metabolisme-IBC, Servei de Bioquímica i Genètica Molecular, Hospital Clínic, IDIBAPS, CIBERER, Barcelona. [5]IRCCS San Raffaele Scientific Institute, San Raffaele Telethon Institute for Gene Therapy (SR-TIGET), Division of Regenerative Medicine, Stem Cells and Gene Therapy, IRCCS San Raffaele Scientific Institute, Milán.

Introducción y objetivos: La leucodistrofia metacromática es un trastorno hereditario del grupo de las enfermedades por acúmulo de moléculas complejas. Es causado por mutaciones en el gen ARSA que codifica la enzima arilsulfatasa A responsable de la degradación de varios sulfátidos. La deficiencia de la arilsulfatasa A da como resultado el acúmulo intralisosomal de estos sulfátidos en varios tejidos. A nivel de sistema nervioso, se produce una neurodegeneración progresiva con desmielinización central y periférica y un cuadro neurodegenerativo grave en la primera infancia con ataxia, tetraparesia, regresión neurológica y muerte hacia los 3 años de edad. A día de hoy, no existe un tratamiento curativo para los pacientes que presentan síntomas de neurodegeneración, pero en pacientes presintomáticos el trasplante autólogo de precursores hematopoyéticos previamente transducidos con un vector lentiviral que codifica el ADNc del gen ARSA ha demostrado un cambio espectacular en la historia natural de la enfermedad (Sessa M, et al. Lancet. 2016;388(10043):476-87).

Casos clínicos: Presentamos un paciente de 4 años y 10 con antecedentes familiares de hermano fallecido por leucodistrofia metacromática. Antecedentes perinatales sin interés. El diagnóstico genético dirigido por secuenciación del gen ARSA (NM_000487.5) halló las mutaciones c.465+1G>A y c.1108-1G>A en heterozigosis a los 6 meses de vida y disminución de la actividad residual de la arilsulfatasa. En este momento la RM cerebral mostraba captación de contraste en la vaina de mielina de los pares craneales III, V y VIII sin alteraciones en el patrón de mielinización. Presentaba un desarrollo psicomotor adecuado a su edad y una exploración neurológica estrictamente normal. A los 10 meses de edad el paciente accede a tratamiento compasivo en el San Raffaele Telethon Institute for Gene Therapy (SR-TIGET) de Milán con trasplante autólogo de precursores hematopoyéticos (HSCT) previamente transducidos con un vector lentiviral que codifica el ADNc del gen ARSA. Presentó como complicaciones inmediatas microangiopatía con enfermedad hepática venooclusiva y afectación renal con proteinuria que remitieron a los pocos meses. La actividad de la arilsulfatasa A se recuperó a valores normales tanto en plasma como en LCR a los 3 meses post-trasplante. A los 10 meses post-trasplante se evidenció la presencia de anticuerpos anti-ARSA circulantes que requirieron tratamiento con varias dosis de rituximab, permitiendo que a día de hoy la actividad de arilsulfatasa se mantenga en rango de normalidad. A la edad de 4 años y 10 meses el paciente presenta un desarrollo cognitivo adecuado (Wppsi-III, CIT: 98) y una diplejía espástica (GMFM: 240/264 (91,06%) y GMFC-MLD: 1) El hermano fallecido inició síntomas a los meses con 18 meses de vida con regresión de ítems de desarrollo motor e hipertonía de miembros inferiores y signos de afectación piramidal. La evolución clínica fue rápidamente progresiva con aparición de signos cerebelosos: temblor, dismetría, así como sobresalto a estímulos auditivos/mioclonías y nistagmus rotatorio. Diagnóstico enzimático y confirmación genética a los 2 años de edad. El estudio periférico puso en evidencia afectación desmielinizante y la RM cerebral mostró patrón típico desmielinizante con elevación de pico de N-acetilaspartato en la espectroscopia. Deterioro rápidamente progresivo y *exitus* a los 3,5 años de edad.

Discusión: El tratamiento con HSCT autólogo modificado con vector lentirvial ha demostrado resultados muy esperanzadores en la progresión de la leucodistrofia metacrómatica en pacientes presintomáticos.

Med Clin (Barc). 2021;**157(Espec Cong)**:63-64

MEDICINA CLINICA

www.elsevier.es/medicinaclinica

Ponencias

XIV Congreso Nacional de Errores Congénitos del Metabolismo

Santiago de Compostela, 15-17 de diciembre de 2021

MESA REDONDA 1. PRESENTE Y FUTURO DE LA NUTRICIÓN EN LOS ERRORES INNATOS DEL METABOLISMO

AMINOÁCIDOS COMPETIDORES EN AMINOACIDOPATÍAS: ESTRATEGIA NUTRICIONAL EN EIM. PERSPECTIVAS FUTURAS

Isidro Vitoria Miñana, Patricia Correcher Medina

Unidad de Nutrición y Metabolopatías, Hospital Universitario La Fe, Valencia. Grupo de Trabajo de Nutrición de la AECOM.

Introducción

El tratamiento nutricional de los errores innatos del metabolismo (EIM) en los que hay determinados aminoácidos (AA) implicados (fenilalanina en la fenilcetonuria (PKU); tirosina en la tirosinemia I; metionina, treonina, valina e isoleucina en las acidemias metilmalónica (AMM) y propiónica (AP); leucina, valina e isoleucina en la enfermedad de orina de jarabe de arce (MSUD) así como lisina y triptófano en la acidemia glutárica I (AG-I)) incluye una dieta restringida en estos aminoácidos que son sustrato de la reacción química en la que hay una deficiencia enzimática así como suplementos del producto deficitario (como la tirosina en la PKU). Esta estrategia terapéutica se basa en el aporte de fórmulas con AA en los que están exentos los AA que deben limitarse junto con proteínas naturales que contienen el/los AA con el objetivo final de evitar el catabolismo y mantener el anabolismo proteico de modo que haya un crecimiento y desarrollo adecuados[1].

Junto con este abordaje nutricional de las aminoacidopatías, en los últimos años se vienen contemplando otras estrategias entre las que destaca la competición del transporte de unos AA con otros en unos transportadores presentes a nivel intestinal y de la barrera hemato-encefálica (BHE).

Recuerdo fisiológico: transportadores

A nivel de la BHE se han descrito transportadores que consiguen salvar el sellado de uniones fuertes entre las células a nivel de la parte celular abluminal cerebral (*tight-junctions*) en las células endoteliales. De los transportadores, 5 son sodio-independientes: LAT-1, y+/CAT1, Xc-,Xg, n. De ellos, los dos primeros (LAT1 y CAT1/y+) están presentes en las dos caras de las células cerebrales endoteliales[2]. LAT-1 está implicado en la PKU, la tirosinemia, el MSUD, AMM y AP) y el sistema y+/CAT1 en la AG-I.

Conclusiones

El empleo de AA competidores en transportadores a nivel cerebral e intestinal puede ser una interesante y complementaria estrategia del tratamiento nutricional de determinados EIM.

A nivel del transportador LAT-1 y en el caso de PKU, el empleo de LNAA impediría la entrada de mayor Phe y facilitaría la entrada de LNAA-no Phe, precursores de neurotransmisores[3]. En la tirosinemia I, un mayor aporte de Phe frenaría la entrada de Tyr a nivel cerebral[4]. En la AMM y AP, un menor aporte de Leu procedente sobre todo de fórmulas AA haría que los valores de Val e Ile no fuesen bajos y el crecimiento fuera insuficiente[5]. En las cuatro patologías, probar una mayor tolerancia proteica natural tendría el efecto pretendido. Además, en AMM y AP se propone disminuir el contenido en Leu de las fórmulas especiales. Finalmente, en el caso de MSUD, también a nivel del transportador intestinal de LAT-1, el aporte de Ileu y Val produciría un mayor anabolismo proteico junto a la Leu mientras que el uso de fórmulas con 6 LNAA mantendría niveles cerebrales normales de AA sin elevar la Leu[6].

A nivel del transportador LCAT/y+ debe haber mayor experiencia para aprovechar la competencia entre Lys y Arg demostrada a nivel experimental a nivel de la BHE[7].

Bibliografía

1. Gambello MJ, Li H. Current strategies for the treatment of inborn errors of metabolism. J Genet Genomics. 2018;45:61-70.
2. Zaragozá R. Transport of Amino Acids Across the Blood-Brain Barrier. Front Physiol. 2020;11:973.
3. van Wegberg AMJ, MacDonald A, Ahring K, Bélanger-Quintana A, Blau N, Bosch AM, et al. The complete European guidelines on phenylketonuria: diagnosis and treatment. Orphanet J Rare Dis. 2017;12:162.
4. van Ginkel WG, van Vliet D, Burgerhof JGM, de Blaauw P, Rubio Gozalbo ME, Heiner-Fokkema MR et al. Presumptive brain influx of large neutral amino acids and the effect of phenylalanine supplementation in patients with Tyrosinemia type 1. PLoS One. 2017;12:e0185342.
5. Molema F, Gleich F, Burgard P, van der Ploeg AT, Summar ML, Chapman KA, et al. Evaluation of dietary treatment and amino acid supplementation in organic acidurias and urea-cycle disorders: On the basis of information from a European multicenter registry. J Inherit Metab Dis. 2019;42:1162-75.
6. Strauss KA, Carson VJ, Soltys K, Young ME, Bowser LE, Puffenberger EG et al. Branched-chain α-ketoacid dehydrogenase deficiency (maple syrup urine disease): Treatment, biomarkers, and outcomes. Mol Genet Metab. 2020;129:193-206.

1577-1512/ © 2021 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados

7. Zinnanti WJ, Lazovic J. Mouse model of encephalopathy and novel treatment strategies with substrate competition in glutaric aciduria type I. Mol Genet Metab. 2010;100 Suppl 1:S88-91.

MICROBIOTA E INMUNOMETABOLISMO - NUEVAS FRONTERAS PARA EL TRATAMIENTO DE EIM

Paula Sánchez Pintos

Unidad de Diagnóstico y Tratamiento de Enfermedades Metabólicas Congénitas. C.S.U.R. de Enfermedades Metabólicas Congénitas. Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela. European Reference Network for Hereditary Metabolic Disorders (MetabERN). Instituto de Investigación Sanitaria de Santiago de Compostela (IDIS). Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER).

La microbiota humana es la colección de microorganismos incluyendo bacterias, virus, protozoos y hongos, que cohabitan múltiples ecosistemas en el cuerpo humano, su genoma y los metabolitos que producen. Estos microorganismos interactúan entre sí y con el microambiente del huésped, así como con los metabolitos resultantes de todos los procesos metabólicos.

La microbiota intestinal presenta rasgos distintivos a lo largo de las diferentes etapas de la vida, caracterizándose en los lactantes por tener una composición simple dominada por bifidobacterias, permaneciendo en continuo cambio hasta la edad de tres años, cuando adquiere un patrón adulto que es relativamente estable en el tiempo. En condiciones normales la microbiota intestinal humana está compuesta por una colección permanente y transitoria de más de 17 familias bacterianas con predominio de Firmicutes (> 70%) y Bacteroidetes (> 30%).

Las comunidades microbianas proporcionan la maquinaria enzimática y las vías metabólicas que contribuyen a la digestión de los alimentos, el metabolismo xenobiótico y la producción de una variedad de moléculas bioactivas que incluyen vitaminas, aminoácidos, ácidos grasos de cadena corta (SCFAs) y metabolitos, que son esenciales para la glucólisis, el ciclo de Krebs, la fosforilación oxidativa y el metabolismo de los ácidos grasos[1]. Proporciona los aminoácidos de cadena ramificada y particularmente la glicina, necesaria para la síntesis de glutatión, el principal antioxidante intracelular. Entre los metabolitos derivados de la microbiota con propiedades inmunomoduladoras destacan los SCFAs (propionato, butirato y acetato), cuya producción es el resultado de la fermentación bacteriana anaeróbica de la fibra dietética a nivel fundamentalmente colónico y que son generados por Bacteroidetes (acetato y propionato) y por Firmicutes (butirato)[2]. La microbiota, igualmente, juega un papel fundamental y dinámico en el sistema inmunológico[2] y detecta, además, diversas señales ambientales, incluyendo las hormonas y los nutrientes del huésped, y responde a ellas mediante regulación diferencial de genes y adaptación del nicho.

La dieta es uno de los factores clave que influencian la composición y la función de la microbiota intestinal, de modo que en todas las enfermedades que requieren de un tratamiento dietético específico, como muchas enfermedades del metabolismo intermediario, pueden conllevar su alteración, lo cual puede a su vez modular tanto la sintomatología como la progresión de la enfermedad[3]. El estudio de la microbiota y su influencia en el inmunometabolismo en los errores innatos del metabolismo representa un desafío, pudiendo contribuir al conocimiento de su patogenia y al establecimiento de nuevas estrategias terapéuticas[4,5] que busquen favorecer una microbiota "saludable" con terapias que ya se han probado en otras enfermedades metabólicas como la diabetes tipo 2.

El conocimiento de la microbiota en las enfermedades metabólicas congénitas es aún limitado, habiéndose documentado disbiosis en pacientes con fenilcetonuria (PKU)[6,7], glucogenosis (GSD) hepática[8,9] y homocistinuria[10]. En las acidemias propiónica y metilmalónica la microbiota intestinal influye de forma destacada en la producción de ácido propiónico[11].

Los microbiota intestinal de los pacientes fenilcetonúricos pediátricos y adultos, pese a seguir una dieta con mayor contenido de vegetales y fibra, difiere de la objetivada en individuos sanos con dieta rica en fibra y baja en proteínas; concretamente presentan una reducción de microorganismos beneficiosos como el Faecalibacterium, considerado como un marcador de estado saludable[6,7]. Además se ha demostrado una respuesta diferente en la familia de Firmicutes entre pacientes con PKU y con hiperfenilalaninemia benigna en función del índice glucémico, mayor en pacientes PKU7.

Los pacientes con GSD presentan menor diversidad de microbiota fecal[8], una relativa abundancia de Enterobacterias y Veillonellaceae y una marcada disminución de géneros beneficiosos como Faecalibacterium y Oscillospira[9]. La riqueza microbiana se correlacionó negativamente en pacientes con GSD con la ingesta total de hidratos de carbono, observándose también marcada influencia del pH fecal[8]. El tratamiento con probióticos en pacientes con GSD Ia puede disminuir la sintomatología inflamatoria intestinal[5].

En las últimas dos décadas el progreso tecnológico han permitido profundizar en el conocimiento de la composición de la microbiota, su influencia inmunológica y en el metabolismo y en la conexión bidireccional entre la microbiota y el cerebro, el conocido como eje intestino-cerebral. Este se fundamenta en que varios de los sistemas receptores y los neurotransmisores claves para el funcionamiento del sistema nervioso central (SNC) como el GABAérgico, serotoninérgico, dopaminérgico, histaminérgico o colinérgico son dualmente activos tanto en el tracto gastrointestinal como en el SNC y en el nervio vago que actúa como puente entre ambos. Del mismo modo que en los últimos años se ha establecido la influencia de la microbiota en enfermedades neurológicas como el Alzheimer o el Parkinson, también se ha demostrado disbiosis en enfermedades metabólicas con afectación gastrointestinal y neurológica como la enfermedad de Wilson[12], especulándose con su posible influencia en la expresividad clínica.

A modo de conclusión destacar que el conocimiento aún incipiente de la microbiota específica en las enfermedades metabólicas congénitas permite vislumbrar su papel destacado en la terapéutica futura de estas entidades.

Bibliografía

1. Belizário JE, Faintuch J, Garay-Malpartida M. Gut Microbiome Dysbiosis and Immunometabolism: New Frontiers for Treatment of Metabolic Diseases. Mediators Inflamm. 2018;2018:2037838.
2. Caffaratti C, Plazy C, Mery G, Tidjani AR, Fiorini F, Thiroux S, et al. What We Know So Far about the Metabolite-Mediated Microbiota-Intestinal Immunity Dialogue and How to Hear the Sound of This Crosstalk. Metabolites. 2021;11(6):406.
3. Kirby TO, Ochoa-Reparaz J, Roullet JB, Gibson KM. Dysbiosis of the intestinal microbiome as a component of pathophysiology in the inborn errors of metabolism. Mol Genet Metab. 2021;132(1):1-10.
4. Dow DE, Seed PC. Clostridium difficile cure with fecal microbiota transplantation in a child with Pompe disease: a case report. J Med Case Rep. 2018;12(1):112.
5. Carnero-Gregorio M, Molares-Vila A, Corbalán-Rivas A, Villaverde-Taboada C, Rodríguez- Cerdeira C. Effect of VSL#3 Probiotic in a Patient with Glycogen Storage Disease Type Ia and Irritable Bowel Disease-like Disease. Probiotics Antimicrob Proteins 2019;11:143-9.
6. Mancilla VJ, Mann AE, Zhang Y, Allen MS. The Adult Phenylketonuria (PKU) Gut Microbiome Microorganisms. 2021;9(3):530.
7. Bassanini G, Ceccarani C, Borgo F, Severgnini M, Rovelli V, Morace G, et al. Phenylketonuria Diet Promotes Shifts in Firmicutes Populations. Front Cell Infect Microbiol 2019;9:101.

Med Clin (Barc). 2021;**157(Espec Cong)**:65-66

MEDICINA CLINICA

www.elsevier.es/medicinaclinica

Ponencias

XIV Congreso Nacional de Errores Congénitos del Metabolismo

Santiago de Compostela, 15-17 de diciembre de 2021

MESA REDONDA 2. CRIBADO NEONATAL. NUEVAS ESTRATEGIAS Y CONTROVERSIAS

ESTRATEGIAS PARA DISMINUIR EL NÚMERO DE FALSOS POSITIVOS EN EL CRIBADO NEONATAL

Giancarlo la Marca

Department of Experimental and Clinical Biomedical Sciences, University of Florence. Newborn Screening, Clinical Chemistry and Pharmacology Laboratory, Meyer Children's Hospital, Florence, Italy.

The spread of national newborn screening (NBS) programmes has provided significant benefits in the diagnosis and early treatment of several rare, heritable conditions, preventing adverse health outcomes for most affected infants. New technological developments have enabled the implementation of testing panel covering over 50 disorders. Consequently, the increment of false positive rate has led to a high number of healthy infants recalled for expensive and often invasive additional testing, opening a debate about the harm-benefit ratio of the expanded newborn screening. The false-positive rate represents a challenge for healthcare providers working in NBS systems. We report on the most commonly used strategies[1-4] for decreasing the adverse effects due to inconclusive screening results. The focus is on NBS performance improvement through the implementation of analytical methods, the application of new and more informative biomarkers, and by using post-analytical interpretive tools. These strategies, used as part of the NBS process, can to enhance the positive predictive value of the test and reduce the parental anxiety and healthcare costs related to the unnecessary tests and procedures.

References

1. la Marca G, Malvagia S, Pasquini E, Innocenti M, Donati MA, Zammarchi E. Rapid 2nd-Tier Test for measurement of 3-OH-propionic and methylmalonic acids on dried blood spots: reducing the false-positive rate for propionylcarnitine during expanded newborn screening by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. Clin Chem. 2007;53:1364-9.
2. Ombrone D, Giocaliere E, Forni G, Malvagia S, la Marca G. Expanded Newborn Screening by Mass Spectrometry: new tests, future perspectives. Mass Spectrom Rev. 2016;35(1):71-84.
3. Malvagia S, Haynes CA, Grisotto L, Ombrone D, Funghini S, Moretti E, et al. Heptadecanoylcarnitine (C17) a novel candidate biomarker for newborn screening of propionic and methylmalonic acidemias. Clin Chim Acta. Clin Chim Acta. 2015;450:342-8.
4. la Marca G. The Newborn Screening Program in Italy: Comparison with Europe and other Countries. Rev Esp Salud Publica. 2021;95:e202101007.

CONTROVERSIAS EN EL CRIBADO NEONATAL DE LAS ENFERMEDADES LISOSOMALES

Mireia del Toro Riera

Unidad de Enfermedades Metabólicas, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona.

Las enfermedades lisosomales presentan algunas características que las convierte en buenas candidatas a un programa de cribado neonatal. Son unas 70 enfermedades de baja incidencia individual, pero con una acumulada de 1:7.000 recién nacidos. Cada año un mayor número de ellas disponen de tratamientos que cambian de forma significante el curso de la enfermedad y cuyo efecto en el pronóstico va a depender, en la mayoría de los casos, del inicio precoz del mismo. A pesar de ello presenta unos retos que no están resueltos como son: la poca experiencia en el cribado de muchas enfermedades, la falta de estudios de historia natural y la dispar evolución de algunas de ellas, la posibilidad de diagnosticar formas de presentación tardía, el manejo de pacientes con formas neuropáticas, las dudas que pueden las pseudodeficiencias y la falta de marcadores de efectividad de las terapias para algunas enfermedades.

Para la implantación de programas de cribado neonatal lisosomal, al igual que para otras patologías, es necesario un circuito bien estudiado y planeado que incluya los protocolos de manejo en los pacientes positivos y asegure su correcta derivación y tratamiento en centros de referencia. Estos deben ser capaces de confirmar el diagnóstico y deben contar con los recursos y el soporte adecuados para indicar un tratamiento en el caso de que sea necesario. Los costes y recursos para asegurar la terapia pueden suponer una barrera que debe ser bien resuelta antes de plantear el programa.

En cuanto al diagnóstico se pueden plantear algunas dificultades, no tanto en la tecnología como en la interpretación. Las tecnologías utilizadas en los diferentes programas que ya funcionan, en algunas regiones de Italia, Taiwán y EEUU entre otros, son diversas y están en continua evolución generalmente por técnicas de espectrometría de masas en tándem con paneles para varias enfermedades o por fluorometría. En el caso de las MPS se utilizan los GAG como segundo marcador, pero se plantea su papel como primer paso de screening en algunas regiones. La confirmación se realiza con estudios genéticos. Los resultados del diagnóstico enzimático deben tener en cuenta la posibilidad de pseudodeficiencias o de falsos positivos en heterocigotos. En el diagnóstico genético las variantes de significado incierto, la falta de correlación genotipo-fenotipo o la posibilidad de diagnosticar formas tardías pueden generar dificultades.

1577-1512/ © 2021 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados

Los centros de referencia deben disponer del soporte para indicar el tratamiento cuando el diagnóstico se confirme con la seguridad de que se iniciará de forma temprana en el lugar más apropiado para conciliación familiar. Además, deben contar con la organización para el seguimiento de los pacientes lo que incluye un plan de controles y acompañamiento de las familias en caso de enfermedades de presentación tardía. En el caso de la inclusión de enfermedades con posible evolución neuropática deben clarificarse con los padres los beneficios del tratamiento y las condiciones de posible retirada en función de la evolución.

Es difícil establecer unas recomendaciones únicas para todos los países de la UE dadas las diferencias económicas, culturales y de criterios de evaluación, pero si debiera consensuarse el programa a nivel nacional para no crear diferencias entre las comunidades y siempre en contacto con las asociaciones de pacientes.

Bibliografía

1. Peake RW, Bodamer OA. Newborn screening for lysosomal storage disorders. J Pediatr Genet. 2017;6:51-60.
2. Anderson S. Newborn screening for lysosomal storage disorders. J Pediatr Health Care. 2018;32:285-94.
3. Wilcken B. Newborn screening for lysosomal disease: mission creep and a taste of things to come? Int J Neonatal Screen. 2018 27;4:21-5.
4. Donati MA, Pasquini E, Spada M, Polo G, Burlina A. Newborn screening in mucopolysaccharidoses. Ital J Pediatr. 2018;44(Suppl 2):126-34.
5. Fuller M. Laboratory diagnosis of lysosomal diseases: newborn screening to treatment. Clin Biochem Rev. 2020;41:53-66.
6. Lisi EC, Mc Candless SE. Newborn screening for lysosomal storage disorders: views of genetic healthcare providers. J Genet Couns. 2016;25:373-84.

LA ACREDITACIÓN DE LABORATORIOS DE CRIBADO NEONATAL

Ana Belén Aguado Sevilla

Técnico de Sector del Departamento de Sanidad. Entidad Nacional de Acreditación (ENAC).

Los laboratorios de cribado neonatal realizan los ensayos de detección precoz de enfermedades metabólicas congénitas en los recién nacidos, coloquialmente conocida como la prueba del talón porque el análisis se realiza a partir de una muestra de sangre obtenida por punción en el talón del neonato.

El objetivo es la detección temprana de los recién nacidos afectados de una enfermedad endocrino-metabólica, ya que la rápida intervención médica en estos casos evita el daño cerebral, reduce la morbimortalidad y las posibles discapacidades asociadas a estas enfermedades.

Tanto los padres como los profesionales sanitarios deben tener plena confianza en que estos resultados han sido obtenidos en un laboratorio que cuente con personal competente, que utilice métodos y procedimientos técnicamente válidos y controlados, realizados con la destreza y con los equipos e instalaciones requeridos, proporcione el asesoramiento necesario en la elección de pruebas y en la interpretación del resultado, y elabore informes claros, completos y exactos. La acreditación de acuerdo a la norma internacional UNE-EN ISO 15189 es la herramienta que a nivel global se ha establecido para aportar al sector sanitario la confianza en la competencia técnica de los laboratorios clínicos.

Esta norma abarca todo el proceso, desde que se realiza la petición de las pruebas hasta que se emite el informe de resultados, y desarrolla los criterios de acreditación en dos grandes apartados: requisitos de gestión y requisitos técnicos que incluye los recursos (personal, instalaciones, equipos, procedimientos, sistemas de la información y aseguramiento de la calidad) y el control de los procesos claves: preanalíticos, analíticos y posanalíticos.

De esta forma, esta norma permite demostrar de manera objetiva e independiente el compromiso del laboratorio con el rigor y con la competencia técnica en el ejercicio de sus actividades, ofreciendo una garantía sobre el funcionamiento del laboratorio, el control que este ejerce sobre sus procesos, así como la capacidad para satisfacer los requisitos técnicos necesarios para asegurar una información fiable para el diagnóstico clínico.

Por todo ello, cada vez más laboratorios de este ámbito confían en la acreditación como instrumento de seguridad y control de las etapas de los ensayos para la detección de las enfermedades incluidas en el programa poblacional de cribado neonatal de enfermedades endocrino-metabólicas de la cartera común básica de servicios asistenciales del Sistema Nacional de Salud (Orden SSI/2065/2014 de 31 de octubre de los servicios sanitarios. En España, la Entidad Nacional de Acreditación (ENAC), el organismo de acreditación nacional designado por el Gobierno ha concedido la acreditación a 7 laboratorios encargados de la realización de estos ensayos en sus respectivas Comunidades Autónomas.

Bibliografía

1. UNE-EN ISO 15189:2013. Laboratorios clínicos. Requisitos particulares para la calidad y la competencia.
2. Entidad Nacional de Acreditación. Buscador de acreditados [Internet]. [Consultado 24 Sep 2021]. Disponible en: https://www.enac.es/web/enac/entidades-acreditadas/buscador-de-acreditados
3. Ministerio de Sanidad. Prevención y Promoción: Programas de Cribado. [Internet]. [Consultado 24 Sep 2021]. Disponible en: https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/Cribado/cribadoNeonatal.htm

Med Clin (Barc). 2021;**157(Espec Cong)**:67-68

MEDICINA CLINICA

www.elsevier.es/medicinaclinica

Ponencias

XIV Congreso Nacional de Errores Congénitos del Metabolismo

Santiago de Compostela, 15-17 de diciembre de 2021

MESA REDONDA 3. NUEVAS TERAPIAS AVANZADAS EN ERRORES INNATOS DEL METABOLISMO

TERAPIA GÉNICA EN GLUCOGENOSIS

Miguel Ángel Martínez Olmos

Servicio de Endocrinología y Nutrición, Unidad de Diagnóstico y Tratamiento de Enfermedades Metabólicas Congénitas (CSUR), Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela. Instituto de Investigación Sanitaria (IDIS) y Universidad de Santiago de Compostela (USC). CiberObn. Instituto de Salud Carlos III.

Las enfermedades por almacenamiento de glucógeno (GSD por sus siglas en inglés) se deben a la deficiencia de enzimas específicas involucradas en el almacenamiento y obtención de glucosa que levan a la acumulación de glucógeno en diversos tejidos y a la presencia de anormalidades metabólicas.

Las GSD se pueden dividir en aquellas que afectan al hígado (por ejemplo, la deficiencia de glucosa-6-fosfatasa -G6Pasa- en la GSD tipo Ia), a los músculos (deficiencia de #-glucosidasa ácida -GAA- en la GSD II) o a ambos.

La falta de tratamiento específico para las GSD ha impulsado los esfuerzos para desarrollar nuevas terapias para estas afecciones. La terapia génica busca reemplazar las enzimas deficientes en los tejidos diana[1].

La terapia génica a través de vectores de virus adenoasociados (AAV) ha demostrado un tropismo apropiado para los tejidos diana, incluyendo el hígado, el corazón y el músculo esquelético en modelos animales de GSD. Los vectores AAV han demostrado transducción en hígado y riñón en GSD Ia[2] y músculo estriado en ratones con GSD II[3,4] consiguiendo reemplazar la enzima deficiente en cada enfermedad.

Además, la terapia génica está avanzando con ensayos clínicos que tratan de obtener la sustitución de G6Pasa en GSD Ia (enfermedad de von Gierke) y GAA en GSD II (enfermedad de Pompe). Otros GSD están en estudio de prueba de concepto, incluidos GSD III[5], IV y V.

Como ejemplo, en los pacientes con GSD Ia el manejo habitual incluye la administración frecuente de almidón de maíz durante el día y la noche para evitar la aparición de hipoglucemias graves. Sin embargo, esto no evita la presencia otras anomalías metabólicas asociadas (hiperlactacidemia, hiperuricemia, hipertrigliceridemia, hiperinsulinismo, inestabilidad glucémica), ni el desarrollo de adenomas hepáticos o afectación renal entre otras complicaciones. Los objetivos de la terapia génica en este caso son disminuir el riesgo de hipoglucemias, conseguir una mayor estabilidad metabólica, disminuir la cantidad de almidón de maíz y la frecuencia de las tomas a administrar6. En definitiva, se intenta conseguir una mejora en la calidad de vida y en el nivel de salud. Otra cuestión importante es la seguridad de los pacientes.

A falta de conocer nuevos resultados, el desarrollo de la terapia génica parece prometer una terapia más eficaz para las GSD en el futuro.

Bibliografía

1. Kishnani PS, Sun B, Koeberl DD. Gene therapy for glycogen storage diseases. Hum Mol Genet. 2019;28(R1):R31-R41.
2. Chou JY, Kim GY, Cho JH. Recent development and gene therapy for glycogen storage disease type Ia. Liver Res. 2017;1(3):174-80.
3. Colella P, Mingozzi F. Gene Therapy for Pompe Disease: The Time is now. Hum Gene Ther. 2019;30(10):1245-62.
4. Kiang A, Amalfitano A. Progress and problems when considering gene therapy for GSD-II. Acta Myol. 2007;26(1):49-52.
5. Lim JA, Choi SJ, Gao F, Kishnani PS, Sun B. A Novel Gene Therapy Approach for GSD III Using an AAV Vector Encoding a Bacterial Glycogen Debranching Enzyme. Mol Ther Methods Clin Dev. 2020;18:240-9.
6. Arnaoutova I, Zhang L, Chen HD, Mansfield BC, Chou JY. Correction of metabolic abnormalities in a mouse model of glycogen storage disease type Ia by CRISPR/Cas9-based gene editing. Mol Ther. 2021;29(4):1602-10.

UN NUEVO ENFOQUE PARA EL TRATAMIENTO DE LA ACIDURIA GLUTÁRICA TIPO I Y LA EPILEPSIA DEPENDIENTE DE PIRIDOXINA

Antonia Ribes Rubió

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

La aciduria glutárica tipo I (GA1) y la epilepsia dependiente de piridoxina (PDE) son enfermedades raras del catabolismo de la lisina con un fenotipo neurológico severo. GA1 se caracteriza por un trastorno severo del movimiento y daño cerebral irreversible. GA1 ahora se incluye en los programas de cribado neonatal en casi todo el mundo. Sin embargo, a pesar de las indudables mejoras logradas mediante la implementación de programas de detección precoz neonatal y el desarrollo de una terapia de reducción de sustrato basada en la dieta (es decir, reducción de lisina), un tercio de los pacientes identificados durante el período neonatal aún desarrollan enfermedad neurológica irreversible. PDE se caracteriza por convulsiones neonatales intratables que responden a la terapia con piridoxina (vitamina B6). Sin embargo, a pesar de un control adecuado de las convulsiones, el 75% de los pacientes sufren una discapacidad del desarrollo intelectual. Por

1577-1512/ © 2021 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados

lo tanto, existe la necesidad de desarrollar terapias más seguras y eficaces para ambas enfermedades.

Estas enfermedades están causadas por mutaciones en genes que codifican las proteínas enzimáticas GCDH y AASA para GA1 y PDE respectivamente. Una proteína enzimática facilita la conversión de un compuesto en otro. Si la proteína enzimática no funciona, el metabolismo se detendrá y se acumularán metabolitos tóxicos. En ambos casos, el aminoácido precursor es lisina. Se ha demostrado que una dieta baja en lisina puede disminuir la concentración de metabolitos tóxicos. Sin embargo, dado que la lisina es un aminoácido esencial, no se puede reducir su ingesta por debajo de los requisitos mínimos diarios para garantizar un desarrollo adecuado. En consecuencia, la ventana terapéutica es muy estrecha.

Nuestra hipótesis es que si se inhibiera la proteína AASS, que es el primer paso del metabolismo de la lisina, se evitaría la acumulación de metabolitos neurotóxicos, tanto en GA1 como en PDE, pero debido a dicha inhibición se produciría hiperlisinemia por inhibición de AASS, aunque se espera que no cause toxicidad, ya que la deficiencia de AASS en humanos produce un fenotipo benigno que causa síntomas leves o nulos. En base a esta hipótesis estamos desarrollando un proyecto a nivel Europeo, cuyo acrónimo es CHARLIE (CHAnging Rare disorders of LysInE metabolism) en el que participamos tres grupos españoles como un único equipo: Cristina Fillat, IDIBAPS; Antonia Ribes, Hospital Clínic de Barcelona y Angels Garcia-Cazorla, Hospital Sant Joan de Déu.

El principal objetivo de este proyecto consiste en desarrollar un nuevo enfoque terapéutico basado en la inhibición del primer paso enzimático de la vía de la lisina, catalizada por la proteína AASS. Para alcanzar este objetivo, estamos generando modelos celulares de GA1 y PDE así como modelos animales GA1, PDE y el doble *knock out* de estas enfermedades para probar nuestra hipótesis con un conjunto de inhibidores de AASS tales como oligonucleótidos antisentido (aASOs), RNAi, y pequeñas moléculas inhibidoras de AASS.

Nuestra hipótesis de tratamiento es similar a la de la tirosinemia tipo I. En esta enfermedad, la administración de NTBC, un compuesto que inhibe el primer paso del metabolismo de la tirosina, ha logrado llevar a niveles de trazas la concentración de succinilacetona, metabolito tóxico de la enfermedad, causada por la deficiencia de la enzima fumarilacetoacetasa, tres pasos posteriores del lugar de inhibición. De manera similar, nuestro proyecto pretende identificar terapias de inhibición de AASS que podrían aplicarse idealmente tanto a GA1 como a PDE.

NUEVAS TERAPIAS EN EL METABOLISMO FOSFOCÁLCICO

Domingo González Lamuño

Pediatría, Hospital Marqués de Valdecilla-Universidad de Cantabria, Santander.

En los últimos años disponemos de opciones terapeuticas específicas para trastornos genéticos o errores innatos del metabolismo (EIM) como el raquitismo hipofosfatémico (XLH) y la hipofosfatasia (HPP), que afectan directamente al equilibrio de calcio (Ca) y/o fósforo (P), al tiempo que se han incorporado tratamientos frente a la hiperclacemia de diferente origen. Por último, algunos vectores de nanopartículas de fosfato de calcio se señalan como vehículos de terapias específicas dirigidas al tejido óseo.

El raquitismo hipofosfatémico ligado al cromosoma X o hipofosfatemia ligada a X (XLH) es la forma más frecuente de raquitismo hereditario. Está causada por mutaciones en el gen *PHEX*, que codifica para una endopeptidasa cuyo sustrato es el factor 23 de crecimiento de fibroblastos (FGF-23). Como consecuencia de dichas mutaciones, los niveles de FGF-23 se mantienen elevados y se reduce la reabsorción de fósforo a nivel renal. El tratamiento clásico en niños con XLH consiste en la administración de fosfato oral y calcitriol. Aunque con numerosos efectos adversos de dolor abdominal y diarrea, corrige parcialmente las deformaciones en piernas, reduce el número de cirugías necesarias y mejora la estatura. Recientemente se ha aprobado el uso de burosumab, un anticuerpo monoclonal que se une e inhibe FGF23, indicado en el tratamiento de la XLH en niños y adolescentes de 1 a 17 años con signos radiográficos de enfermedad ósea, y en adultos.

La hipofosfatasia (HPP) es una enfermedad ultra-rara del metabolismo mineral óseo causada por un déficit de actividad de la isoenzima de fosfatasa alcalina (FA) no específico de tejido (TNSALP). Clínicamente, se caracteriza por el desarrollo de hipomineralización esquelética y dental, junto con otras manifestaciones extraesqueléticas. La presentación clínica es muy variable, desde formas neonatales con alta mortalidad, hasta variantes más leves del adulto con fracturas por fragilidad y osteomalacia. El diagnóstico bioquímico se basa en la determinación de valores séricos bajos de fosfatasa alcalina e incremento sérico o urinario de fosfoetanolamina, piridoxal 5'-fosfato y pirofosfato inorgánico. Actualmente, la administración de hormona paratiroidea en la hipofosfatasia del adulto y el tratamiento de sustitución enzimático, en el que se utiliza una forma soluble de fosfatasa alcalina recombinante humana en las formas clínicas más graves, constituyen las opciones de tratamiento. La disponibilidad de un tratamiento de reemplazo enzimático específico de la HPP determina la necesidad de un diagnóstico correcto en aras de un tratamiento precoz y adecuado.

Existen tratamientos eficaces en la disminución del calcio sérico inhibiendo la resorción ósea, aumentando la excreción urinaria de calcio o disminuyendo la absorción intestinal de calcio. La elección terapéutica varía según la causa y la gravedad de la hipercalcemia. En los últimos años se ha incorporado al arsenal terapéutico el uso de denosumab un inhibidor de la resorción ósea por inhibición de RANK, un activador del receptor para el ligando del factor nuclear factor kappa-B. Asimismo, se ha incorporado el uso de agentes calcimiméticos.

Por último, las nanopartículas de fosfato de calcio representan materiales prometedores para su uso como vectores no virales para la terapia génica en aplicaciones de ingeniería de tejidos óseos debido a sus muchas propiedades favorables, que incluyen biocompatibilidad y una fuerte afinidad por la unión a ácidos nucleicos.

Bibliografía

1. FT Crysvita. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/crysvita-epar-product-information_es.pdf (Consultado septiembre de 2021).
2. González-Lamuño D. Hypophosphataemic Rickets: Diagnosis Algorithm-How Not to Make a Mistake. Adv Ther. 2020;37(Suppl 2):95-104.
3. Ruppe MD. X-Linked Hypophosphatemia. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. GeneReviews®. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2020.
4. Shane E, Dinaz I. Hypercalcemia: Pathogenesis, clinical manifestations, differential diagnosis, and management. In: Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism (6th ed). American Society of Bone and Mineral Research 2006;179.

Med Clin (Barc). 2021;**157(Espec Cong)**:69-71

MEDICINA CLINICA

www.elsevier.es/medicinaclinica

Ponencias

XIV Congreso Nacional de Errores Congénitos del Metabolismo

Santiago de Compostela, 15-17 de diciembre de 2021

MESA REDONDA 4. LA VARIACIÓN GENÉTICA EN LOS CAMBIOS DE LA HOMEOSTASIS METABÓLICA Y EL PROCESO DE ENFERMAR

PROYECTO DE CRIBADO NEONATAL GENÉTICO, GENNATAL

Diana Salinas Chaparro[1], Mar Borregan Prats[1], Alba Pascual Rodríguez[2,3], Laura Ortega[4], Natalia Castejón[4], Judith Armstrong Morón[1,,2,3], Dèlia Yubero Siles[1,2,3], Guerau Fernández Isern[1,2,3], Joan Maynou Fernández[1,2,3], Adrián Alcalá San Martín[1], Cristina Hernando Davalillo[1], Maria Victoria Domínguez Márquez[5], Ana Maria Repullo Hidalgo[5], Laura Mallén Pérez[5], Federico Mayor Zaragoza[6], Magdalena Ugarte[4], Belén Pérez González[3,4], Francesc Palau Martínez[1,2,3,7]

[1]Departamento de Medicina Genética-IPER, Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona. [2]Institut de Recerca Sant Joan de Déu, Barcelona. [3]CIBER de Enfermedades Raras (CIBERER), ISCIII, Madrid. [4]Centro de Diagnóstico de Enfermedades Moleculares (CEDEM), Centro de Biología Molecular Severo Ochoa, IDIPAZ, Universidad Autónoma de Madrid. [5]Departamentos de Obstetricia y Ginecología, BCNatal, y Enfermería, Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona. Fundación Cultura de Paz, Madrid. [7]Hospital Clínic y Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Universitat de Barcelona.

El cribado neonatal constituye una acción en salud pública de primera magnitud en el ámbito de la prevención secundaria de las enfermedades de debut en la época neonatal o lactancia. La cartera básica común del Programa de Cribado Neonatal (PCN) del SNS en España aborda 7 enfermedades metabólicas o endocrinológicas. En base a este programa común, las Comunidades Autónomas han establecido diferentes carteras complementarias que varían entre 2 y 28 enfermedades adicionales, las cuales abarcan trastornos metabólicos, endocrinológicos o hematológicos, mayoritariamente de base genética[1]. La secuenciación genómica mediante la tecnología de NGS (*next generation sequencing*) permite el análisis genético del conjunto del genoma en el ámbito del diagnóstico genético en la práctica clínica, con especial incidencia en las enfermedades raras monogénicas. La realidad viene mostrando que es una tecnología apropiada y coste-eficiente para determinar la variación genética de los individuos y la confirmación de la variante patogénica que constituye la causa primera de estas enfermedades. El cribado neonatal es un procedimiento que se aplica de manera estandarizada a la población diana, en este caso los recién nacidos, en el que la prueba biológica es fundamental. Actualmente, la prueba es de carácter bioquímico (metabolitos, hormonas, proteínas) depende de la detección de un biomarcador bioquímico en sangre periférica. Muchas de las enfermedades raras genéticas no tienen un biomarcador específico que pueda ser utilizado en un programa de cribado. Por otro lado, el número de enfermedades 'accionables o intervenibles', es decir, en las que una intervención precoz en el nacimiento o en la infancia temprana puede modificar el pronóstico y la acción terapéutica, va en aumento. Ello hace necesario buscar biomarcadores que permitan incorporar estas patologías en la cartera de cribado neonatal. La secuenciación genómica permite abordar la cuestión de disponer de un amplio abanico de biomarcadores específicos de enfermedad (los genes y sus variantes genéticas) y una tecnología única de aplicación a todas ellas (NGS), que sea, además, abordable desde el punto de vista coste-beneficio. En este sentido, hay proyectos de investigación sobre la aplicación de la secuenciación genómica en el recién nacido[2,3], como es el proyecto BabySeq de EE.UU.[4-7], y la alianza europea de enfermedades raras EURORDIS ha elaborado unos principios sobre el cribado en recién nacidos que contemplan el cribado genético[8]. GenNatal es un proyecto piloto que pretende abordar los distintos aspectos y desafíos médicos, éticos y sociales[1,9] que supone la incorporación de la secuenciación genómica en la atención médica neonatal y pediátrica, y conocer de primera mano qué representa este cambio cualitativo y cuantitativo en el ámbito de la medicina preventiva y la salud pública, incluyendo los programas de cribado neonatal, y de la medicina de precisión basada en la genómica[10]. La metodología incluye: (i) población diana, mujeres entre la semana 34 y 36 de embarazo (y sus hijos recién nacidos); (ii) sesión informativa, sesión pre-test y de reclutamiento; (iii) toma de muestras (sangre seca) de los recién nacidos sanos y extracción de DNA; (v) secuenciación del exoma completo y análisis de los genes seleccionados relacionados con enfermedades en función de edad de inicio pediátrica, accionabilidad y penetrancia elevada; y (vi) sesión postest y seguimiento. Con estos criterios, en el proceso de revisión de genes candidatos se han seleccionado 3.245 genes. El proceso de selección de la población se inició en octubre de 2020 y, en la actualidad, el cribado genético se ha propuesto a 60 mujeres/parejas, de las cuales se han reclutado con visita de asesoramiento genético 24 mujeres. En septiembre de 2021 han nacido 20 bebés y se están analizando los resultados genómicos de los primeros 10 niños. Se espera dar respuesta a preguntas de índole médico, preventivo, bioético y humano de lo que puede suponer la incorporación de la medicina genómica en el cribado neonatal en un contexto de salud pública.

Financiación: Fundación Ramón Areces, Madrid.

1577-1512/ © 2021 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados

05_PONENCIAS_AECOM 2021.indd 69 25/11/21 13:05

Bibliografía

1. Pérez González B (coord.), Mayor Zaragoza F, Medina JM, Couce ML, Ribes A, Palau F, et al. 50 años de cribado neonatal: cómo afrontamos el futuro. Madrid: Editorial Centro de Estudios Fundación Ramón Areces; 2021.
2. Newborn Sequencing in Genomic Medicine and Public Health (NSIGHT). Disponible en: https://www.genome.gov/Funded-Programs-Projects/Newborn-Sequencing-in-Genomic-Medicine-and-Public-Health-NSIGHT. Acceso 14 septiembre 2021.
3. Berg J, et al. Newborn sequencing in genomic medicine and public health. Pediatrics 2017;139:e20162252.
4. Holm IA et al. The BabySeq project: implementing genomic sequencing in newborns. BMC Pediatr. 2018;18:225.
5. Ceyhan-Birsoy O, et al. Interpretation of genomic Sequencing results in healthy and ill newborns: results from the BabySeq project. Am J Hum Genet. 2019; 104:76-93.
6. Pereira S, et al. Perceived benefits, risks, and utility of newborn genomic sequencing in the BabySeq project. Pediatrics. 2019;143:S6.
7. Genetti CA, et al. Parental interest in genomic sequencing of newborns: enrollment experience form the BabySeq project. Genet Med. 2018;21:622-30.
8. EURORDIS. Claves principales sobre el cribado neonatal [Internet], 2021. Disponible en: http://download2.eurordis.org/documents/pdf/eurordis_nbs_position_paper_es.pdf
9. Esquerda M, Palau F, Lorenzo D, Cambra FJ, Bofarull M, Cusí V, et al. Ethical questions concerning newborn genetic screening. Clin Genet. 2021;99:93-8.
10. Palau F. Medicina personalizada o de precisión: la homeostasis de la individualidad. Rev Soc Esp Bioq Biol Mol. 2020;203:8-14.

LA EXPRESIÓN FENOTÍPICA EN LA ENFERMEDAD METABÓLICA: MODIFICADORES GENÉTICOS

María Barreda-Sánchez[1], Juan Buendía-Martínez[2], M. Encarna Hernández-Contreras[3], César Nebot Monferrer[4], Encarna Guillén-Navarro[5]

[1]Instituto Murciano de Investigación Biosanitaria (IMIB-Arrixaca)/ Universidad católica de Murcia (UCAM), Murcia. [2]Servicio de Neurología, Hospital Universitario Morales Meseguer, Murcia. [3]Servicio de Medicina Interna, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca/IMIB-Arrixaca/Universidad de Murcia. [4]Departamento de Fundamentos del Análisis Económico, Universidad de Murcia. [5]Sección de Genética Médica, Servicio de Pediatría, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca/Departamento de Cirugía, Pediatría y Obstetricia y Ginecología, Universidad de Murcia/IMIB-Arrixaca/CIBERER-ISCIII, Murcia.

Muchas enfermedades metabólicas clasificadas como trastornos monogénicos muestran un gran espectro fenotípico, con relación a la edad de inicio y/o gravedad, dando lugar a diversas presentaciones clínicas, incluso en portadores de las mismas variantes patogénicas y en la misma familia. Es el caso de la enfermedad de Gaucher[1], enfermedad de Wilson[2], hipofofatasia[3] o porfirias agudas[4,5], entre otras. Estas observaciones sugieren la existencia de factores modificadores, que modulan la penetrancia, expresividad, pleiotropía y la dominancia de los caracteres fenotípicos, y cuya identificación constituye un gran reto para la investigación[6].

El concepto de variantes genéticas modificadoras de la enfermedad es conocido desde hace tiempo[7], y aunque multitud de enfermedades se clasifican como trastornos mendelianos monogénicos, cada vez está más claro que esta definición es una simplificación. El escenario real apunta a un modelo poligénico en el que un gen tiene el mayor peso en la patogénesis pero otros muchos intervienen en la modulación de su expresión fenotípica. En la mayoría de casos, se desconoce la base genética de la expresión diferencial del fenotipo.

Las estrategias para identificar los modificadores genéticos van desde el análisis de ligamiento hasta los análisis de asociación genómica (GWAS). El análisis de ligamiento rastrea determinadas regiones genéticas que segregan con el fenotipo, pero requiere de datos genéticos familiares; es sólo valioso cuando existe heterogeneidad alélica y solo permite identificar variantes con gran impacto en el fenotipo, por ello a menudo fracasa en detectar variantes modificadoras. Los GWAS no requieren datos familiares y permiten identificar variantes con efecto moderado en el fenotipo. Sin embargo, requieren un elevado número de pacientes para alcanzar poder estadístico.

Estas estrategias son limitantes en enfermedades metabólicas mendelianas, poco frecuentes o raras. En estos casos, la aproximación de dirigir la búsqueda a genes candidatos según su relevancia biológica en las rutas metabólicas implicadas puede ser útil. Esta es la estrategia iniciada en la porfiria aguda intermite (PAI) por nuestro grupo. La PAI es una enfermedad del metabolismo del hemo que cursa con crisis neuroviscerales, esporádicas en la mayoría de los casos, estimándose su penetrancia del 10-50%. El reto actual es explicar por qué algunos pacientes expresan crisis y otros no, lo que permitiría estratificar el riesgo y personalizar su seguimiento.

Entre los modificadores candidatos, por su implicación biológica en la regulación de la biosíntesis del hemo y su destino final, se encuentran los genes CYP, codificantes de los citocromos. Analizando una población con PAI, que comparte una mutación causal fundadora, se ha evidenciado que hay un porcentaje menor de pacientes que expresan crisis entre los portadores de determinados alelos del gen CYP2D6 (*4,*5), que determinan una enzima no funcional (factor protector), frente a portadores de las versiones alélicas funcionales[8]. El estudio se ha extendido a otros potenciales genes moduladores.

Esta estrategia también tiene limitaciones cuando el número de pacientes es bajo y no permite explotar datos genómicos a gran escala. Se necesitan herramientas para analizar modelos poligénicos de expresión de las enfermedades mendelianas a partir de datos genómicos a gran escala. Aquí pueden jugar un papel importante, además de la bioinformática, los métodos de análisis matemático para la selección de posibles variantes genéticas modificadoras y la comprobación de hipótesis, aunque su relevancia está por demostrar.

Bibliografía

1. Davidson BA, Hassan S, Garcia EJ, Tayebi N, Sidransky E. Exploring genetic modifiers of Gaucher disease: The next horizon. Hum Mutat. 2018;39(12):1739-51.
2. Chang IJ, Hahn SH. The genetics of Wilson disease. Handb Clin Neurol. 2017; 142:19-34.
3. Mornet E. Hypophosphatasia. Metabolism. 2018;82:142-55.
4. Badminton MN, Elder GH. Molecular mechanisms of dominant expression in porphyria. J Inherit Metab Dis. 2005;28(3):277-86.
5. Buendía-Martínez J, Barreda-Sánchez M, Rodríguez-Peña L, Ballesta-Martínez MJ, López-González V, Sánchez-Soler MJ, et al. Health impact of acute intermittent porphyria in latent and non-recurrent attacks patients. Orphanet J Rare Dis. 2021;16(1):106.
6. Nadeau JH. Modifier genes in mice and humans. Nat Rev Genet. 2001;2(3): 165-74.
7. Haldane J. The relative importance of principal and modifying genes in determining some human diseases. J Genet. 1941;41:149-57.
8. Barreda-Sánchez M, Buendía-Martinez J, Glover-López G, Carazo-Díaz C, Ballesta-Martínez MJ, López-González V, et al. High penetrance of acute intermittent porphyria in a Spanish founder mutation population and CYP2D6 genotype as a susceptibility factor. Orphanet J Rare Dis. 2019;14(1):59.

RELACIÓN ENTRE EL BIOMARCADOR METABÓLICO Y LA VARIACIÓN GENÉTICA

Belén Pérez González

Centro de Diagnóstico de Enfermedades Moleculares, Centro de Biología Molecular, Universidad Autónoma de Madrid, CIBERER, IdiPAZ, Madrid.

Actualmente hay descritas más de 1.500 enfermedades metabólicas hereditarias (EMH)[1] y aunque muchas de ellas son reconocidas bioquímicamente la identificación de los biomarcadores o variantes genéticas es la prueba definitiva para confirmar la sospecha clínica y/o bioquímica de una EMH. En varias de estas patologías la detección y caracterización de estos biomarcadores genéticos permite predecir el pronóstico y la evolución de la enfermedad, así como adecuar o proponer un tratamiento y gracias a la reciente variedad de terapias genéticas y farmacológicas basadas en el mecanismo molecular específico de los cambios en el DNA la aplicación de terapias personaliza-

das. Hay numerosos ejemplos que ilustran la importancia de conocer las variantes genómicas: la hiperfenilalaninemia, causada por defectos en PAH o en DNAJC12 dos fenocopias bioquímicas que requieren tratamientos diferentes o los casos con aciduria metilmalónica combinada con homocistinuria causado por defectos en el gen MMACHC o en genes que codifican para factores de transcripción. En cuanto a las aplicaciones terapéuticas un ejemplo reciente es la importancia de la detección inmediata en el gen MMUT de las variantes mut0 ya que su detección permite aplicar la terapia con RNA[2].

En la era de la medicina genómica de precisión resulta un verdadero desafío detectar de forma temprana un defecto genético. La genómica está preparada para acometer el reto de identificar biomarcadores genéticos (variantes) que permitan detectar en los primeros días de vida defectos tratables, presenten o no presenten un biomarcador bioquímico. Así la secuenciación del exoma (ES) o del genoma (GS) neonatal (nGS) podría ser un complemento al tradicional programa de cribado neonatal y un sistema para ampliar el cribado incluyendo patologías con relevancia pediátrica, penetración completa y accionabilidad[3]. Aunque es indudable que el nGS ofrece muchas oportunidades para mejorar la atención clínica de los pacientes, el desafío está en la interpretación del significado clínico de las variantes, interpretación que sin duda necesita de la información que aporta la metabolómica y la genómica funcional.

Para las EMH, la combinación del actual sistema bioquímico de cribado con el nGS puede mejorar la detección no solo de patologías sin biomarcadores sino también la de patologías que actualmente se detectan en el programa de cribado neonatal. La ventaja de combinar ambas tecnologías utilizando la misma muestra de sangre impregnada en papel está relacionada con el reto de interpretar el efecto de las variantes, con la implementación de un tratamiento inmediato sin necesidad de pruebas bioquímicas adicionales de confirmación o diagnóstico diferencial y con la reducción de la tasa tanto de falsos positivos como de falsos negativos asociada a cada aproximación[4,5].

En resumen, la sospecha de la patología metabólica ya sea en los casos asintomáticos detectados en el cribado neonatal o en los casos con clínica, requiere la combinación de pruebas bioquímicas y genéticas. El nGS no pretende ni debe sustituir al actual y sensible sistema de cribado por espectrometría de masas ni pretende obviar las ventajas de la utilización de los biomarcadores bioquímicos. Sin duda, el uso simultáneo del análisis completo, genómico y metabolómico, supondrá un avance sin precedentes en el diagnóstico y tratamiento de los errores innatos del metabolismo detectables[6].

Bibliografía

1. Ferreira CR, Rahman S, Keller M, Zschocke J. An international classification of inherited metabolic disorders (ICIMD). J Inherit Metab Dis. 2021;44(1):164-77.
2. An D, Schneller JL, Frassetto A, Liang S, Zhu X, Park JS, et al. Systemic Messenger RNA Therapy as a Treatment for Methylmalonic Acidemia. Cell Rep. 2018; 24(9):2520.
3. Ceyhan-Birsoy O, Machini K, Lebo MS, Yu TW, Agrawal PB, Parad RB, et al. A curated gene list for reporting results of newborn genomic sequencing. Genet Med. 2017;19(7):809-18.
4. Wojcik MH, Zhang T, Ceyhan-Birsoy O, Genetti CA, Lebo MS, Yu TW, et al. Discordant results between conventional newborn screening and genomic sequencing in the BabySeq Project. Genet Med. 2021;23(7):1372-5.
5. Navarrete R, Leal F, Vega AI, Morais-Lopez A, Garcia-Silva MT, MartinHernandez E, et al. Value of genetic analysis for confirming inborn errors of metabolism detected through the Spanish neonatal screening program. European journal of human genetics : EJHG. 2019;27(4):556-62.
6. Wevers RA, Blau N. Think big-think omics. J Inherit Metab Dis. 2018;41(3):281-3.

Med Clin (Barc). 2021;**157(Espec Cong)**:72-73

MEDICINA CLINICA

www.elsevier.es/medicinaclinica

Ponencias

XIV Congreso Nacional de Errores Congénitos del Metabolismo

Santiago de Compostela, 15-17 de diciembre de 2021

MESA REDONDA 5. IMPORTANCIA DE LA CALIDAD EN LA ATENCIÓN A LOS ERRORES INNATOS DEL METABOLISMO

ASPECTOS PSICOLÓGICOS EN RELACIÓN MÉDICO PACIENTE Y SU INFLUENCIA EN LA ADHERENCIA TERAPÉUTICA

Jonatan-Abraham Levit Suris

Psicólogo General Sanitario. Centro Médico Teknon. Barcelona. Subdirector de la Escuela de Cuidadores de la Fundació "la Caixa"-Living Brain S.L.

Se exponen principalmente aspectos psicológicos y psicosociales de la relación médico-paciente y cómo estos inciden en la adherencia terapéutica.

La cuestión de la adherencia terapéutica es compleja y pluridimensional. Según la OMS[1], la adherencia terapéutica es un fenómeno multifactorial determinado por la acción recíproca de 5 conjuntos de factores: socioeconómicos, relacionados con el tratamiento, relacionados con el paciente, relacionados con la enfermedad y relacionados con el sistema o el equipo de asistencia sanitaria.

Se han ido adoptando diferentes definiciones que han evolucionado con el tiempo. Las más clásicas partían de una concepción plenamente paternalista y asimétrica de la relación médico-paciente. Osterberg et al.[2] definen la adherencia terapéutica como la medida en que el paciente asume las normas o consejos dados por el médico o el equipo de salud, tanto desde el punto de vista de los hábitos o el estilo de vida recomendados, como del propio tratamiento farmacológico. Otros autores, como Holguín et al.[3], añaden el valor de la colaboración y participación activa y voluntaria del paciente con su tratamiento para mejorar su calidad de vida.

Siguiendo a Bermejo en sus trabajos sobre humanización de la salud, todo tratamiento debe partir del respeto a la unicidad y singularidad del individuo, confiriendo un protagonismo a la persona enferma y a sus familiares, ofreciéndoles información clara y precisa, así como la oportunidad de adoptar un rol activo en la toma de decisiones ante las diferentes opciones terapéuticas disponibles.4 Mostrar un interés genuino en conocer a la persona más allá de la enfermedad es esencial para garantizar un trato digno y humano.

Herbert Blumer sostenía en su teoría del interaccionismo simbólico que el ser humano orienta sus actos en función de lo que significan para él y que estos significados se manipulan y modifican mediante procesos interpretativos desarrollados en la interacción social con los medios de su entorno[5]. La forma en que las personas viven el padecimiento de una enfermedad está cargada de simbolismos que inciden directamente en la responsabilidad de asumir y cooperar en las prácticas de salud recomendadas por los profesionales de salud que las asisten[6].

Es menester de los sanitarios, investidos como autoridades profesionales poseedoras de conocimiento vital para el paciente, el reconocer e interactuar con los simbolismos creados por este y su entorno cuidador, con tal de realizar un abordaje rico en construcción de significados mutuos que guíen la acción de estos en pos de la adherencia terapéutica desde una posición más simétrica y colaborativa.

Según la OMS (2004)[7], «las variables relacionadas con el modo en que los prestadores de asistencia sanitaria interactúan y se comunican con sus pacientes son determinantes clave de la adherencia y los resultados de salud de los pacientes».

Con tal de favorecer el proceso comunicativo, la vinculación y tener éxito en la construcción de significados comunes, el profesional sanitario dispone de un amplio abanico de herramientas, tales como la actitud empática terapéutica, el uso de un lenguaje cercano que favorezca la comprensión de la información, el uso de la escucha activa, la asertividad, el sentido del humor, la capacidad de sostener la emoción del otro (holding) o la atención a la comunicación no verbal (tono de voz, expresión facial, la mirada, calidez en el trato, etc.), entre otros.

Uno de los modelos actuales en la comprensión de la adhesión terapéutica es el modelo COM-B, desarrollado por Jackson et al.[8], que la entiende como un continuo desde el inicio del tratamiento hasta su final, e incorpora variables relacionadas con la capacidad, la motivación y los elementos de oportunidad del paciente. Las variables de capacidad incluirían aquellas psíquicas (cognitivas, memoria, atención, capacidad de juicio, funciones ejecutivas, etc.) y físicas (realizar rutinas físicas, cambiar hábitos que impliquen actividad motriz, etc.); las de motivación se dividirían en reflexivas (percepción de enfermedad, creencias sobre el tratamiento, expectativas de resultados, autoeficacia, etc.) y automáticas (estado emocional, impulsos a la acción, disposición innata, etc.); y, finalmente, las variables de oportunidad pueden ser físicas (barreras en el acceso a la medicación, apoyo social, etc.) y sociales (creencias culturales o religiosas, etc.).

Bibliografía

1. Organización Mundial de la Salud. «Adherencia a los tratamientos a largo plazo. Pruebas para la acción. Ginebra: OMS; 2004 [consultado 6 Oct 2021]. Disponible en: https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2012/WHO-Adherence-Long-Term-Therapies-Spa-2003.pdf

1577-1512/ © 2021 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados

05_PONENCIAS_AECOM 2021.indd 72 25/11/21 13:05

2. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. N Engl J Med. 2005;353(5):487-97.
3. Holguín L, Correa D, Arrivillaga M, Cáceres D, Varela M. Adherencia al tratamiento de hipertensión arterial: Efectividad de un programa de intervención biopsicosocial. Univ Psychol. 2006;5(3):535-47.
4. Bermejo JC. Humanizar la asistencia sanitaria, 2ª ed. Bilbao: Desclée de Brouwer; 2015.
5. Blumer H. El interaccionismo simbólico: perspectiva y método. Barcelona: HORA, S.A.; 1982.
6. Ibarra Mendoza X. El interaccionismo simbólico y los cuidados de enfermos crónicos en el ámbito comunitario. Cult Cuid Rev Enferm Humanid. 2008;(24): 94-106.
7. Organización Mundial de la Salud. Adherencia a los tratamientos a largo plazo. Pruebas para la acción. Ginebra: OMS; 2004 [citado 6 Oct 2021]:3. Disponible en: https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2012/WHO-Adherence-Long-Term-Therapies-Spa-2003.pdf
8. Jackson C, Eliasson L, Barber N, Weinman J. Applying COM-B to medication adherence. Eur Health Psychol. 2014;16(1):7-17.

PAUTAS DE MEJORA DE LA ADHERENCIA AL TRATAMIENTO DIETÉTICO-FARMACOLÓGICO Y METODOLOGÍA DE MEDICIÓN

Carlos Alcalde Martín

Pediatría, Hospital Universitario del Río Hortega, Valladolid.

La adherencia al tratamiento dietético y farmacológico es fundamental en el pronóstico y evolución del paciente con errores innatos del metabolismo. Un mal cumplimiento puede tener consecuencias y secuelas irreversibles para el paciente.

La adherencia al tratamiento, tomando como definición más adecuada la definida por la OMS en 2003 se define como: "El grado en que el comportamiento de una persona, tomar el medicamento, seguir un régimen alimentario y ejecutar cambios del modo de vida, se corresponde con las recomendaciones acordadas de un prestador de asistencia sanitaria"[1].

Las actuaciones de mejora del cumplimiento y adherencia terapéutica es un proceso activo y dinámico, que evoluciona en el tiempo de la relación médico paciente. Siendo importantes que incorporemos a nuestra actividad médica diaria conceptos como la concordancia, que se relaciona con la aceptación y similitud de objetivos entre el médico y el paciente. El objetivo es conseguir un acuerdo de los objetivos terapéuticos y del mecanismo para conseguirlos.

Utilizar métodos de medida adecuados a cada patología y situación clínica del paciente, y establecer actuaciones para poder mejorar el porcentaje de adherencia de nuestros pacientes, debe constituir una parte de nuestra asistencia médica diaria.

En los errores innatos del metabolismo, existe amplia literatura sobre el cumplimento en algunas enfermedades más prevalentes como la fenilcetonuria. La adherencia al tratamiento en fenilcetonuria es muy alta en período de la infancia y disminuye en la vida adulta a menos del 50%. Sobre todo, a partir de los 10 años de vida, donde el control familiar en la dieta disminuye aumenta el incumplimiento, ello implica que tomar medidas de educación e identificar las barreras y dificultades del paciente pediátrico, puede ayudar a mejorar el cumplimiento del paciente adulto[2].

En otras enfermedades, como la tirosinemia, con menor incidencia y de más complejo control se han publicado métodos de medición de metabolitos, como el nivel de nitisinona, que indican un buen cumplimiento del tratamiento farmacológico, unido a otros test de control farmacéutico de la administración de medicamento, como son el de Battle y Haynes[3]. Estudios similares deben adecuarse a cada error congénito del metabolismo, definiendo sus marcadores y objetivos adecuados.

Existen varias pruebas para evaluar el cumplimiento farmacológico, algunos de ellos se pueden adaptar a cada enfermedad metabólica, dependiendo de las características de las mismas, y a las peculiaridades de cada paciente[4].

La adherencia al tratamiento dietético tiene unas dificultades y barreras añadidas al farmacológico. Hay factores que dificultad el buen cumplimiento, como la situación familiar, la financiación del tratamiento, el soporte socio familiar, la percepción del daño por el paciente entre otros. Las medidas potenciales de intervención deben aplicarse lo más precozmente posible, como se ha descrito en la fenilcetonuria, para mejorar el cumplimiento. Todas estas medidas cambian según las condiciones de sexo, edad y sociosanitarias entre otras características[5].

En el mundo de los errores congénitos del metabolismo, los parámetros de buen control y las medidas a tomar, van a ser muy variables de unas enfermedades a otras y según cada paciente. Los factores principales son, necesidad de tratamiento dietético, de tratamiento farmacológico efectivo, la participación del propio paciente o hay barreras de comprensión inherentes al estado clínico.

No existen actualmente criterios de medida con suficiente evidencia en la mayoría de las distintas enfermedades metabólicas hereditarias. La mayor parte de los estudios publicados, donde si están descritos los factores que influyen a en el cumplimiento dietético, son los relativos a como fenilcetonuria, enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce, tirosinemia y el grupo de trastornos del ciclo de la urea son las más estudiadas[6].

Por lo tanto, primero debemos acostumbrarnos a incluir mecanismos de medida adecuados a cada patología, conocer las herramientas que faciliten la adherencia al paciente, y medir los resultados de nuestras intervenciones en relación con la adherencia y la calidad de vida, en nuestra asistencia médica diaria.

Definir los rangos bioquímicos de buen control de cada una de las enfermedades, establecer las medidas más útiles a nivel dietético, manejarse con los test de cumplimiento farmacológico más adecuados, y establecer medidas de educación al paciente específicas para cada caso. Son los objetivos que se deben plantear en la asistencia del paciente metabólico, para mejorar el cumplimento y adherencia terapéutica que lleve a un mejor control y pronóstico de los pacientes.

Bibliografía

1. Sabaté E. Adherence to long-term therapies: acting of action. Evidence for action. Switzerland. Wolrd Health Organization. 2003.
2. Walkowiak D, et al. Therapy compliance in children with phenylketonuria younger than 5 years: A cohort study. Adv Clin Exp Med. 2019;28(10):1385-91.
3. González Lamuño, et al. Treatment adherence in tyrosinemia type 1 patients. Orphanet J Rare Dis. 2021;16:256.
4. Rodríguez Chamorro MA, et al. Revisión de tests de medición del cumplimiento terapéutico utilizados en la práctica clínica. Aten Primaria. 2008;40(8):413-7.
5. Kemper RA, et al. Perspectives on Dietary Adherence among Women with Inborn Errors of Metabolism. J Am Diet Assoc. 2010;110:247-52.
6. McDonald, et al. Adherence Issues in Inherited Metabolic Disorders Treated by Low Natural Protein Diets. Ann Nutr Metab. 2012;61:289-95.

Med Clin (Barc). 2021;**157(Espec Cong)**:74-75

MEDICINA CLINICA

www.elsevier.es/medicinaclinica

Ponencias

XIV Congreso Nacional de Errores Congénitos del Metabolismo

Santiago de Compostela, 15-17 de diciembre de 2021

MESA REDONDA 6. AVANCES EN EL DIAGNÓSTICO, SEGUIMIENTO Y TRATAMIENTO DE LAS ENFERMEDADES LISOSOMALES

IMPORTÂNCIA DE LOS REGISTROS DINÁMICOS PARA MONITORAMENTO DE MPS VII Y OTRAS ENFERMIDADES LISOSOMALES

Roberto Giugliani

Professor Titular, Dep. Genética, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brasil.

As enfermidades lisossômicas de depósito são condições raras. Embora estimativas indiquem que, considerando o conjunto das cerca de 60 diferentes enfermidades lisossômicas possam atingir 1 em cada 7.000 pessoas[1], cada condição é individualmente muito menos frequente. Isso leva à necessidade de esforços multicêntricos para compreender não só a história natural dessas enfermidades, como o efeito dos tratamentos específicos que estão se tornando crescentemente disponíveis. Os registros, de uma maneira geral, se situam na interface da pesquisa clínica e da atividade assistencial. Usualmente, não há procedimentos pré-definidos que devem ser feitos nem calendário de visitas que deva ser seguido, devendo os registros capturar os dados da vida real. Por outro lado, os registros são em geral conduzidos dentro de rigorosos padrões, que incluem aprovação pelo comitê de ética, assinatura pelo paciente de termo de consentimento informado, condução por equipe adequadamente treinada e controle de qualidade contínuo sobre a inclusão dos dados. Há vários exemplos de registros bem-sucedidos, alguns em operação há mais de 20 anos, como o Gaucher Registry (Sanofi)[2] e o Fabry Outcome Survey (Takeda)[3], para citar dois exemplos. Para condições ultrarraras como a Mucopolissacaridose tipo VII[4], com cerca de 200-300 pacientes estimados no mundo, os registros têm que ser desenhados para, a partir de um número pequeno de pacientes, capturar as informações mais relevantes de uma forma consistente e padronizada. As informações capturadas nos registros também são úteis para o desenvolvimento de novas terapias para doenças ultrarraras, nas quais o desenvolvimento de um ensaio clínico tradicional controlado por placebo não é viável, quer pelo pequeno número de indivíduos, quer pelo fato de não ser eticamente aceitável em função da rápida e irreversível progressão da doença. Uma vez organizados e operantes, os registros podem também responder de forma rápida a perguntas emergentes, como por exemplo qual o impacto da Covid-19 sobre pacientes com doenças raras específicas (5). Assim, os registros se tornam cada vez mais uma ferramenta imprescindível para a melhor compreensão das doenças raras e para o desenvolvimento e monitoramento das diferentes estratégias de manejo.

Bibliografía

1. Meikle PJ, Hopwood JJ, Clague AE, Carey WF. Prevalence of lysosomal storage disorders. JAMA. 1999;281(3):249-54.
2. Weinreb NJ, Camelo JS Jr, Charrow J, McClain MR, Mistry P, Belmatoug N; International Collaborative Gaucher Group (ICGG) Gaucher Registry (NCT00358943) investigators. Gaucher disease type 1 patients from the ICGG Gaucher Registry sustain initial clinical improvements during twenty years of imiglucerase treatment. Mol Genet Metab. 2021;132(2):100-11.
3. Ramaswami U, Beck M, Hughes D, Kampmann C, Botha J, Pintos-Morell G, West ML, Niu DM, Nicholls K, Giugliani R; FOS Study Group. Cardio- Renal Outcomes With Long-Term Agalsidase Alfa Enzyme Replacement Therapy: A 10- Year Fabry Outcome Survey (FOS) Analysis. Drug Des Devel Ther. 2019;13:3705-15.
4. Puckett Y, Mallorga-Hernández A, Montaño AM. Epidemiology of mucopolysaccharidoses (MPS) in United States: challenges and opportunities. Orphanet J Rare Dis. 2021;16(1):241.
5. Elstein D, Giugliani R, Muenzer J, Schenk J, Schwartz IVD, Anagnostopoulou C. Impact of the COVID-19 pandemic on the standard of care for patients with lysosomal storage diseases: A survey of healthcare professionals in the Fabry, Gaucher, and Hunter Outcome Survey registries. Mol Genet Metab Rep. 2021. Epub Aug 4.

NUEVOS BIOMARCADORES EN EL DIAGNÓSTICO Y SEGUIMIENTO DE LAS ENFERMEDADES LISOSOMALES

Álvaro Hermida Ameijeiras

Medicina Interna. Unidad de Enfermedades Minoritarias. Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela.

Un biomarcador ideal, es aquel capaz de aglutinar diversas características como la accesibilidad en la obtención de la muestra, la fácil cuantificación, la reproducibilidad y precisión en su estimación, un costo razonable, no estar sujeto a una amplia variación en la población general, la precisión en la correlación de los niveles con el estado clínico de la enfermedad, su especificidad para la enfermedad que deseamos monitorizar o su capacidad de pronosticar la respuesta al tratamiento[1]. Estos caracteres rara vez se encuentran aglutinados en un mismo biomarcador.

Las enfermedades de depósito lisosomal (EDL) se caracterizan por la acumulación de sustratos específicos dentro de los lisosomas de varias células, lo que eventualmente conduce al deterioro de la función celular y daño de órganos multisistémicos. Con el descubrimiento y la continua implementación de terapias novedosas y avanzadas

1577-1512/ © 2021 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados

para la mayoría de las EDL, existe una necesidad urgente de descubrir biomarcadores más versátiles y clínicamente relevantes. Sin embargo, continúa la búsqueda de más biomarcadores fiables y precisos para las EDL, con el fin de obtener el más sensible, el más fácil de determinar y el biomarcador más barato[2].

Hace apenas diez años, los biomarcadores clínicamente validados solo estaban disponibles para algunas EDL, como Gaucher y Fabry (las más frecuentes), pero la mayoría de las EDL carecían de biomarcadores para una evaluación fiable de la gravedad de la enfermedad y la eficacia terapéutica. Actualmente, debido a los enormes avances en las técnicas metabolómicas y proteómicas, ocurre lo contrario. La gran mayoría de las EDL tienen biomarcadores biológicamente relevantes en diferentes fases de validación clínica y se están realizando más estudios para descubrir más biomarcadores a través de diferentes técnicas de espectrometría de masas o para validar los biomarcadores recién descubiertos en ensayos clínicos. Entre ellos se incluyen el mapeo de biomarcadores mediante espectrometría de masas, una técnica que combina aspectos moleculares y detalles histológicos y requiere muestras *ex vivo* preparadas a partir de secciones de tejido congeladas, proporcionando así información adicional sobre su relación estructura-función[3]. Esto podría ser particularmente útil para estudios fisiopatológicos, ya que la mayoría de las EDL tienen un tejido de interés particular que es el más afectado. Otra técnica novedosa es la espectrometría de masas de inmuno-afinidad que combina la digestión enzimática de antígenos y la identificación espectrométrica de masas de péptidos de unión específicos al correspondiente anticuerpo anti-antígeno, proporcionando así un método versátil y clínicamente relevante para mapear epítopos[4]. Esta técnica puede proporcionar una aclaración importante de las vías de señalización celular y modificaciones estructurales y/o conformacionales de proteínas diana en muestras biológicas.

De la misma manera, la secuenciación de microARN expresados han resultado potencialmente predictores de la gravedad de la enfermedad en la enfermedad de Pompe[5].

En definitiva, debemos aprovechar las nuevas metodologías para mejorar nuestro conocimiento sobre la biología del lisosoma y la fisiopatología de la enfermedad lisosomal. Estas metodologías también pueden tener un impacto importante en la atención del paciente, con vías de diagnóstico más eficientes y disponibilidad de biomarcadores para seguir la progresión de la enfermedad y los efectos de las terapias.

Bibliografía

1. Bobillo Lobato J, Jiménez Hidalgo M, Jiménez Jiménez LM. Biomarkers in lysosomal storage diseases. Diseases. 2016;4:40.
2. FDA-NIH Biomarker Working Group. BEST (Biomarkers, EndpointS, and other Tools) Resource [Internet]. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK402288/
3. Hochart G, Bonnel D, Stauber J, Stamatas GN. Biomarker Mapping on Skin Tape Strips Using MALDI Mass Spectrometry Imaging. J Am Soc Mass Spectrom. 2019; 30:2082-91.
4. Ion L, Petre BA. Immuno-Affinity Mass Spectrometry: A Novel Approach with Biomedical Relevance. Adv Exp Med Biol. 2019;1140:377-88.
5. Tarallo A, Carissimo A, Gatto F, Nusco E, Toscano A, Musumeci O, et al microRNAs as biomarkers in Pompe disease. Genet Med. 2019;21:591-600.

NUEVAS TERAPIAS LISOSOMALES

Antonio González-Menesses

Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla.

Introducción

Las enfermedades lisosomales son un amplio grupo de patologías de origen genético que, debido a un defecto enzimático, provocan el acúmulo de una sustancia no degradada en los lisosomas celulares, provocando una disfunción del metabolismo celular.

Entre ellas tenemos la enfermedad de Gaucher, la enfermedad de Fabry, las mucopolisacaridosis, el déficit de esfingomielinasa ácida lisosomal y otras muchas[1].

Tratamientos clásicos para las enfermedades lisosomales

Muchas no tienen tratamiento, aunque para algunas, existen terapias enzimáticas sustitutivas, mediante la administración de la enzima defectuosa para suplir el defecto enzimático, siendo la enfermedad de gaucher fue la primera en comercializarse, a la que siguieron enzimas para la enfermedad de Fabry, y para las mucopolisacaridosis tipo I, II, IV y VI1.

Estas enzimas, que se administran vía intravenosa, tienen como limitación su escasa penetración en el hueso y en el sistema nervioso central.

Nuevos desarrollos enzimáticos lisosomales

En los últimos años han aparecido nuevas terapias, destacando el tratamiento enzimático sustitutivo para la mucopolisacaridosis VII y para el déficit de esfingomielinasa ácida[2].

Acceso a zonas santuario

Para llegar con las enzimas sustitutivas a zonas no accesibles mediante los tratamientos convencionales, se han desarrollado diferentes estrategias, como la terapia tipo "caballo de Troya" mediante proteínas transportadoras de transferrina y que permiten introducir al cerebro enzimas administradas por vía intravenosa utilizando estos transportadores como puerta de entrada. Adicionalmente, hay ensayos prometedores con administración intratecal de enzimas en la mucopolisacaridosis tipo III[3,4].

Terapias génicas

El uso de vectores virales para poder generar enzima lisosomal de modo continuo es otra de las grandes investigaciones en este campo. Así, tenemos terapia genética acompañando a trasplantes autólogos corregidos de médula ósea, especialmente en mucopolisacaridosis tipo I; ensayos de terapia génica intracerebral en mucopolisacaridosis tipo III entre otros con adecuados resultados en pacientes, así como una gran cantidad de ensayos en animales de terapia genética lisosomal[3,4].

Otras formas de tratamiento

Adicionalmente a todo lo expuesto, hay también en marcha enzimas modificadas para aumentar su duración y terapias orales para algunas patologías lisosomales[4].

Conclusión

El tratamiento de las enfermedades lisosomales está desarrollándose de modo exponencial en los últimos años, con un aumento de las terapias disponibles, de las vías de administración y de su efectividad.

Bibliografía

1. Rajkumar V, Dumpa V. Lysosomal Storage Disease. 2021 Jul 30. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021.
2. Diaz GA, Jones SA, Scarpa M, Mengel KE, Giugliani R, Guffon N, Batsu I, Fraser PA, Li J, Zhang Q, Ortemann-Renon C. One-year results of a clinical trial of olipudase alfa enzyme replacement therapy in pediatric patients with acid sphingomyelinase deficiency. Genet Med. 2021;23(8):1543-50.
3. Massaro G, Geard AF, Liu W, Coombe-Tennant O, Waddington SN, Baruteau J, Gissen P, Rahim AA. Gene Therapy for Lysosomal Storage Disorders: Ongoing Studies and Clinical Development. Biomolecules. 2021;11(4):611.
4. Molecular Genetics and Metabolism. 2021;132:S13-S116.

Med Clin (Barc). 2021;**157(Espec Cong)**:76-78

MEDICINA CLINICA

www.elsevier.es/medicinaclinica

Ponencias

XIV Congreso Nacional de Errores Congénitos del Metabolismo

Santiago de Compostela, 15-17 de diciembre de 2021

ÍNDICE DE AUTORES

Abadía Molín, C., 19
Abdelaziz-Salem, N., 3
Abu-Sharif Bohigas, F., 32, 33, 48, 51
Aceituno-López, M., 61
Adrover, 16
Aguado Sevilla, AB., 66
Aguilar Castillo, M., 13, 19, 20
Alcaide Alonso, P., 34
Alcalá San Martín, A., 69
Alcalde Martín, C., 73
Aldamiz-Echevarria, L., 32, 39, 56
Alfonsi, C., 3
Alonso, J., 23
Álvarez, J., 26
Álvarez Domínguez, MA., 22
Álvarez Ríos, A., 15, 17, 22
Arango, P., 54
Arévalo, A., 48
Arévalo Vargas, I., 29
Argente del Castillo Rodríguez, P., 16, 25
Argudo Ramírez, A., 5, 13, 15, 18
Arias Dimas, Á., 7
Arias Rodríguez, A., 11
Arranz Amo, J., 13, 47, 48, 49, 59
Arranz Canales, E., 46
Arrieta Artigas, A., 37
Arrieta Blanco, A., 46
Arrieta Blanco, F., 30, 34, 37, 39, 52
Armstrong Morón, J., 2, 26, 38, 42, 57, 58, 59, 61, 62, 69
Artuch, R., 2, 3, 7, 13, 23, 28, 30, 38, 40, 45, 54, 57, 58, 59
Arza Ruesga, A., 44
Asensio de la Cruz, O., 5
Asso Ministral, L., 5, 15, 17, 18
Ávila-Álvarez, A., 26, 35
Aznar, G., 42

Badenas Orquin, C., 5
Ballesteros Vizoso, M., 16, 25
Baonza Sainz, G., 30, 37, 52
Baquero Úbeda, J., 32
Barba Romero MÁ., 27
Barbosa-Gouveia, S., 26
Baró Serrano, A., 47
Barreda Sánchez, M., 46, 70
Barrio Carreras, D., 8
Barros Angueira, F., 23
Bauza Rosselló, J., 12, 16, 26
Belanger Quintana, A., 4, 7, 30, 34, 37, 36, 46, 52, 55
Bellusci, M., 7, 8, 24, 28
Beneitez Pastor, D., 17
Benítez. R., 36
Benito López, C., 13
Bergua Martínez, A., 7
Bernal Matilla, C., 45
Bernardino-Cuesta, B., 44
Blanco Álvarez, A., 17
Blanco Sordia, L., 14
Blasco-Alonso, J., 8, 10, 13, 19, 20, 33
Blitz Castro, E., 55
Bolaño Mariño, P., 37, 38
Borràs, A., 61
Borregan Prats, M., 69
Bóveda Fontán, M., 16, 17, 23
Bravo Alonso, I., 4, 46
Briso-Montiano, A., 1
Buenache Espartosa, R., 46
Buendía-Martínez, J., 70
Bueno Delgado, M., 4, 17, 36

Cabello, V., 59
Caiola Rodrigues, D., 6, 25
Calvi, V., 62
Calvo, A., 23
Camarena Grande, C., 27
Camba Garea, M., 3, 20, 23, 36, 37
Cambra Conejero, A., 7
Campistol Plana, J., 3, 34, 40
Camprodon Gómez, M., 50, 61
Cantarín, V., 1
Cañedo Villarroya, E., 4, 7, 44
Carnicer Cáceres, C., 13, 47, 48, 49, 59
Carrasco Martínez, C., 12, 16, 25
Carreras González, G., 15
Casado Gómez, A., 46
Casado Río, M., 7, 38, 54, 57, 58, 59
Castañeda Mendieta, J., 44
Castejón-Fernández, N., 27, 69
Castejón Ponce, E., 43, 45
Castelbón Fernández, F., 46, 51
Castellano Casas, S., 6
Castiñeiras Ramos, D., 16, 17, 22, 53
Castillo Martínez, N., 5, 17
Castro Serrano, R., 6, 15
Cazorla Sánchez, M., 62
Chans, R., 26
Chumillas Calzada, S., 7, 8
Chunn, L., 31
Cocho de Juan, J., 6, 7, 16, 17, 23, 25
Collado Buzón, T., 18
Colón Mejeras, C., 6, 16, 17, 25, 52
Cols Roig, M., 5
Consiglio, A., 40

Correcher Medina, P., 1, 8, 12, 14, 32, 33, 48, 51, 60, 63
Corripio Collado, R., 15
Cortès-Saladelafont, E., 9
Couce Pico, M., 3, 6, 7, 17, 18, 22, 23, 25, 26, 36, 37, 56
Criado Álamo, E., 19
Cristina Puga, A., 56
Crombez, E., 56
Crujeiras, P., 6, 25
Cueto-González, A., 48

Darling, A., 3, 28, 30, 38, 42, 45, 54, 58, 62
de Ana, L., 36
de Castro López, M., 1, 3, 16, 17, 22, 23, 36, 37
de Felipe Carrillo, B., 6
de Lara, I., 35, 36
de las Heras Montero, J., 1, 4, 8, 44
de Los Santos de Pelegrín, M., 8, 13, 34, 35, 38, 40, 41,54, 57, 58, 59
de Oryazabal Sanz, A., 30, 42
del Toro Riera, M., 4, 8, 9, 13, 47, 48, 49, 50, 59, 61, 65
del Valle, M., 24
Delgadillo, V., 30, 42
Delgado López, G., 5, 17
Delgado Pecellín, C., 6, 15, 17, 22
Desviat, L., 1
Diaz, G., 56
Díaz Díaz, S., 51
Díaz-Moreno, U., 31
Dios, E., 35, 36
Domingo Belanche, A., 43, 45, 50

1577-1512/ © 2021 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados

Domínguez Márquez, MV., 69
Dougherty de Miguel, L., 8, 48, 49, 59
Duque, C., 6

Egea Castillo, N., 34, 35, 38, 40, 41, 54, 57, 58, 59
Eiris Puñal, J., 22
Enríquez de Salamanca Llorente R., 51
Escribano Sanz, P., 52
Esteban Cartelle, H., 37
Expósito Escudero, J., 42

Felipe Rucian, A., 9, 48, 49, 50, 59
Fernández Argueso, M., 52
Fernández Bordón, R., 13
Fernández da Vila, B., 44,
Fernández Felix, B., 34
Fernández Isern, G., 2, 69
Fernández-Marmiesse, A., 61
Fernández Pombo, A., 37, 38
Fernández Romero, B., 52
Ferreira, A., 26
Ferreira, C., 31
Ferrer-López. I., 24
Farrero-Muñoz, S., 61
Flores Jiménez, J., 5, 18
Fons, C., 3, 61
Fons Estupiña, M., 26
Fumagalli F., 62

Gallo, V., 62
Gaonza Saiz, G., 39
García Arenas, D., 34, 35, 38, 40, 41, 54, 57, 58, 59
García-Cazorla, A., 2, 3, 7, 8, 13, 21, 28, 30, 34, 35, 38, 40, 41, 42, 54
García Jiménez, M., 42, 43, 50, 52, 53, 56
García Macías, E., 31
García Oguiza, A., 42
García Romero, R., 43
García-Villoria, J., 5, 13, 15, 17, 18, 29
García Volpe, C., 13, 30, 54, 57, 58, 59
Gassio Subirachs, R., 40
Gatner Tizzano, S., 5
Geberhiwot, T., 56
Gil-Gómez, R., 10, 20
Gil Ortega, D., 4
Giráldez Montero, J., 22
Giraldo Castellano, P., 1, 10, 27, 29
Giralt, G., 48
Giralt López, M., 9
Giugliani, R., 7, 74
Godoy, D., 25
Gómez, D., 47
Gómez Chiari, M., 30
Gómez Lado, C., 22
Gómez Vázquez, E., 37, 38
González-Álvarez, P., 9
González de Aledo-Castillo, J., 5, 13, 14, 17, 18
González-Diéguez, L., 27
González Gutiérrez-Solana, L., 1, 44
González Irazabal, Y., 19, 42, 45, 50, 53
González Lamuño, D., 11, 29, 68
González-Menesses, A., 75
González Santos, C., 32
González Tarancón, R., 19, 50, 52, 53, 56
González Vioque, E., 23, 6
Gonzalo Marín, M., 20, 33
Gort Mas, L., 13, 29, 61, 62
Graterol, F., 9
Grupo de trabajo Clínico THD4, 40
Grupo de trabajo de deficiencia de BCKDK, 21
Grupo de trabajo Laboratorio Bioquímica, 40
Grupo de trabajo Laboratorio Células madre, 40
Guillén-Navarro, E., 46, 70

Harding, C., 56
Hermida Ameijeiras, A., 26, 37, 38, 74
Hernández de Abajo, G., 19, 45, 50, 53
Hernández Contreras, M., 46, 70
Hernández Suyo A., 43, 45, 50, 53
Hernando Davalillo, C., 69
Herrador López, M., 19, 20, 33
Herranz Cecilia, A., 41

Iglesias Rodríguez, A., 3, 16, 17, 22, 23

Jaijo Sanchís, T., 14
Jaulín Pueyo, J., 42
Joaquim, C., 9
Juampérez, J., 59
Julià-Palacios, N., 2, 3, 45, 57

Khan, A., 56
Khursigara, G., 31
Kiel, M., 31
Köhler, R., 1, 10

la Marca, G., 65
Lahoz Gil, C., 10, 29
Laranjeira F., 26
Leal, F., 4, 27
Lee, C., 56
Leis Trabazo, R., 3
Lendínez Jurado, A., 10, 19, 20, 33
Levit Suris, JA., 72
Liendo, S., 30
Lipari Pinto, P., 61
Liria Fernández, I., 51
Llata Vidal, 57
Llorente Pelayo, S., 11
Llubero, D., 38, 54
Lo Riso, L., 16
López, M., 36
López-Ariztegui, N., 1
López de Frutos, L., 1, 10, 27, 29
López Galera, R., 5, 13, 14, 17, 18
López Lobato, M., 6
López-Manzanares, L., 1
López Pisón, 56
López Rey, N., 36
Lucendo Noriega, M., 42

Macher Manzano, H., 22
Madruga, M., 6
Mallén Pérez, L., 69
Mañú Pereira, M., 17
Marcos Tomás, J., 14, 48, 51, 60
Marín Soria, J., 5, 13, 15, 17, 18
Márquez, A., 8
Márquez, J., 6
Márquez Mesa, E., 47
Marrero Alfonso, M., 42
Marta Moreno, M., 42
Martí Sanchez, L., 2
Martín, E., 24
Martín, M., 28
Martín de Carpi, J., 35, 38, 54, 57, 58, 59
Martín Hernández, E., 4, 7, 8
Martín Rivada, Á., 4, 7
Martínez Carreira, C., 14, 18
Martínez de la Ossa Vela, A., 49
Martínez del Val, E., 42
Martínez-Mugica Barbosa, O., 42
Martínez Olmos, MA., 37, 38, 67
Martínez Pardo, M., 7, 30, 37, 39, 52
Martínez-Triguero, ML., 27
Martínez Vaello, V., 30, 37, 52
Martins, E., 26
Maynou Fernández, J., 2, 69
Mayor Zaragoza, F., 69
Meavilla Olivas, S., 2, 8, 13, 34, 35, 38, 40, 41, 54, 57, 58, 59
Medina Díaz, M., 46
Melguizo Madrid, E., 15, 17, 22
Méndez del Sol H., 41
Mendoza, B., 6
Mercadal, M., 59
Mercadal Hally, 27
Mercurio, S., 31
Merino Magro, M., 7
Mestres, N., 9
Mínguez Rodríguez, B., 34, 35, 38, 40, 41, 54, 57, 58, 59
Mirabet Delgado, J., 37
Mogas, E., 48
Molera Busoms, C., 57, 59
Molina Herranz, D., 53
Montañez Fernández, L., 52
Montoya, J., 28
Mora Loro, M., 10, 19, 20, 33
Morais López, A., 4, 7
Morales Conejo, M., 4, 8, 24, 32, 46, 51
Morales Tirado, A., 55
Morato López, E., 1
Moreira Martínez, M., 9
Moreno, M., 6
Moreno Lozano, P., 8
Moreno Martínez, D., 50, 61
Moreno Sánchez, A., 53
Morte Coscolín, P., 56
Mozas Alonso, P., 29
Muchart, J., 30
Muniente Caralt, A., 17
Muñoz, C., 35
Muñoz Cuadrado, 46
Murillo Valles, M., 15
Musokhranova, U., 8, 45

Nascimente, A., 28
Natera, D., 28, 60
Navarro-Sastre, A., 13
Nebot Monferrer, C., 70
Nester, C., 31
Neth, O., 6
Nicola Orejas, G., 25

O'Callaghan, M., 2, 28, 30, 42, 45, 54, 57, 58, 61, 62
Oliva Mussarra, C., 2, 40, 57, 58, 59
Ormazabal Herrero, A., 7, 13, 23, 35, 38, 40, 54, 57, 58, 59
Ortega, L., 69
Ortez C., 28
Ortigoza-Escobar, D., 3, 28
Ortiz de Zarate Caballero, Z., 49
Ortiz Garrido, A., 20
Ortiz Ortigosa, A., 10, 19, 20, 33
Ortiz Pérez, P., 33
Ortuño Cabrero, A., 17
Osorio, AN., 61
Oyarzábal Sanz, A., 3, 8, 45

Pajares García, S., 5, 13, 17, 18
Palau Martínez, F., 2, 69
Paredes Fuentes, A., 5, 14, 17, 18, 28, 57
Pascual Rodríguez, A., 69
Pedrón Giner, C., 4, 7, 44
Pelegrín Cruz, W., 54
Peña Quintana, L., 8
Pérez Delgado, R., 19, 42, 43, 45, 50, 52, 53, 56
Pérez Esteban, G., 12, 16, 25
Perea García, R., 5, 14
Pérez González, B., 1, 4, 7, 13, 27, 44, 46, 50, 53, 56, 69, 70
Pérez Fernández, J., 18
Pías Peleteiro, L., 30, 35, 42, 61
Pieras, M., 59
Pineda, M., 61
Pintos-Morell, G., 61
Piñar, A., 35, 36
Pizarro Sánchez C., 41

Plana, N., 27
Planas Palacios, S., 57
Podadera Bravo, G., 20
Portugal Lopes, M., 38
Pozo Giráldez, A., 13
Prats Viedma, B., 5, 15, 17, 18
Puig-Butillé, JA., 29
Puyol, M., 23

Quijada Fraile, P., 4, 7, 8, 24
Quintero Bernabeu, J., 27, 59

R. Constante, J., 21
Ramírez, 17
Ramon Krauel, M., 15
Ramón Moreno E., 5
Raspall Chaure, M., 47, 49
Rausell Félix, D., 12, 14, 48, 51, 60
Raya, Á., 40
Rebollo, B., 23
Rebollo Polo, M., 30
Redecillas S., 49
Repullo Hidalgo, AM., 69
Ribes Rubió, A., 13, 17, 18, 29, 67
Richard, E., 1
Rikeros Orozco, E., 55
Rivera, N., 7, 28, 45, 61, 62
Robles Bauza, J., 12, 16, 25
Robredo García, I., 32, 33
Rodenburg, R., 26
Rodrigo Giménez, F., 60
Rodríguez-Carnero, M., 37, 38
Rodríguez Fraga, O., 41
Rodríguez Jiménez, C., 30
Rodríguez Novoa, S., 30
Rodríguez Palomares, J., 50
Rodríguez-Pombo, P., 1, 4, 27, 46
Rodríguez Santos, A., 32
Romero-Imbroda, J., 1
Rosell, J., 23
Rovira-Remisa, M., 9
Ruiz, MA., 59
Ruiz Aja, S., 12, 14, 60
Ruiz Gómez, M., 4, 31
Ruiz Hernández, C., 57
Ruiz-Pesini, E., 28
Ruiz Pons, M., 47
Ruiz-Sala, P., 1, 4, 7, 13, 17, 23

Saiz Adrover, A., 12, 25
Sala Coromina, J., 49
Salamanca, C., 6
Salas Igea, M., 30, 37, 39
Salinas Chaparro, D., 42, 69
Salvatierra Torrico, Y., 14
San Segundo Arribas, D., 11
Sánchez Hernández, F., 32
Sánchez Pintos, P., 3, 8, 16, 17, 22, 23, 36, 64
Sanchís, G., 1
Sancho Mensat, A., 56
Sanz Aznar, P., 43
Serrador Villena, R., 12
Serrano, M., 42, 47
Serrano Gonzalo, I., 1, 10, 27, 29
Serrano Nieto, J., 19
Serratosa, A., 3
Sevilla Alonso, E., 30
Sierra, C., 38, 54, 57, 58, 59
Sigatulina, M., 3, 45, 59
Solares Fernández, I., 46, 51
Solís Muñiz, I., 44
Soriano-Sexto, A., 4, 27
Soto, A., 35, 36
Stanescu, S., 4, 7, 30, 34, 37, 39, 46, 52, 55

Tan, W., 56
Tangeraa, T., 21
Tapia Moreno, R., 55
Termes Escalé, M., 34, 35, 38, 41, 54, 57, 58, 59
Terrones Peinador, M., 50, 61
Tigri Santiña, A., 50, 61
Toledo, M., 49
Tomás, M., 42
Tomasini, R., 27
Tort i Escalé, F., 13, 29
Toyos Martín, A., 12
Tristán-Noguero, A., 3, 40

Ugarte, M., 1, 4, 7, 24, 27, 69
Unceta Suárez, M., 44
Urisarri, A., 36

Valdivielso, P., 27
Vázquez Gómez, J., 44
Vázquez-Mosquera, M., 26
Velasco Puyo, P., 17
Vélez García, V., 32, 33, 48, 51
Venegas Moreno, E., 22, 35, 36
Ventura, L., 48
Ventura Wichner, P., 9
Verdú, A., 4
Vicente Marcos, J., 12
Vicente-Rasoamalala, M., 49
Vicente Santamaría, S., 55
Villanueva-Cañas, JL., 29
Villate Bejarano, O., 47
Visa Reñé, N., 47
Vitoria Miñana, I., 1, 8, 12, 14, 32, 33, 48, 51, 60, 63

Wintjes, L., 26

Yahyaoui Macías, R., 10, 13, 19, 20, 33
Yébenes Cortés, M., 46
Yeste Fernández, D., 15
Yubero Siles, D., 2, 42, 57, 58, 59, 62, 69

Zabala Argüelles, I., 20
Zarra, I., 37
Zúñiga Cabrera, A., 48, 51

PLANTILLA 21X28.indd 1 29/04/2013 15:09:04

PLANTILLA 21X28.indd 1 29/04/2013 15:09:04