



XII CONGRESO NACIONAL DE
ERRORES
CONGÉNITOS DEL
METABOLISMO

Las Palmas de Gran Canaria
18 AL 20 OCTUBRE **2017**



Asociación Española
Para el Estudio de los Errores Congénitos del Metabolismo

Libro de Ponencias y Comunicaciones



XII CONGRESO NACIONAL DE
ERRORES
CONGÉNITOS DEL
METABOLISMO

Las Palmas de Gran Canaria
18 AL 20 OCTUBRE 2017



Asociación Española
Para el Estudio de los Errores Congénitos del Metabolismo

Libro de Ponencias y Comunicaciones

Reservados todos los derechos. El contenido de la presente publicación no puede reproducirse o transmitirse por ningún procedimiento electrónico o mecánico, incluyendo fotocopia, grabación magnética o cualquier almacenamiento de información y sistema de recuperación, sin el previo permiso escrito del editor.

© 2017 ERGON
Arboleda, 1. 28221 Majadahonda
<http://www.ergon.es>

ISBN: 978-84-17194-03-1
Depósito Legal M-28613-2017



Índice

MESA REDONDA: EL CRIBADO NEONATAL DE LOS ECM

- 1 Situación actual del cribado neonatal en España. *E. Dulín Íñiguez*
- 2 Presentación del protocolo conjunto “Algoritmos de cribado neonatal” AECOM-AECNE-SEQC. *C. Colón, C. Delgado, Y. González, J.L. Marín, R. Yahyaoui, J.A. Cocho, I. García, D. Gil*
- 4 Impacto de los segundos marcadores en el cribado neonatal de enfermedades metabólicas hereditarias. *J. García-Villoria, M.R. López, S. Pajares, A. Argudo, J.L. Marín, A. Ribes*
- 12 Impacto clínico de la implantación del cribado neonatal ampliado sobre los errores congénitos del metabolismo. *M.A. Bueno Delgado*

SESIÓN CIENTÍFICA DE ACTUALIZACIÓN: AVANCES EN FISIOPATOLOGÍA DE LOS ECM

- 13 Autofagia y estrés de retículo: su implicación en enfermedades neurometabólicas. *B. Pérez González*
- 16 Metabolismo sináptico: aspectos clínicos y fisiopatológicos. *À. García-Cazorla*

MESA REDONDA: ACTUALIZACIÓN EN EL DIAGNÓSTICO DE LOS ECM

- 21 Fenotipo clásico de los ECM. *L. Aldámiz-Echevarría Azuara*
- 26 Fenotipos asociados a nuevos ECM. *G. Pintos Morell*
- 28 Secuencia diagnóstica clásica *versus* nuevas formas de abordaje de las enfermedades metabólicas hereditarias. *A. Ribes, J. García-Villoria, L. Gort, M. Girós, M.J. Coll, L. Texidó, F. Tort*

TALLERES SIMULTÁNEOS

- 31 Tratamiento nutricional en ECM I. *Vitoria Miñana*

MESA REDONDA: ACTUALIZACIÓN EN MPS

- 32 Mucopolisacaridosis, sospecha inicial y diagnóstico. *A. González-Meneses López*
- 33 Tratamiento del paciente con mucopolisacaridosis. *I. Vitoria, P. Correcher, J. Dalmau*
- 38 Novedades en el tratamiento de las mucopolisacaridosis. *L. González Gutiérrez-Solana, L. López Marín*

MESA REDONDA: LOS ECM EN SU RELACIÓN CON LAS ENFERMEDADES CRÓNICAS DEL ADULTO

- 43 Factores de riesgo cardiovascular en pacientes adultos con fenilcetonuria. *Á. Hermida Ameijeiras*
- 44 Evolución crónica de los trastornos del ciclo de la urea en la edad adulta. *L. Ceberio Hualde*

CONFERENCIA DE CLAUSURA

- 45 Evolución de los conocimientos de nutrición en los errores innatos del metabolismo: la fenilcetonuria como ejemplo. *J. Dalmau Serra*

48 COMUNICACIONES ORALES

67 POSTERS



JUNTA DIRECTIVA

Presidente: David Gil Ortega
Secretaría: Carmen Delgado Pecellín
Tesorero: Félix Sánchez-Valverde Visus
Vocales: Domingo González-Lamuño Leguina
Laura Gort Mas
María Dolores Bóveda Fontán

COMITÉ ORGANIZADOR

Presidente: Luis Peña Quintana
Vocales: Juan Carlos Ramos Varela
Daniel González Santana
José Carlos Cabrera López
Laura Toledo Bravo de Laguna
Alejandro Santana Rodríguez
Irma Sebastián García
Mónica Ruiz Pons
Mercedes Murray Hurtado
Honorio Armas Ramos
Luis Ortigosa del Castillo
José Ramón Alberto Alonso
Amado Zurita Molina
Juan Carlos Pérez Marín
Ana Ojeda Sosa

COMITÉ CIENTÍFICO

Presidente: Pablo Sanjurjo Crespo
Vocales: Luis José Aldamiz-Echevarría Azuara
M^a Dolores Bóveda Fontán
Jaime Campistol Plana
José Ángel Cocho de Juan
María Luz Couce Pico
Jaime Dalmau Serra
Carmen Delgado Pecellín
María Ángeles García Cazorla
David Gil Ortega
Domingo González-Lamuño Leguina
Laura Gort Mas
Begoña Merinero Cortés
Ana Morais López
Luis Peña Quintana
Guillem Pintos Morell
Antonia Ribes Rubio
Mónica Ruiz Pons
Félix Sánchez-Valverde Visus
Isidro Vitoria Miñana

Situación actual del cribado neonatal en España

E. Dulín Íñiguez

Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid. Presidente de AECNE

Responsables de los centros de cribado neonatal en España: R. Yahyaoui Macías, C. Delgado Pecellín, Y. González Irazabal, M.C. García González, B. Prieto García, M. Vila Vidal, G. Pérez Esteban, F. Díaz-Flores Estévez, A. Eguiraun, M. Sánchez Movellán, I. Fernández, A.C. Muñoz Boyero, E. Pérez Manga, J.L. Marín Soria, J.M. Remón Álvarez-Arenas, R. Zubizarreta Alberdi, E. Dulín Íñiguez, I. González Gallego, M. Espada Sáenz de Torre

La Asociación Española de Cribado Neonatal (AECNE) tiene como fines promover el apropiado desarrollo de los programas de cribado neonatal, desarrollar estándares de calidad y armonizar métodos y protocolos.

Por ello anualmente, AECNE elabora un cuestionario en el que incorpora las novedades que requiera la evaluación de la calidad, así como las nuevas actividades, que remite a los responsables de los centros de cribado, con el objetivo de recoger los datos de actividad en materia de cribado neonatal y actualizar la situación en España.

Los datos solicitados se estructuran en dos partes: a) datos generales; y b) casos positivos detectados para todas las patologías, para los que se solicitan los siguientes indicadores:

- a) Datos generales: se recogen por Comunidad Autónoma y Ciudad Autónoma los siguientes indicadores:
- Enfermedades incluidas en el Programa de Cribado Neonatal.
 - Recién nacidos analizados.
 - Edad a la obtención de la muestra de sangre. Se solicita los percentiles P50, P95 y P99.

- Intervalos de tiempo (P50, P95 y P99) transcurridos entre:
 - Día de la extracción y llegada de la muestra al laboratorio.
 - Día de llegada al laboratorio y obtención del resultado.
 - Edad del recién nacido a la obtención del resultado (P50, P95 y P99).
 - Muestras reclamadas por ser no válidas y por haber obtenido resultado dudoso por enfermedad.
 - Valor Predictivo Positivo (VPP) por enfermedad.
 - # Casos TSH >5 y <10 $\mu\text{UI/ml}$.
- b) Datos codificados de los casos detectados para cada enfermedad:
- Fecha de nacimiento, sexo, peso al nacer (g), edad gestacional, niveles de los marcadores bioquímicos correspondientes.
 - Edad del caso a la detección.
 - Diagnóstico clínico comunicado por la Unidad de Seguimiento Clínico.

AECNE elabora el informe anual que este año se presenta en el XII Congreso Nacional de ERRORES CONGÉNITOS DEL METABOLISMO.

Presentación del protocolo conjunto "Algoritmos de cribado neonatal" AECOM-AECNE-SEQC

C. Colón, C. Delgado, Y. González, J.L. Marín, R. Yahyaoui, J.A. Cocho, I. García, D. Gil

AECOM, AECNE, SEQC

INTRODUCCIÓN

El próximo año 2018 se cumplirán 50 años del inicio del cribado neonatal en España en la ciudad de Granada, de la mano del Profesor Federico Mayor Zaragoza.

En estos 50 años, el cribado neonatal ha experimentado un cambio espectacular. Se ha alcanzado un mayor conocimiento en la evolución natural de muchas enfermedades, algunas de pronóstico infausto y que, en la actualidad, son tratadas con eficacia (por ejemplo, la enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce).

Además, el desarrollo de nuevas tecnologías, particularmente la espectrometría de masas, ha permitido llegar a detectar en una única muestra y en un mismo análisis múltiples parámetros que permiten múltiples diagnósticos, lo que ha permitido ampliar exponencialmente la eficacia y la cartera de servicios de los diferentes programas de cribado neonatal.

MÉTODO

A partir de una propuesta de la Asociación Española para el estudio de Errores Congénitos del Metabolismo (AECOM) se organizó un grupo de trabajo con representantes de las tres sociedades científicas españolas implicadas en el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas en la edad pediátrica: la Sociedad Española de Medicina de Laboratorio (SEQC-ML), la Asociación Española de Cribado Neonatal (AECNE) y la ya mencionada AECOM.

La finalidad de dicho grupo de trabajo era recoger en un documento de consenso la realidad española en el cribado neonatal, de forma que estuviese reflejada la actividad de cribado de cada uno de los centros existentes en España.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Se identificaron un total de 34 patologías que en la actualidad son objetivo primario en algunos de los centros de cribado españoles, buscándose en todos los recién nacidos de su área, y esperamos que en un futuro próximo sean objetivo en todos los centros de cribado en España.

Se han clasificado en 9 grupos metabólicos: aminoacidopatías, organicoacidemias u organicoacidurias, alteraciones de la oxidación de los ácidos grasos y cetogénesis, alteraciones del

metabolismo de vitaminas, alteraciones del metabolismo de carbohidratos, hemoglobinopatías, alteraciones de los canales del cloro, alteraciones endocrinas y alteraciones de la inmunidad.

La identificación y contraste de las diferentes patologías se realizaron sobre la base del conocimiento científico y la realidad española actuales. Se compararon con las principales bases de datos y criterios internacionales incluyendo *Online Mendelian Inheritance in Man*, el *Newborn Screening Coding and Terminology Guide*, las directrices del *Advisory Committee on Heritable Disorders in Newborns and Children*, el *Vademecum Metabolicum de Zxchocke/Hoffmann* y el libro de *Diagnóstico y Tratamiento de las Enfermedades Metabólicas Hereditarias* de Sanjurjo/Baldellou.

Para cada una de las 34 patologías objetivo se elaboró un algoritmo siguiendo las directrices de la figura 1, en donde se identifican los marcadores principales y secundarios (con su código LOINC) de cada una de las enfermedades objetivo

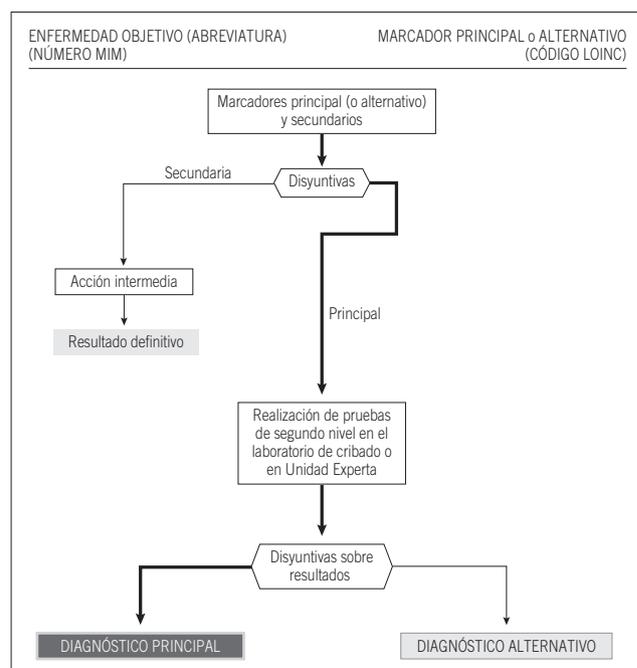


FIGURA 1. Esquema general para la elaboración de los algoritmos.

(con su número MIM) así como las pruebas de segundo nivel que se realizan para alcanzar su diagnóstico. Se destacó en tramo grueso la vía principal para llegar a la patología objetivo. También se hace relación a las diferentes enfermedades, interferencias, estados de salud, etc., que pueden ser causantes de los resultados obtenidos.

Se define con claridad en todos los algoritmos el resultado negativo, el resultado positivo verdadero y el resultado falso positivo. Cuando procede, se indican los posibles factores que interfieren (prematuridad, transfusión, etc.) y los posibles diag-

nósticos alternativos que pueden producirse durante la confirmación de la enfermedad objetivo y que deben tenerse presentes.

CONCLUSIONES

Una vez elaborado el documento, se sometió a alegaciones a las tres sociedades, elevándose a definitiva la publicación que se presenta en el XII Congreso de AECOM, reflejando la realidad actual del cribado neonatal en España, de forma que cada centro de cribado vea reflejada su actividad habitual para aquellas patologías que tenga implantadas.

Impacto de los segundos marcadores en el cribado neonatal de enfermedades metabólicas hereditarias

J. García-Villoria, M.R. López, S. Pajares, A. Argudo, J.L. Marín, A. Ribes

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

INTRODUCCIÓN

El Cribado Neonatal (CN) es un programa de prevención secundaria de salud pública, dirigido a identificar precozmente los recién nacidos afectados por determinadas enfermedades, la mayoría de ellas enfermedades raras, con el fin de realizar un diagnóstico precoz y un tratamiento adecuado para prevenir complicaciones y secuelas adicionales y garantizar una mejor calidad de vida.

Las enfermedades metabólicas hereditarias son especialmente relevantes debido a la alta morbilidad y mortalidad, el alto riesgo de recurrencia en las familias afectadas, la posibilidad de opciones terapéuticas y la posible identificación de niños asintomáticos a través de los programas de detección neonatal.

Los programas de CN de EE. UU. se iniciaron a principios de los años 60 de la pasada década. El programa universal de cribado de recién nacidos para fenilcetonuria (PKU) comenzó en Massachusetts en 1963 y muchos países rápidamente establecieron sus propios programas.

Un salto cuantitativo relevante fue la introducción de la espectrometría de masas en tándem (MS/MS) en dichos programas. La espectrometría de masas es una técnica analítica que permite la identificación y cuantificación de compuestos en una muestra biológica según la relación masa/carga. Esta metodología fue uno de los factores desencadenantes de la revisión y expansión de los programas de CN en todo el mundo, ya que permitía la medición simultánea de varios metabolitos y, en consecuencia, la detección de varias enfermedades en una misma muestra y en un único análisis (Millington y cols., 1991, Chace y cols., 1999). La implementación de la tecnología MS/MS a través del análisis de aminoácidos y acilcarnitinas ha permitido la identificación de una serie de trastornos del metabolismo de los aminoácidos, acidurias orgánicas y deficiencias de la β -oxidación mitocondrial de los ácidos grasos. Además, también ha hecho posible la medida de relaciones entre varios analitos, lo que mejora la especificidad del cribado (Rinaldoy cols., 2006). Por esta razón esta técnica se utiliza actualmente en muchos programas de CN.

El papel y el alcance de los programas de CN son relevantes, ya que se están expandiendo a trastornos que pueden causar

muerte prematura, enfermedades metabólicas hereditarias, hemoglobinopatías, e inmunodeficiencias, entre otros.

Las pruebas utilizadas en los programas de CN pueden dar lugar a falsos positivos, en particular en la valoración de acilcarnitinas y aminoácidos mediante MS/MS. Por ello, en algunos países se han desarrollado segundos marcadores o pruebas de segundo nivel “second tier test (2TT)”, las cuales se realizan en las muestras iniciales de los recién nacidos que hayan presentado un resultado alterado. La utilización de un 2TT permite disminuir el punto de corte “cut-off” de la prueba inicial con lo que se reducirá en lo posible tanto el número de los falsos negativos como el de falsos positivos. En consecuencia, el número de recién nacidos que serán dirigidos a las unidades clínicas también se verá reducido, lo que implicará un menor estrés y ansiedad familiar, así como una reducción de los costes derivados.

MÉTODOS

En este artículo se revisan las pruebas de segundo nivel que se están aplicando en los programas de CN a nivel internacional.

Los 2TT se analizarán en la muestra original utilizada en el programa de CN tras la alteración de un marcador concreto. Hay dos categorías de pruebas de segundo nivel: valoración del mismo analito identificado en CN utilizando una metodología con mayor sensibilidad y especificidad o la valoración de otros marcadores más específicos no detectables en la prueba inicial.

La mayoría de 2TT se realizan mediante separación cromatográfica previa: cromatografía líquida de alta presión (HPLC), ultra cromatografía líquida de alta presión (UHPLC) o cromatografía de gases (GC) con detección por espectrometría de masas en tándem (MS/MS) o espectrometría de masas (MS).

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Se presentan los 2TT analizados hasta el momento en los diferentes países, para las diferentes enfermedades (Tabla 1) y el impacto en la utilización de los mismos en los programas de CN, aunque se profundizará más en aquellas enfermedades

TABLA 1. Segundos marcadores en los programas de cribado neonatal.

Primer marcador NBS (método)	Enfermedades	Segundo marcador (método)	Referencias
ACIDURIAS ORGÁNICAS			
C3: propionilcarnitina (MS/MS)	– Acidemia propiónica – Acidemias metilmalónicas – Deficiencia metabolismo biotina	– Ácido metilmalónico – Ácido 3-hidroxipropiónico – Homocisteína – Ácido 2-metilcítrico (LC-MS/MS) – Ácido metilmalónico (GC-MS)	Matern et al., 2007 La Marca et al., 2007 Turgeon et al., 2010 Al-Dirbashi et al., 2014* Shigematsu et al., 2010
C4: Isobutiril o butirilcarnitina (MS/MS)	Deficiencia de: – Acil-CoA deshidrogenasa de cadena corta – Isobutiril-CoA deshidrogenasa – Aciduria glutárica tipo II – Encefalopatía con aciduria etilmalónica	– Ácido etilmalónico – Separación cromatográfica de: Isobutirilcarnitina Butirilcarnitina (LC-MS/MS)	Forni et al., 2010*
C5: Isovaleril o 2-metilbutirilcarnitina (MS/MS)	– Acidemia isovalérica – 2-metilbutirilglicinuria – Aciduria glutárica tipo II	– Separación cromatográfica de: Isovalerilcarnitina 2-metilbutirilcarnitina Pivaloilcarnitina Valerilcarnitina – Isovalerilglicina (LC-MS/MS)	Forni et al., 2010* Shigematsu et al., 2010 Carling et al., 2017
C5DC: Glutarilcarnitina (MS/MS)	– Aciduria glutárica tipo I – Aciduria glutárica tipo II	– Ácido glutárico – Ácido 3-hidroxiglutarico – Ácido etilmalónico – Ácido metilsuccínico – Ácido 2-hidroxiglutarico (LC-MS/MS)	En Rochester, Minesota EE. UU (No publicado)*
AMINOACIDOPATÍAS			
Aminoácidos ramificados: Xleu, Valina (MS/MS)	Jarabe de Arce	– Separación cromatográfica de: Isoleucina Alloisoleucina Leucina Valina Hidroxiprolina (LC -MS/MS) – Separación cromatográfica de todos los aminoácidos (UPLC)	Oglesbee et al., 2008 Alodaib et al., 2011 Wang C et al., 2013* En Cataluña (España) datos no publicados
Metionina alta o baja (MS/MS)	– Homocistinuria clásica – Defectos de la remetilación de la homocisteína	– Homocisteína (LC-MS/MS) – Separación cromatográfica de todos los aminoácidos (UPLC)	Matern et al., 2007 Turgeon et al., 2010 Wang C et al., 2013* En Cataluña (España) datos no publicados
Citrulina elevada (MS/MS)	– Citrulinemia tipo I y II – Deficiencia de piruvato carboxilasa – Aciduria argninsuccínica	Separación cromatográfica de todos los aminoácidos (UPLC)	En Cataluña (España) datos no publicados
Succinilacetona (MS/MS)	Tirosinemia tipo I	Succinilacetona (LC-MS/MS)	La Marca et al., 2011*
Fenilalanina levemente aumentada (MS/MS)	Hiperfenilalaninemia	Biopterina y neopterina (LC-MS/MS)	Santagata et al., 2017*
DEFECTOS DE CREATINA CEREBRAL			
Guanidinoacetato (MS/MS)	Deficiencia de guanidinoacetato metil transferasa	Creatina y guanidinoacetato (LC-MS/MS)	Pasquali et al., 2014* Sinclair et al., 2016 .../...

TABLA 1. (Continuación) Segundos marcadores en los programas de cribado neonatal.

Primer marcador NBS (método)	Enfermedades	Segundo marcador (método)	Referencias
ENFERMEDADES LISOSOMALES			
Actividad de galactocerebrosidasa (MS/MS)	Enfermedad de Krabbe	Psicosina (LC-MS/MS)	Escolar et al., 2017*
Actividades enzimáticas de Mucopolisacaridosis (MS/MS)	Mucopolisacaridosis	Heparán sulfato Dermatán sulfato Queratán sulfato Condroitín sulfato (LC-MS/MS)	Tortorilli et al., Publicación congreso ESGH 2017 *
GALACTOSEMIAS			
Galactosa o Actividad galactosa -1-fosfato uridiltransferasa (Inmunoanálisis)	Galactosemia	Galactosa-1-fosfato, UDP-galactosa (LC-MS/MS)	Ko et al., 2011*
HIPERPLASIA ADRENAL CONGÉNITA			
17-hidroxiprogesterona (Inmunoanálisis)	-Deficiencia de 21-hidroxilasa -Deficiencia de 11-hidroxilasa	17-hidroxiprogesterona, androstenediona y cortisol (LC-MS/MS)	Lacey et al., 2004 Matern et al., 2007 Peter et al., 2008 Seo et al., 2014 Monostori et al., 2015
INMUNODEFICIENCIAS			
TREC's (PCR)	Adenosina deaminasa	Adenosina y 2-deoxiadenosina (LC-MS/MS)	Azzari et al., 2011*
TREC's (PCR)	Purina nucleósido fosforilasa	Deoxi-guanosina y deoxi-ionosina (LC-MS/MS)	La Marca et al., 2016*
FIBROSIS QUÍSTICA			
Tripsina inmunoreactiva (Inmunoensayo)	Fibrosis quística	Proteína asociada a pancreatitis: PAP (LC-MS/MS)	Sommerburg et al., 2010 Krulišová et al., 2012 Sarles et al., 2014 Seror et al., 2015

GC-MS: cromatografía de gases-espectrometría de masas; LC-MS/MS: cromatografía líquida-espectrometría de masas en tándem; MS/MS: espectrometría de masas en tándem; NBS: cribado neonatal; UPLC: ultra cromatografía líquida de alta resolución. *Metodología desarrollada, pero no se han publicado datos poblacionales ni datos de impacto en el programa.

detectadas mediante MS/MS (Tablas 2 y 3), ya que estas son las que más frecuentemente han incorporado 2TT.

Segundos marcadores para la detección de acidurias orgánicas

En la tabla 2 se muestra un ejemplo del impacto de la aplicación de los 2TT para la detección de acidurias orgánicas en los programas de CN. Todos los estudios se realizan en sangre impregnada en papel en la muestra inicial del recién nacido.

2TT para el aumento de propionilcarnitina (C3)

El incremento de C3 en CN es el parámetro que genera mayor número de falsos positivos (FP) sobre todo en algunas

poblaciones (Tabla 2). La especificidad analítica para este metabolito es relativamente baja para la detección de acidemia propiónica y acidemias metilmalónicas, incluidas las deficiencias de vitamina B12, por lo que la implementación de 2TT con la valoración de metabolitos más específicos para estas entidades, disminuye considerablemente los FP, aumenta el valor predictivo positivo (VPP) y ayuda a reducir la tasa de falsos negativos. En la tabla 2 se expone el impacto de la aplicación de 2TT en diferentes países.

En Canadá también se aplica la valoración de ácido 2-metilcitrónico mediante HPLC-MS/MS tras un resultado alterado de C3, aunque no se han publicado datos poblacionales (Al-Dirbashi y cols., 2014).

TABLA 2. Impacto de los segundos marcadores para la detección de acidurias orgánicas mediante MS/MS en NBS.

Marcador primario	Programa de cribado	Cut-off μM	Nº RN del estudio	Nº o % de RN que se aplica 2TT	2TT (método)	Tasa FP sin 2TT %	Tasa FP con 2TT %	VPP sin 2TT %	VPP con 2TT %	Referencia
Aumento de C3: Propionilcarnitina	Toscana (Italia)	5,6	67.586	124 (0,18%)	3-hidroxi propiónico y metil-cítrico (HPLC-MS/MS)	0,17	0	4	100	la Marca et al., 2007
	Minesota (EE. UU)	5,25 (posteriormente 4)	176.819	3.556 (2,01%)	Ácidos metilmalónico, 2-metilcítrico y homocisteína (HPLC-MS/MS)	0,049	0,009	11	37 (posteriormente 60)	Matern et al., 2007, Turgeon et al., 2010
	Fukui (Japón)	3,6	65.000	16 (0,024%)	Ácido metilmalónico (GC-MS)	0,018	0	25	100	Shigematsu et al., 2010
	Cataluña (España)	3,5	71.136	2.223 (3,1%)	Ácidos metilmalónico, 2-metilcítrico y homocisteína (UPLC-MS/MS)	3	0	1	100	Datos no publicados
Aumento de C5: Isovaleril o 2-metilbutirilcarnitina	Fukui (Japón)	0,6	146.000	1.065 (0,72%)	Isovalerilglicina (HPLC-MS/MS)	0,71	0	0,09	100	Shigematsu et al., 2010
	Sheffield (UK)	1	?	33	Isovalerilcarnitina, valerilcarnitina, 2-metilbutirilcarnitina y pivaloilcarnitina (UPLC-MS/MS)	24FP	8FP	38	100	Carling et al., 2017

2TT: prueba segundos marcadores; FP: falsos positivos; GC-MS: cromatografía de gases-espectrometría de masas; HPLC-MS/MS: cromatografía líquida de alta resolución-espectrometría de masas en tándem; RN: recién nacido; UPLC-MS/MS: ultra cromatografía líquida de alta resolución-espectrometría de masas en tándem; VPP: valor predictivo positivo; MS/MS: espectrometría de masas en tándem.

2TT para el aumento de isobutiril o butirilcarnitina (C4)

El incremento de C4 es marcador para la detección de la deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena corta (SCAD), de la isobutiril-CoA deshidrogenasa (IBCD), aciduria glutárica tipo II y encefalopatía con aciduria etilmalónica (ETHE1). Aunque no se especifica en la tabla 2, por falta de información poblacional, en Dallas (EE. UU) aplican la separación de los isómeros: isobutirilcarnitina y butirilcarnitina mediante UHPLC-MS/MS, con el fin de diferenciar entre SCAD e IBCD (Forni y cols., 2010) y en Rochester, Minesota (EE. UU) determinan los ácidos etilmalónico, metilsuccínico, glutárico, 2-hidroxi glutárico y 3-hidroxi glutárico mediante HPLC-MS/MS con el fin de poder diferenciar entre SCAD, ETHE1 y aciduria glutárica tipo I y II (datos no publicados).

2TT para el aumento de isovaleril o de 2-metilbutirilcarnitina (C5)

El incremento de C5 es el marcador para la detección de acidemia isovalérica (IVA) y para la 2-metilbutirilglicinuria (2-MBCD) y aciduria glutárica tipo II. Sin embargo, también se observa un aumento de C5 en pacientes tratados con antibiótico que contienen ácido piválico, o en los recién nacidos cuyas madres reciben tratamiento parto con antibióticos que dan lugar a la producción de ácido piválico (Abdenour y cols., 1998), o madres que reciben tratamiento para el cuidado

del pezón y que contienen ésteres de pantotenato que puede pasar al niño al succionar como neopantotenato y detectarse en forma de pivaloilcarnitina (Boemer y cols., 2014) lo que genera FP. El uso de los 2TT demuestra una mejora en la eficiencia del programa del NBS (Tabla 2), sobretudo en Japón, donde se ha descrito un mayor número de recién nacidos con elevación de C5.

En Dallas (EE. UU), no especificado en la tabla, ya que no aportan datos poblacionales, también se aplica como 2TT la separación cromatográfica de isovalerilcarnitina, 2-metilbutirilcarnitina y ácido piválico mediante UHPLC-MS/MS (Forni y cols., 2010).

2TT para el aumento de glutarilcarnitina (C5DC)

En Rochester, Minesota (EE. UU) se ha desarrollado una metodología para la valoración de los ácidos etilmalónico, metilsuccínico, glutárico, 2-hidroxi glutárico y 3-hidroxi glutárico mediante HPLC-MS/MS para poder diferenciar entre aciduria glutárica tipo I y II (datos no publicados).

Segundos marcadores para la detección de aminoacidopatías

2TT para el aumento de aminoácidos ramificados

La enfermedad de Jarabe de Arce (MSUD) se caracteriza por el aumento de aminoácidos ramificados (leucina, isoleucina

TABLA 3. Impacto de los segundos marcadores para la detección de aminoacidopatías mediante MS/MS en NBS.

Marcador primario	Programa de cribado	Cut-off μM	Nº RN del estudio	Nº o % de RN que se aplica 2TT	2TT (método)	Tasa FP sin 2TT %	Tasa FP con 2TT %	VPP sin 2TT %	VPP con 2TT %	Referencia
Aumento Xleu (Leucina, isoelucina y allo-isoelucina)	Minesota (EE. UU)	200	20.620	0,45%	Leucina, isoleucina, allo-isoelucina, valina e hidroxiprolina (HPLC-MS/MS)	0,44	0,09	17	41	Oglesbee et al., 2008
	Sydney (Australia)	350	51.566	205 (0,39%)	Leucina, isoleucina, allo-isoelucina y valina (UPLC-MS/MS)	?	0	?	100	Alodaib et al., 2011
	Cataluña (España)	280	69.631	22 (0,03%)	Separación cromatográfica de todos aminoácidos (UPLC)	0,03	0	4,5	100	Datos no publicados
Disminución o aumento de metionina	Minesota (EE. UU)	< 8 > 40			Homocisteína y ácidos metilmalónico, 2-metilcitrónico (HPLC-MS/MS)	0,049	0,008	11	37 (posteriormente 60)	Turgeon et al., 2010
	Cataluña (España)	< 7 > 35	71.136	245 (0,34%)	Homocisteína y ácidos metilmalónico, 2-metilcitrónico (UPLC-MS/MS)	0,33%	0	0,4	100	Datos no publicados
Aumento de citrulina	Cataluña (España)	38	69.631	28 (0,04%)	Separación cromatográfica de todos aminoácidos (UPLC)	0,03	0,001	3,5	50	Datos no publicados

2TT: prueba segundos marcadores; FP: falsos positivos; HPLC-MS/MS: cromatografía líquida de alta resolución-espectrometría de masas en tándem; RN: recién nacido; UPLC-MS/MS: ultra cromatografía líquida de alta resolución- espectrometría de masas en tándem; VPP: valor predictivo positivo.

y valina) y de allo-isoelucina, que es patognomónica de esta enfermedad. La metodología MS /MS con flujo directo utilizada en CN no consigue separar los aminoácidos isobáricos (Xleu): leucina, isoleucina, allo-isoelucina e hidroxiprolina. Por otro lado, los recién nacidos que reciben nutrición parenteral también pueden presentar niveles elevados de estos aminoácidos, lo que contribuye a generar detección de FP. Por ello, el desarrollo de 2TT para esta entidad ha sido esencial (Tabla 3). En China, aunque no se especifica en la tabla 3, por falta de datos poblacionales, también se ha desarrollado una metodología para valorar todos los aminoácidos por LC-MS/MS como 2TT (Wang C y cols., 2013).

2TT para la disminución o el aumento de metionina

La detección de una metionina elevada sería indicativa de una homocistinuria clásica (CBS) o de hipermetioninemia y la detección de una metionina baja sería compatible con un defecto en la remetilación de homocisteína. En la tabla 3 se muestra un ejemplo del impacto tras aplicar 2TT para estas entidades.

2TT para el aumento de citrulina

La detección de citrulina elevada detectada en CN se podría asociar a Citrulinemia tipo I y II, aciduria argininsuccínica o deficiencia de piruvato carboxilasa, en la tabla 3 se muestra un ejemplo del impacto tras aplicar 2TT para la citrulinemia.

2TT para el aumento de tirosina

El incremento de tirosina es el marcador primario para la detección de la tirosinemia tipo I. Sin embargo, la tirosina a menudo se observa aumentada de forma transitoria y benigna en el recién nacido, lo que genera FP. Por otro lado, se detecta elevación de este aminoácido en la tirosinemia tipo II y tipo III (que en general no son objeto de cribado) y por otro, existen pacientes con tirosinemia tipo I cuyos niveles de tirosina son normales. En un principio se adoptó la valoración de succinilacetona en sangre impregnada en papel como segundo marcador de tirosinemia tipo I, pero tras los años de experiencia se ha optado por utilizar la succinilacetona como marcador primario. Como medida prudencial algunos programas de CN que no incluyen la valoración

de succinilacetona como marcador primario, han excluido la detección de esta enfermedad en sus programas (Matern y cols., 2007). En Italia, a pesar de determinar la succinilacetona como marcador primario, han desarrollado un método más específico que el utilizado en CN para la valoración de succinilacetona como 2TT (la Marca y cols., 2011).

2TT para el aumento leve de fenilalanina

En el caso de las hiperfenilalaninemias se ha desarrollado una metodología para la determinación de bipterina y neopterina en sangre impregnada en papel mediante UPLC-MS/MS (Santagata y cols., 2017).

Segundos marcadores para la detección de la deficiencia de guanidinoacetato metiltransferasa (GAMT)

En algunos programas valoran los niveles de guanidinoacetato para detectar la deficiencia de GAMT. Sin embargo la tasa de FP es elevada, por ello se ha desarrollado la valoración de guanidinoacetato mediante UHPLC-MS/MS en sangre impregnada en papel como 2TT. En Canadá y en EE. UU se ha conseguido una disminución de la tasa de FP del 0,19% al 0,0002% (Sinclair y cols., 2016, Pasquali y cols., 2014).

Segundos marcadores para la detección de enfermedades lisosomales

En ciertos estados de EE. UU se ha incluido la detección de la enfermedad de Krabbe en los programas de CN. Para ello, se utiliza como marcador primario la determinación de la actividad galactocerebrosidasa. En Pittsburgh se ha desarrollado una metodología para la valoración de psicovina mediante UHPLC-MS/MS como 2TT, obteniendo un VPP del 100%. Este mismo grupo propone la utilización de psicovina como marcador pronóstico de la enfermedad. (Escolar y cols., 2017).

En Rochester, Minesota, se ha incluido la detección de la Mucopolisacaridosis I (MPS1) en el programa de CN mediante la valoración enzimática de alfa-iduronidasa. Para evitar FP se ha desarrollado el análisis de heparán sulfato, dermatán sulfato, queratán sulfato y condroitín sulfato, no solo como 2TT de MPSI, si no con vistas a incluir otras MPSs en el programa (Datos publicados por Tortorelli y cols., en congreso ESGH 2017).

Segundos marcadores para la detección de galactosemias

Muchos países han incluido la galactosemia clásica (deficiencia de la galactosa-1-fosfato uridil transferasa) en sus programas de CN. La medida del marcador primario puede realizarse bien por un método fluorométrico (Fujimoto y cols., 2000) o bien mediante MS/MS (Jensen y cols., 2001). En particular, los métodos fluorimétricos presentan mayor número de FP y por ello, se ha desarrollado una metodología multiplex enzimática por UHPLC-MS/MS como 2TT para la detección de galactosemias (Ko y cols., 2011).

Estudio molecular como segundo marcador

En EE. UU ya se está implementando el estudio genético, como segundo marcador, utilizando “Next-Generation Sequen-

cing” con la muestra original de sangre impregnada en papel. Se estudia un panel de 126 genes con una capacidad para analizar de 8 a 20 casos en 105 horas (4,3 días), aunque el tiempo se alargaría en algunos casos según el tipo de mutación (Bhattacharjee y cols., 2015).

En Taiwan (China) se aplica el estudio genético como 2TT para la deficiencia de citrina y la deficiencia primaria de carnitina (Li-Yun Wang y cols., 2013).

Sería conveniente consensuar la utilización del estudio genético como 2TT y valorar según la enfermedad, debido a que estos estudios requieren más tiempo que un análisis bioquímico de segundos marcadores y se ha de tener en cuenta la necesidad de obtener un diagnóstico rápido en algunas enfermedades neonatales severas (acidemia propiónica, metilmalónica, MSUD, etc.).

Otras enfermedades en las que se utilizan segundos marcadores

También se analizan 2TT en otras entidades que se incluyen en muchos programas de CN y que no son enfermedades metabólicas hereditarias:

2TT para la detección de hiperplasia suprarrenal congénita (CAH)

El inmunoanálisis es la técnica utilizada mayoritariamente para la detección de la CAH, el cual se ha asociado con un alto número de FP. Incluso a pesar de intentar ajustar el “cut-off” según factores de riesgo como el peso al nacer, la edad gestacional y el estrés, el VPP sigue siendo inferior al 1%. Por ello se ha implementado como 2TT la valoración de 17-hidroxiprogesterona, androstenediona y cortisol simultáneamente mediante LC-MS/MS consiguiendo una reducción de la tasa de FP del 0,64% al 0,06% y un aumento del VPP del 0,8% al 7,3%, en EE. UU (Matern y cols., 2007). También se ha aplicado este 2TT en Alemania (Peter y cols., 2008), en Corea aumentando el VPP de 1,9% al 100% (Seo y cols., 2014), en Hungría (Monostori y cols., 2015), entre otros.

2TT para la detección de inmunodeficiencias combinadas graves (SCID)

Algunos programas de CN detectan las SCID mediante la valoración de TREC's (círculos de escisión del gen del receptor de linfocitos T). Sin embargo, se han descrito tanto FP, como falsos negativos y en algunos países como en Italia se ha implementado la valoración de marcadores más específicos mediante LC-MS/MS: adenosina y 2-deoxiadenosina para la detección de la deficiencia de adenosina deaminasa (Azzari y cols., 2011) y de 2-deoxiguanosina y 2-deoxi-inosina para la deficiencia de purina nucleósido fosforilasa (la Marca y cols., 2015).

2TT para la detección de fibrosis quística (FQ)

Para la detección de FQ se utilizan diferentes estrategias en CN, la mayoría combinan la cuantificación de la tripsina inmunorreactiva (IRT) con el análisis de la mutación en el gen *CFTR* (DNA), aún así la tasa de FP es muy elevada. Por ello

en algunos países, se está implementando la valoración de la proteína asociada a pancreatitis (PAP), entre ellos: Alemania (Sommerburg y cols., 2010, 2014, 2015 y 2017), República Checa (Krulišová y cols., 2012), Francia (Sarles y cols., 2014, Seror y cols., 2015) y actualmente en Cataluña (datos no publicados). En todos los casos se siguen diferentes estrategias de combinación entre IRT, PAP o DNA pero en todos se mejora la sensibilidad y la especificidad de la detección de FQ.

CONCLUSIONES

La tendencia actual en cribado neonatal es cubrir una amplia gama de condiciones. La combinación de pruebas de primer y segundo nivel para las enfermedades metabólicas hereditarias constituye una práctica de trabajo excelente para lograr el mayor beneficio de los programas de cribado. Al aplicarse las pruebas de segundos marcadores en la muestra original, se reduce considerablemente los falsos positivos, con lo que se disminuye la ansiedad y el estrés de las familias, a la vez que se reducen los costes hospitalarios y se aumenta el valor predictivo positivo, mejorando sustancialmente la eficiencia de los programas de cribado neonatal.

BIBLIOGRAFÍA

- Abendur JE, Chamoles NA, Guinle AE, et al. Diagnosis of isovaleric acidemia by tandem mass spectrometry: false positive result due to pivaloylcarnitine in a newborn screening program, *J Inherit Metab Dis.* 1998; 21: 624-30.
- Al-Dirbashi OY, McIntosh N, McRoberts C, et al. Analysis of methylcitrate in dried blood spots by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *JIMD Rep.* 2014; 16: 65-73.
- Alodaib A, Carpenter K, Wiley V, et al. An improved ultra performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry method for the determination of alloisoleucine and branched chain amino acids in dried blood samples. *Ann Clin Biochem.* 2011; 48(Pt 5): 468-70.
- Azzari C, la Marca G, Resti M. Neonatal screening for severe combined immunodeficiency caused by an adenosine deaminase defect: A reliable and inexpensive method using tandem mass spectrometry. *J Allergy Clin Immunol.* 2011; 127: 1394-9.
- Bhattacharjee A, Sokolsky T, Wyman SK, et al. Development of DNA confirmatory and high-risk diagnostic testing for newborns using targeted next-generation DNA sequencing. *Genet Med.* 2015; 17(5): 337-47.
- Bomer F, Schoos R, de Halleux V, et al. Surprising causes of C5-carnitine false positive results in newborn screening. *Mol Genet Metab.* 2014; 111(1): 52-4.
- Carling RS, Burden D, Hutton I, et al. Introduction of a Simple Second Tier Screening Test for C5 Isobars in Dried Blood Spots: Reducing the False Positive Rate for Isovaleric Acidemia in Expanded Newborn Screening. *JIMD Rep.* 2017 Jun 20.
- Chace DH, Adam BW, Smith SJ, et al. Validation of accuracy-based amino acid reference materials in dried-blood spots by tandem mass spectrometry for newborn screening assays. *Clin Chem.* 1999; 45(8 Pt 1): 1269-77.
- Escolar ML, Kiely BT, Shawgo E, et al. Psychosine, a marker of Krabbe phenotype and treatment effect. *Mol Genet Metab.* 2017; 121(3): 271-8.
- Forni S, Fu X, Palmer SE, et al. Rapid determination of C4-acylcarnitine and C5-acylcarnitine isomers in plasma and dried blood spots by UPLC-MS/MS as a second tier test following flow-injection MS/MS acylcarnitine profile analysis. *Mol Genet Metab.* 2010; 101(1): 25-32.
- Fujimoto A, Okano Y, Miyagi T, et al. Quantitative Beutler test for newborn mass screening of galactosemia using a fluorometric microplate reader. *Clin Chem.* 2000; 46: 806-10.
- Jensen UG, Brandt NJ, Christensen E, et al. Neonatal screening for galactosemia by quantitative analysis of hexose monophosphates using tandem mass spectrometry: A retrospective study. *Clin Chem.* 2001; 47: 1364-72.
- Ko DH, Jun SH, Park KU, et al. Newborn screening for galactosemia by a second-tier multiplex enzyme assay using UPLC-MS/MS in dried blood spots. *J Inherit Metab Dis.* 2011; 34: 409-14.
- Krulišová V, Balašáková M, Skalická V, et al. Prospective and parallel assessments of cystic fibrosis newborn screening protocols in the Czech Republic: IRT/DNA/IRT versus IRT/PAP and IRT/PAP/DNA. *Eur J Pediatr.* 2012; 171(8): 1223-9.
- la Marca G, Malvagia S, Pasquini E, et al. 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(7): 1364-9.
- la Marca G, Malvagia S, Pasquini E, et al. Newborn screening for tyrosinemia type I: Further evidence that succinylacetone determination on blood spot is essential. *JIMD Rep.* 2011; 1: 107-9.
- la Marca G, Giocaliere E, Malvagia S, et al. Development and validation of a 2nd tier test for identification of purine nucleoside phosphorylase deficiency patients during expanded newborn screening by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Clin Chem Lab Med.* 2016; 54(4): 627-32.
- Lacey JM, Minutti CZ, Magera MJ, et al. Improved specificity of newborn screening for congenital adrenal hyperplasia by second-tier steroid profiling using tandem mass spectrometry. *Clin Chem.* 2004; 50: 62-5.
- Matern D, Tortorelli S, Oglesbee D, et al. Reduction of the false-positive rate in newborn screening by implementation of MS/MS-based second-tier tests: the Mayo Clinic experience (2004-2007). *J Inherit Metab Dis.* 2007; 30(4): 585-92.
- Millington DS, Kodo N, Terada N, et al. The analysis of diagnostic markers of genetic disorders in human blood and urine using tandem mass spectrometry with liquid secondary ion mass spectrometry. *Int J Mass Spectrom Ion Process.* 1991; 111: 211-28.
- Monostori P, Szabó P, Marginean O, et al. Concurrent Confirmation and Differential Diagnosis of Congenital Adrenal Hyperplasia from Dried Blood Spots: Application of a Second-Tier LC-MS/MS Assay in a Cross-Border Cooperation for Newborn Screening. *Horm Res Paediatr.* 2015; 84(5): 311-8.
- Oglesbee D, Sanders KA, Lacey JM, et al. Second-tier test for quantification of alloisoleucine and branched-chain amino acids in dried blood spots to improve newborn screening for maple syrup urine disease (MSUD). *Clin Chem.* 2008; 54: 542-9.
- Pasquali M, Schwarz E, Jensen M, et al. Feasibility of newborn screening for guanidinoacetate methyltransferase (GAMT) deficiency. *J Inherit Metab Dis.* 2014; 37: 231-6.

- Peter M, Janzen N, Sander S, et al. A case of 11beta-hydroxylase deficiency detected in a newborn screening program by second-tier LC-MS/MS. *Horm Res.* 2008; 69: 253-6.
- Rinaldo P, Zafari S, Tortorelli S, et al. Making the case for objective performance metrics in newborn screening by tandem mass spectrometry. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev.* 2006; 12: 255-61.
- Santagata S, Di Carlo E, Carducci C, et al. Development of a new UPLC-ESI-MS/MS method for the determination of biopterin and neopterin in dried blood spot. *Clin Chim Acta.* 2017; 466: 145-51.
- Sarles J, Giorgi R, Berthézène P, et al. Neonatal screening for cystic fibrosis: comparing the performances of IRT/DNA and IRT/PAP. *J Cyst Fibros.* 2014; 13(4): 384-90.
- Seo JY, Park HD, Kim JW, et al. Steroid profiling for congenital adrenal hyperplasia by tandem mass spectrometry as a second-tier test reduces follow-up burdens in a tertiary care hospital: a retrospective and prospective evaluation. *J Perinat Med.* 2014; 42(1): 121-7.
- Seror V, Cao C, Roussey M, et al. PAP assays in newborn screening for cystic fibrosis: a population-based cost-effectiveness study. *J Med Screen.* 2016; 23(2): 62-9.
- Sinclair GB, van Karnebeek CD, Ester M, Boyd Fet al. A three-tier algorithm for guanidinoacetate methyltransferase (GAMT) deficiency newborn screening. *Mol Genet Metab.* 2016; 118(3): 173-7.
- Shigematsu Y, Hata I, Tajima G. Useful second-tier tests in expanded newborn screening of isovaleric acidemia and methylmalonic aciduria. *J Inherit Metab Dis.* 2010; 33(Suppl 2): S283-8.
- Sommerburg O, Lindner M, Muckenthaler M, et al. Initial evaluation of a biochemical cystic fibrosis newborn screening by sequential analysis of immunoreactive trypsinogen and pancreatitis-associated protein (IRT/PAP) as a strategy that does not involve DNA testing in a Northern European population. *J Inherit Metab Dis.* 2010; 33: S263-71.
- Sommerburg O, Krulisova V, Hammermann J, et al. Comparison of different IRT-PAP protocols to screen newborns for cystic fibrosis in three central European populations. *J Cyst Fibros* 2014; 13: 15-23.
- Sommerburg O, Hammermann J, Lindner M, et al. Five years of experience with biochemical cystic fibrosis newborn screening based on IRT/PAP in Germany. *Pediatr Pulmonol.* 2015; 50: 655-64.
- Sommerburg O, Stahl M, Hammermann J, et al. Newborn Screening on Cystic Fibrosis in Germany: Comparison of the new Screening Protocol with an Alternative Protocol. 2017; 229(2): 59-66.
- Turgeon CT, Magera MJ, Cuthbert CD, et al. Determination of total homocysteine, methylmalonic acid, and 2-methylcitric acid in dried blood spots by tandem mass spectrometry. *Clin Chem.* 2010; 56(11): 1686-95.
- Wang C, Zhu H, Zhang W, et al. Second-tier test for quantification of underivatized amino acids in dry blood spot for metabolic diseases in newborn screening. *Amino Acids.* 2013; 44(2): 661-71.
- Wang LY, Chen NI, Chen PW, et al. Newborn screening for citrin deficiency and carnitine uptake defect using second-tier molecular tests. *BMC Med Genet.* 2013; 14: 24.

Impacto clínico de la implantación del cribado neonatal ampliado sobre los errores congénitos del metabolismo

M.A. Bueno Delgado

Unidad de Metabolopatías. H. Infantil. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla

INTRODUCCIÓN

Los programas de cribado son estrategias de prevención secundaria en los que se aplica una prueba a individuos asintomáticos para clasificarlos según su probabilidad de padecer una enfermedad, es decir, su objetivo es detectar precozmente ciertas patologías en las que, anticipando nuestra actuación, podemos modificar su pronóstico, reduciendo su morbimortalidad y las posibles discapacidades asociadas.

El cribado de la fenilcetonuria y el hipotiroidismo congénito mediante la prueba del talón está implementado en España desde 1968. A partir de 2000 se empezó a realizar el cribado expandido en Galicia, extendiéndose progresivamente al resto de España, con el que podemos diagnosticar hasta 30 enfermedades metabólicas con una misma muestra aunque a día de hoy no es común la cobertura en todas las CC.AA. Este avance se pudo conseguir gracias a la introducción de la espectrometría de masas en tándem (MS/MS) como herramienta diagnóstica.

La espectrometría de masas está basada en la obtención de iones a partir de moléculas orgánicas en fase gaseosa. Tras obtener estos iones, se separan de acuerdo con su masa y su carga, y finalmente se detectan por medio de un dispositivo adecuado. A partir de esta técnica, por tanto, se obtiene información referente a la distribución de los distintos iones en función de la relación masa/carga de cada uno de ellos⁽¹⁾.

La prueba del talón se ofrece de forma activa y sistemática a todo recién nacido, consiguiéndose una tasa de cobertura de >99% de la población. Para alcanzar esta tasa de seguimiento es imprescindible informar adecuadamente a los padres sobre la importancia de esta prueba, la cual se realiza entre el 3-5º día de vida (a las 48-72 h del nacimiento) en el centro de salud, consultorio o punto de urgencias de referencia de la familia. Dado que se trata de una prueba con carácter de urgencia, no requiere cita previa para su realización. En determinados supuestos, como cuando el neonato tiene que estar hospitalizado varios días o cuando tenemos serias dudas de que sus padres vayan a llevarlo a hacerse la prueba, podemos hacérsela en el mismo hospital antes de darle el alta. Tras realizar la prueba y rellenar la ficha con la sangre del talón del RN, esperamos 2-3 horas a que se seque al aire y la enviamos el mismo día de la extracción al laboratorio de referencia.

Una vez que se completa el estudio y en el menor tiempo posible, por la urgencia de la comunicación de los resultados,

las familias reciben una carta con los resultados. En caso de que los resultados sean dudosos o positivos, se localiza al paciente de forma urgente para repetirle la prueba o para continuar con otros procedimientos diagnósticos que confirmen o descarten la enfermedad que se sospecha, ya que cribar no significa diagnosticar.

OBJETIVOS

Resaltar el impacto clínico que ha supuesto ampliar el número de patologías detectadas y por tanto estudiadas y tratadas en el cribado neonatal.

MÉTODO

Revisión bibliográfica y comentarios sobre el impacto clínico de la implantación del cribado neonatal ampliado sobre los ECM, tomando como ejemplo la población cribada en Andalucía occidental en el periodo comprendido entre el 1 de abril de 2009 y 31 de diciembre de 2016.

RESULTADOS

Los errores congénitos del metabolismo (ECM) han estado infra diagnosticados, como pone de manifiesto el número cada vez mayor de estas patologías, algunas consideradas hasta ahora como sumamente raras, como puede ser el caso de la 3-metilcrotonil-glicinuria.

Ha disminuido considerablemente la morbi-mortalidad que presentaban los pacientes afectados por estas enfermedades.

El cribado neonatal ampliado ha permitido establecido estrategias de actuación orientadas a dar atención a las familias y otros profesionales responsables de la educación y sanidad de estos pacientes, así como a favorecer la integración social de los mismos por un mayor conocimiento generalizado de las mismas.

CONCLUSIONES

El cribado neonatal ampliado ha supuesto un gran impacto clínico en los ECM.

BIBLIOGRAFÍA

1. Fleurence J, Fayaz M, Namitha K, Murthy K, Farm P, et al. Espectrometría de Masas. Trends Food Sci Tech [Internet]. 1999; 10: 25-8. Disponible en: http://www.mncn.csic.es/docs/repositorio/es_ES/investigacion/cromatografia/espectrometría_de_masas.pdf

Autofagia y estrés de retículo: su implicación en enfermedades neurometabólicas

B. Pérez González

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

En las enfermedades monogénicas, como son las enfermedades metabólicas hereditarias, no solo se ve afectado un único proceso, sino que de algún modo también se pueden alterar diferentes rutas y redes de señalización celular contribuyendo a la patofisiología de la enfermedad. Así, una única mutación en un determinado gen puede tener un impacto global en la célula. Una forma racional de identificar nuevas dianas terapéuticas y por tanto identificar nuevos fármacos consiste en descifrar las vías de señalización celular afectadas mediante el uso del conocimiento disponible de genómica y otras disciplinas “ómicas” e integrándolo en modelos de enfermedad para entender qué procesos están afectados de una forma global. En este contexto, el proceso de autofagia o degradación celular así como la regulación del estrés de retículo, entre otros, son vías de señalización celular que se ven afectadas en muchas enfermedades tanto monogénicas como complejas y que representan excelentes dianas de acción terapéutica.

La acumulación de proteínas, polisacáridos o lípidos puede afectar de forma severa a la función celular de muy diversos tejidos, en especial al cerebro. Dentro de las células hay un sistema eficaz de reconocimiento y degradación de proteínas mal plegadas o mutadas, así como de orgánulos subcelulares dañados, para evitar el colapso celular. La degradación de estos componentes celulares se lleva a cabo por procesos interconectados, muy bien regulados, que constantemente interrogan al proteoma, lipidoma o al glicoma evitando su acumulación. En especial la acumulación de proteínas mal plegadas o en exceso, así como de orgánulos dañados por diversos motivos (estrés oxidativo, estrés de retículo, acúmulo de biomoléculas en el lisosoma o en el peroxisoma, etc.) es una característica en muchas enfermedades monogénicas, así como en enfermedades neurodegenerativas de presentación adulta⁽¹⁾.

Dentro de todos los sistemas de control celular, la autofagia asociada al lisosoma (ALP), la degradación de proteínas por el sistema del proteosoma (UPR) o el disparo del estrés de retículo, son sistemas que intentan evitar el colapso celular y el disparo de la muerte celular programada o apoptosis. En concreto, la autofagia es un conjunto de procesos intracelulares en la que están implicadas más de 400 proteínas diferentes que convergen

en la degradación del material celular en los lisosomas manteniendo la homeostasis celular en respuesta a una variedad de tensiones celulares. Diversos estudios realizados en modelos celulares o animales han indicado la importancia de este programa catabólico en muchas condiciones fisiopatológicas humanas, incluyendo diabetes, enfermedades neurodegenerativas, envejecimiento y cáncer, así como enfermedades neurometabólicas. Por lo tanto, la autofagia se ha destacado como un nuevo objetivo terapéutico sobre el que actuar⁽²⁾.

Al menos hay tres tipos diferentes de autofagia: la macroautofagia, la autofagia dependiente de chaperonas (CMA) y la microutofagia⁽¹⁾. La macroautofagia reconoce y elimina componentes celulares dañados, como son los agregados proteicos o los orgánulos, y es crucial en la adaptación a procesos de estrés celular como el estrés oxidativo, la depleción de nutrientes o la hipoxia, entre otros muchos. En este proceso se forman vesículas de membrana *de novo* que se elongan y secuestran parte del citoplasma para dirigirlo a su degradación en el lisosoma. Estas vesículas pueden incluir agregados proteicos o incluso orgánulos celulares formando los llamados autofagosomas que son los que se funden con el lisosoma formando el autolisosoma. Ejemplos de macroautofagia incluyen eliminación selectiva de mitocondrias (mitoautofagia), peroxisomas (peroxiautofagia), ribosomas (ribofagia), proteínas agregadas o aberrantes (agregofagia), gotas de lípidos (lipofagia) o retículo (ERfagia). En el caso de la microutofagia, los componentes se degradan directamente en el lisosoma y en el caso de la autofagia medida por chaperonas se reconocen selectivamente motivos proteicos portadores de la secuencia KFERQ, secuencia crítica para la interacción con unas chaperonas específicas que son trasladadas al lisosoma con la ayuda del receptor lisosomal LAMP2A. Además, más allá de la degradación de macromoléculas y orgánulos subcelulares, varios estudios recientes han implicado la autofagia en funciones de tráfico de proteínas, regulación del metabolismo energético, inmunidad y muerte celular⁽³⁾.

Hay evidencias recientes que sugieren que una desregulación de los procesos de control celular de proteínas puede producir daños neuronales irreversibles en enfermedades neurodegenerativas pediátricas como son algunas enfermedades metabólicas

cas⁽⁴⁾. Entre las que están siendo estudiadas se encuentran las enfermedades de acúmulo lisosomal como el Niemann-Pick Tipo C⁽⁵⁾, de acúmulo peroxisomal como la adenoleucodistrofia⁽⁶⁾, las epilepsias como la enfermedad de Lafora⁽⁷⁾ o la homocistinuria⁽⁸⁾, entre otras. Comprender el proceso en estas patologías permitirá diseñar y desarrollar fármacos para modular el proceso de autofagia y sin duda representa una buena oportunidad para descubrir nuevos agentes terapéuticos para estas enfermedades.

Además de los defectos asociados a la desregulación del proceso de autofagia se han descrito un grupo de enfermedades emergentes que afectan directamente al proceso. Son defectos que afectan a proteínas clave implicadas en diferentes etapas de esta ruta tan conservada e importante para el mantenimiento de la homeostasis celular. Se han descrito defectos que impiden la formación del autofagosoma, defectos que afectan a su maduración o defectos que afectan a la formación del autolisosoma. Estas enfermedades monogénicas tienen una clínica predominantemente neurológica, con afectación del sistema nervioso central, asociadas a malformación del cerebro, retraso en el desarrollo, discapacidad intelectual, epilepsia, problemas de movimiento y neurodegeneración, entre otros síntomas. Los estudios de estos defectos de autofagia están aportando una valiosa fuente de información para entender esta fascinante vía de degradación celular y ayudan a entender síntomas en otras enfermedades monogénicas⁽⁹⁾. El ejemplo más típico es el síndrome de Vici [OMIM#242840], defecto con herencia autosómica recesiva caracterizado por agnesis de cuerpo caloso, cataratas, hipopigmentación oculocutánea, cardiomiopatía y una inmunodeficiencia combinada. Es una enfermedad severa con una esperanza de vida muy limitada. Los pacientes presentan retraso profundo en el desarrollo y microcefalia lo que sugiere un componente principalmente neurodegenerativo. En la mayoría de los pacientes hay una afectación multisistémica adicional de características variables. También se han detectado en estos pacientes miopatía esquelética que se caracteriza por una marcada desproporción del tipo de fibras, aumento de núcleos internos, numerosas vacuolas, mitocondrias anormales y almacenamiento de glucógeno. El síndrome de Vici se debe a mutaciones recesivas en el gen *EPG5* del cromosoma 18q12.3, que codifica la proteína 5 de los gránulos ectópicos P (*EPG5*), un regulador clave de la autofagia en organismos superiores. No hay un tratamiento eficaz por lo que una mejor comprensión del defecto de la autofagia subyacente, se espera que de pistas para el desarrollo de terapias dirigidas^(10,11).

Comprender el proceso de autofagia permite buscar y desarrollar aproximaciones terapéuticas para modular el proceso, bien induciendo el proceso para evitar que se acumulen proteínas u orgánulos en los tejidos o bien inhibiéndolo para evitar la degradación acelerada de proteínas mal plegadas u orgánulos. La regulación positiva de la autofagia utilizando activadores puede ser un beneficio terapéutico para muchas enfermedades neurodegenerativas mientras que los inhibidores están siendo investigados para el tratamiento de algunos cánceres. Muchas de las moléculas que se están probando inducen autofagia actuando a través de la ruta de mTOR, como la rampamicina y

rapanálogos. En cualquier caso el reto actual es el desarrollo de moléculas que de forma específica puedan tener una modulación del proceso de autofagia evitando efectos secundarios⁽¹²⁾.

Por otra parte, el retículo endoplasmático (RE) juega un papel importante en la patofisiología de muchas enfermedades humanas. EL RE es un orgánulo implicado en la síntesis, plegamiento y tráfico de proteínas, en la homeostasis del calcio y en la síntesis de lípidos y esteroides. Es el compartimento principal de la síntesis de proteína que se dirigen a la membrana plasmática y a los diferentes orgánulos así como de proteínas de secreción. Un acúmulo de proteínas mal plegadas en el ER, por diferentes defectos monogénicos afectan a la homeostasis del ER causando el llamado estrés en RE disparado por diferentes vías de señalización celular. La célula reacciona al estrés de RE mediante la activación de una respuesta celular programada llamada UPR, que induce profundos cambios en el metabolismo celular incluyendo la atenuación general de la traducción, la regulación transcripcional de genes que codifican para determinadas chaperonas moleculares así como la activación de la degradación de proteínas. Todos estos procesos intentan evitar un estrés prolongado agudo y crónico, ya que si no, se dispara el proceso de muerte celular. Los progresos recientes sugieren que el estrés y la UPR desempeñan un papel clave en la respuesta inmune, la diabetes, el crecimiento tumoral en condiciones de hipoxia y en algunas enfermedades neurodegenerativas o neurometabólicas^(13,14). Debido a que un número creciente de estudios ha sugerido que el estrés de ER está implicado en una serie de enfermedades se están investigando chaperonas químicas como un nuevo enfoque terapéutico en enfermedades que disparan este proceso. Entre estas enfermedades están algunas formas de defectos congénitos de glicosilación^(15,16). Las proteínas glicosiladas están implicadas en muchos procesos biológicos, incluyendo la señalización celular, la defensa inmune, y el plegamiento y la estabilidad de proteínas, etc.⁽⁴⁾. La glicosilación de las proteínas nacentes modifica sus propiedades físicas, aumentando su estabilidad y dirigiendo su plegamiento. Solo las proteínas correctamente plegadas se les permite llegar al aparato de Golgi; las proteínas plegadas de forma incompleta se retienen en la ER hasta que se completa su plegado, de lo contrario son trasladadas de vuelta al citosol para ser degradadas por el sistema de proteasoma (ERAD, ER-proteína de degradación asociada). En algunas formas de CDG las vías de señalización del estrés de retículo, como IRE1 α , PERK, ATF6 y Ca²⁺, disparan el proceso de autofagia. Se ha descrito en modelos animales que una respuesta ineficiente de la neuronas al estrés de ER en algunas formas de CDG podría explicar la neurodegeneración cerebelar en estos pacientes⁽¹⁷⁾. Por lo tanto, terapias diseñadas para atenuar el estrés de ER y/o mejorar la protección ofrecida por la UPR pueden ser útiles en el tratamiento de estos defectos de glicosilación.

DEFECTOS DE REMETILACIÓN DE HOMOCISTEÍNA: UN EJEMPLO DE ACTIVACIÓN DEL PROCESO DE AUTOFAGIA Y ESTRÉS DE RETÍCULO

Los defectos genéticos que afectan a la vía de remetilación de homocisteína causan hiperhomocisteinemia aislada (HHcys) y están causados por defectos genéticos en los genes *MTHFR*,

MTRR, *MTR* y *MMADHC*. Estudios en modelos celulares de defectos aislados de remetilación han puesto de manifiesto la existencia de un estrés oxidativo mitocondrial, así como de modificación del entorno redox en el ER que se traduce en un aumento en la expresión de la proteína de membrana Herp (*Hcys inducible ER stress protein*). El aumento de Herp parece ser esencial para la resolución del estrés de ER a través del mantenimiento de la homeostasis de Ca²⁺ y la degradación de proteínas. En pacientes con enfermedades neurodegenerativas, como la enfermedad de Parkinson, esta proteína se ha encontrado aumentada en neuronas sometidas a estrés de retículo y parece proteger a estas células frente a la muerte celular. Nuestros resultados muestran un aumento de los niveles de IP3R1, lo que sugiere una aberrante acumulación de canales Ca²⁺ en el ER, como se ha descrito en modelos celulares de degeneración neuronal. Recientemente, se ha descrito una mayor regulación positiva de varios RNA y proteínas implicadas en el estrés ER, como son Grp78, IP3R1, pPERK, ATF4, CHOP, asparagina sintasa (AS) y GADD45, en fibroblastos derivados de pacientes con defectos aislados de remetilación aunque este estrés de ER nunca ha sido detectado en modelos animales de MTHFR ni en modelos de defectos de transulfuración que también cursan con HHcys como son los defectos en CBS.

El ER y las mitocondrias son orgánulos tubulares que juntos muestran una característica “estructura de red” que facilita la formación de conexiones entre ellos. La ER y las mitocondrias se unen en múltiples sitios de contacto para formar membranas asociadas a las mitocondrias-ER (MAMs), donde las balsas lipídicas intracelulares regulan la homeostasis de Ca²⁺, el metabolismo de la glucosa, de los fosfolípidos y del colesterol. Se ha observado un aumento en varias proteínas asociadas a MAM (Grp75, σ -1R y Mfn2) en células de pacientes con defectos de aislados de remetilación que podrían resultar en una sobrecarga de calcio mitocondrial y un aumento del estrés oxidativo. La regulación positiva de estas tres proteínas asociadas a MAM puede indicar alteración de la comunicación ER-mitocondrial y, por tanto, un defecto en la homeostasis de calcio en fibroblastos derivados de pacientes con trastornos de aislados de remetilación. Recientemente, también se ha demostrado que los MAM son importantes en la regulación de la formación de autofagosomas. En los fibroblastos derivados de pacientes con defectos aislados de remetilación, se han observado niveles elevados de proteína LAMP1 (proteína de membrana asociada a los lisosomas), junto con un mayor número de autofagosomas por unidad de área, la co-localización del citocromo C (proteína mitocondrial) y lysotraker (marcador de lisosomas), en comparación con los controles. Todo esto sugiere que la autofagia, en concreto la mitofagia, esta activada en los fibroblastos pertenecientes a los grupos de complementación cblE, cblG y defectos en MTHFR. Más importante es de destacar que hemos observado que la autofagia puede ser parcialmente suprimida por la acción de antioxidantes, lo que sugiere que de alguna manera ROS participar en la activación de este proceso.

En resumen, en los defectos aislados de remetilación, los niveles elevados de ROS, el estrés de retículo, la activación de

la autofagia y las alteraciones en la homeostasis de Ca²⁺ pueden contribuir a la patogénesis de la enfermedad. Los agentes farmacológicos para restablecer la función de la ER y de las mitocondrias pueden, sin duda, proporcionar nuevas formas de tratar a los pacientes con trastornos de remetilación⁽⁸⁾.

BIBLIOGRAFÍA

1. Wong E, Cuervo AM. Autophagy gone awry in neurodegenerative diseases. *Nat Neurosci*. 2010; 13: 805-11.
2. Eskelinen EL, Saftig P. Autophagy: a lysosomal degradation pathway with a central role in health and disease. *Biochim Biophys Acta*. 2009; 1793: 664-73.
3. Dikic I. Proteasomal and Autophagic Degradation Systems. *Annu Rev Biochem*. 2017; 86: 193-224.
4. Ebrahimi-Fakhari D, Wahlster L, Hoffmann GF, Kolker S. Emerging role of autophagy in pediatric neurodegenerative and neurometabolic diseases. *Pediatr Res*. 2014; 75: 217-26.
5. Pacheco CD, Elrick MJ, Lieberman AP. Tau deletion exacerbates the phenotype of Niemann-Pick type C mice and implicates autophagy in pathogenesis. *Hum Mol Genet*. 2009; 18: 956-65.
6. Launay N, Aguado C, Fourcade S, Ruiz M, Grau L, et al. Autophagy induction halts axonal degeneration in a mouse model of X-adrenoleukodystrophy. *Acta Neuropathol*. 2015; 129: 399-415.
7. Singh PK, Singh S. Changing shapes of glycogen-autophagy nexus in neurons: perspective from a rare epilepsy. *Front Neurol*. 2015; 6: 14.
8. Martinez-Pizarro A, Desviat LR, Ugarte M, Perez B, Richard E. Endoplasmic Reticulum Stress and Autophagy in Homocystinuria Patients with Remethylation Defects. *PLoS One*. 2016; 11: e0150357.
9. Ebrahimi-Fakhari D, Saffari A, Wahlster L, Lu J, Byrne S, et al. Congenital disorders of autophagy: an emerging novel class of inborn errors of neuro-metabolism. *Brain*. 2016; 139: 317-37.
10. Byrne S, Jansen L, U-King-Im JM, Siddiqui A, Lidov HG, Bodi I, et al. EPG5-related Vici syndrome: a paradigm of neurodevelopmental disorders with defective autophagy. *Brain*. 2016; 139: 765-81.
11. Byrne S, Dionisi-Vici C, Smith L, Gautel M, Jungbluth H. Vici syndrome: a review. *Orphanet J Rare Dis*. 2016; 11: 21.
12. Evans TD, Sergin I, Zhang X, Razani B. Target acquired: Selective autophagy in cardiometabolic disease. *Sci Signal*. 2017; 10.
13. Zhao L, Ackerman SL. Endoplasmic reticulum stress in health and disease. *Curr Opin Cell Biol*. 2006; 18: 444-52.
14. Ozcan L, Tabas I. Role of endoplasmic reticulum stress in metabolic disease and other disorders. *Annu Rev Med*. 2012; 63: 317-28.
15. Engin F, Hotamisligil GS. Restoring endoplasmic reticulum function by chemical chaperones: an emerging therapeutic approach for metabolic diseases. *Diabetes Obes Metab*. 2010; 12 Suppl 2: 108-15.
16. Yuste-Checa P, Vega AI, Martin-Higueras C, Medrano C, Gamez A, et al. DPAGT1-CDG: Functional analysis of disease-causing pathogenic mutations and role of endoplasmic reticulum stress. *PLoS One*. 2017; 12: e0179456.
17. Sun L, Zhao Y, Zhou K, Freeze HH, Zhang YW, et al. Insufficient ER-stress response causes selective mouse cerebellar granule cell degeneration resembling that seen in congenital disorders of glycosylation. *Mol Brain*. 2013; 6: 52.

Metabolismo sináptico: aspectos clínicos y fisiopatológicos

À. García-Cazorla

Servicio de Neurología. Unidad de Enfermedades Metabólicas. Laboratorio de Metabolismo Sináptico. Institut Pediàtric de Recerca. Hospital Sant Joan de Déu y CIBERER, ISCIII. Barcelona

INTRODUCCIÓN

El estudio de los errores congénitos del metabolismo (ECM) ha progresado enormemente desde las primeras descripciones realizadas por Garrod y su redefinición a lo largo del tiempo como “enfermedades moleculares”. Inicialmente, los ECM fueron definidos como enfermedades genéticas de la síntesis o catabolismo de metabolitos en vías bioquímicas específicas, las cuales además podían ser detectadas mediante determinados estudios bioquímicos (biomarcadores). No obstante, en los últimos años el avance en el conocimiento de las bases fisiopatológicas de numerosas enfermedades, así como la detección de estas mediante estudios genéticos ampliados (exoma) en ausencia de un biomarcador evidente, han puesto sobre la mesa una serie de retos en cuanto a la necesidad de redefinir el concepto de ECM, al mismo tiempo que introducir nuevas categorías fisiopatológicas de estos⁽¹⁾. Por otra parte, en los últimos 5 años se han descrito más de 300 nuevos ECM, de los cuales el 85% presentan manifestaciones neurológicas como sintomatología predominante, lo cual refleja una gran participación del sistema nervioso en estos nuevos defectos.

Desde un punto de vista fisiopatológico, los ECM han sido clasificados clásicamente en tres grandes grupos: enfermedades por intoxicación, defectos energéticos y enfermedades de moléculas complejas. Esta clasificación, que ha permanecido así a lo largo del tiempo y resulta muy útil y elegante, ha sido elaborada desde una perspectiva bioquímica global, “en principio” extensible a todos los órganos y sistemas. No obstante, a medida que van describiéndose nuevos ECM que afectan predominantemente a sistema nervioso, se va haciendo patente la necesidad de adaptar este enfoque metabólico clásico a la complejidad y singularidad que tiene el cerebro en cuanto a su tipología celular, estructura y función. Así, podemos afirmar que el metabolismo cerebral presenta una personalidad propia muy marcada y los ECM que afectan al cerebro (enfermedades neurometabólicas) han sido poco abordados considerando la perspectiva de cómo es y funciona este órgano. Esto queda bien ejemplificado en dos nuevas categorías de ECM introducidas en los últimos años: los defectos de la biosíntesis y remodelación de lípidos

complejos^(2,3), y los errores congénitos de la autofagia⁽⁴⁾, en los cuales existe un claro acercamiento-solapamiento entre el metabolismo clásico (la bioquímica) y la biología celular, con particular énfasis en la neurobiología.

De todo lo anteriormente mencionado nace la necesidad de definir nuevas aproximaciones en la comprensión de las enfermedades neurometabólicas que a su vez sean útiles en el diseño de tratamientos diferentes y/o complementarios a los actuales. No obstante esto representa un reto de alta complejidad, por lo que proponemos comenzar por pequeñas aportaciones que representen modelos iniciales (o ejemplos) para su estudio.

En este sentido, una propuesta atractiva es la introducción del concepto de “metabolismo sináptico”. Dado que la sinapsis neuronal es una estructura anatómica y funcional altamente especializada, la unidad de comunicación por excelencia entre las células nerviosas, presenta una serie de características biológicas que le confieren un microambiente metabólico único y que requieren de un análisis preciso. Así, los objetivos de este trabajo son los siguientes:

1. Definir el concepto de metabolismo sináptico.
2. Describir la estructura celular y características químicas de la sinapsis y cómo a su vez, este sistema tan especializado puede implicar nuevas categorías de ECM cerebrales.
3. Describir cómo esta aproximación puede delinear vías neurometabólicas “transinápticas”.
4. Finalmente introducir métodos diagnósticos y aproximaciones terapéuticas que se derivan de este enfoque.

MÉTODOS

- Revisión de las características metabólicas de la sinapsis así como de los mecanismos biológicos propios de esta microestructura anatómica según recientes aportaciones de la neurociencia básica publicadas en revistas de factor de impacto (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>).
- En base a estos mecanismos se definen categorías de ECM (ya descritos clásicamente como ECM y nuevas enfermedades no consideradas *a priori* como ECM) en base a los principios de comunicación sináptica y cómo se presentan desde el punto de vista clínico. Dada la complejidad del

tema, este trabajo se focalizará especialmente en funciones presinápticas.

RESULTADOS

Características principales de la sinapsis: microestructura anatómica y composición química

La transmisión de información es una de las funciones príncipes del sistema nervioso, la cual se basa en la comunicación entre las neuronas. Esta comunicación se realiza fundamentalmente en la sinapsis, siendo en la mayoría una transmisión química a través de los neurotransmisores y moléculas similares como los neuropéptidos. Los neurotransmisores, que pueden ser excitadores o inhibidores, se liberan en el espacio sináptico en unas zonas activas de secreción donde se localiza la maquinaria molecular necesaria para producir la secreción exocitótica de estos en respuesta a cambios en los niveles de calcio intracelular. Como resultado de la secreción de neurotransmisores se producen cambios en las propiedades eléctricas de la neurona postsináptica que producen la propagación de la señal y, en último término, la transmisión de información. Este proceso de comunicación no depende solo de las vías bioquímicas de síntesis, catabolismo y transporte de un determinado neurotransmisor o “molécula comunicadora” sino que está regulado por una maquinaria celular, a su vez regulada por metabolismo: producción de energía (glicolisis, ATP, lactato), síntesis y remodelación lipídica, homeostasis de determinadas proteínas...⁽⁵⁾.

El elemento **présináptico** se caracteriza por la presencia de abundantes vesículas sinápticas, mitocondrias y citoesqueleto adaptado al direccionamiento de las vesículas a los lugares de exocitosis (‘sitios activos’). En condiciones normales, las sinapsinas (proteínas de la membrana de vesículas sinápticas) mantienen adheridas las vesículas sinápticas a microtúbulos y microfilamentos. La fosforilación de sinapsinas (metabolismo energético) provoca desprendimiento de las vesículas sinápticas. La llegada de un potencial de acción a un botón presináptico abre canales de voltaje calcio-dependientes. El calcio activa quinasas que fosforilan las quinesinas, lo cual hace que las vesículas se desprendan y redistribuyan. Como consecuencia, hay un acercamiento de las mismas a los ‘sitios activos’ de exocitosis. Las vesículas sinápticas, con un interior ácido (pH alrededor de 5,6, similar al del interior de lisosomas) acumulan el neurotransmisor y aparecen como una población relativamente homogénea pero en modo alguno estática; es una población en continuo reciclamiento. Las vesículas vierten su contenido a la hendidura sináptica mediante un proceso de fusión con la membrana plasmática (exocitosis), el cual es especialmente complejo⁽⁶⁻⁸⁾. En la figura 1 se esquematizan estas funciones según compartimentos (celular, axonal, de terminal sináptica) así como las principales acciones metabólicas que tienen lugar en cada uno de ellos.

El elemento **postsináptico** es también de alta complejidad en su organización y varía en función de las neuronas excitatorias (glutamatérgicas) o inhibitorias. No lo describiremos con detalle sino que muy brevemente mencionamos que los elementos

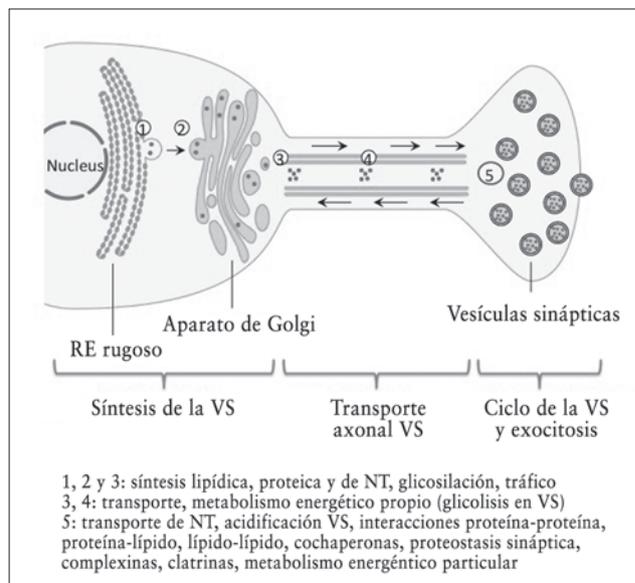


FIGURA 1. Funciones neurobiológicas según compartimentos (celular, axonal, de terminal sináptica) así como las principales acciones metabólicas que tienen lugar en cada uno de ellos.

básicos son receptores que tienen su propio ciclo (como las vesículas presinápticas) de internalización y externalización, es decir siguen un proceso de “trafficking” y que a través de ellos se generan vías intrincadas de señalización, a su vez reguladas por metabolismo.

Categorías de ECM en función del metabolismo de la sinapsis (focalizados en la pre-sinapsis)

Partiendo del tipo de función bioquímica afecta, (aquellas imprescindibles para la función sináptica), se exponen solo algunos ejemplos (no una lista completa de enfermedades) sobre cómo bajo esta perspectiva e incluyendo aspectos de neurobiología celular, los signos clínicos y los biomarcadores (descritos o posibles), pueden aparecer nuevas categorías de enfermedades neurometabólicas (Tabla 1). Dada la complejidad del tema, no se han incluido categorías como la acidificación de la vesícula sináptica y las características especiales del metabolismo energético en la sinapsis. Tiene especial importancia en esta aproximación, la fisiología y las enfermedades propias de la vesícula sináptica⁽⁹⁾.

ECM clásicos y vías trans-sinápticas

Normalmente abordamos los ECM que afectan el funcionamiento cerebral desde el punto de vista pre-sináptico, con la descripción de las vías de síntesis y catabolismo. En realidad, la inmensa mayoría de ECM descritos hasta ahora son pre-sinápticos y astrocitarios. No obstante, se ha descrito poco sobre el papel de moléculas bien conocidas en los ECM (lactato, ATP, aminoácidos y lípidos...) a nivel post-sináptico. Estos metabolitos están mediando propiedades esenciales del funcionamiento cerebral como la excitabilidad y la plasticidad neuronal. Sería pues deseable, a medida que conozcamos más

TABLA 1. Categorías de ECM en función del metabolismo de la sinapsis (focalizados en la pre-sinapsis).

Categorías metabolismo sináptico	Enfermedades	Localización neuronal	Sintomatología clínica	Biomarcador
Defectos de síntesis, catabolismo o transporte	ECM clásicos de las aminas biógenas, GABA, glicina y serina	Citoplasma (síntesis), terminal sináptica (transporte), post-sináptica (todos)	Trastornos del movimiento, discapacidad intelectual, epilepsia, trastornos neuropsiquiátricos	Sí, aminas biógenas en LCR
Tráfico	<p>Número extenso de enfermedades. A destacar:</p> <p>TBC1D24/Sky (tráfico endosoma-lisosoma)</p> <p>COG (tráfico entre organelas y en el ciclo sináptico)</p> <p>Tráfico axonal: KIF1A, KIF5, KIF5C, AKT3, LIS1, DYNC1H1</p> <p>Tráfico en la terminal sináptica (“SV cycle”): proteínas SNARE: NABP, PRRT2, Rabenosyn-5</p> <p>Alteración de la endocitosis y reciclado vesicular: TPI, SYNJ-1, sinaptotagmina 14, SNAP25-B</p>	Citoplasma, axón, terminal sináptica	<p>TBC1D24/Sky (DOOR): neurodegeneración, epilepsia, oncodistrofia, osteodistrofia</p> <p>COG: CEDNIK, síndrome neurocutáneo (disgenesia cerebral, ictiosis...)</p> <p>KIF1A: discapacidad intelectual, sde cerebeloso</p> <p>KIF5: S. neurodegenerativos</p> <p>KIF5C: paquigiria, microcefalia</p> <p>AKT3: macrocefalia, DI, trastornos migración cerebral</p> <p>LIS: t. migración cerebral, DI</p> <p>DYNC1H1: polimicrogiria difusa, DI</p> <p>Proteínas SNARE: epilepsia, t. movimiento, malformaciones (craneofaciales y óseas)</p> <p>TPI: anemia hemolítica, epilepsia, t movimiento, DI</p> <p>SYNJ-1: parkinsonismo</p> <p>Sinaptotagmina 14: enf. neurodegenerativa</p> <p>SNAP-25: ataxia, miastenia</p>	<p>Sí en RABENOSINA-5: déficit de cobalamina transitorio, anemia megaloblástica, microalbuminuria</p> <p>Sí en TPI: anemia hemolítica</p> <p>Futuros biomarcadores probablemente por técnicas -ómicas (proteómica y metabolómica) en LCR</p>
Remodelación de lípidos complejos	<p>Hay diversas patologías que implican remodelación de lípidos que forman parte de membrana vesicular y neuronal.</p> <p>Como ejemplo: ATP8 codifica para una proteína de transporte de aminofosfolípidos o “Flipasa”</p>	Pre-sinapsis, ciclo vesicular, terminal pre-sináptica	Encefalopatías severas, normalmente de inicio precoz, epilepsia, atrofia óptica y otros signos	.../...

TABLA 1. (Continuación) Categorías de ECM en función del metabolismo de la sinapsis (focalizados en la pre-sinapsis).

Categorías metabolismo sináptico	Enfermedades	Localización neuronal	Sintomatología clínica	Biomarcador
Interacción proteína-proteína (existen otro tipo de interacciones característicos del metabolismo de la terminal presináptica: lípido-lípido, lípido-proteína)	<p>Diversas patologías, pero destacamos:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Clatrininas (clatrinopatías): endocitosis mediada por clatrina DNAJC6, DNM1, Dynamin-like DNAJC12 - Auxilinopatías - CSPα (proteína del ciclo sináptico que actúa como chaperona de τ-SNARE SNAP-25 y en la endocitosis de GTPase dynamin-1) - SNAREs implicadas en exocitosis: SNAP25, STXB1, SV2, GS27, SYN1, SYN2, RIMS3, IL1RAP1, PRRT2, PNK2, Synaptotagmina 1 y 2, DYT-1, SCNA, SNAP25, DNM2, LRRK2, RAB3GAP1/2, Munc13 <p>Algunas de ellas actúan como co-chaperonas sinápticas (clatrininas, auxilinas): catalizadoras del plegamiento de las proteínas que preservan la proteostasis regulando la conformación proteica y por tanto la función y previniendo una interacción anómala entre proteína y proteína</p>	Terminal presináptica, especialmente exocitosis (fusión vesícula sináptica con membrana presináptica para la liberación del neurotransmisor)	<p>DNAJC6: trastorno del movimiento</p> <p>DNM1: encefalopatía epiléptica</p> <p>Dynamin-like: encefalopatías precoces severas, encefalopatías epilépticas</p> <p>SNAREs: espectro de manifestaciones que comprenden, DI, autismo y otras manifestaciones neuropsiquiátricas, trastornos del movimiento y epilepsia</p> <p>DNM2: atrofia muscular progresiva, neuropatía periférica CMT</p> <p>RAB3GAP1/2: síndrome MiCRO</p> <p>CSPα: forma de lipofuscinosis del adulto</p>	<p>Proteínas que regulan la exocitosis, tendrían un aumento en la neurotransmisión, desde un punto de vista teórico, pero no se han reportado estudios en LCR</p> <p>DNAJC6: disminución HVA</p> <p>DNAJC12: disminución HVA y 5-HIAA, aumento fenilalanina(*)</p> <p>Dynamin-like: marcadores de disfunción mitocondrial, disminución HVA en LCR</p> <p>LRRK2: aumento de alfa-sinucleína en LCR</p> <p>Futuros biomarcadores probablemente por técnicas -ómicas (proteómica y metabolómica) en LCR</p>

CMT: Charcot-Marie-Tooth; DI: discapacidad intelectual; LCR: líquido cefalorraquídeo; HVA: homovanillic acid. 5-HIAA: 5-hidroxitriptófano. (*)También implicado en síntesis de aminos biógenas.

sobre la neurobiología de los ECM, describir vías trans-sinápticas y peri-sinápticas, integrando las vías que tiene lugar en el astrocito y la neurona post-sináptica. Esto ha sido realizado en muy pocos ECM (SSADH, hiperglicinemia no cetósica, defectos de la creatina...). Estudios preliminares en nuestro grupo, muestran la implicación de vías inflamatorias post-sinápticas (Gueraldi et al. *in preparation*) y de canales iónicos (Castells et al. *in preparation*) en patologías del ciclo de la urea y otros aminoácidos, que pueden ser de gran utilidad para el diseño de nuevas dianas terapéuticas.

DISCUSIÓN

Este trabajo pretende ser una pequeña introducción a un tema que requiere un desarrollo en profundidad y en colaboración

con múltiples expertos de diferentes áreas relacionadas con los ECM y la neurociencia. En este sentido se ha organizado un primer curso ("Synaptic Metabolism and brain circuitries in IEM"; Noviembre 2017 <http://www.rrd-foundation.org/en/course/synaptic-metabolism-and-brain-circuitries-iem-exploring-old-and-new-disorders/93>) y se elaborará un monográfico en el JIMD (*Journal of Inherited Metabolic Disorders*) con previsión de ser publicado en 2018.

La sinapsis es una estructura altamente especializada con una composición química propia destinada a la comunicación neuronal. El concepto de metabolismo sináptico se refiere a la conexión entre vías metabólicas y las funciones neurobiológicas destinadas a la neurotransmisión. Ambos aspectos han sido estudiados por separado (la bioquímica y el metabolismo

por una parte, la neurociencia por otra) pero muy raramente puesto en común. Esta integración ofrece una perspectiva que intenta abordar la compleja fisiología de la neurotransmisión de un modo holístico y cómo a partir de este enfoque se pueden describir nuevos ECM, además de redefinir los clásicos.

Aborda por una parte el concepto en evolución de ECM que va transformándose a medida que se conocen nuevas enfermedades monogénicas y métodos diagnósticos que son capaces de detectar biomarcadores de distinta naturaleza. En los defectos descritos en la tabla 1, es muy probable que las nuevas -ómicas, proteómica, metabolómica, lipidómica, detecten marcadores, especialmente en LCR⁽¹⁰⁻¹²⁾. En realidad para alguna de estas enfermedades ya se han descrito (Tabla 1). Sobre todo, pretende hallar nuevas vías de tratamiento basado en la fisiopatología.

BIBLIOGRAFÍA

1. Morava E, Rahman S, Peters V, et al. Quo vadis: the re-definition of “inborn metabolic diseases”. *J Inherit Metab Dis*. 2015; 38(6): 1003-6.
2. Lamari F, Mochel F, Saudubray JM. An overview of inborn errors of complex lipid biosynthesis and remodelling. *J Inherit Metab Dis*. 2015; 38(1): 3-18.
3. Garcia-Cazorla A, Mochel F, Lamari F, et al. The clinical spectrum of inherited diseases involved in the synthesis and remodeling of complex lipids. A tentative overview. *J Inherit Metab Dis*. 2015; 38(1): 19-40.
4. Ebrahimi-Fakhari D, Saffari A, Wahlster L, et al. Congenital disorders of autophagy: an emerging novel class of inborn errors of neuro-metabolism. *Brain*. 2016; 139 (Pt 2): 317-37.
5. Brady ST, Siegel GJ, Albers RW, et al. *Basic Neurochemistry: Principles of Molecular, Cellular, and Medical Neurobiology*. 8th edition. Chicago IL: University of Illinois; 2011.
6. Körber C, Kuner T. Molecular Machines Regulating the Release Probability of Synaptic Vesicles at the Active Zone. *Front Synaptic Neurosci*. 2016; 8: 5.
7. Südhof TC, Rizo J. Synaptic vesicle exocytosis. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2011; 3(12).
8. Rizo J, Xu J. The Synaptic Vesicle Release Machinery. *Annu Rev Biophys*. 2015; 44: 339-67.
9. Cortès-Saladelafont E, Tristán-Noguero A, Artuch R, et al. Diseases of the Synaptic Vesicle: A Potential New Group of Neurometabolic Disorders Affecting Neurotransmission. *Semin Pediatr Neurol*. 2016; 23(4): 306-20.
10. Zhang Y, Guo Z, Zou L, et al. Data for a comprehensive map and functional annotation of the human cerebrospinal fluid proteome. *Data Brief*. 2015 ;3:103-7.
11. Fonteh AN, Harrington RJ, Huhmer AF, et al. Identification of disease markers in human cerebrospinal fluid using lipidomic and proteomic methods. *Dis Markers*. 2006; 22(1-2): 39-64.
12. Colsch B, Seyer A, Boudah S, et al. Lipidomic analysis of cerebrospinal fluid by mass spectrometry-based methods. *J Inherit Metab Dis*. 2015; 38(1): 53-64.

Fenotipo clásico de los ECM

L. Aldámiz-Echevarría Azuara

Unidad de Enfermedades Hereditarias Metabólicas. Hospital Universitario de Cruces. Bizkaia. GCV del CIBERER. Instituto de Investigación Biocruces

Hasta hace poco tiempo, los errores congénitos del metabolismo (ECM) eran considerados una especialidad de la pediatría. De hecho, el término “congénito” ha significado durante mucho tiempo, una enfermedad que comienza en el periodo neonatal o, al menos, durante la niñez. Aunque los pediatras han aprendido con el paso de los años que, además de las formas neonatales graves, la mayoría de los ECM pueden presentar formas leves cuyos primeros signos clínicos aparecen en la adolescencia o muy tarde en la vida adulta, ese concepto de “ECM de comienzo en la vida adulta”.

La identificación de ECM ha ido mejorado por el advenimiento de la secuenciación de todo el genoma, ampliando nuestro conocimiento de las enfermedades raras y mejorando nuestra capacidad para diagnosticar nuevos pacientes.

Sin embargo, el diagnóstico de los ECM sigue siendo un reto, en base a la no especificidad y a la heterogeneidad de los signos y síntomas, y que son insuficientemente reconocidos. Por ejemplo, en una encuesta a 34 pediatras para valorar su confianza y conocimiento en el manejo agudo de tres ECM: aciduria glutárico tipo I (MIM 231670), enfermedad de la cadena media Acil Co-A deshidrogenasa (MIM 201450) y enfermedad de la orina del jarabe de arce (MIM 248600), solo cinco encuestados fueron capaces de identificar los pasos de tratamiento correctos, e indicaron un bajo nivel de confianza en sus conocimientos.

Por otro lado, un retraso en el diagnóstico puede conducir a daño de órganos o incluso la muerte. Además, la disparidad se amplía con la cantidad explosiva de conocimientos generados por la tecnología multiómica. Es por ello que el reconocimiento fenotípico mediante tablas o algoritmos puede ayudar a diagnóstico precoz de estas enfermedades.

CLASIFICACIÓN. FISIOPATOLOGÍA

Desde una perspectiva fisiopatológica, los trastornos metabólicos se pueden dividir en los tres grupos siguientes, con utilidad diagnóstica.

- **Grupo 1:** trastornos que dan lugar a intoxicación. Este grupo abarca errores congénitos del metabolismo intermedio que conducen a intoxicación aguda o progresiva

por la acumulación de sustancias tóxicas proximales al bloqueo metabólico. En este grupo se incluyen los errores congénitos del catabolismo de los aminoácidos (fenilcetonuria, enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce, homocistinuria, tirosinemia, etc.), la mayoría de las acidurias orgánicas, galactosemia, intolerancia hereditaria a la fructosa, las intoxicaciones por metales (Wilson, Menkes, hemocromatosis) y las porfirias. Todos los procesos de este grupo comparten semejanzas clínicas: no interfieren con el desarrollo embrionario- fetal y se presentan con un intervalo libre de síntomas y con signos clínicos de “intoxicación”, que pueden ser agudos (vómitos, coma, insuficiencia hepática, complicaciones tromboembólicas, etc.) o crónicos (desmedro, retraso del desarrollo, ectopia del cristalino, cardiomiopatía, etc.). Las circunstancias capaces de provocar crisis metabólicas agudas incluyen catabolismo, fiebre, enfermedad intercurrente e ingesta de alimentos.

- **Grupo 2:** trastornos que afectan al metabolismo de la energía. Consisten en ECM con síntomas debidos, al menos en parte, a una deficiencia de la producción o la utilización de la energía dentro del hígado, el miocardio, el músculo, el encéfalo u otros tejidos.

El grupo se puede dividir en defectos de la energía mitocondrial y citoplásmica.

Los defectos mitocondriales son más graves y, en general, no tratables. Abarcan acidemias lácticas congénitas (defectos del transportador de piruvato, la piruvato carboxilasa, la piruvato deshidrogenasa y el ciclo de Krebs), trastornos de la cadena respiratoria mitocondrial (alteración de la cadena respiratoria misma, de un transportador mitocondrial o de la síntesis de la coenzima Q10) y defectos de la oxidación de los ácidos grasos y los cuerpos cetónicos. Solo estos últimos y los defectos de la coenzima Q10 son tratables en parte.

Los defectos citoplásmicos de la energía resultan, en general, menos graves. Incluyen trastornos de la glucólisis, el metabolismo del glucógeno y la glucogénesis, hiperinsulinismos (todos ellos tratables), anomalías del metabolismo

de la creatinina (parcialmente tratables) y los más recientes errores congénitos de las vías de los fosfatos de pentosa (no tratables). Recientemente se ha descubierto que la glucólisis vesicular aporta energía para agilizar el transporte axonal. Esta maquinaria glicolítica específicamente localizada puede suministrar energía constante, independiente de las mitocondrias, para el movimiento en largas distancias de las vesículas en los axones). Las alteraciones de estos procesos pueden ser responsables de muchas enfermedades neurodegenerativas todavía sin explicación. También se hace hincapié en el papel crucial del citrato citoplasmático, la glucólisis y la vía fosfato pentosa en la síntesis de ácidos grasos y lípidos complejos a través de la oportuna provisión de NADPH, gliceraldehído 3-fosfato y dihidroxiacetona fosfato.

- **Grupo 3:** trastornos que afectan a moléculas complejas. Este grupo incluye orgánulos celulares (lisosomas, peroxisomas, retículo endoplasmático, aparato de Golgi y mitocondrias) y abarca enfermedades que tienen alterada la síntesis, remodelación, reciclaje y catabolismo de moléculas complejas. Los síntomas son permanentes, progresivos, independientes de acontecimientos intercurrentes y no relacionados con la ingesta de alimentos. Pertenecen a este grupo todos los trastornos con almacenamiento lisosómico, las anomalías peroxisómicas, los desórdenes del tráfico y el procesamiento intracelulares como la deficiencia de α 1-antitripsina, el síndrome de trastornos congénitos de la glucosilación (TCG) y los errores congénitos de la síntesis de colesterol. Además de estos trastornos ya conocidos, se ha individualizado recientemente un nuevo y rápidamente creciente grupo de errores innatos del metabolismo que afectan a la remodelación de la síntesis y el reciclaje de los lípidos y ácidos grasos complejos. Este grupo bioquímico abarca defectos metabólicos de fosfolípidos, triglicéridos, plasmalógenos, esfingolípidos, isoprenoides (colesterol, ubiquinona, dolicol) y ácidos grasos complejos de cadena larga (ácidos grasos de cadena muy larga, alcoholes grasos, ácidos grasos de cadena ramificada, eicosanoides derivados del ácido araquidónico: prostaglandinas, leucotrienos).

Se puede suponer la existencia de otros muchos defectos que alteran varios sistemas implicados en el procesamiento de moléculas complejas, como se ilustra por el síndrome CEDNIK descrito recientemente, debido a una mutación del gen *SNAP 29* que codifica una proteína SNARE participante en la función de las vesículas intracelulares.

FENOTIPOS EN LOS ECM

Los signos y síntomas con los que se manifiesta un ECM, constituyen su Fenotipo Clínico (FC) y suele ser el modo habitual con lo que nos enfrentamos a los ECM.

La mitad de los ECM tiene lugar su debut en los primeros años de la vida, pero la misma enfermedad puede manifestarse en periodos más tardíos y muy probablemente con un FC diferente.

En algunas ocasiones es una relevante variable bioquímica la que nos pone a pensar en que el paciente pueda manifestar de ese modo su ECM, sería lo que denominamos el Fenotipo Bioquímico (FB).

PRESENTACIÓN CLÍNICA (FENOTIPO CLÍNICO)

Además del cribado de los recién nacidos en la población general (como para la fenilcetonuria) o en las familias con riesgo, existen cuatro grupos de circunstancias clínicas en las que los médicos se enfrentan con la posibilidad de un trastorno metabólico:

- Síntomas tempranos en los periodos antenatal y neonatal.
- Crisis agudas (y recurrentes) de comienzo tardío de síntomas como coma, ataxia, vómitos, acidosis, intolerancia al ejercicio o fracaso del corazón, el riñón, el hígado u otras vísceras.
- Síntomas neurológicos crónicos y progresivos (retraso del desarrollo, retraso mental, epilepsia, deterioro neurológico, signos psiquiátricos).
- Presentaciones específicas y permanentes de órganos/sistemas que pueden guardar relación con todas las especialidades médicas (cardiología, dermatología, endocrinología, gastroenterología, hematología, etc.).

Síntomas tempranos en los periodos antenatal y neonatal

Se pueden clasificar en tres categorías clínicas principales:

1. Malformaciones verdaderas (como malformaciones esqueléticas, cardiopatías congénitas, aplasias viscerales y defectos del tubo neural) (Tabla 1).
2. Displasias (como heterotopias corticales, quistes corticales, anomalías de la fosa posterior, riñones poliquisticos, quistes hepáticos).
3. Signos funcionales (retraso del crecimiento intrauterino, hidropesía fetal, hepatoesplenomegalia y microcefalia).

Los fenotipos clínicos basados en afectación de un órgano o sistema, **ejemplo** **Tabla 2**.

FENOTIPOS BIOQUÍMICOS

En algunas ocasiones son los datos de laboratorio los que inician la estrategia para el diagnóstico de los ECM, como es en el caso de acidosis metabólica, hipoglucemia, cetosis, hiperlactacidemia, hiperamonemia, hiperuricemia e hipouricemia.

Estos datos bioquímicos relevantes dan lugar a algoritmos diagnósticos (Tabla 3).

COMPARACIÓN DE FC VS FB (Fig. 1)

Para establecer el diagnóstico de un ECM, se puede basar en FC o FB, siendo este último más eficiente en los resultados.

FENOTIPOS CLÍNICOS Y BIOQUÍMICOS

Habitualmente y sobre todo los del Grupo I de fisiopatología, se recomienda realizar una analítica mínima para mejorar nuestros algoritmos diagnósticos, porque como hemos podido ver el solo empleo de solo del FC es poco discriminativo.

TABLA 1. Enfermedades relacionadas en base al fenotipo clínico neonatal.

<p>Errores congénitos del metabolismo con dismorfia facial o retraso del crecimiento intrauterino</p>	<p><i>Errores congénitos que afectan al feto:</i></p>
<p>Dismorfia facial <i>Edad de comienzo presente al nacer:</i> Galactosidosis (lactancia temprana) – Enfermedad de células I – Landing – Sialidosis tipo II – Sly (mucopolisacaridosis [MPS] tipo VII) (raro) <i>Edad de comienzo lactancia temprana:</i> – Austin – Fucosidosis tipo I – Hurler (MPS tipo Is) – Manosidosis – Maroteaux-Lamy (MPS tipo V) – Enfermedad de Salla – Sialidosis tipo II – Sly (MPS tipo VII) <i>Edad de comienzo niñez:</i> – Aspartilglucosaminuria – Hunter (MPS tipo II) – Polidistrofia pseudo-Hurler – San Filippo (MPS tipo III)</p>	<ul style="list-style-type: none"> – Deficiencia de carnitina palmitil transferasa II (quistes renales) – Aciduria D-2-hidroxi-glutárica – Aciduria glutárica II (DADM) (quistes renales) – Errores congénitos del colágeno – Hiperinsulinismo (macrosomía, dismorfia) – Hipoparatiroidismo – Hipofosfatasa – Leprechaunismo – Trastornos con almacenamiento lisosómico (hidropesía fetal) – Aciduria mevalónica (deficiencia de mevalonato cinasa) – Defectos de la biogénesis peroxisómica (quistes renales, defectos de migración) – Condrodisplasia puntiforme – Deficiencia de piruvato deshidrogenasa – Defectos de la cadena respiratoria – Deficiencia de transaldolasa (hidropesía fetal)
<p>Retraso del crecimiento intrauterino</p> <ul style="list-style-type: none"> – Síndrome de alcoholismo fetal – Lactantes hijos de madres con fenilcetonuria no tratada – Defectos de la biosíntesis de colesterol – TCG In – Trastornos del almacenamiento lisosómico – Muchos síndromes polimalformativos no metabólicos – Trastornos peroxisómicos – Trastornos de la cadena respiratoria – Deficiencia de transaldolasa 	<p>Malformaciones <i>Defectos de la síntesis de colesterol:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> – Smith-Lemli-Opitz – Síndrome de Conrado Hunnerman Happel – Desmosterolosis – Displasia de Greenberg – Síndrome de Antley-Bixler – Aciduria mevalónica – Síndrome CHILD – Latosterolosis <p><i>Defectos en la síntesis/reciclaje de dolicol:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> – Deficiencia de DHDDS – Deficiencia de SRD5A3 – Deficiencia de DK1 – Deficiencia de DPM1, DPM2, DPM3 – Deficiencia de MPDU1
<p>Displasias, dismorfismos y malformaciones</p> <p>Displasias, dismorfismos <i>Trastornos metabólicos maternos (embarazo no tratado):</i></p> <ul style="list-style-type: none"> – PKU (dismaturidad, defecto cardíaco, microcefalia, facies especial, hipotrofia) – Alcohol (dismorfia, hipotrofia) – Diabetes (macrosomía) – Fármacos (dismorfia, hipotrofia) – Deficiencias de vitaminas (riboflavina) 	<p><i>Defectos de la O-glucosilación y otros defectos relacionados:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> – Walter-Warburg (POMT1), POMGuT1, FKTN, FKRP, LARGE, DAG1, DPM3, ISPD (que contiene el dominio isoprenoide sintasa) – Enfermedad músculo-óculo-encefálica (POMGMT) – Fukuyama (fukutina) – DMC1-C (proteína relacionada con la fukutina) – DMC1-D (proteína LARGE) <p><i>Deficiencia de glutamina sintetasa (lisencefalia)</i></p> <p><i>Defectos de la cadena respiratoria (defectos del tabique ventricular, las vértebras y los miembros, asociación VACTERL)</i></p> <p><i>Deficiencia de 3-OH-isobutiril CoA deacilasa (miembros, vértebras)</i></p> <p><i>Hiperglucemia no cetósica</i></p>

MPS: mucopolisacaridosis; TCG: trastornos congénitos de la glucosilación; PKU: fenilcetonuria; DADM: deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa múltiple.

PUBLICACIONES BASADAS EN FENOTIPOS

Sin ánimo de ser un apartado exhaustivo, yo creo que todos los que nos dedicamos a los ECM hemos tenido como libro de básico *Oxford desk reference: Clinical Genetics*, de Helen V Firth.

Señalar las diferentes versiones del *Inherited Metabolic Disease: A Clinical Approach*, de G.F. Hoffmann.

Nuestra propia contribución con el libro *Enfermedades congénitas del metabolismo: bases diagnósticas para el pediatra*, de P. Sanjurjo, A. Baldellou, L. Aldámiz-Echevarria.

TABLA 2.

Cardiomiopatías:	
- Proteinacinas activada por AMP (signo de presentación)	- Isobutil CoA deshidrogenasa
- Síndrome de Barth	- Aciduria metilmalónica (Cbl C) , aciduria malónica
- Síndrome de glucoproteínas deficientes en carbohidratos (con derrame pericárdico, puede ser el signo de presentación)	- Mucopolisacaridosis
- Distrofias musculares congénitas	- Glucógeno sintetasa muscular (signo de presentación)
- Aciduria D-2-hidroxiglutarica	- Enfermedad de Pompe, enfermedad de Danon (signo de presentación)
- Enfermedad de Fabry	- Acidemia propiónica (puede ser el signo de presentación)
- Trastornos con oxidación de los ácidos grasos (signos de presentación)	- Trastornos de la cadena respiratoria (signo de presentación)
- Ataxia de Friedreich (signo de presentación)	- Deficiencia de selenio
- Glucogenosis tipos III y IV (pueden ser el signo de presentación)	- Enfermedad de Steinert - distrofia miotónica
- Gangliosidosis GM1	- Deficiencia de tiamina
	- Anemia con respuesta a la tiamina
	- Aciduria 3-metilglutacónica

TABLA 3. Acidosis metabólica.

Acidosis metabólica (pH <7,30; PCO₂ <30; CO₃H <15)			
Cetosis +	Hiperglucemia >7 mmol/L	Amoníaco alto (>100 µmol/L)	Acidurias orgánicas de cadena ramificada (AMM, AP, AIV)
		Amoníaco normal o bajo (>30 µmol/L)	Diabetes Defectos de cetolisis (OATD, tiolasa) Acidosis láctica congénita
Normoglucemia		Lactato alto	PC, DCM, KGDH, E3 Defectos de la cadena respiratoria 3-hidroxi-isobutírico u otros AO
		Lactato normal	EOJA formas de comienzo tardío Defectos cetolíticos Acidurias orgánicas ACDCC
Hipoglucemia		Lactato alto (hepatomegalia)	Gluconeogénesis (FDP, G6P) Glucógeno sintetasa (no hepatomegalia) Defectos de la cadena respiratoria
		Lactato normal	EOJA formas de comienzo tardío AMM, AP, AIV AcetoacetilCoA tiolasa Insuficiencia suprarrenal
	Lactato alto	Glucosa normal (o ligeramente alta)	PDH
Cetosis -		Glucosa baja (hepatomegalia)	Defectos de la oxidación de los ácidos grasos HMG-CoA liasa FBP, G6P
		Lactato normal	Acidosis tubular renal I y II Aciduria piroglutámica

E3: lipoamido óxido reductasa; FBP: fructosa bifosfatasa; G6P: glucosa 6 fosfatasa; GS: glucógeno sintetasa; HMG-CoA: 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A; AIV: acidemia isovalérica; KGDH: deshidrogenasa á-cetoglutarato; DCM: deficiencia de carboxilasas múltiples; AMM: aciduria metilmalónica; EOJA: enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce; OATD: oxácido CoA transferasa; AP: acidemia propiónica; PC: piruvato carboxilasa; PDH: piruvato deshidrogenasa; ACDCC: acil-CoA deshidrogenasa de cadena corta; **letra negrita: trastornos tratables**).

Los magníficos capítulos del Dr. J.M. Saudubray en las diferentes versiones del *Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias*, de P. Sanjurjo, A. Baldellou.

Señalar el más reciente y con un enfoque especialmente basado en FC: *Manual ilustrado de enfermedades raras*, de M. Cruz, J. Bosch.

FENOTIPOS CLÁSICOS BASADO EN CONOCIMIENTO DEL ECM

El conocer el perfil de los diferentes ECM, con su FC y FB valorado en base a su historia natural, constituye el primer paso para lograr que las nuevas tecnologías se incorporen a facilitar el diagnóstico de la ECM basado en el fenotipo.

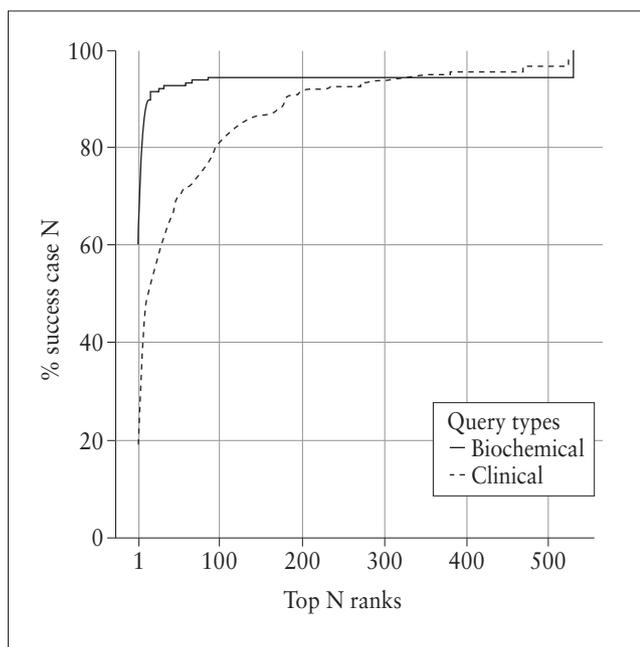


FIGURA 1. Comparación de FC vs FB.

En estos perfiles tendremos presentes el tiempo de inicio, severidad y si el biomarcador es específico.

Así tenemos el reciente trabajo de Jessica J.Y. 2017, compila y caracteriza 530 ECM conocidos.

CONCEPTO DE ONTOLOGÍA

Las ontologías provienen de la rama de la filosofía conocida como metafísica, la cual tiene que ver con la naturaleza de la realidad –de lo que existe. Esta rama se preocupa por el análisis de varios tipos o modos de existencia, frecuentemente con especial atención en las relaciones entre lo particular y lo universal, entre las propiedades intrínsecas y extrínsecas y entre la esencia y la existencia. El objetivo tradicional del análisis ontológico es de dividir el mundo “en conjuntos” para descubrir aquellas categorías o tipos fundamentales en el cual los objetos del mundo están naturalmente.

Las ontologías médicas en cambio definen y representan conceptos existentes en un dominio particular, sus atributos, y sus relaciones entre ellos. Es una forma de representar conocimiento implícito mediante jerarquías de conceptos con herencia de atributos y, por consiguiente, reutilización de atributos y métodos, separar el conocimiento del dominio del operacional, introducir las bases para la interoperabilidad, y ofrecer métodos para analizar el conocimiento del dominio [Beale 2007]. Habitualmente las ontologías médicas enfocan en temas particulares, actualmente pueden ser mucho más amplias. Un ejemplo es el *Unified Medical Language System (UMLS)* de la *Nacional Library of Medicine*, incluye y relaciona numerosas otras fuentes de conocimiento de las que algunas de ellas son, ellas mismas, unas ontologías.

La codificación y clasificación de los términos médicos es un viejo fenómeno que nace de la necesidad de analizar grandes

TABLA 4. Resultados de evaluación de compatibilidad del vocabulario.

	Bioquímica (núm FB)	Clínica (núm FC)	Total (núm fenotipos)
HPO	0	450	450
ICD 10	6	92	98
SNOMED CT	371	389	760
MeSH	324	283	607
ChEBI	301	3	304
LOINC	367	61	428

ChEBI: Chemical Entities of Biological Interest; HPO: Human Phenotype Ontology; ICD 10: International Classification of Diseases, 10th revision; LOINC: Logical Observation Identifiers Names and Codes; MeSH: Medical Subject Headings; SNOMED CT: Systematized Nomenclature of Medicine-Clinical Terms.

cantidades de datos médicos para propósitos administrativos y médicos. La *Internacional Clasificación of Diseases (ICD)* de la OMS es una importante clasificación de enfermedades que recoge y analiza datos de morbilidad y la mortalidad en todo el mundo para la realización de estadísticas sanitarias y estudios epidemiológicos.

La estandarización de terminologías médicas y vocabularios controlados, tales como los de *Human Phenotype Ontología (HPO)*, *MeSH*, *SNOMED* y *MEDCIN*, son importantes por codificar todos los aspectos de los registros de salud. Estas terminologías permiten identificar claramente los conceptos, establecer relaciones semánticas entre conceptos, y facilitar su procesamiento en un ordenador. Existen también terminologías de ámbito más reducido como el *The Minimal Standard Terminology for Digestive Endoscopy (MST)* (Tabla 4).

EMPLEO DE UNA PLATAFORMA INFORMÁTICA

Para establecer el diagnóstico más probable basado en los datos FC y FB aportados al sistema informático, que se basaría en conocimiento que se tiene de los ECM, se puede emplear un motor de inferencia basado en modelización matemática o como el caso de nuestro grupo de investigación ERABAKI, se basaría en reglas que utilizan la lógica difusa.

Evaluación de los resultados:

<i>Aparece el diagnóstico en primer lugar</i>	62%
<i>Entre los 5</i>	86%
<i>Entre los 10</i>	90%
<i>Entre los 20</i>	93%

CONCLUSIONES

El diagnóstico de los ECM, se basa sobre todo en su fenotipo clínico asociado a un fenotipo bioquímico, estos fenotipos pueden modificarse a lo largo de la historia natural de la enfermedad.

La estandarización de las terminologías y vocabularios médicas, mediante sistemas de codificación estandarizados, mejora su empleo informático y el conocimiento sobre los ECM.

Fenotipos asociados a nuevos ECM

G. Pintos Morell

Hospital Germans Trias i Pujol. Badalona

Recientemente se han descrito múltiples alteraciones concerniendo al metabolismo de coenzimas, vitaminas y metales, entre otros múltiples errores innatos del metabolismo o enfermedades metabólicas hereditarias. Hemos seleccionado algunas alteraciones secundarias al transporte de riboflavina y tiamina, otras secundarias a la biosíntesis de ácido lipoico y ubiquinona (CoQ₁₀), y finalmente, describimos las alteraciones asociadas a los defectos de transporte del Manganeseo (Mn). Algunos de los fenotipos son de descripción muy reciente, en los últimos 5 años; otros en cambio ya se describieron previamente, pero su caracterización molecular y fisiopatológica reciente ha permitido su mejor comprensión.

Respecto a los defectos del transporte de la riboflavina, destaca el síndrome de Brown-Vialetto-Van Laere (BVVL), rara afectación neurológica caracterizada por sordera neurosensorial, de inicio precoz en la infancia, y parálisis ponto-bulbar. Este síndrome BVVL se ha asociado a mutaciones en SLC52A3 y SLC52A2. En las mutaciones en SLC52A3 se produce una disminución de los niveles plasmáticos de riboflavina, de acuerdo con la función de transporte de la misma en intestino procedente de la alimentación. En cambio la mutación de SLC52A2 cursa con niveles plasmáticos de riboflavina normales de acuerdo con su función de transporte desde la sangre a las células diana. La descripción de estos mecanismos fisiopatogénicos proporciona una base de conocimiento para la indicación de tratamiento con altas dosis de riboflavina.

La tiamina es una importante vitamina en la nutrición humana y, en la forma de pirofosfato de tiamina, es un cofactor para múltiples enzimas del metabolismo energético. Se han descrito defectos del transporte y de la biosíntesis de tiamina, así como anomalías estructurales de los enzimas implicados que impiden la correcta unión y acción del cofactor. Se ha descrito

una amplia variedad de fenotipos asociados a estos diferentes trastornos del metabolismo de la tiamina pero en nuestra descripción detallaremos las alteraciones secundarias a los defectos de transporte (SLC19A2, SLC19A3, SLC25A19). El fenotipo básico asociado a las mutaciones del gen SLC19A2, que codifica para el transportador de tiamina 1 (THTR1), se caracteriza por anemia megaloblástica, diabetes mellitus y sordera neurosensorial. También parece asociarse con frecuencia afectación cardíaca en forma de arritmia, malformaciones congénitas o miocardiopatía. Las mutaciones de SCL19A3 se han asociado a fenotipo neurológico severo con encefalopatía con afectación de ganglios de la base, distonía, espasticidad y aumento de lactato en LCR.

Los defectos de biosíntesis de ácido lipoico y de CoQ₁₀ se asocian a alteración importante del metabolismo energético, ciclo de Krebs y cadena respiratoria mitocondrial, con un amplio espectro de alteraciones neurológicas, cardíacas y una característica hipertensión pulmonar e hiperglicemia de curso frecuentemente fatal en los defectos de NFU1 (biosíntesis de ácido lipoico).

Finalmente describiremos con detalle los fenotipos asociados a los defectos de transporte del manganeseo, recientemente caracterizados. Las mutaciones en SLC30A10 y SLC39A14 determinan hipermanganesemia con aparición de fenómenos neurodegenerativos caracterizados principalmente por distonía/hipertonía, y en el caso de SLC30A10 con afectación hepática que evoluciona a la cirrosis. Es importante comentar la posibilidad de disminuir la concentración de Mn en líquidos biológicos con la utilización de quelantes como el Calcio-EDTA. Las mutaciones en SLC39A8 cursan, en cambio, con hipomanganesemia y trastornos secundarios de la glicosilación.

TABLA 1. Fenotipos asociados a nuevos ECM.

Coenzima	Fisiopatología	Fenotipo MET	Fenotipo CLIN	Tratamiento
RIBOFLAVINA (transporte)	SLC52A3-RFT2	(p)RF, FAD: Dism. Aum acilcarnitinas	Sordera NS, parálisis ponto-bulbar, ataxia, atrofia óptica, retinitis pigment	Riboflavina (10 mg/kg/día)
	SLC52A2-RFT3	(p)RF: Norm		
TIAMINA (transporte)	SLC19A2-THTR1	(p) T: normal	Anemia megaloblástica, DM, sordera NS	Tiamina (25-200 mg/día)
	SLC19A3-THTR2	Aumento alfa-KG en orina Aumento de lactato en LCR	Enf. ganglios de la base sensible a biotina. Acidosis láctica neonatal con encefalopatía Leigh-like, Wernicke-like encefalopatía	Tiamina (100-400 mg/día) + biotina (2-10 mg/día)
	SLC25A19-TPP		Polineuropatía progresiva, atrofia estriatal	
Ác. LIPOICO (síntesis)	PDH BCKDH 2-KGDH	Ciclo de Krebs Ciclo de Krebs catabol BCAA	<i>NFU1, BOLA3 (IBA57, GRLX5, ISCA2, LIAS, LIPT1,2)</i> : hipotonía, retraso PM, hipertensión pulmonar, miocardiopatía, muerte	¿Ácido lipoico?
mtFASII Fe-S	2-OADH GCS	catabol lisina catabol glicina Aumento de glicina y lactato, alteración AOs. Def C I-II CRM		
CoQ10 (síntesis)	PDSS1	Defecto de producción de ATP	Encefalopatía, atrofia óptica, Sde. de Leigh, ataxia, sordera	CoQ10 (5-50 mg/kg/día) Ubiquinona/ ubiquinol
	PDSS2	Estrés oxidativo		
	COQ2, 3, 4, 5, 6, 9	Alteración síntesis de pirimidinas	Encefalomiopatía, miocardiopatía, nefropatía-SNCR	
	ADCK3, 4	Aumento apoptosis	Ataxia cerebelosa, distonía, espasticidad	
Manganeso (Mn) (transporte)	SLC30A10	HiperMnemia	Neurodegeneración Distonía + cirrosis	Quelantes (EDTA)
	SLC39A14	HiperMnemia	Distonía/hipertonía	
	SLC39A8	HipoMnemia	Defectos neurológicos y esqueléticos (glicosilación)	Manganeso

Secuencia diagnóstica clásica *versus* nuevas formas de abordaje de las enfermedades metabólicas hereditarias

A. Ribes, J. García-Villoria, L. Gort, M. Girós, M.J. Coll, L. Texidó, F. Tort

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

ENFERMEDADES METABÓLICAS HEREDITARIAS

Las enfermedades metabólicas hereditarias (EMH) son un grupo de enfermedades genéticas, extremadamente heterogéneas, que se caracterizan por una alteración del metabolismo. Son debidas a mutaciones en genes cuyas proteínas están involucradas en una gran variedad de vías metabólicas. Estas enfermedades se heredan en su gran mayoría de forma autosómica recesiva y también ligadas al cromosoma X, otras son de herencia materna producidas por alteraciones en el ADN mitocondrial y muy pocas se heredan de forma autosómica dominante. Una característica de las EMH, respecto a otras enfermedades genéticas hereditarias, es que las primeras tienen un fenotipo metabólico, es decir, un perfil alterado de metabolitos en plasma, orina o líquido cefalorraquídeo, o bien alteraciones funcionales a nivel celular, o bien alteraciones anatomopatológicas o de neuroimagen que nos ayudarán de forma definitiva a la orientación diagnóstica.

SECUENCIA DIAGNÓSTICA CLÁSICA

Clásicamente, la secuencia diagnóstica empieza con el análisis de metabolitos seguido del análisis de la proteína alterada. Cuando la enfermedad está ya suficientemente acotada, se procede al estudio molecular con el fin de descifrar las mutaciones causantes de la enfermedad. En algunas ocasiones el estudio de metabolitos es específico de una enfermedad determinada, de forma que se puede proceder directamente al estudio molecular. En otros casos, es necesario proceder a los estudios enzimáticos o estudios de la proteína alterada antes de llegar al estudio molecular mediante, secuenciación Sanger del gen candidato (Fig. 1). Utilizando esta estrategia, a lo largo de los años, se ha realizado el diagnóstico y encontrado las mutaciones causantes de enfermedad en un buen número de EMH. Sin embargo, a pesar de todos los esfuerzos, siempre quedan familias difíciles de resolver en las que es necesario llevar a cabo el estudio de múltiples genes para llegar a un diagnóstico definitivo. Esta secuencia clásica sigue siendo válida para algunas enfermedades, pero no para otras, en las que la introducción de las tecnologías de secuenciación masiva “Next Generation Sequencing” (NGS) ha modificado la forma de abordaje diagnóstico de las EMH.

NUEVAS FORMAS DE ABORDAJE DIAGNÓSTICO

En los últimos años la gran revolución de las tecnologías genómicas ha permitido identificar un número creciente de genes cuyas mutaciones causan EMH. Debido a estos avances, hemos cambiado la estrategia diagnóstica, aunque no por ello hemos abandonado el análisis de los marcadores bioquímicos clave, ya que dirigen y complementan el diagnóstico⁽¹⁾. En otros casos los biomarcadores serán necesarios para obtener una validación funcional, imprescindible para demostrar que las mutaciones identificadas causan la enfermedad. Por ello, el desarrollo de potentes biomarcadores sigue siendo hoy en día un campo de sumo interés.

La estrategia diagnóstica actual es la siguiente (Fig. 2).

1. Se parte del estudio clínico seguido de una estratificación bioquímica en base al estudio de biomarcadores (metabolitos y proteínas) en fluidos biológicos y tejidos.
2. En algunos casos puede ocurrir que los marcadores clínicos y bioquímicos sean tan específicos que directamente podamos ir al estudio de un gen concreto.
3. En otras ocasiones puede ocurrir que los marcadores clínicos y bioquímicos no sean específicos de las alteraciones debidas a mutaciones en un gen concreto, pero sí lo sean de un grupo de genes. En estos casos, utilizaremos la aproximación NGS a través del estudio de paneles de genes. En algunos casos este estudio nos permitirá diagnosticar de una manera rápida y eficaz pacientes con las características seleccionadas. En este sentido es posible y relativamente sencillo acudir a distintos paneles según las necesidades asistenciales. Así por ejemplo, podemos diseñar paneles que contengan todos los genes de las enfermedades lisosomales, de las enfermedades peroxisomales o bien todos los genes que codifican para distintas subunidades del metabolismo energético mitocondrial, entre otros. Debido a que el número de genes que se incluyen en un panel diseñado a medida es limitado y al hecho de que éstos pertenecen a vías metabólicas bien definidas, su interpretación es relativamente sencilla⁽²⁾. En general, se utilizan paneles que incluyan solo los exones y las zonas intrónicas flanqueantes, por ello hemos de tener en cuenta que las mutaciones intrónicas profundas no las vamos a

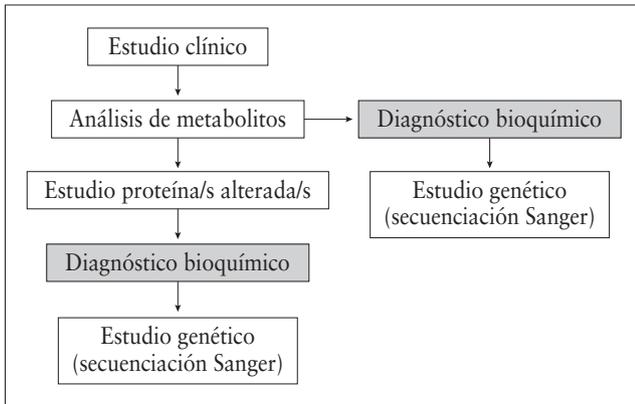


FIGURA 1. Secuencia diagnóstica clásica en enfermedades metabólicas hereditarias.

detectar, en estos casos deberemos acudir al estudio de cDNA, por métodos clásicos o bien diseñar los paneles incluyendo además de las regiones codificantes, las coordenadas genómicas de interés.

4. Cuando el fenotipo clínico y metabólico no sea indicativo de un estudio a través de los paneles de diseño propio otra aproximación consistiría en el estudio a través de paneles

comerciales mucho más amplios como es el exoma clínico (*TruSight One, Illumina*). Este panel contiene más de 4.800 genes asociados a fenotipos clínicos conocidos de acuerdo con la información de varias bases de datos, como *Human Gene Mutation Database (HGMD)*, *Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM)*, entre otras. El elevado número de genes que contiene este panel nos permite una aproximación diagnóstica más amplia. Sin embargo, el rápido progreso en la identificación de nuevos genes provoca que este panel no se encuentre totalmente actualizado.

5. El desarrollo de las técnicas de secuenciación del exoma celular completo (WES) y de las herramientas bioinformáticas, para el análisis de los datos obtenidos, han sido de vital importancia para la identificación de nuevos genes en muy poco tiempo. Debido a la gran cantidad de variantes genéticas que derivan de estos análisis será fundamental considerar el patrón de herencia e incluir (siempre que sea posible) los progenitores y otros individuos, sanos y/o afectados, de la misma familia. Cabe mencionar la importancia del procesamiento de los datos generados, especialmente en lo que hace referencia al desarrollo de herramientas bioinformáticas, cada vez más eficientes, para filtrar las variantes obtenidas y poder determinar con mayor facilidad las causas genéticas de las enfermedades. Las EMH, tienen

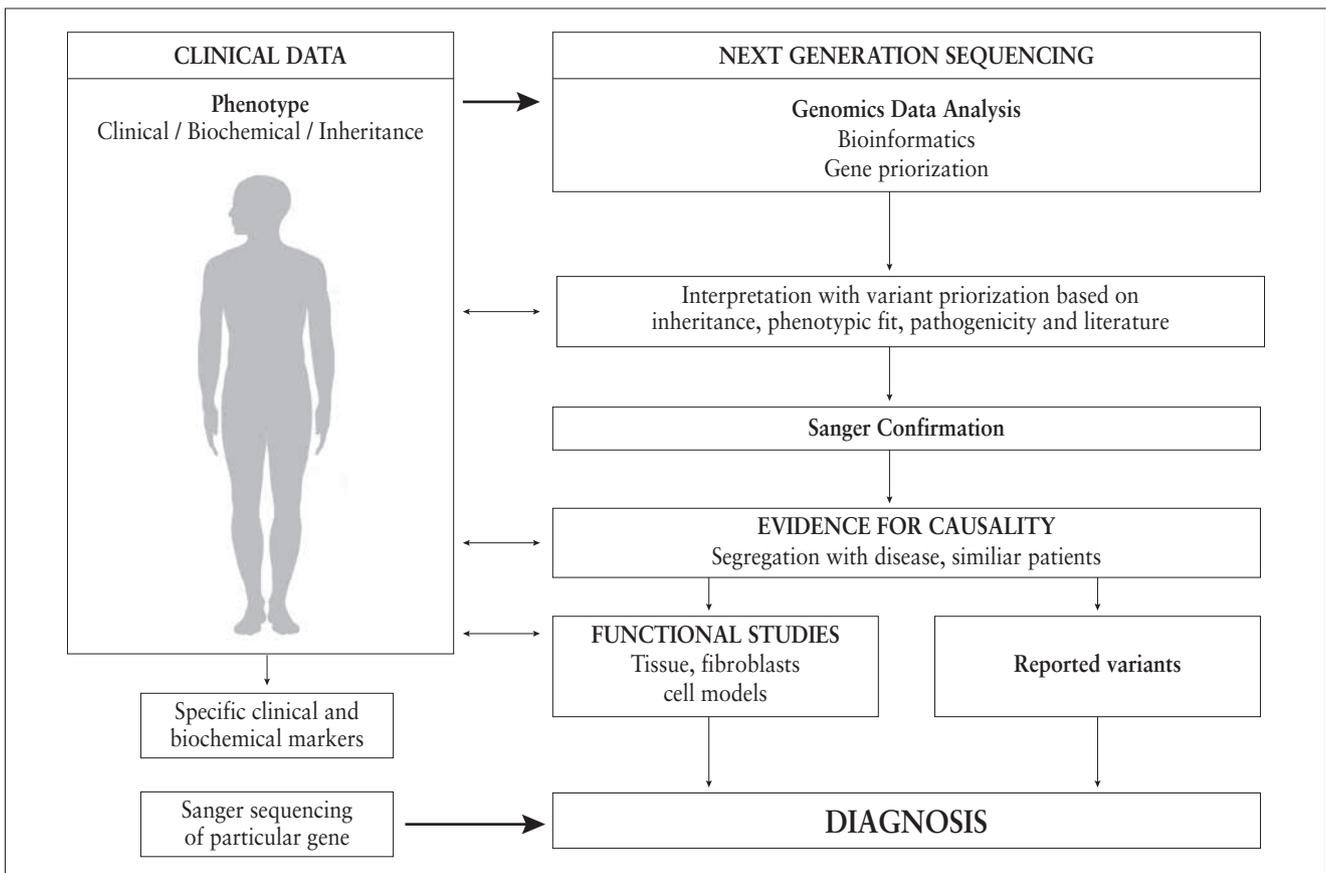


FIGURA 2. Nuevas formas de abordaje diagnóstico en enfermedades metabólicas hereditarias.

la ventaja respecto a otras enfermedades genéticas que, en muchos casos, tienen marcadores bioquímicos más o menos específicos, y fácilmente identificables en fluidos biológicos o en tejidos. Este hecho es muy relevante ya que permite una priorización adicional de los genes a tener en cuenta en el estudio final. Dicho de otra forma, los biomarcadores nos van a facilitar el filtrado de los genes de interés, ya que éstos están relacionados con la vía metabólica o con el orgánulo celular al que se asocia una determinada EMH.

La secuenciación WES ha sido y está siendo particularmente importante en el campo de dos grupos de EMH: las enfermedades mitocondriales y los trastornos de glicosilación de las proteínas (CDG). En ambos casos la contribución de WES al conocimiento de estas enfermedades ha sido decisiva. Para dar una idea de la progresión en el conocimiento cabe mencionar que en 2014 se describía una nueva CDG cada 17 días⁽³⁾. Sin embargo, no siempre que se acude a WES se consigue encontrar el gen cuyas mutaciones causan una determinada enfermedad. En algunos casos por limitaciones técnicas, sobre todo bioinformáticas, en otros por limitaciones metodológicas de la propia secuenciación exónica. Es de prever que en un futuro próximo algunos de estos problemas se puedan solucionar a través de la secuenciación de genoma completo.

6. Con excepción de los casos en los que se encuentren mutaciones previamente descritas en genes asociados a enfermedad, se deberá acudir a la realización de los estudios funcionales correspondientes con el fin de demostrar que las variantes encontradas son patogénicas.

CONCLUSIONES

A diferencia de otras enfermedades genéticas hereditarias, las EMH tienen la particularidad de que, en general, poseen marcadores bioquímicos específicos de una enfermedad concreta o bien de un grupo de enfermedades. En el primer caso, para llegar a conocer las mutaciones causantes de la enfermedad, se podrá proceder directamente al estudio molecular del gen concreto. En el segundo caso el grupo de enfermedades a considerar puede incluir varios genes, por lo que resultará más eficaz acudir a la estrategia NGS, a través del estudio de paneles de genes. En última instancia, si por los medios anteriores no se ha conseguido todavía el diagnóstico genético se procederá a la secuenciación del exoma celular. En este caso, los biomarcadores facilitarán la estrategia diagnóstica de filtrado genético, ya que van a orientar nuestro interés hacia los genes que puedan tener relación con los biomarcadores encontrados.

Por último, no debemos olvidar que en caso de que las mutaciones encontradas no se hayan descrito previamente, será necesaria la demostración funcional de su patogenicidad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Tarailo-Graovac M, Shyr C, Ross CJ, Horvath GA, Salvarinova R, Ye XC, et al. Exome sequencing and the management of neurometabolic disorders. *N Engl J Med*. 2016; 374: 2246-55.
2. Dare JT, Vasta V, Penn J, Tran NT, Hahn SH. Targeted exome sequencing for mitochondrial disorders reveals high genetic heterogeneity. *BMC Med Genet*. 2013; 14: 118.
3. Freeze HH, Chong JX, Bamshad MJ, Ng BG. Solving glycosylation disorders: fundamental approaches reveal complicated pathways. *Am J Hum Genet*. 2014; 94: 161-175.

Tratamiento nutricional en ECM

I. Vitoria Miñana

Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Valencia

A pesar de los avances que tienen lugar en el tratamiento de los errores innatos del metabolismo (EIM) intermediario, la modificación dietética en forma de suplementación, restricción o exclusión de determinados alimentos o grupos de alimentos, sigue siendo una piedra angular del tratamiento de muchos pacientes.

El uso prolongado de algunas de estas dietas puede dar lugar a situaciones carenciales de algunos nutrientes o principios inmediatos (por ejemplo, calcio en las galactosemias o proteínas en las dietas de las acidemias orgánicas), desequilibrios nutricionales generales (por ejemplo, dietas hipocalóricas en las hiperlipemias), por lo que es imprescindible asegurar un adecuado balance dietético.

En este taller se pretende actualizar de forma práctica las recomendaciones nutricionales de los EIM de cada uno de los tres principios inmediatos.

En el caso de los EIM de las proteínas se valoran las recomendaciones de aporte proteico en función de la velocidad de crecimiento y la tolerancia individualizada. La disminución del aporte proteico o de aminoácidos debe acompañarse de un respeto a los “niveles mínimos de seguridad”, una ingesta proteica acorde al aporte calórico y una utilización de alimentos naturales junto con fórmulas sin determinados aminoácidos y alimentos hipoproteicos de síntesis. Sigue habiendo dificultades y controversias acerca de cuál es la mejor estrategia para lograr el objetivo de un adecuado crecimiento físico y psíquico.

En el caso de los EIM de los hidratos de carbono hay dos objetivos básicos: restringir el substrato tóxico (por ejemplo, fructosa y galactosa en la fructosemia y galactosemia, respectivamente) y modificar la dieta para asegurar un aporte de glucosa que cubra las necesidades cuando hay compromiso en la homeostasis de la glucemia como en algunas glucogenosis.

En los EIM de las grasas se propone una alimentación restringida en un tipo de ácidos grasos (de cadena larga o media en LCHAD y MCAD, respectivamente) y un aumento de hidratos de carbono complejos.

En todos los casos puede ser necesario el empleo de suplementos de nutrientes (aminoácidos en las aminoacidopatías o ácidos grasos poliinsaturados en las LCHAD) junto con vitaminas, minerales y detoxificantes.

Para ello, hay herramientas on-line muy útiles:

- Odimet (Couce ML, Pérez A, Camba MJ, Fraga JM)

<http://www.odimet.es>

Se trata de un organizador dietético metabólico o herramienta de trabajo on-line que permite, a partir de más de mil productos dietéticos y alimentos, realizar la dieta más óptima en cuanto a necesidades nutricionales y calóricas y ajustarla a cada paciente. Para poder utilizarlo es necesario registrarse como usuario.

Este organizador ha sido diseñado por la Unidad de Diagnóstico y Tratamiento de Enfermedades Metabólicas del Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela.

- Calculadora metabólica de Mead-Johnson (Dalmau J, Vitoria I).

<http://www.metabolicosmjn.com>

Permite calcular las cantidades de energía, proteínas y aminoácidos limitantes de distintas aminoacidopatías (fenilcetonuria, tirosinemia y enfermedad de jarabe de arce) y compararlas con las recomendaciones nutricionales. Está pensada para su uso en distintas etapas de la vida, pues incorpora el contenido nutricional de raciones de alimentos naturales.

Propiedad de Mead-Johnson y diseñada por la Unidad de Nutrición y Metabolopatías del Hospital La Fe de Valencia, contiene la información nutricional de sus fórmulas.

- Calculadora metabólica de Nutricia (Dalmau J, Vitoria I)

http://www.nutriciaprofesionales.es/tools/calculadora_metabolica/pku.php

Permite calcular las cantidades de energía, proteínas y aminoácidos limitantes de distintas aminoacidopatías (fenilcetonuria, tirosinemia, enfermedad de jarabe de arce, acidemia metilmalónica, acidemia propiónica, acidemia isovalérica y aciduria glutárica I) y compararlas con las recomendaciones nutricionales. Está pensada para su empleo sobre todo en los primeros meses de vida pues incluye información exclusiva de las fórmulas.

Propiedad de Nutricia y diseñada por la Unidad de Nutrición y Metabolopatías del Hospital La Fe de Valencia, contiene la información nutricional de sus fórmulas.

Mucopolisacaridosis, sospecha inicial y diagnóstico

A. González-Meneses López

Unidad de Dismorfología y Metabolismo. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla

Las mucopolisacaridosis (MPSs) son un grupo de errores innatos del metabolismo causados por defectos en las hidrolasas ácidas lisosomales encargadas de la degradación de los glucosaminoglicanos (GAGs). Estos defectos llevan a la acumulación de estas macromoléculas en las células produciendo un fallo multisistémico progresivo. La incidencia global de todas las formas de mucopolisacaridosis se estima en un 1 caso por cada 25.000 nacidos vivos, con grandes variaciones entre los diversos tipos de MPSs.

Salvo cuando el diagnóstico se realiza a través de un programa de cribado neonatal, algo todavía minoritario, existe generalmente un largo periodo de tiempo entre el inicio de los primeros síntomas de la enfermedad y la confirmación de la misma, retraso que en ocasiones lleva a evitar tratamientos que pueden resultar cruciales para variar la historia natural de la misma, como es el trasplante de médula ósea en los tipos de mucopolisacaridosis I y II que debe realizarse antes del año de edad en el tipo II o antes de los dos años en el tipo I.

En las formas infantiles de MPSs es frecuente que antes del diagnóstico el paciente padeciese múltiples otitis de repetición, hernias recurrentes o rigideces de las articulaciones que con frecuencia no son valoradas en su conjunto como sospechosas de MPSs o que llevan a pensar en alteraciones reumáticas o displasias óseas no metabólicas. Es por ello que la presencia en un paciente de infecciones ORL de repetición junto con hernias inguinales o umbilicales, alteraciones esqueléticas o hepato-esplenomegalias, deben ser consideradas como altamente sugestivas de MPSs e iniciar la cadena diagnóstica.

Una vez sospechada la posibilidad de padecer una MPS, la determinación de GAGs en orina suele ser el estudio inicial más frecuente. La elevación de los GAGs en orina así como el tipo (dermatán, heparán o queratán sulfato) nos permitirán realizar un diagnóstico de sospecha mucho más consistente que deberá ser confirmado mediante la demostración de la actividad enzimática deficitaria de la hidrolasa ácida correspondiente, con su correlación genética posterior que nos permitirá en algunos casos establecer pronósticos genotipo-fenotipo.

Es necesario tener en cuenta que la determinación de GAGs elevados en orina puede no estar siempre presente, lo que puede

llevar a un retraso en el diagnóstico o estar falsamente elevada en caso de que la orina se encuentre contaminada por bacterias. La aplicación de la espectrometría de masas en tándem, tándem masas (MS/MS) para la cuantificación de los GAGs está permitiendo disminuir esta tasa de falsos negativos y establecer una mejor cuantificación de los mismos.

Así mismo, la determinación de la actividad enzimática de las hidrolasas ácidas en sangre seca sobre papel está permitiendo llevar a cabo diagnósticos específicos con gran rapidez y de un modo muy económico con un alto grado de fiabilidad.

En España existe una iniciativa, el proyecto FIND, que facilita el diagnóstico de los pacientes con sospecha de MPSs a través de la determinación en orina de GAGs y su confirmación posterior mediante análisis enzimático en sangre seca sobre papel de un modo rápido, sencillo y gratuito, estando abierto a cualquier profesional, y habiendo permitido detectar un buen número de afectos que de otro modo podrían haber pasado inadvertidos o cuyo diagnóstico podría haberse retrasado.

BIBLIOGRAFÍA

1. Colón C, Alvarez JV, Castaño C, et al. A selective screening program for the early detection of mucopolysaccharidosis: Results of the FIND project – a 2-year follow-up study. *Medicine*. 2017; 96: 19.
2. Muenzer J, Jones SA, Tylki-Szymanska A et al. Ten years of the Hunter Outcome Survey (HOS): insights, achievements, and lessons learned from a global patient registry. *Orphanet J Rare Dis*. 2017; 12: 82.
3. Sun X, Li L, Overdier KH, et al. Analysis of Total Human Urinary Glycosaminoglycan Disaccharides by Liquid Chromatography–Tandem Mass Spectrometry. *Anal Chem*. 2015; 87: 6220-7.
4. Chuang CK, Lin HY, Wang TJ, et al. A modified liquid chromatography/tandem mass spectrometry method for predominant disaccharide units of urinary glycosaminoglycans in patients with mucopolysaccharidoses. *Orphanet J Rare Dis*. 2014; 9: 135.
5. Burton B, Charrow J, Hoganson GE, et al. Newborn Screening for Lysosomal Storage Disorders in Illinois: The Initial 15-Month Experience. *J Pediatr*. 2017. [En prensa]

Tratamiento del paciente con mucopolisacaridosis

I. Vitoria, P. Correcher, J. Dalmau

Unidad de Nutrición y Metabolopatías. Hospital Universitario La Fe. Valencia

INTRODUCCIÓN

Hasta hace unos años, el único tratamiento para las mucopolisacaridosis (MPS) era el sintomático. La mejora de las técnicas de trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH), y muy especialmente la posibilidad de tratamiento sustitutivo enzimático (TSE), han abierto nuevas opciones terapéuticas que han mejorado considerablemente el pronóstico de las MPS. Hay otros tratamientos cuya eficacia es más dudosa o está en fase de estudio (terapia de reducción de sustrato o tratamiento con moléculas pequeñas, terapia génica,...). En la presente exposición se abordarán solo los aspectos relativos a los tratamientos actuales de las MPS.

El tratamiento de las MPS, sea cual sea la opción elegida, constituye el mejor ejemplo de la necesidad de un abordaje multidisciplinar, dado que son enfermedades multisistémicas, con afectación de diferentes órganos y sistemas, por lo que precisan la colaboración de prácticamente todas las especialidades médicas así como de paramédicas (farmacia, trabajo social, etc.). Por ello, se precisa la labor de un médico coordinador, que suele ser el especialista en enfermedades metabólicas, cuyas funciones actualmente están tipificadas en el Real Decreto 1302/2006.

TRATAMIENTO INESPECÍFICO DE SOPORTE

El tratamiento de soporte continúa siendo fundamental, tanto en las MPS que tienen opciones terapéuticas específicas (TPH, TSE) como en las que no las tienen. La afectación de diferentes órganos requiere la asistencia de especialistas tales como:

- Anestesia: son pacientes de riesgo, tanto por sus problemas ortopédicos, respiratorios, cardíacos, etc., como por la dificultad que existe para su intubación.
- Cardiología: tratamiento de la insuficiencia valvular y/o miocardiopatía hipertrófica.
- Cirugía: tratamiento de hernias umbilicales e inguinales. Colocación de reservorios para la administración intravenosa.
- Hematología: para TPH.
- Neumología: tratamiento de las insuficiencias respiratorias obstructivas o restrictivas, CPAP (presión positiva continua en la vía respiratoria) nasal, etc.

- Neurología, neurocirugía: tratamiento del posible síndrome de trastorno por déficit de atención e hiperactividad secundario que padecen algunos pacientes, crisis convulsivas, hidrocefalia, compresiones medulares, etc.
- Nutrición: además de las normas de alimentación propias de cualquier paciente crónico, algunos pueden precisar alimentación por sonda o gastrostomía si presentan problemas de deglución.
- Oftalmología: control de las opacidades corneales, tratamiento del glaucoma,...
- Ortopedia, traumatología y rehabilitación: tratamiento de las lesiones y deformidades óseas (cifosis, escoliosis, etc.), liberación del túnel carpiano, fisioterapia para mejorar las rigideces articulares, etc.
- Otorrinolaringología: tratamiento de otitis crónicas, amigdalectomía, implantación de audífonos, traqueotomías, etc. Este tratamiento integral exige un elevado número de visitas hospitalarias, con la consiguiente alteración de la vida del paciente y sus familiares. Por ello, el apoyo psicológico, imprescindible por su patología de base, se puede hacer necesario a lo largo del tiempo, al igual que la necesaria participación del trabajador social para facilitar algunos aspectos que condicionan la calidad de vida del paciente.

TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS

El TPH ha sido, desde hace más de 30 años, la única posibilidad de tratamiento efectiva en algunas MPS. Existen dos opciones: trasplante de médula ósea, si es posible de donante familiar enzimáticamente normal, y trasplante de células de cordón umbilical.

A pesar de que con el TPH se consiga una buena implantación celular, no es un tratamiento curativo. Su eficacia depende de varios factores:

- Edad: cuanto más precozmente se realice, mejores resultados. En general, se realizan por debajo de 2 o 2,5 años en las MPS en las que está indicado.
- Gravedad: se obtienen mejores resultados cuanto menor es el grado de afectación de la enfermedad.

- Eficacia: más efectivo en los órganos con abundante sistema reticuloendotelial, tales como la hepato-esplenomegalia, pero poco efectivo en las manifestaciones óseas. El recambio de la microglía en el sistema nervioso central (SNC) necesita un período de 6-12 meses, por lo que el TPH debe realizarse antes de que se produzcan lesiones neurológicas irreversibles.

Los principales inconvenientes del TPH son los del propio trasplante (rechazo y enfermedad injerto contra huésped, toxicidad de los regímenes de acondicionamiento, infecciones, tumores secundarios, etc.). Los TPH realizados en los últimos años han mostrado resultados superiores a los efectuados hace más de 20 años.

Aunque se ha realizado TPH en prácticamente todas las MPS, los mejores resultados se han obtenido en la MPS I en la que es el tratamiento de elección en niños pequeños sin afectación neurológica. En la MPS II (síndrome de Hunter), los resultados no son tan buenos, aunque se van publicando resultados esperanzadores. En la MPS III, no parece ser efectivo para prevenir o enlentecer el deterioro neurocognitivo. En la MPS IV, que cursa con gran afectación ósea, su beneficio, de haberlo, es escaso. En la MPS VI, el tratamiento de elección es el TSE, pero el TPH podría utilizarse conjuntamente. Hay muy poca experiencia reciente en la MPS VII.

TRATAMIENTO SUSTITUTIVO ENZIMÁTICO

El TSE ha sido un gran avance en el tratamiento de las MPS. Las enzimas disponibles actualmente son: laronidasa (Genzyme) para la MPS I, autorizada por la *European Medicines Agency* (EMA) desde 2003; galsulfasa (Biomarín) para la MPS VI, autorizada desde 2006, e idursulfasa (Shire) para la MPS II, autorizada desde 2007. Asimismo, está autorizada por la EMA la elosulfasa- α (Biomarín) para el tratamiento de la MPS IV desde el año 2014, y autorizada en España desde el año 2015.

La eficacia del TSE en estas enfermedades está bien documentada con respecto a la disminución de las visceromegalias y la eliminación urinaria de los glucosaminoglucanos (GAG), aumento de la resistencia física al ejercicio; mejoran en diferente grado otras manifestaciones como son la función respiratoria, la movilidad articular, el número de infecciones respiratorias de vías altas, la audición, etc. Sin embargo, hay poca o nula mejoría en las manifestaciones óseas y en las válvulas cardíacas. Las enzimas no atraviesan la barrera hematoencefálica (BHE), por lo que no mejoran las manifestaciones del SNC. Por ello, está en fase de ensayo clínico la administración intratecal de estas enzimas, siendo el más avanzado el TSE intratecal para el tratamiento de la MPS IIIA. Otros inconvenientes son la producción de anticuerpos cuya presencia podría disminuir la efectividad clínica de la enzima.

Se administran por vía intravenosa semanalmente. Se aconseja la administración previa de antihistamínicos. Aun así, se han descrito reacciones alérgicas graves, aunque la gran mayoría son leves y controlables con el enlentecimiento de la perfusión y la administración de corticosteroides o adrenalina. El TSE suele administrarse en hospital de día, aunque ya existe la posibilidad

de su administración en el propio domicilio del paciente cuando ha pasado el suficiente tiempo sin efectos adversos. Se sigue investigando para conseguir enzimas más seguras, con vida media más prolongada y, especialmente, que atraviesen la BHE. Finalmente, es de destacar el alto coste económico del TSE.

TRATAMIENTO ESPECÍFICO DE LAS MUCOPOLISACARIDOSIS

Determinadas MPS, especialmente de las que se dispone TSE y/o en las que el TPH ha mostrado resultados satisfactorios, tienen unas posibilidades terapéuticas más amplias que las que no tienen estas opciones. Ello hace referencia especialmente a las MPS I, II, VI y IVA, por lo se comentan a continuación por separado.

Mucopolisacaridosis tipo I

En el año 2009, un Consenso Internacional publicó una Guía de manejo y tratamiento de la MPS I, en la que se indica la necesidad de valorar la edad del paciente, el fenotipo (grave o atenuado) y el cociente de desarrollo neurocognitivo (CD) para hacer la indicación terapéutica:

- En pacientes <2 años y con afectación grave, si el CD es menor de 70 se recomienda TSE, y si es mayor de 70 se aconseja TPH.
- En pacientes <2 años y forma atenuada de la enfermedad, se recomienda TSE.
- En pacientes >2 años, si el CD es menor de 70 se recomienda TSE, y si es mayor de 70, TSE y valorar TPH.

Uno de los problemas para llevar a cabo este protocolo es la dificultad de diferenciar las formas atenuadas de las graves. Es necesario disponer de unos biomarcadores validados y un mejor conocimiento de la correlación fenotipo-genotipo, que en un futuro pueda ayudar a tomar decisiones para establecer el tratamiento.

Las técnicas actuales de TPH han mejorado considerablemente el pronóstico de la MPS I. En los casos en que está indicado TPH, previamente a su realización se recomienda administrar TSE al menos durante 12 semanas, ya que mejora la morbilidad y la mortalidad. Tras el TPH debe proseguirse su administración, aunque no hay un consenso acerca de la duración ideal.

En cuanto al TSE, la posología recomendada de laronidasa es 100 UI/kg/semana por vía intravenosa. Se debe administrar en 3-4 horas.

En los últimos años se han publicado nuevas guías que modifican o añaden algunos aspectos a los comentados; de todos ellos, los más destacables son prolongar la edad en que está indicado el TPH hasta los 2,5 años y establecer unos criterios para suspender el TSE, que pueden resumirse en los siguientes puntos:

- No cumplimiento de las pautas de tratamiento y/o su monitorización.
- Desarrollo de importantes síntomas neurocognitivos o de otra sintomatología grave que, probablemente, no sea modificada por el TSE.

Mucopolisacaridosis tipo II

En el año 2009, Muenzer y cols. publicaron unas recomendaciones generales para el tratamiento del síndrome de Hunter. Destacaban que, si bien el TPH era la única opción de tratamiento antes de que se dispusiera de TSE, era un tratamiento controvertido del que se habían publicado casos aislados, pero no series suficientemente amplias que objetivaran su eficacia. Por ello, la recomendación era iniciar TSE antes de que se evidenciara una rápida progresión de la enfermedad.

Más recientemente se ha demostrado que el TSE es eficaz para la normalización del volumen hepatoesplénico y eliminación urinaria de GAG; asimismo, también contribuye a la mejoría en las rigideces de algunas articulaciones, mejoría de la prueba de la marcha de seis minutos (PM6M) y disminución del número de infecciones de vías respiratorias altas. En otras manifestaciones de la enfermedad, los resultados son variables: función respiratoria, audición, velocidad de crecimiento, etc. No se demuestra mejoría en las manifestaciones óseas, insuficiencias valvulares cardíacas y sintomatología neurológica, especialmente si están ya avanzadas. A pesar de estas limitaciones, se constata una mejoría en los cuestionarios de calidad de vida.

La posología recomendada de idursulfasa es 0,5 mg/kg/semana por vía intravenosa. Las normas generales de administración y prevención de efectos adversos son iguales que las comentadas para la MPS I.

El TSE está indicado en todos los casos sin afectación neurológica grave. Si está presente, se debería consensuar entre los padres, médicos y autoridades sanitarias un tratamiento de prueba limitado a 6-12 meses para constatar o no su eficiencia. En cualquier caso, al igual que en la MPS I, se están planteando criterios estrictos para suspender el TSE (si tras 6-12 meses no hay beneficios clínicos evidentes o si el paciente desarrolla una complicación grave y es poco probable que se beneficie más del TSE).

Mucopolisacaridosis tipo VI

Hasta la aprobación por la EMA en el año 2006 de la galsulfasa para el tratamiento de la MPS VI, la TPH era la única posibilidad de tratamiento.

Los ensayos clínicos con TSE han demostrado su seguridad y eficacia para la disminución de los GAG en orina, mejoría de la PM6M, en la prueba de subir escaleras durante tres minutos, en la hipertrofia cardíaca, de la función respiratoria, de la audición e incrementos de peso y talla en límites normales. Al no atravesar la BHE, el efecto en el SNC es limitado; igualmente, los efectos sobre los signos oftalmológicos y articulares son limitados. El tratamiento en hermanos ha demostrado mayor eficacia cuando el TSE se inicia a menor edad. Posiblemente, la terapia combinada de TPH y TSE pueda mejorar el pronóstico de la enfermedad, especialmente en los pacientes con enfermedad rápidamente progresiva.

La dosis de galsulfasa es de 1 mg/kg/semana. Es recomendable la administración previa de antihistamínicos y antipiréticos

Mucopolisacaridosis tipo IV

El tratamiento de la enfermedad de Morquio había sido, hasta el momento, de soporte. El TPH, en el que hay una muy limitada experiencia, no se recomienda actualmente por su falta de efecto en las manifestaciones esqueléticas, que son las más importantes en esta enfermedad.

Se dispone de TSE desde 2015. Los resultados, basados en el estudio clínico en fase III efectuado en pacientes >5 años durante 24 semanas, se han publicado recientemente. La administración de elosulfasa- α a la dosis de 2 mg/kg/semana ha demostrado un aumento significativo de la PM6M (objetivo primario); hubo una mejoría en la prueba de subida de escaleras en tres minutos en el límite de la significación estadística, y descenso del 40% en la eliminación urinaria de GAG (objetivos secundarios); los estudios de la función respiratoria, el cuestionario de calidad de vida, el ecocardiograma, las opacidades corneales, la audiometría y la longitud de los huesos de las piernas (objetivos terciarios) mostraron muy leves diferencias.

El 22% de pacientes tuvieron efectos adversos relacionados con la perfusión de la enzima, la mayoría leves, aunque en ningún caso requirieron la suspensión permanente del tratamiento, incidencia semejante a lo que ocurre en otras MPS.

ACTITUD TERAPÉUTICA GLOBAL DE LAS MPS: COMENTARIOS

Hasta hace unos años, el tratamiento de las MPS era sintomático, y en algunos casos el TPH. Actualmente, existe la posibilidad de tratamiento de las MPS I, II, VI y IV, mediante TSE, por lo que el pronóstico ha variado notablemente.

El TPH puede prevenir el deterioro neurológico en determinadas MPS si se realiza antes de que aparezcan los primeros síntomas; también ha demostrado efectividad en la reducción de la hepatoesplenomegalia, en la función respiratoria y cardíaca, en la disminución en el número de infecciones respiratorias, audición, etc., pero no en la afectación ósea, el funcionamiento de las válvulas cardíacas, etc.

Probablemente, su efectividad depende de muchos factores: edad del trasplante, nivel enzimático del donante, grado de afectación del paciente, número y gravedad de las posibles complicaciones postrasplante, etc. El TPH está indicado en pacientes afectados de MPS I <2,5 años con CD mayor de 70, y en la MPS VI tras la valoración individualizada para terapia combinada con TSE, indicación que puede hacerse extensiva en la MPS VII y quizás en la MPS II en casos seleccionados.

El TSE, en principio, está indicado en todos los casos pediátricos excepto en los que el deterioro neurológico sea muy grave. Aunque hay resultados variables en diferentes estudios, en general el TSE ha demostrado su eficacia en la reducción de la eliminación de GAG urinarios, reducción de visceromegalias, aumento de la PM6M, aumento de la calidad de vida, mejoría de la función respiratoria, de la hipertrofia cardíaca, audición, etc. pero no en las valvulopatías cardíacas, enfermedad ósea y rigideces articulares. Probablemente, cuanto antes se empiece el TSE los resultados son mejores, lo cual está avalado por estudios en animales de experimentación y en algunos casos

clínicos de TSE iniciado en hermanos a diferentes edades en los que se ha demostrado que el acúmulo de GAG ocurre ya en la época fetal.

El tratamiento de los pacientes con MPS es uno de los ejemplos en Medicina más evidentes de la necesidad de valoración individualizada por parte de un equipo multidisciplinar experto pues sigue habiendo cuestiones todavía no resueltas:

- Criterios de inicio de tratamiento: es fundamental la valoración del estado neurológico del paciente, ya que existen casos en los que posiblemente no se puedan obtener beneficios con ninguna de las terapias actuales. En ciertos casos, el estudio genético podría ayudar a identificar a pacientes de riesgo en los que sea más urgente el inicio del tratamiento.
- No existe ningún marcador con alta sensibilidad que indique la gravedad de la enfermedad y/o su evolución. Los GAG son el marcador que se utilizan habitualmente, pero no son marcadores sensibles, ya que no existe en muchas ocasiones correlación entre su concentración urinaria y el entretimiento de la progresión de la enfermedad en determinados órganos. El ejemplo más claro es que el TSE reduce notablemente su eliminación, pero al no atravesar la BHE no evita el deterioro neurológico.
- Hay pruebas, como las de función respiratoria, en las que se obtienen mayores beneficios porcentuales en los pacientes con mayor afectación al inicio del TSE con respecto a los que tienen una afectación media o leve. Por ello, en muchos estudios en los que no se diferencia por grupos el grado de afectación inicial, los resultados pueden ser confusos. Igual ocurre en la valoración de la función cardíaca, auditiva, etc. Y ello es aún más evidente en pacientes menores de 5 años, cuyo grado de colaboración en diferentes pruebas es nulo o muy bajo.
- Se tiende a comparar la evolución de los enfermos que reciben TSE con la de los pacientes que no la han recibido, es decir, con los que han presentado la evolución natural de la enfermedad porque nacieron antes de la “era TSE” o fueron de diagnóstico tardío. Pero existe una enorme variabilidad clínica dentro de cada MPS, por lo que los posibles beneficios del TSE no pueden ser comparados únicamente con lo que ocurriría si no se administrase TSE tomando como referencia la historia natural de la enfermedad.
- Hay parámetros difíciles de cuantificar, como son los cuestionarios de calidad de vida. En ocasiones, las respuestas se ven influenciadas por el efecto placebo. En niños, no existen cuestionarios de calidad de vida validados.
- Más de la mitad de los pacientes que reciben TSE desarrollan anticuerpos, generalmente IgG, que pueden tener capacidad neutralizante que disminuya la efectividad de la enzima administrada. Se necesitan más estudios que confirmen o refuten esta hipótesis.
- No existen criterios claros sobre la modificación de dosis en población pediátrica. Dado que los ensayos clínicos se han hecho con diferentes dosis por peso, y se ha establecido la dosis óptima en función de la máxima efectividad obtenida y con los menores efectos secundarios, parece lógico que,

a medida que el paciente aumente de peso, se modifique la dosis. La evolución de los GAG puede ayudar a decidir los ajustes de dosis. En cualquier caso, debe tenerse en cuenta la valoración global de cada paciente.

- Quizás la cuestión más importante es la que hace referencia a qué pacientes no tratar y en qué pacientes debe suspenderse el tratamiento considerando que no sea esperable que el TSE produzca efectos beneficiosos para ellos. Por este motivo, estas decisiones deben ser tomadas por el equipo multidisciplinar y con la participación de los comités de bioética asistencial.

REFLEXIÓN FINAL

Desde que en el año 2003 la EMA autorizó el TSE para el tratamiento de la MPS I, los avances clínicos han sido evidentes. Las investigaciones realizadas desde entonces han llevado a un mejor conocimiento de la fisiopatología de las MPS, de la cuantificación de los beneficios y de las limitaciones terapéuticas del TSE y con ello al desarrollo de nuevas opciones de tratamiento, ya comentadas anteriormente, y que abarcan diversas posibilidades: administración intratecal o intraarticular, opción de espaciar su administración con el fin de mejorar la calidad de vida del paciente, terapia combinada de TSE y TPH, modificación química de las enzimas con el fin de que atraviesen la BHE, tratamiento con chaperonas, terapia génica, etc. Por ello, es de esperar que en un futuro próximo la morbimortalidad de las MPS se reduzca en gran medida y, por tanto, mejore su pronóstico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Aldenhoven M, Jones SA, Bonney D, et al. Hematopoietic cell transplantation for mucopolysaccharidosis patients is safe and effective: results after implementation of international guidelines. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2015; 21: 1106-9.
2. Baldellou A, Sanjurjo P, del Toro M. Enfermedades lisosomales. En: Sanjurjo P, Baldellou A, editores. Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias. 4ª edición. Madrid: Ergon; 2014. p. 861-70.
3. Couce ML. Mucopolisacaridosis tipo IV. En: Sanjurjo P, coordinador. Guía para el manejo de las Mucopolisacaridosis. Madrid: Ergon; 2015. p. 59-70.
4. Coutinho MF, Prata MJ, Alves S. Mannose-6-phosphate pathway: a review on its role in lysosomal function and dysfunction. *Mol Genet Metab.* 2012; 105: 542-50.
5. Dalmau J, Vitoria I, Calderón R, et al. Clinical response to long term enzyme replacement treatment in children, adolescent and adult patients with Hunter syndrome. *Med Clin (Barc).* 2015; 145: 392-8.
6. Dalmau J, Vitoria I. Abordaje terapéutico de las mucopolisacaridosis. En: Álvarez M, Plaza S, Navas V, editores. Enfermedades lisosomales. Ed. Springer; 2017. p. 443-59.
7. Dalmau J, Vitoria I. Guía de la mucopolisacaridosis I. En: Sanjurjo P, coordinador. Guía para el manejo de las Mucopolisacaridosis. Madrid: Ergon; 2015. p. 19-32.
8. De Ru MH, Boelens JJ, Das AM, et al. Enzyme replacement therapy and/or hematopoietic stem cell transplantation at diagnosis in patients with mucopolysaccharidosis type I: results of a European consensus procedure. *Orphanet J Rare Dis.* 2011; 6: 55.

9. Del Toro M. Introducción a las mucopolisacaridosis. En: Sanjurjo P, coordinador. Guía para el manejo de las Mucopolisacaridosis. Madrid: Ergon; 2015. p. 7-18.
10. González Gutiérrez-Solana L, López L. Guía de la mucopolisacaridosis tipo VI o síndrome de Maroteaux-Lamy. En: Sanjurjo P, coordinador. Guía para el manejo de las Mucopolisacaridosis. Madrid: Ergon; 2015. p. 71-88.
11. Guillén E, Blasco AJ, G Gutiérrez-Solana L, en representación del grupo de trabajo Hunter España. Guía de práctica clínica para el tratamiento del síndrome de Hunter. Med Clin (Barc). 2013; 141: 453.e1-13.
12. Hendriksz CJ, Berger KI, Giugliani R, et al. International guidelines for the management and treatment of Morquio A syndrome. Am J Med Genet Part A. 2014; 167A: 11-25.
13. Hendriksz CJ, Burton B, Fleming TR, et al. Efficacy and safety of enzyme replacement therapy with BMN 110 (elosulfasealfa) for Morquio A syndrome (mucopolysaccharidosis IV A): a phase 3 randomised placebo-controlled study. J Inher Metab Dis. 2014; 37: 979-90.
14. Jurecka A, Tyłki-Szymanska A. Enzyme replacement therapy: lessons learned and emerging questions. Expert Opin Orphan Drugs. 2015; 3: 293-305.
15. Langereis EJ, van Vlies N, Wijburg FA. Diagnosis, classification and treatment of mucopolysaccharidosis type I. Expert Opin Orphan Drugs. 2015; 3: 307-20.
16. Mohamed FE, Al-Gazali L, Al-Jasmi F, et al. Pharmaceutical Chaperones and Proteostasis Regulators in the Therapy of Lysosomal Storage Disorders: Current Perspective and Future Promises. Front Pharmacol. 2017; 8: 448.
17. Muenzer J, Bodamer O, Burton B, et al. The role of enzyme therapy in severe Hunter syndrome-an expert panel consensus. Eur J Pediatr. 2012; 171: 181-8.
18. Muenzer J. Early initiation of enzyme replacement therapy for the mucopolysaccharidosis. Mol Genet Metab. 2014; 111: 63-72.
19. Parini R, Deodato F, Di Rocco M, et al. Open issues in Mucopolysaccharidosis type I-Hurler. Orphanet J Rare Dis. 2017; 12: 112.
20. Parini R, Rigoldi M, Tedesco L, et al. Enzymatic replacement therapy for Hunter disease: Up to 9 years. Mol Genet Metab Reports. 2015; 3: 65-74.
21. Scarpa M, Almássy Z, Beck M, et al. Mucopolysaccharidosis type II: European recommendations for the diagnosis and multidisciplinary management of a rare disease. Orphanet J Rare Dis. 2011; 6: 52.
22. Schmidt M, Breyer S, Löbel U, et al. Musculoskeletal manifestations in mucopolysaccharidosis type I (Hurler syndrome) following hematopoietic stem cell transplantation. Orphanet J Rare Dis. 2016; 11: 93.

Novedades en el tratamiento de las mucopolisacaridosis

L. González Gutiérrez-Solana, L. López Marín

Médicos Adjuntos. Consulta de neurodegenerativas. Sección de Neuropediatría. Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Madrid

INTRODUCCIÓN

El objetivo de la presentación es mostrar las novedades de los últimos años en el tratamiento de las mucopolisacaridosis (MPS). Se analizan las novedades en la terapia enzimática sustitutiva (TES): próxima autorización de TES en MPS7 (Sly), tratamiento cada dos semanas, tratamiento muy precoz e intentos de tratamiento enzimático dirigido al SNC. Se repasa el trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) en las MPS distintas a MPS1. Se comenta el uso de genisteína en MPS2 grave y MPS3. Se revisan las novedades de la terapia génica (TG) tanto *in vivo*, como *ex vivo*, con algunos ensayos muy significativos publicados y en marcha. Y se señalan otras posibilidades terapéuticas para un futuro próximo.

REVISIÓN

Novedades en terapia enzimática sustitutiva (TES) en las mucopolisacaridosis (MPS)

La terapia enzimática sustitutiva (TES) en las mucopolisacaridosis (MPS) se inició a principios de este siglo en MPS1 y hoy en día está aprobada en MPS1 (Hurler), MPS2 (Hunter), MPS6 (Maroteaux-Lamy) y, desde hace unos años, en MPS4A (Morquio A). Se comentan algunas novedades.

TES en MPS7

Está pendiente de aprobación el uso de terapia enzimática sustitutiva (TES) en MPS7 (síndrome de Sly). Los datos preliminares son positivos. Un niño de 12 años con enfermedad pulmonar grave, con visceromegalias, incapaz de deambular y con afectación valvular progresiva fue tratado como uso compasivo con beta-glucuronidasa recombinante humana (rhGUS), en infusión intravenosa (i.v.), a la dosis de 2 mg/kg cada dos semanas, durante 24 semanas. La TES fue bien tolerada y se produjo una disminución de los glucosaminoglicanos (GAG) en orina, mejoría de la función pulmonar (se retiró el ventilador, disminuyeron las necesidades de oxígeno) y desaparición de la hepatoesplenomegalia⁽¹⁾. Un estudio fase III randomizado, controlado con placebo, de 12 pacientes con MPS7 de 5 a 35 años, con dosis de 4 mg/kg cada 2 semanas un mínimo de 24 semanas, ha sido completado y está a la espera de analizar sus resultados, y con un estudio de extensión en marcha⁽²⁾.

TES cada 2 semanas en MPS1

Algunos pacientes tienen dificultades para recibir la TES cada semana. En el trabajo de Horovits y cols.⁽³⁾ se analizan 20 pacientes con MPS1, que han sido tratados con la pauta habitual de laronidasa (0,58 mg/kg/semana) durante al menos un año, y cambian a una pauta de 1,2 mg/kg cada 2 semanas. La mayoría sin pacientes con formas atenuadas tras el tratamiento los signos clínicos se estabilizaron o mejoraron, sin efectos adversos reseñables y con mejor cumplimiento y satisfacción de los pacientes.

TES muy precoz en MPS

La administración temprana de TES en las MPS, antes de que hayan sucedido alteraciones irreversibles, parece atenuar la evolución de la enfermedad. Los niños tratados con TES muy precoz tienen una evolución clínica más leve que sus hermanos tratados a edad más tardía, lo que podría significar que la TES muy precoz puede enlentecer o prevenir el desarrollo de manifestaciones óseas, valvulares o cognitivas, modificando la historia natural de estas enfermedades (Gabielli P10; McGill CG10; Tajima MGM13)⁽⁴⁻⁶⁾. Este hecho debería estimular el cribado de estas enfermedades en los denominados grupos de riesgo (Lopez-Marín jimDR13)⁽⁷⁾ y la implantación de programas de despistaje neonatal de las MPS.

TES dirigida al SNC en las MPS

Todas los individuos con MPS3 (Sanfilippo) y aquellos con formas graves (la mayoría) de MPS1 (Hurler) y MPS2 (Hunter) presentan afectación progresiva del SNC (neurodegeneración) que no se previene ni se trata con el uso de TES, debido a que las enzimas lisosomales no pueden atravesar la barrera hematoencefálica (BHE). En los niños seleccionados con formas graves de MPS1 se ha usado con éxito el trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH). En un dificultoso estudio publicado de 5 pacientes con MPS1 atenuada y compresión medular, la TES intratecal parece un procedimiento seguro; a pesar de lo cual, se observaron nueve efectos adversos graves (solo tres posiblemente relacionados), dos pacientes murieron durante el estudio por causas no relacionadas, y uno precisó cirugía urgente. No se obtuvieron parámetros de eficacia objetiva⁽⁸⁾.

Aunque los pacientes con MPS1 atenuada no tienen graves problemas de cognición, estos pacientes tienen dificultades de aprendizaje aparentes en la escuela y en los tests neuropsicológicos. Se ha completado un estudio de 24 meses de tratamiento con laronidasa intratecal en pacientes con MPS1 atenuada, con seguimiento de LCR (bioquímica, GAG, anticuerpos anti-iduronidasa), neurológico, neuropsicológico y de RM cerebral. No se han presentado efectos adversos graves, pero sí, en algunos, cefalea, dolor de espalda y de ingle, rigidez de nuca y visión borrosa transitoria⁽⁹⁾.

En niños con MPS2 grave y MPS3 se está ensayando TES intratecal como intento de prevenir o atenuar la neurodegeneración, con resultados todavía provisionales^(10,11).

En el estudio preliminar publicado⁽¹⁰⁾ se trató a 16 niños con MPS2 con placebo, 10 mg, 30 mg o 1 mg (4 en cada grupo) de TES intratecal mensual, durante 6 meses. No hubo efectos adversos graves relacionados con la medicación y se produjo una disminución de un 90% de los GAG en el LCR en los tratados con 10 y 30 mg. Este estudio se continuó con un ensayo multicéntrico, controlado, al azar, con idursulfasa intratecal mensual (10 mg por dosis), durante 12 meses, en niños con síndrome de Hunter y afectación cognitiva incipiente ya tratados con TES i.v., para valorar su efecto sobre el neurodesarrollo⁽¹²⁾. Está ya en marcha un estudio de extensión⁽¹³⁾.

El estudio de Jones y cols.⁽¹¹⁾, fase 1-2, abierto, en niños con MPS3A, de una infusión mensual durante 6 meses, usando varias dosis, mostró buena tolerancia al heparán sulfato recombinante humano intratecal (aunque hubo muchos episodios de malfuncionamiento del dispositivo), pero no se pueden extraer datos fiables de eficacia (grupo muy heterogéneo, edad media 5,5 años y poco tiempo de tratamiento). Posteriormente se llevó a cabo un estudio similar, pero en niños con MPS3A de 12-48 meses de edad, durante 48 semanas, con tres grupos (placebo, 45 mg cada 2 semanas y 45 mg cada 4 semanas), que no mostró clara eficacia⁽¹⁴⁾.

El tratamiento de niños con MPS3B mediante administración i.v. de enzima recombinante SBC-103, al parecer capaz de atravesar la BHE, en tres dosis distintas (0,3, 1 y 3 mg/kg cada 2 semanas)⁽¹⁵⁾, parecía mostrar, tras 24 semanas de tratamiento, resultados de RM cerebral y neurocognitivos que sugerían estabilización de la enfermedad con las dosis mayores⁽¹⁶⁾; sin embargo, en 2017, la compañía clausuró el ensayo. En la actualidad, está en marcha un estudio en niños con MPS3B tratados con BMN250 por vía intraventricular, para evaluar la seguridad y los cambios en el cociente de desarrollo⁽¹⁷⁾.

Un ensayo analiza una triple terapia en síndrome de Hurler, con administración de 4 dosis de laronidasa intratecal antes (12 y 2 semanas) y después (100 y 180 días) del trasplante de progenitores hematopoyéticos, además de la TES i.v. peritrasplante, intentando proteger el SNC hasta que empieza a ser eficaz el trasplante⁽¹⁸⁾.

El tratamiento i.v. con proteínas de fusión o transporte mediado por receptor consiste en la unión de una enzima terapéutica con un anticuerpo monoclonal contra el receptor de insulina (HIRMAb), para permitir su transporte a través de la

barrera hematoencefálica hasta el SNC. Hay ensayos en marcha en MPS1⁽¹⁹⁾ y MPS2⁽²⁰⁾.

Novedades en el trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) en las MPS

Vamos a tratar de forma resumida las novedades del TPH en MPS distintas a la MPS1 (tratada en otra revisión). Con el conocimiento actual, el TPH no parece una opción en pacientes con MPS3 y MPS4 y su eficacia es controvertida en MPS2 (Giugliani EOED16)⁽²¹⁾.

TPH en MPS2

El TPH en las formas graves de MPS2 ha mostrado poca mejoría en el funcionamiento del SNC, y en las formas atenuadas hoy en día es de elección la TES⁽²²⁾. En una serie reciente⁽²³⁾ el TPH en 4 pacientes con síndrome de Hunter grave, no evitó la regresión neurológica. No hay datos publicados de TPH en niños con Hunter grave muy jóvenes, en estadio precoz o asintomático.

TPH en MPS3

En los casos publicados en los años 90 y 2000, el TPH en MPS3, a pesar de normalizar los niveles enzimáticos, no frenaba el deterioro neurológico⁽²²⁾. En un artículo reciente, se refieren dos pacientes con MPS III (uno A grave y otro B leve) que se sometieron a un TPH con células de cordón umbilical antes del inicio de la clínica neurológica. En ambos hubo disminución de GAG en orina y mejoría somática, pero con un deterioro neurológico similar al de los niños no tratados⁽²⁴⁾.

TPH en MPS4

El efecto del TPH sobre el hueso es escaso, por eso este procedimiento ha mostrado un beneficio limitado en síndrome de Morquio⁽²⁵⁾. Una revisión reciente⁽²⁶⁾ en 4 casos trasplantados entre los 4 y los 15 años y seguidos al menos 10 años mostró resultados positivos: todos ambulantes, con menos cirugía ortopédica y mejor función respiratoria que en los no tratados.

TPH en MPS6

El TPH en MPS6 puede mejorar distintos síntomas somáticos, pero no las alteraciones esqueléticas⁽²²⁾. En una serie de 45 pacientes⁽²⁷⁾ la supervivencia a los 3 años fue del 66%, por tanto, la TES es una opción más segura.

TPH en MPS7

En una serie de 56 pacientes con MPS7⁽²⁸⁾, 5 niños se trataron con TPH, de los cuales 3 siguen vivos (trasplantados entre los 7 meses y los 4 años), con mejoría somática en todos y sin deterioro cognitivo por el momento en dos.

Novedades en el tratamiento con genisteína en las MPS

La genisteína parecía inhibir la síntesis de GAG y, en ratones con MPS3, las dosis altas (160 mg/kg/d) parecían reducir el acúmulo de GAG en cerebro y mejorar las funciones cognitivas y comportamentales. Los resultados en 22 pacientes con MPS

II grave y MPS III, tras al menos 12 meses de tratamiento con genisteína pura 150 mg/kg/d, mostraron que el tratamiento fue bien tolerado y es seguro. No se observaron alteraciones hematológicas, algunos presentaron ligera elevación de transaminasas, fosfatasa alcalina, amilasa o lipasa. Los niveles de GAG fueron erráticos, sin apreciarse una clara disminución. En una escala de discapacidad de 9 puntos (paciente normal 9, los más afectados 0), 16 pacientes permanecieron sin cambios y 2 habían disminuido 1 punto⁽²⁹⁾.

Novedades en el tratamiento con terapia génica (TG) en las MPS

Las MPS, al ser enfermedades monogénicas, son excelentes candidatas para la terapia génica (TG). En principio, es posible curar la enfermedad corrigiendo el defecto genético que la produce. Las células normalizadas por la TG secretan enzimas lisosomales que pueden ser recapturadas por células vecinas a distancia (corrección cruzada), y pequeños aumentos en la actividad enzimática (<10%) pueden ser suficientes para producir un beneficio o corregir el fenotipo en estas enfermedades. La TG para el tratamiento de las MPS puede hacerse por vía intraventricular, intratecal, intranasal y sistémica (i.v.). La vía intraventricular parece que produce una distribución más amplia de los vectores de TG en el cerebro. La intratecal resulta en distribución predominante en áreas caudales del cerebro. La ruta sistémica por vía i.v. puede alcanzar una distribución amplia en el SNC, dependiendo del vector utilizado. Por vía i.v. los lentivirus parecen menos eficaces que los virus adenoasociados (AAV) para distribuirse en el cerebro⁽³⁰⁾.

TG “*in vivo*” en las MPS

Dentro de las modalidades de TG *in vivo*, en las MPS se está ensayando la dirigida al hígado y la dirigida al SNC.

La administración de una única dosis de vector dirigido al hígado, convierte a éste en una factoría de proteína terapéutica, que ha mostrado en el modelo de ratón con MPS6 ser tan eficaz como la TES⁽³¹⁾. Después de la experiencia clínica favorable en hemofilia B⁽³²⁾, la TG dirigida al hígado comienza a ensayarse en MPS1⁽³³⁾, MPS2⁽³⁴⁾ y MPS6⁽³⁵⁾.

La TG dirigida al SNC mediante inyección intracerebral de AAV se ha empleado en MPS3A⁽³⁶⁾ y MPS3B⁽³⁷⁾. Debido al riesgo de una respuesta inmune dirigida contra el gen o el transgén, la mayoría de estos ensayos emplean inmunosupresores para garantizar un efecto duradero del tratamiento⁽³⁸⁾. Cuatro pacientes (3 mayores de 5,5 años y uno de 2 años y 8 meses) fueron tratados con 12 inyecciones intracerebrales por medio de estereotaxia⁽³⁶⁾. La seguridad a lo largo de un año fue buena, sin efectos adversos relacionados con el producto inyectado, ni aumento de infecciones, ni toxicidad relacionada con la inmunosupresión. Recientemente se han publicado los resultados obtenidos en MPS3B⁽³⁷⁾. La administración intracerebral de un vector rAAV2/5 con el gen humano NAGLU, junto con inmunosupresión, en 4 niños con Sanfilippo B de entre 20 y 53 meses de edad, fue bien tolerada y produjo una evolución neurocognitiva, tras 30 meses de seguimiento, mejor

de lo esperado por los estudios de historia natural; sobre todo en los más jóvenes. Se sugiere que, para conseguir resultados óptimos, la terapia debería realizarse antes de los 2 años de edad, lo que implica la necesidad de despistaje neonatal.

En un modelo de ratón con MPS3A se observó que la inyección i.v. de un AAV unido al gen *SGSH* restaura la actividad enzimática deficitaria en el SNC y somática, disminuye el depósito de GAG, mejora el comportamiento y aumenta la supervivencia⁽³⁹⁾. Está en marcha un estudio abierto, en que se administra por vía i.v. un vector AAV9 que contiene el gen *SGSH* y valora la seguridad y la eficacia del procedimiento⁽⁴⁰⁾.

TG “*ex vivo*” en las MPS

La TG *ex vivo* consiste en recoger células del paciente, modificarlas genéticamente y reintroducirlas para proporcionar células competentes metabólicamente. Hoy en día se usan células madre hematopoyéticas, que como son autólogas tienen menos riesgo (no enfermedad injerto contra huésped ni rechazo) y pueden expresar niveles supratrapéuticos de la enzima, por lo que son más eficaces⁽³⁸⁾. La introducción de los lentivirus mejoró significativamente la eficiencia de transducción en las células madre hematopoyéticas y la expresión de los genes terapéuticos en la progenie. Se han observado buenos resultados en ratones con MPS1⁽⁴¹⁾, MPS2⁽⁴²⁾ y MPS3A⁽⁴³⁾.

Se abren otras posibilidades de TG con el uso de transposones (plásmidos no virales) o las nuevas técnicas de edición genómica utilizando sistemas como el CRISPR-CAS-9⁽²¹⁾.

Otras terapias

Se están investigando nuevas vías de tratamiento como pentosan polisulfato (mejora la inflamación articular), la lectura a través del codón de parada (en mutaciones *non-sense*), nanopartículas (pueden cruzar la BHE con sustancias similares a las enzimas) y la microencapsulación celular (podrían transportar células modificadas genéticamente evitando la respuesta inmune)⁽²¹⁾.

CONCLUSIONES

La TES muy precoz puede cambiar la historia natural de la enfermedad. Se buscan terapias enzimáticas que alcancen el SNC, bien por vía intratecal, bien por vía intravenosa (i.v.) mediante proteínas de fusión. Se está trabajando en terapia génica (TG) dirigida al hígado y al SNC (tanto *in vivo* como *ex vivo*). Se han conseguido resultados esperanzadores en TG intracerebral en MPS3, y se investigan otras posibilidades de tratamiento. Se subraya la importancia de un tratamiento precoz, por lo que se recomienda el despistaje neonatal en estas enfermedades. Se deben buscar nuevas vías de tratamiento eficaces e inocuas, que den respuesta a las cuestiones que aún siguen pendientes en el manejo de las MPS.

BIBLIOGRAFÍA

1. Fox JE, Volpe L, Bullaro J, et al. First human treatment with investigational rhGUS enzyme replacement therapy in an advanced stage MPS VII patient. *Mol Genet Metab.* 2014; 114: 203-8.

2. A Phase 3 Study of UX003 rhGUS Enzyme Replacement Therapy in Patients With MPS 7. Ultragenix. NCT02230566. ClinicalTrials.gov.
3. Horovitz DD, Acosta AX, Giugliani R, et al. Alternative laronidase dose regimen for patients with mucopolysaccharidosis I: a multinational, retrospective, chart review case series. *Orphanet J Rare Dis.* 2016; 11: 51.
4. Gabrielli O, Clarke LA, Bruni S, Coppa GV. Enzyme-replacement therapy in a 5-month-old boy with attenuated presymptomatic MPS I: 5-year follow-up. *Pediatrics.* 2010; 125: e183-7.
5. McGill JJ, Inwood AC, Coman DJ, et al. Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis VI from 8 weeks of age--a sibling control study. *Clin Genet.* 2010; 77: 492-8.
6. Tajima G, Sakura N, Kosuga M, et al. Effects of idursulfase enzyme replacement therapy for Mucopolysaccharidosis type II when started in early infancy: comparison in two siblings. *Mol Genet Metab.* 2013; 108: 172-7.
7. López-Marín L, Gutiérrez-Solana LG, Azuara LA, et al. Detection by Urinary GAG Testing of Mucopolysaccharidosis Type II in an At-Risk Spanish Population. *JIMD Rep.* 2013; 10: 61-8.
8. Dickson PI, Kaitila I, Harmatz P, et al. Safety of laronidase delivered into the spinal canal for treatment of cervical stenosis in mucopolysaccharidosis I. *Mol Genet Metab.* 2015; 116: 69-74.
9. Chen A, Dickson P, Shapiro E, et al. Intrathecal enzyme replacement for cognitive decline in mucopolysaccharidosis I. *World Symposium 2016. Abstract 62. Mol Genet Metab.* 2016; 117: S34.
10. Muenzer J, Hendriksz CJ, Fan Z, et al. A phase I/II study of intrathecal idursulfase-IT in children with severe mucopolysaccharidosis II. *Genet Med.* 2016; 18: 73-81.
11. Jones SA, Breen C, Heap F, et al. A phase 1/2 study of intrathecal heparan-N-sulfatase in patients with mucopolysaccharidosis IIIA. *Mol Genet Metab.* 2016; 118: 198-205.
12. A controlled, randomized, two-arm, open-label, assessor-blinded, multicenter study of intrathecal idursulfase-it administered in conjunction with Elaprase® in pediatric patients with Hunter syndrome and early cognitive impairment. *Shire. NCT02055118. ClinicalTrials.gov.*
13. An Open Label Extension of Study HGT-HIT-094 Evaluating Long Term Safety and Clinical Outcomes of Intrathecal Idursulfase Administered in Conjunction With Elaprase® in Patients With Hunter Syndrome and Cognitive Impairment. *Shire. NCT02412787. ClinicalTrials.gov.*
14. Randomized, Controlled, Open-label, Multicenter, Safety and Efficacy Study of rhHNS Administration Via an IDDD in Pediatric Patients With Early Stage MPS IIIA Disease. *Shire. NCT02060526.*
15. Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics/Efficacy of SBC-103 in MPS IIIB. *Alexion Pharmaceuticals. NCT02324049. ClinicalTrials.gov.*
16. Whitley CB, Escolar ML, Vijay S, et al. Initial, 24 Week Results of Heparan Sulfate Levels in Cerebrospinal Fluid (CSF) and Serum, Brain Structural MRI and Neurocognitive Evaluations in a Phase I/II, First-in-Human Clinical Trial of Intravenous SBC-103 in Mucopolysaccharidosis IIIB. 14th International Symposium on MPS and Related Diseases 2016. Abstract 99.
17. A Treatment Study of Mucopolysaccharidosis Type IIIB (MPS IIIB). *Biomarin. NCT02754076. ClinicalTrials.gov.*
18. Intrathecal Enzyme Replacement Therapy For Patients With Mucopolysaccharidosis Type I (Hurler Syndrome). *Masonic Cancer Center, University of Minnesota. NCT00638547. ClinicalTrials.gov.*
19. A Two-Stage, Phase 1/2, Open-Label Study of the Human Insulin Receptor Monoclonal Antibody-Human Alpha-L-iduronidase (HIRMAb-IDUA) Fusion Protein, AGT-181 in Patients With Mucopolysaccharidosis I (MPS I, Hurler Syndrome). *ArmaGen. NCT03053089. ClinicalTrials.gov.*
20. A Phase 1 Safety and Dose-Finding Study of a Human Insulin Receptor Monoclonal Antibody-Human Iduronate 2-Sulfatase (IDS) Fusion Protein, AGT-182 in Adult Patients With Mucopolysaccharidosis II (MPS II, Hunter Syndrome). *Armagen. NCT02262338. ClinicalTrials.gov.*
21. Giugliani R, Federhen A, Vairo F, et al. Emerging drugs for the treatment of mucopolysaccharidoses. *Expert Opin Emerg Drugs.* 2016; 21: 9-26.
22. González Gutiérrez-Solana L, Pérez Martínez A, Cantarán Extremera V. Trasplante de progenitores hematopoyéticos en los errores congénitos del metabolismo. En: Sanjurjo P, Baldellou A, editores. *Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias.* 4ª ed. Madrid: Ergon; 2014. p. 279-98.
23. Annibali R, Caponi L, Morganti A, et al. Hunter syndrome (MPS II), severe phenotype: long term follow-up on patients undergone to HSCT. *Minerva Pediatr.* 2013; 65: 487-96.
24. Welling L, Marchal JP, van Hasselt P, et al. Early umbilical cord blood-derived stem cell transplantation does not prevent neurological deterioration in mucopolysaccharidosis Type III. *JIMD Rep.* 2015; 18: 63-8.
25. Peters C, Steward CG; National Marrow Donor Program; International Bone Marrow Transplant Registry; Working Party on Inborn Errors, European Bone Marrow Transplant Group. Hematopoietic cell transplantation for inherited metabolic diseases: an overview of outcomes and practice guidelines. *Bone Marrow Transplant.* 2003; 31: 229-39.
26. Yabe H, Tanaka A, Chinen Y, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for Morquio A syndrome. *Mol Genet Metab.* 2016; 117: 84-94.
27. Turbeville S, Nicely H, Rizzo JD, et al. Clinical outcomes following hematopoietic stem cell transplantation for the treatment of mucopolysaccharidosis VI. *Mol Genet Metab.* 2011; 102: 111-5.
28. Montano AM, Lock-Hock N, Steiner RD, et al. Clinical course of Sly syndrome (mucopolysaccharidosis type VII). *J Med Genet.* 2016; 53: 403-18.
29. Kim KH, Dodsworth C, Paras A, Burton BK. High dose genistein aglycone therapy is safe in patients with mucopolysaccharidoses involving the central nervous system. *Mol Genet Metab.* 2013; 109:3 82-5.
30. Wolf DA, Banerjee S, Hackett PB, et al. Gene therapy for neurologic manifestations of mucopolysaccharidoses. *Expert Opin Drug Deliv.* 2015; 12: 283-96.
31. Ferla R, Claudiani P, Cotugno G, et al. Similar therapeutic efficacy between a single administration of gene therapy and multiple administrations of recombinant enzyme in a mouse model of lysosomal storage disease. *Hum Gene Ther.* 2014; 25: 609-18.

32. Nathwani AC, Tuddenham EG, Rangarajan S, et al. Adenovirus-associated virus vector-mediated gene transfer in hemophilia B. *N Engl J Med*. 2011; 365: 2357-65.
33. A Phase I, Multicenter, Open-label, Single-dose, Dose-ranging Study to Assess the Safety and Tolerability of SB-318, a rAAV2/6-based Gene Transfer in Subjects With Mucopolysaccharidosis I (MPS I). Sangamo Therapeutics. NCT02702115. ClinicalTrials.gov.
34. A Phase I, Multicenter, Open-label, Single-dose, Dose-ranging Study to Assess the Safety and Tolerability of SB-913, a rAAV2/6-based Gene Transfer in Subjects With Mucopolysaccharidosis II (MPS II). Sangamo Therapeutics. NCT03041324. ClinicalTrials.gov.
35. A Phase I/II Open Label, Dose Escalation, Safety Study in Subjects With Mucopolysaccharidosis Type VI (MPS VI) Using Adeno-Associated Viral Vector 8 to Deliver the Human ARSB Gene to Liver. Fondazione Telethon. NCT03173521. ClinicalTrials.gov.
36. Tardieu M, Zerah M, Husson B, et al. Intracerebral administration of adeno-associated viral vector serotype rh.10 carrying human SGSH and SUMF1 cDNAs in children with mucopolysaccharidosis type IIIA disease: results of a phase I/II trial. *Hum Gene Ther*. 2014; 25: 506-16.
37. Tardieu M, Zerah M, Gougeon ML, et al. Intracerebral gene therapy in children with mucopolysaccharidosis type IIIB syndrome: an uncontrolled phase 1/2 clinical trial. *Lancet Neurol*. 2017; 16: 712-20.
38. Biffi A. Gene therapy for lysosomal storage disorders: a good start. *Hum Mol Genet*. 2016; 25: R65-75.
39. Duncan FJ, Naughton BJ, Zaraspe K, et al. Broad functional correction of molecular impairments by systemic delivery of scAAVrh74-hSGSH gene delivery in MPS IIIA mice. *Mol Ther*. 2015; 23: 638-47.
40. Phase I/II Gene Transfer Clinical Trial of scAAV9.U1a.hSGSH for Mucopolysaccharidosis (MPS) IIIA. Abeona Therapeutics. NCT02716246. ClinicalTrials.gov.
41. Visigalli I, Delai S, Politi LS, et al. Gene therapy augments the efficacy of hematopoietic cell transplantation and fully corrects mucopolysaccharidosis type I phenotype in the mouse model. *Blood*. 2010; 116: 5130-9.
42. Wakabayashi T, Shimada Y, Akiyama K, et al. Hematopoietic stem cell gene therapy corrects neuropathic phenotype in murine model of mucopolysaccharidosis type II. *Hum Gene Ther*. 2015; 26: 357-66.
43. Langford-Smith A, Wilkinson FL, Langford-Smith KJ, et al. Hematopoietic stem cell and gene therapy corrects primary neuropathology and behavior in mucopolysaccharidosis IIIA mice. *Mol Ther*. 2012; 20: 1610-21.

Factores de riesgo cardiovascular en pacientes adultos con fenilcetonuria

Á. Hermida Ameijeiras

CSUR en Errores Congénitos del Metabolismo. Santiago de Compostela

RESUMEN

Existe un acuerdo general de que los pacientes con fenilcetonuria (PKU) necesitan asesoramiento dietético a largo plazo basado en la ingesta baja de fenilalanina (Phe). Esta dieta consiste en una restricción de la proteína natural y en la suplementación de aminoácidos esenciales con una mezcla de aminoácidos libres de Phe.

Si bien es cierto que el tratamiento nutricional de los pacientes con PKU se ha relacionado con un efecto cardioprotector, es necesario evaluar la seguridad a largo plazo de este tratamiento dietético y su posible impacto en el riesgo de enfermedades no transmisibles posteriores.

Por otra parte, es bien conocido la elevada prevalencia de déficits en diversos micronutrientes en los pacientes con PKU (selenio, zinc, coenzima Q10, L-carnitina) con clara asociación con el estrés oxidativo, uno de los principales mecanismos involucrados en la enfermedad aterosclerótica.

Numerosos estudios han constatado la correlación negativa entre el colesterol plasmático y las concentraciones de fenilalanina, sin embargo el riesgo cardiovascular podría aumentar en pacientes con PKU debido a una mayor prevalencia de sobrepeso/obesidad y mayor presión arterial sistólica.

Conocemos poco acerca de la relación de otros componentes aterogénicos como la lipoproteína A o la ApoB así como el valor pronóstico como marcador de enfermedad cardiovascular de diversos reactantes de fase aguda en paciente con PKU, como es la proteína C reactiva o mediadores proinflamatorios como las interleukinas.

Una interesante vía de investigación se abre con la disponibilidad de técnicas de estimación de las propiedades elásticas de la aorta y otras grandes arterias, que de forma incruenta, rápida y reproducible nos aproximan a conocer la edad biológica del sistema vascular, no siempre correlativa a la edad cronológica de nuestros pacientes.

En definitiva, los centros encargados del control y seguimiento del paciente adulto con PKU se enfrentan al importante reto de conseguir no solo un adecuado control metabólico y optimizar la adherencia del paciente a las recomendaciones dietéticas y farmacológicas sino que además deben prestar especial atención al desarrollo de comorbilidades asociadas en mayor o menor medida a la propia enfermedad. Se requiere mayor masa de evidencia científica y nuevas líneas de investigación para acabar de establecer los nexos entre la fenilcetonuria y la enfermedad cardiovascular, especialmente en la edad adulta.

Evolución crónica de los trastornos del ciclo de la urea en la edad adulta

L. Ceberio Hualde

Medicina Interna. Enfermedades minoritarias. Hospital Universitario Cruces. Barakaldo, Bizkaia

RESUMEN

Los errores congénitos del metabolismo intermediario son un grupo de enfermedades de debut frecuentemente en niños. Exigen, en muchas ocasiones, tratamientos con dietas restrictivas y presentan agudizaciones frecuentes en los primeros años de vida. Los trastornos del ciclo de la urea pertenecen a este grupo de enfermedades que cursan con agudizaciones y que requieren de un control estricto en la ingesta proteica. En los últimos años se está viviendo un aumento en la concienciación sobre dicha patología y está aumentando el número de diagnósticos de dicha

enfermedad en edad adulta. Son, a menudo, formas de presentación atípicas con síntomas prioritariamente psiquiátricos. Del mismo modo, y como ocurre en otras enfermedades metabólicas, la tolerancia a la ingesta proteica y el número de agudizaciones disminuye con la edad, siendo más frecuente que en los pacientes de edad adulta las manifestaciones crónicas relacionadas con la enfermedad, pero también con el tratamiento recibido. La presentación pretende centrarse en la presentación tardía de dichos síndromes y en la aparición de manifestaciones crónicas hepáticas, vasculares o a nivel de sistema nervioso central.

Evolución de los conocimientos de nutrición en los errores innatos del metabolismo: la fenilcetonuria como ejemplo

J. Dalmau Serra

Unidad de Nutrición y Metabolopatías. Hospital Infantil La Fe. Valencia

INTRODUCCIÓN

Los errores innatos del metabolismo (EIM) son un conjunto de enfermedades causadas por una mutación genética que produce una alteración en la estructura o en la función de un enzima o coenzima, lo que conlleva una alteración en la fisiología celular. Los avances en el conocimiento de las bases bioquímicas y moleculares de estos ECM han permitido un mayor número de diagnósticos y la posibilidad de iniciar tratamientos precoces. Éstos pueden ser sintomáticos, de soporte vital, enzimáticos, nutricionales, etc. De todos ellos, con el que se tiene mayor experiencia acumulada es el tratamiento nutricional ya que es con él que se ha demostrado su eficacia en un número creciente de enfermedades. A pesar de ello nuestros conocimientos no son aún suficientes debido a que no se conoce exactamente los requerimientos nutricionales de los pacientes afectados de un EIM. Existen diferentes medidas dietéticas y nutricionales que han mostrado en mayor o menor medida su efectividad en algunos EIM (Tabla 1). En esta revisión se estudiará la fenilcetonuria (PKU) ya que dentro de las aminoacidopatías es la enfermedad más frecuente, de la que se tiene más información y mayor experiencia, por lo que sirve de modelo de terapia nutricional en estos EIM.

APORTE DE PROTEÍNAS Y DE FENILALANINA. ASPECTOS GENERALES

En la PKU se precisa una reducción importante de la fenilalanina (Phe), aminoácido responsable de la patogenia de la enfermedad, aunque al ser un aminoácido esencial se debe administrar en la cantidad necesaria para conseguir anabolismo. Ello conlleva una reducción controlada de las proteínas de la dieta.

En términos generales, al restringir la ingesta de proteínas la dieta se debe asegurar un aporte mínimo proteico para cada paciente y edad, y aumentar la ingesta calórica para conseguir un ahorro nitrogenado. Se deben intentar utilizar preferentemente alimentos naturales frente a productos comerciales, aprovechando toda la tolerancia de proteína natural para diversificar en lo posible la alimentación y aportar micronutrientes, y reservar las fórmulas proteicas especiales para alcanzar el aporte proteico necesario, evitando así el

TABLA 1. Tratamiento nutricional-dietético en EIM.

Enfermedad	Tipo de dieta
<i>Errores innatos del metabolismo de las proteínas</i>	
Fenilcetonuria	↓ Fenilalanina
Homocistinuria	↓ Metionina
Jarabe de arce	↓ Leucina, isoleucina, valina
Tirosinemia tipo 1	↓ Fenilalanina, tirosina
Acidemias orgánicas	↓ Proteínas ↓ Aminoácidos específicos
Aciduria glutárica 1	↓ Lisina
Alteraciones ciclo urea	↓ Proteínas
<i>Errores innatos del metabolismo de los lípidos</i>	
Alteración β-oxidación ácidos grasos	↓ Ácidos grasos
Hipercolesterolemia familiar	↓ Grasa saturada y colesterol
Deficiencia de lipoproteína lipasa	↓ Grasa, ↑ TCM
<i>Errores innatos del metabolismo de los hidratos de carbono</i>	
Galactosemia	Sin galactosa
Intolerancia hereditaria a la fructosa	Sin fructosa
Glucogenosis	↑ Hidratos de carbono

catabolismo endógeno. Es recomendable un equilibrio en la ingesta de proteínas de alto y bajo valor biológico, aproximadamente del 50%.

No se conocen exactamente las necesidades de proteínas de un niño sano. Las más recientes recomendaciones de la FAO/OMS para lactantes y niños son 27-35% y 17-20%, respectivamente, inferiores a recomendaciones anteriores. Lo mismo ocurre con respecto a los requerimientos de aminoácidos, que son de promedio el 73% de las recomendaciones previas. Como norma general se ha establecido que con una ingesta proteica del 60% respecto a las necesidades del recién nacido normal, equivalente a 0,7-0,8 g/kg/día en un lactante, se puede tener un crecimiento adecuado y coexistir una buena tolerancia aunque suponga un riesgo nutricional.

Al excluir de la dieta los alimentos proteicos (carne, pescado, huevos, legumbres, lácteos) existe riesgo de deficiente ingesta de proteínas, vitamina B₁₂, niacina, hierro, calcio, zinc, ácidos grasos esenciales, etc. por lo que hay que realizar controles clínico-analíticos nutricionales. No obstante la normalidad en estos parámetros no significa necesariamente que la PKU esté bien controlada. Por ello se precisan marcadores más específicos, como la determinación plasmática de la Phe, que debe mantenerse dentro de un determinado margen. Se está investigando otros marcadores más sensibles dado que sus concentraciones plasmáticas no son suficientes porque no reflejan la concentración en el SNC en donde su concentración puede variar con respecto a su concentración plasmática.

Los requerimientos de Phe varían en función de la edad y no son fáciles de precisar. Además, puede ser necesario aportar tirosina ya que la restricción del aporte de Phe puede convertir a este último aminoácido es esencial a causa del bloqueo metabólico anterior a su síntesis.

Existe también la posibilidad de tratamientos farmacológicos que permiten aumentar la tolerancia de ala Phe. Se ha comprobado que los “aminoácidos neutros grandes” (LNAA) (fenilalanina, tirosina, leucina, metionina, isoleucina, triptófano, histidina, valina, treonina y glutamina) compiten entre sí en su absorción digestiva y su transporte al SNC se hace mediante la vía sistema LAT1; este tiene una alta afinidad por los LNAA y es muy sensible a las variaciones de concentraciones de cada aminoácido en plasma, estableciéndose una inhibición competitiva entre ellos, de tal manera que la suplementación de todos ellos menos de fenilalanina saturara el transportador y en consecuencia habrá menor concentración en SNC.

TRATAMIENTO NUTRICIONAL DE LA FENILCETONURIA

La deficiencia de la fenilalanina-hidroxilasa o de los coenzimas que intervienen en la metabolización de la Phe a tirosina produce hiperfenilalaninemia, la cual se define por concentraciones sanguíneas superiores de forma persistente a 150 $\mu\text{mol/L}$ (2,5 mg/dl).

Desde el punto de vista clínico la hiperfenilalaninemia se clasifica arbitrariamente en función de las concentraciones de Phe en el momento del diagnóstico y de su tolerancia clínica, es decir, la cantidad de Phe dietética que mantiene sus concentraciones sanguíneas dentro de los límites aceptables; estos 2 factores dependen de la actividad enzimática residual que tenga el paciente, la cual es muy variable. Conocer el tipo de hiperfenilalaninemia/PKU es importante porque dependiendo del tipo que padezca un determinado paciente su tolerancia a la Phe y por tanto la necesidad de una dieta mas o menos restrictiva es diferente. El estudio genético también da información muy valiosa a este respecto, permitiendo además seleccionar a los pacientes que puedan tener tratamiento farmacológico (BH₄).

El más reciente documento de consenso recomiendan que todo niño que en el test de cribado metabólico neonatal tenga una concentración de Phe superior a 360 $\mu\text{mol/L}$ (6 mg/dl) debe iniciar el tratamiento dietético, y que se debe mantener la con-

centración de Phe entre 120 y 360 $\mu\text{mol/L}$ (2-6 mg/dl) a lo largo de toda la vida. Sin embargo, respecto a este último punto no existe un acuerdo unánime y es un aspecto importante puesto que si el objetivo es mantener concentraciones relativamente bajas la dieta debe ser más estricta, con sus consiguientes riesgos nutricionales y posible mala adherencia a la misma. En general, las recomendaciones de los diferentes grupos de trabajo, permiten que en adolescentes y en adultos concentraciones de Phe sean más altas, lo que permite una relajación de la dieta. En España la Asociación para el Estudio de los Errores Congénitos del Metabolismo (AECOM) recomienda mantener la concentración de Phe $\leq 360 \mu\text{mol/L}$, aunque se destaca que en las guías internacionales para el manejo de la PKU hay discordancia.

Dada la heterogeneidad clínica de la enfermedad la dieta debe ser individualizada, tanto en los aportes de Phe como en los de las proteínas. Las recomendaciones actuales permiten un rango relativamente amplio en los requerimientos de Phe y un aporte de proteínas alto con respecto a la población sana; ello es debido, además de las razones señaladas anteriormente, a que los aminoácidos que se administran con alimentos especiales (hidrolizados sin Phe) se absorben y oxidan más rápidamente que los de las proteínas enteras de los alimentos naturales.

Desde el punto de vista práctico, la dieta debe ser iniciada lo más precozmente posible, exclusivamente con una fórmula completa sin Phe. Dependiendo de la concentración inicial de Phe esta fórmula especial debe mantenerse hasta conseguir que la Phe esté en el rango de la concentración diana, teniendo en cuenta que la Phe desciende a un ritmo de aproximadamente 400 μmol al día. En este momento se introduce la lactancia materna, o en su defecto una fórmula de inicio normal para aportar la cantidad de Phe que tolere el paciente; de entrada se inicia con aportes de 50-80 mg/kg/día en tomas repartidas a lo largo del día. De acuerdo con los controles analíticos se va aumentando los aportes de leche materna (o fórmula de inicio) para aportar Phe, aminoácido esencial, y de la fórmula exenta de Phe para asegurar un correcto aporte de principios inmediatos, vitaminas y minerales. La alimentación complementaria se recomienda aproximadamente sobre el 6º meses de edad, y sigue los mismos principios básicos que una introducción habitual de un lactante normal salvo que no se introducen alimentos proteicos, con una progresión gradual a la dieta del niño mayor. Tanto la distribución calórica de los macronutrientes como las necesidades de vitaminas y minerales no varían respecto a un niño no afecto de PKU. La dieta de estos pacientes requiere una restricción de alimentos con alto contenido en proteínas (carnes, pescado, huevos, lácteos y legumbres), pero que contenga la cantidad de Phe necesaria para un correcto crecimiento y desarrollo. Ante la limitación en la ingesta de proteínas de alta calidad biológica es necesario utilizar fórmulas comerciales formadas por mezclas de aminoácidos exentas de fenilalanina. Existen diferentes preparados que varían su contenido de aminoácidos/100 g de producto, así como del contenido de vitaminas y minerales, para adecuarlos a las necesidades según la edad, pudiendo ser según su composición: hidrolizados de proteínas en polvo; aminoácidos en polvo o en barras, cáps-

sulas o tabletas con o sin carbohidratos, lípidos, vitaminas y minerales añadidos.

A pesar de los grandes avances en el tratamiento dietético nutricional de la PKU actualmente se describen efectos adversos en el desarrollo a largo plazo, algunos derivados de la mala adherencia a la dieta, y otros por el tipo de alimentos especiales que es necesario administrar. Se ha descrito deficiencias de algunas vitaminas y minerales, enfermedad renal crónica posiblemente derivada de la alta osmolaridad y alta carga renal de solutos de las fórmulas hidrolizadas exentas de Phe que reciben a lo largo de la vida, complicaciones neurológicas (temblores, torpeza motriz, etc.) y trastornos de comportamiento (déficit de atención e hiperactividad, depresión, impulsividad, etc.). Esto pone de manifiesto la necesidad de poner tratamiento con fármacos que estimulen la capacidad residual de fenilalanina-hidroxilasa para permitir una dieta algo más flexible como es con la tetrahidrobiopterina (BH₄) que es un cofactor que actúa como un chaperona aumentando la tolerancia a la Phe dietética en algunos pacientes.

Los LNAA, ya comentados, al inhibir la absorción de la Phe y su paso al SNC, es otra manera de permitir una relajación de la dieta en pacientes adultos.

El Glicomacropéptido es un producto obtenido del suero de la leche en la fabricación del queso. Es un alimento rico en proteínas naturales con bajo contenido en Phe, baja osmolaridad, buen sabor y relativamente barato. Por ello es un alimento que ofrece nuevas perspectivas para el tratamiento de la PKU.

En resumen, la PKU con diagnóstico y tratamiento nutricional precoz es un EIM de las proteínas con generalmente buen pronóstico, y para la existen nuevas terapias dietético-nutricionales que pueden favorecer la adherencia a la dieta e incluso en algunos casos su relativa relajación.

COMENTARIOS

No se conoce las necesidades exactas de proteínas en el paciente afecto de PKU. Las necesidades de Phe varían en función del tipo de PKU que padezca y no son exactamente conocidas, variando en función de la edad. No existe acuerdo científico unánime sobre las necesidades de Phe ni sobre las concentraciones plasmáticas de Phe óptimas a lo largo de la vida.

El tratamiento nutricional-dietético es efectivo si se inicia precozmente y es seguido estrictamente a lo largo de la vida. Sin embargo, a pesar del cumplimiento, pueden existir a largo plazo diferentes tipos de problemas médicos. Afortunadamente, en la actualidad existe la posibilidad de instaurar diferentes tratamientos coadyuvantes al tratamiento que ayudan a evitar las mencionadas complicaciones.

BIBLIOGRAFÍA

1. Aguiar A, Ahring K, Almeida MF, et al. Practices in prescribing protein substitutes for PKU in Europe: No uniformity approach. *Mol Genet Metab.* 2015; 115: 17-22.
2. Aldámiz L, Couce ML, Sanjurjo P, Baldellou A. Nutrición y errores innatos del metabolismo. En: Sanjurjo P, Baldellou A, editores. *Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias.* 4ª edición. Madrid: Ergon; 2014. p. 255-66.
3. Asociación Española para el Estudio de los Errores Congénitos del Metabolismo (AECOM), editores. *Guía clínica para el diagnóstico, tratamiento y registro de pacientes con hiperfenilalaninemia en España;* 2011.
4. Blau N, Van Spronsen FJ. Disorders of phenylalanine and tetrahydrobiopterin metabolism. En: Blau N, Duran M, Gibson KM, Dionisi-Vici C, editores. *Physician's Guide to the Diagnosis, Treatment and Follow-Up of Inherited Metabolic Diseases.* Berlín: Springer-Verlag; 2014. p. 2-21.
5. Camp KM, Lloyd-Puryear MA, Huntington KL. Nutritional treatment for inborn errors of metabolism: indications, regulations, and availability of medical foods and dietary supplements using phenylketonuria as an example. *Mol Genet Metab.* 2012; 107: 3-9.
6. Campistol J, González MJ, Gutiérrez AP, Vilaseca MA; Grupo Colaborativo de Unidades de Seguimiento Españolas. Tratamiento y control de los pacientes con fenilcetonuria: resultados del Grupo Colaborativo de Unidades de Seguimiento en España. *Med Clin.* 2011; 138: 185-91.
7. Concolino D, Mascaro I, Moricca MT, et al. Long-term treatment of phenylketonuria with a new medical food containing large neutral amino acids. *Eur J Clin Nutr.* 2017; 71: 51-5.
8. Feldmann R, Wolfgart E, Weglage J, Rutsch F. Sapropterin treatment does not enhance the health-related quality of life of patients with phenylketonuria and their parents. *Acta Paediatr.* 2017; 106: 953-9.
9. Gil-Campos M, Dalmau J. En: Gil A, editor. *Tratado de Nutrición.* Tomo V. Nutrición y Enfermedad. 3ª ed. Madrid: Panamericana; 2017. p. 399-416.
10. Jurecki ER, Cederbaun S, Kopesky J, et al. Adherence to clinic recommendations among patients with phenylketonuria in the United States. *Mol Genet Metab.* 2017; 120: 190-7.
11. Ney DM, Blank RD, Hansen KE. Advances in the nutritional and pharmacological management of phenylketonuria. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2014; 17: 61-8.
12. Report of a Joint FAO/WHO/UNV Expert Consultation. Protein and aminoacids requirements. Geneva; 2007.
13. Ruiz M, Sánchez-Valverde F, Dalmau J. *Tratamiento nutricional de los errores innatos del metabolismo.* 3ª ed. Madrid: Ergon; 2015.
14. Singh RH, Rohr F, Frazier D, et al. Recommendations for the nutrition management of phenylalanine hydroxylase deficiency. *Genet Med.* 2014; 16: 121-31.
15. Singh RH, Cunningham AC, Mofidi S, et al. Updated, web-based nutrition management guideline for PKU: An evidence and consensus based approach. *Mol Genet Metab.* 2016; 118: 72-83.
16. Van Calcar S. Phenylketonuria: The diet basis. En: Berstein LE, Rohr F, Helm JR, editores. *Nutritional Management of Inherited Metabolic Diseases.* Heildeberg. Springer international Pu.; 2015. p. 101-16.

COMUNICACIONES MESA REDONDA
EL CRIBADO NEONATAL DE LOS ECM

Jueves 19 de octubre, 08.00 h

Moderadora: Carmen Delgado Pecellín

10 AÑOS DEL PROGRAMA DE CRIBADO NEONATAL AMPLIADO POR ESPECTROMETRÍA DE MASAS EN TÁNDEM DE LA REGIÓN DE MURCIA: IMPACTO CLÍNICO EN LOS ERRORES CONGÉNITOS DEL METABOLISMO. Egea Mellado JM, Gil Ortega D, González Gallego, I, Vives Piñera I, Juan Fita MJ. *Unidad de Enfermedades Metabólicas. Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia.*

Objetivo. Evaluación clínica retrospectiva de los niños diagnosticados mediante espectrometría de masas en tándem (MS/MS) de errores congénitos del metabolismo (ECM) en el Programa de Cribado Neonatal Ampliado (PCNA) de la Región de Murcia y Melilla durante 2007 y 2017.

Métodos. El PCNA incluye el diagnóstico de 44 ECM, 24 de ellas pertenecientes al panel de ECM principales. La toma de muestra de sangre y orina impregnada en papel se realiza entre las 48-72 h de vida. La tecnología MS/MS permite el diagnóstico precoz de 39 ECM ofreciendo el primer resultado antes de los 10 días de vida. La sospecha de estos últimos ECM por resultado positivo en primera muestra de sangre se confirma mediante pruebas de segundo nivel en orina antes de solicitar segunda muestra de sangre. La Unidad Metabólica de Seguimiento Clínico evalúa al paciente hasta que el proceso diagnóstico se confirma clínica o genéticamente. En 2014, la aplicación de los indicadores de calidad definidos por el Ministerio de Sanidad español permitió optimizar el diagnóstico y tratamiento precoz de los niños afectados. Para evaluar el impacto clínico del PCNA se compararon dos series históricas (10 años pre o post PCNA) analizando el efecto sobre la incidencia/prevalencia de los distintos ECM y sus resultados clínicos: supervivencia, porcentaje de pacientes con algún grado de discapacidad, grado y tipo de discapacidad.

Resultados. En el total de 187.034 recién nacidos se identificaron 99 casos de ECM (5,29/10.000 NB). La hiperfenilalaninemia fue la condición más frecuente (49,5%) incluyendo 14 casos de PKU (14%; 0,75/10.000), seguido de acidemias orgánicas (23,2%) y alteraciones de la β -oxidación (15,2%). Una llamativa

incidencia de acidemia metilmalónica (MMA) (0,75/10.000) se relacionó con la alta tasa de población inmigrante consanguínea. Dos falsos negativos se detectaron el primer año del programa, ninguno tras la optimización de los puntos de corte y la implementación del algoritmo de cribado. La mayoría de falsos positivos se debieron a elevaciones de C3 en madres vegetarianas o con deficiencia de B12. Comparando con la serie histórica, se diagnosticaron un elevado número de defectos de la β -oxidación, posiblemente relacionado con el descenso de la mortalidad infantil no explicada. Un paciente afecto de una MMA severa falleció antes de los 2 años de vida a pesar del diagnóstico por PCNA. El tiempo medio de acceso al tratamiento en los pacientes diagnosticados en época neonatal experimentó una mejoría significativa. El descenso en el porcentaje y en el grado de afectación intelectual y motora fue evidente entre ambas series, siendo este efecto más marcado en las acidemias orgánicas.

Conclusiones. El PCNA aumentó no solo la prevalencia y el diagnóstico precoz de los ECM en la Región sino también la supervivencia y la calidad de vida del paciente diagnosticado de ECM. El cumplimiento de indicadores de calidad en el PCNA y la cohesión multidisciplinar entre el laboratorio de Metabopatías y la Unidad Clínica de Seguimiento Metabólico garantiza el tratamiento precoz de los pacientes diagnosticados antes de los 15 días de vida, mejorando el pronóstico de la enfermedad.

ANÁLISIS DE ESTRATEGIAS CON LA PROTEÍNA ASOCIADA A PANCREATITIS COMO PRUEBA DE SEGUNDO NIVEL PARA LA DETECCIÓN DE FIBROSIS QUÍSTICA EN EL PROGRAMA DE CRIBADO NEONATAL DE CATALUÑA. López Galera RM¹, Argudo Ramírez A¹, Pajares García S¹, Badenas Orquin C², Gartner Tizzano S³, Cols Roig M⁴, Asensio de la Cruz Ó⁵, Fernández Bordón RM⁶, Ribes Rubió A¹, Marín Soria JL¹. ¹Sección de Errores Congénitos del Metabolismo. ²Sección de Genética Molecular. Servicio de Bioquímica y Genética Molecular. Hospital Clínic. Barcelona. ³Unidad Clínica de Referencia Diagnóstica. Servicio de Pneumología Pediátrica. Hospital Vall d'Hebron. Barcelona. ⁴Unidad Clínica de Referencia Diagnóstica. Servicio de Pneumología Pediátrica. Hospital Sant Joan de Deu. Esplugues. ⁵Unidad Clínica de Referencia Diagnóstica. Servicio de Pneumología Pediátrica. Hospital Parc Taulí. Sabadell. ⁶Agencia de Salut Pública. Departamento de Salut de la Generalitat de Catalunya.

TABLA 1.

Estrategias	Total	VP	FP	VN	FN	2ª muestra	UCRD	S (%)	E (%)
1 *TIR1 ≥ 60+TIR2 ≥ 35	893	7	155	731	0	893	162	100	82,5
2 **TIR1 ≥ 50+PAP ≥ 1	1839	7	1259	573	0	0	1266	100	31,3
3 **TIR1 ≥ 50+PAP ≥ 1+TIR2 ≥ 35	1839	7	116	1716	0	1266	123	100	93,7
4 **TIR1 ≥ 60+PAP ≥ 1	893	7	635	251	0	0	642	100	28,3
5 **TIR1 ≥ 60+PAP ≥ 1+TIR2 ≥ 35	893	7	105	781	0	642	112	100	88,1
6 **TIR1 ≥ 50+TIR1XPAP ≥ 155	1839	7	302	1530	0	0	309	100	83,5
7 **TIR1 ≥ 50+TIR1XPAP ≥ 55+TIR2 ≥ 35	1839	7	43	1789	0	309	50	100	97,6
8 **TIR1 ≥ 60+TIR1XPAP ≥ 155	893	7	246	640	0	0	253	100	72,2
9 **TIR1 ≥ 60+TIR1XPAP ≥ 155+TIR2 ≥ 35	893	7	43	843	0	253	50	100	95,1
10 **TIR1 ≥ 50-80+PAP ≥ 1,95+TIR2 ≥ 35 TIR1 ≥ 80-150+PAP ≥ 1+TIR2 ≥ 35 TIR1 ≥ 150+TIR2 ≥ 35	1839	7	69	1763	0	578	76	100	96,2
11 **TIR1 ≥ 60-80+PAP ≥ 1,95+TIR2 ≥ 35 TIR1 ≥ 80-150+PAP ≥ 1+TIR2 ≥ 35 TIR1 ≥ 150+TIR2 ≥ 35	893	7	67	819	0	385	74	100	92,4

1: Estrategia actual en nuestro PCN; 2-11: Estrategias desarrolladas con primer resultado TIR1 ≥ 50 ng/ml o TIR ≥ 60 ng/ml.

Introducción. El Programa de Cribado Neonatal (PCN) en nuestra CCAA utiliza la tripsina inmunorreactiva (TIR) como marcador para la detección de fibrosis quística (FQ) en estrategia de doble muestra (TIR1+TIR2) y en dos períodos de vida del recién nacido (RN), siendo nuestro valor predictivo positivo del 4,12%. Estudios europeos recientes evidencian que la combinación de TIR, como marcador primario, junto con la proteína asociada a pancreatitis (PAP), marcador de segundo nivel, aumenta la especificidad y reduce la tasa de falsos positivos (FP).

Objetivos. 1) Estudiar diferentes estrategias combinando TIR con PAP. 2) Proponer la estrategia más adecuada para incorporar la PAP en nuestro PCN.

Material y métodos. Entre enero y noviembre de 2016 se analizaron 64.722 muestras de sangre en papel. TIR y PAP se analizaron por enzimoimmunoanálisis de fluorescencia. Durante el período estudiado se mantuvo la estrategia TIR1+TIR2 aplicando los puntos de corte: TIR1 ≥ 60 ng/ml (p98,8) en muestras de 48 horas y TIR2 ≥ 35 ng/ml (p88,2) en muestras de 21-30 días de vida. A todos los RN detectados positivos para FQ se les realizó el estudio molecular del gen *CFTR* y fueron visitados por las Unidades Clínicas de Referencia Diagnóstica (UCRD) donde se les realizó el test de sudor. La determinación de PAP (ng/ml) se realizó en las muestras con TIR1 ≥ 50 ng/ml. Para el estudio de las estrategias se aplicaron distintos puntos de corte para TIR y PAP en base a la bibliografía y a nuestros resultados de casos verdaderos positivos (VP), verdaderos negativos (VN) y falsos negativos (FN). Se calculó la sensibilidad (S) y especificidad (E) en todas las estrategias. Se realizó análisis estadístico mediante el programa informático SPSSv23.0.

Resultados. En la tabla 1 se exponen los resultados obtenidos con las diferentes estrategias estudiadas.

Conclusiones. 1) Las estrategias de doble muestra de TIR que incorporan la PAP en primera muestra, aumentan la especificidad con respecto a nuestra estrategia actual. Además, permiten reducir considerablemente el número de FP, traduciéndose en una

disminución del número de familias afectadas y en un menor coste para el programa. 2) La estrategia que proponemos para nuestro PCN es la número 10.

SECUENCIACIÓN MASIVA COMO PRUEBA DE SEGUNDO NIVEL COMBINADA CON ESTUDIOS BIOQUÍMICOS Y FUNCIONALES COMO HERRAMIENTA PARA LA CONFIRMACIÓN DE ENFERMEDADES METABÓLICAS HEREDITARIAS DETECTADAS EN LOS PROGRAMAS DE CRIBADO NEONATAL. Navarrete R, Vega A, Leal F, Ruiz-Sala P, Ferrer I, Alcaide P, Castro M, Sanz P, García F, Ecay MJ, Desviat LR, Ugarte M, Rodríguez-Pombo P, Merinero B, Pérez-Cerdá C, Pérez B. *Centro de Diagnóstico de Enfermedades Moleculares. Universidad Autónoma de Madrid. CIBERER, IdiPAZ, Madrid.*

Introducción. El análisis de aminoácidos y acilcarnitinas por espectrometría de masas en tándem en sangre impregnada en papel permite detectar en el cribado neonatal más de 30 enfermedades metabólicas hereditarias que deben ser confirmadas por pruebas bioquímicas de segundo nivel y en último paso por análisis genético.

Objetivo. En este trabajo presentamos el estudio genético por secuenciación masiva de 135 muestras de casos con cribado neonatal positivo con el propósito de evaluar la capacidad de ser utilizada como única prueba de segundo nivel.

Metodología. El análisis se realizó mediante la captura del exoma de 120 genes causantes de las patologías detectadas en el cribado. La cobertura media de los genes fue de 229 (42-443x) en el 99,9% de la región exónica estudiada. Se capturó la secuencia completa de los genes *GLDC*, *ALDOB*, *OTC*, *PAH*, *SLC22A5* y *SLC2A1*. En algunos casos se utilizó el panel TruSight One® (exoma clínico) y en dos casos se realizó la secuenciación por Sanger del gen *DNAJC12*.

Resultados. Utilizando el panel de 120 genes se detectaron mutaciones bialélicas en 25 genes diferentes pudiendo confirmarse sin análisis bioquímicos adicionales la sospecha bioquímica inicial en cerca del 60% de los casos (80 muestras). En todos los casos se detectó al menos una mutación de pérdida de función y/o una variante patogénica descrita. En uno de los casos se detectó en el alelo paterno la mutación más frecuente en el gen *ACADM* y en el alelo materno una variante patogénica descrita en el gen *SLC22A5* que codifica para el transportador de la carnitina. En el resto de los pacientes no se pudo confirmar la sospecha bioquímica inicial bien por identificarse una sola mutación (37 casos con mutaciones en los genes *PAH*, *ACADM*, *ACADVL*, *GCDH*, *MCCC1*, *MCCC2*, *ACADS* o *SLC22A5*) o bien por no detectarse mutaciones patogénicas en el gen candidato. La menor tasa de confirmación se corresponde con sospechas de defectos en beta oxidación mitocondrial de ácidos grasos, siendo la sospecha de VLCADD la de menor tasa de éxito (3/22 casos). La evaluación de los hallazgos bioquímicos de segundo nivel de los casos sin confirmar genéticamente permitió clasificarlos en: probables falsos positivos, probables portadores de la enfermedad o posibles herencias digénicas. Cinco casos con una bioquímica persistentemente alterada se analizaron por exoma clínico o análisis por Sanger de genes recientemente reportados. Se identificaron por primera vez variantes patogénicas en los genes *BCAT2*, *SLC7A2* en dos casos de sospecha de MSUD o argininemia respectivamente. Además se detectaron variantes patogénicas en el gen *ACSF3*, en un caso de sospecha inicial errónea de aciduria metilmalónica aislada por problemas en la detección del ácido malónico y en dos casos de HPA suave se identificaron variantes nuevas en el gen recientemente descrito *DNAJC12*.

Conclusiones. En la era de la medicina genómica estos resultados ponen de manifiesto el valor añadido de la firma bioquímica, aplicada en segundo o tercer nivel, para la adecuada interpretación de los resultados genéticos. Además los resultados sugieren que la utilización de paneles amplios de genes como el exoma clínico, o en un futuro el exoma completo, mejoran la tasa de diagnóstico de las patologías identificadas en el cribado neonatal.

VALOR DE LA MUESTRA DE ORINA IMPREGNADA EN PAPEL EN EL CRIBADO METABÓLICO NEONATAL. Castiñeiras Ramos DE, Cocho de Juan JA, Bóveda Fontán MD, Rebolledo Fernández M, Colón Mejeiras C, Couce Pico ML. *Unidad de Diagnóstico y Tratamiento de Enfermedades Metabólicas Genéticas. Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela.*

Objetivo. El centro de cribado neonatal de Galicia comenzó en junio del 2000 a realizar el cribado ampliado utilizando la espectrometría de masas en tándem (MS/MS) sobre las muestras de sangre en papel, En el 2005 se inició la puesta a punto de un método por MS/MS para el análisis de aminoácidos, acilcarnitinas, ácidos orgánicos acilglicinas, purinas, pirimidinas, guanidinoacetato y creatina en las muestras de orina impregnadas en papel en el cual se incluye la medida de creatinina para así poder expresar los valores en mmol/mol creatinina. De esta forma se

consigue enfocar la sospecha diagnóstica, a través de las pruebas de segundo nivel, en 13 de las 29 enfermedades que incluye el panel de cribado neonatal en Galicia. Presentamos los resultados de 11 años utilizando la muestra de orina impregnada en papel como soporte para reducir el número de repeticiones y ayudar a la confirmación de la detección de las distintas patologías detectadas.

Material y método. La espectrometría de masas en tándem se llevó a cabo con un equipo de triple cuadrupolo ESI-MS/MS API 4000 (AB Sciex). Para la cuantificación de los metabolitos se trabaja en dilución isotópica. Los datos de las muestras son tratados mediante el software Chemoview 2.0.2 (AB Sciex).

Resultados. La aplicación de este método a las muestra de orina permite no solamente la reducción de falsos negativos, principalmente en la Aciduria Glutárica tipo I, Tirosinemia, Homocistinuria, Acidemias Metilmalónicas debidos a defectos del cofactor, sino también la reducción de falsos positivos, hemos reducido el número de repeticiones de muestra de sangre y orina en un 79%. Todo ello redundan en la mejora de los objetivos de calidad del cribado. Se han detectado las siguientes patologías apoyadas en la información suministrada a través de la muestra de orina: 1 Tirosinemia tipo I, 11 acidemias Metilmalónicas, 2 Citrulinemias tipo I, 2 Deficiencia de hidroxiacil-CoA deshidrogenasa de cadena larga, 12 Deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena media, 1 Aciduria 3-hidroxi-3-metilglutarica, 3 Aciduria Glutárica tipo I, 1 acidemia Propiónica, 1 Acidemia Isovalérica, 47 Cistinurias, 8 Deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena corta, 4 Acidemia Formoiminoglutámica, 8 3-Metilcrotonilglicinuria, 1 Aciduria Arginosuccinica, 1 Argininemia, 1 Deficiencia multiple de acil-Coa deshidrogenasa. A través del diagnóstico diferencial también se llegó a otros diagnósticos que no son objetivos del cribado neonatal gallego, 4 Alkaptonurias, 1 Tirosinemia tipo III, 1 Aciduria Mevalónica, 2 Deficiencias de Orinitina transcarbamilasa, 2 Sialidosis, 3 Acidosis Lácticas Congénitas y 1 Deficiencia del factor de Molibdeno. El total de patologías detectadas durante estos 11 años apoyadas en la información suministrada por la orina impregnada en papel utilizando la ESI-MS/MS es de 120 casos.

Conclusiones. Este trabajo demuestra el valor de la orina para complementar y ampliar la información de los aminoácidos y las acilcarnitinas que se obtienen por MS/MS en el análisis de las muestras de sangre y con ello mejorar la eficacia de los programas de cribado neonatal, facilitando la pronta detección de las patologías objeto del cribado y evitando repeticiones innecesarias.

COMPARACIÓN DE TÉCNICAS PARA UN CRIBADO EFICAZ DE INMUNODEFICIENCIAS EN RECIÉN NACIDOS. Delgado Pecellín C¹, De Felipe Carrillo B², Olbrich Peter², Lucena Soto JM³, Pavón Delgado A⁴, Márquez Fernández J⁵, Salamanca Cuenca C⁶, Neth O². ¹Servicio de Bioquímica Clínica, ²Servicio de Inmunología e Infectología Pediátrica, ³Servicio de Inmunología. Hospital Virgen de Rocío. Sevilla. ⁴Servicio de Neonatología. Hospital Infantil Virgen de Rocío. Sevilla. ⁵Servicio de Neonatología. Hospital de Valme. Sevilla. ⁶Servicio de Neonatología. Hospital Virgen Macarena. Sevilla.

COMUNICACIONES MESA REDONDA
ACTUALIZACIÓN EN EL DIAGNÓSTICO DE LOS ECM

Jueves 19 de octubre, 15.30 h

Moderadora: M^a Luz Couce Pico

Objetivos. Los programas de cribado neonatal constituyen uno de los pilares fundamentales dentro de las actuaciones de prevención en materia de Salud Pública y tiene como finalidad identificar, antes de que se inicien los síntomas, una serie de enfermedades que de no tratarse pueden producir graves consecuencias. Las inmunodeficiencias primarias (IDP) son un grupo de más de 300 enfermedades causadas por defectos heredados de componentes del sistema inmunológico. La inmunodeficiencia combinada grave (IDCG, SCID -*severe combined immunodeficiency*) se caracteriza por ser un grupo de deficiencias en el número y la función de linfocitos T que en ocasiones afecta también a los linfocitos B y a los NK. Así, los pacientes sufren infecciones graves. La IDCG es la forma más grave de IDP y constituye una urgencia pediátrica. Los pacientes son generalmente asintomáticos hasta los 2-6 meses. En ausencia de diagnóstico adecuado y tratamiento, la IDCG causa el fallecimiento del paciente a edades muy tempranas. Recientemente se ha desarrollado la metodología requerida para poder realizar el cribado neonatal poblacional para detectar deficiencias de las células T y células B severas, usando sangre seca en papel. Nuestro estudio realiza una comparativa de diferentes técnicas que están actualmente en el mercado con la finalidad de implantar la más eficaz en cuanto a sensibilidad, especificidad, reproducibilidad, costes económicos y/o dificultad de la técnica.

Material y métodos. Hemos utilizado muestras de sangre de talón recibidas rutinariamente en la Unidad de Metabolopatías del Hospital Virgen del Rocío de Sevilla. Las tres técnicas disponibles en el mercado se basan en una PCR multiplex a tiempo real. Cuantificamos tres parámetros: TRECS (T-cell receptor excision circles); KRECS (kappa-deleting recombination excision circles) y ACTB (β -actina).

Resultados. Mediante la técnica de Mabtech se realizaron 8.785 muestras, los resultados obtenidos han sido parcialmente publicados, con Perkin-Elmer se analizaron 1405 recién nacidos y con Roche 300 recién nacidos (en proceso). Todas han sido eficaces a la hora de detectar deficiencias de células T y/o B mostrando una sensibilidad y especificidad similar a la hora de detectar inmunodeficiencias. Detectando de manera correcta diferentes controles incluidos como controles externos estandarizados (CDC), o casos de IDP/agammaglobulinemias diagnosticados. El coste económico es parecido en todas ellas (< 6 Euros/muestra). La principal ventaja del método de MABTEC y de Roche es que cuantifica TRECS y KRECS simultáneamente, permitiendo detectar posibles inmunodeficiencias T y B. Perkin-Elmer solamente cuantifica TRECS, detectando solo inmunodeficiencias T, sin embargo, esta última técnica incluye todos los códigos CE y de calidad.

Conclusión. El cribado neonatal poblacional para las IDP es una herramienta novedosa y potente con un impacto socio-económico inestimable particularmente en nuestra región. Aunque se ha implementado el cribado neonatal (TRECS, Perkin-Elmer) en Cataluña en enero 2017, no existen estudios comparativos para identificar la mejor técnica. Del mismo modo es una ventaja importante de esta propuesta de contar con la colaboración y el apoyo de los centros de Estocolmo y Leipzig avalando el éxito de su realización y para asegurar a Andalucía una posición privilegiada en el campo de las inmunodeficiencias primarias.

VALIDACIÓN Y ESTANDARIZACIÓN DE UN PROCEDIMIENTO DE UPLC-MS/MS PARA LA DETERMINACIÓN DE AMINOÁCIDOS EN PLASMA, ORINA, LÍQUIDO CEFALORRAQUÍDEO Y SANGRE SECA. Casado Río M, Artuch Iriberrri R, Ormazabal Herrero A. *Departamento de Metabolopatías. Laboratorio de Bioquímica Clínica. Institut de Recerca Sant Joan de Déu (IRSJD). Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona. Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER). Instituto de Salud Carlos III. Madrid.*

Introducción. La determinación de aminoácidos en diversas matrices es un estudio convencional en el ámbito de los errores congénitos del metabolismo. Su determinación es crucial tanto frente a una sospecha de enfermedad metabólica como para el seguimiento de las aminoacidopatías, y también presenta utilidad como marcador del estado nutricional y de la función hepática y renal. El método más ampliamente utilizado es la separación de los aminoácidos mediante cromatografía de intercambio iónico (IEC), seguida de derivatización con ninhidrina y posterior detección espectrofotométrica a dos longitudes de onda. Este método ha sido utilizado desde hace más de 30 años, pero presenta varios inconvenientes, como son un largo tiempo de análisis (entre 2 y 3 horas por muestra), el requerimiento de un gran volumen de muestra (entre 200 y 300 μ l) y la presencia de artefactos que dificultan la interpretación. En los últimos años la espectrometría de masas (MS) se ha ido imponiendo en muchos laboratorios, y se han empezado a desarrollar procedimientos para el análisis de aminoácidos.

Material y métodos. En este trabajo se muestra la validación de un procedimiento de UPLC-MS/MS con el sistema ACQUITY UPLC H-class – XEVO TQD de Waters mediante el kit AccQTag, y la comparación con el método convencional de IEC mediante el analizador de aminoácidos Biochrom-30 de Pharmacia Biotech. Se realizó un método en modo MRM que permitía la determinación de 42 aminoácidos en 9 minutos con un volumen de muestra de 25 μ l para plasmas u orinas y 10 μ l en el caso de LCR.

Resultados. El método mostró una muy buena precisión, con unos coeficientes de variación a dos niveles de concentración inferiores al 10% para la mayoría de compuestos. Se realizó el estudio de intercambiabilidad de resultados entre los dos procedimientos mediante el análisis de 50 muestras de plasma, LCR y orina que abarcaban todo el rango de medida. El análisis de Passing – Bablock mostró que los resultados eran intercambiables, siendo así transferibles los intervalos de referencia. Se analizaron muestras patológicas de diversas aminoacidopatías, mostrando un poder diagnóstico muy superior al Biochrom, ya que es capaz de determinar especies de gran interés diagnóstico como la alioisoleucina, la glicilprolina, la aspatilglucosamina, el ácido pipercolico y otras que no están resueltas por el método convencional. Respecto a la

sangre seca, se validó el método para el seguimiento domiciliario de los pacientes con MSUD y PKU.

Conclusiones. En resumen, el nuevo procedimiento presenta grandes ventajas frente al método convencional, como son una mayor precisión, especificidad, sensibilidad y un tiempo de análisis y volumen de muestra mucho más reducidos.

EL PROGRAMA DE ENFERMEDADES RARAS NO DIAGNOSTICADAS DEL CIBERER (ENOD): CONTRIBUCIÓN AL DIAGNÓSTICO GENÉTICO. Artuch R^{1,4}, Ribes A^{2,4}, Pérez-Jurado L^{3,4}, Medrano A⁴, Lapunzina P^{4,5}, Pérez-Cerdá C^{4,6}, Pérez B^{4,6}. ¹Servicio de Bioquímica. Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona. ²Institut de Bioquímica Clínica. Barcelona. ³Universitat Pompeu Fabra. Barcelona. ⁴CIBER de enfermedades raras (CIBERER). Instituto de Salud Carlos III. ⁵Hospital Universitario La Paz. Madrid. ⁶Centro de Diagnóstico de enfermedades metabólicas. Universidad Autónoma de Madrid.

Objetivos. Las enfermedades raras (ERs) son un grupo importante de enfermedades de difícil diagnóstico, en un alto porcentaje (> 80%) de causa genética. Muchas se presentan con fenotipos complejos, sindrómicos y con cuadros clínicos solapantes entre diferentes trastornos, especialmente en el ámbito pediátrico. Aunque disponibles, las técnicas moleculares avanzadas (cariotipado molecular y ultrasecuenciación) no son todavía una rutina diagnóstica lo que conlleva dificultades en el proceso de selección de pacientes candidatos a estudio, siendo un reto actual el diagnóstico diferencial entre las causas genéticas y ambientales causantes de la enfermedad. Desde el CIBERER se ha establecido un programa para contribuir al diagnóstico de ERs no diagnosticadas (ENoD). Uno de los programas del CIBERER es el de medicina metabólica, que comparte los siguientes objetivos con el resto de programas de la red: 1) establecer una herramienta en línea que permita registrar los casos clínicos en una base de datos común, para la revisión cruzada de expertos colaboradores y la selección para aplicar nuevas técnicas diagnósticas; 2) optimizar protocolos de estudio y algoritmos bioinformáticos de análisis; 3) compartir, de forma anonimizada, los datos generados; 4) contribuir a la formación de profesionales de la salud en Medicina Genómica.

Material y métodos. Creación una base de datos como herramienta fundamental que incluya información clínica completa codificada y datos bioquímicos, genéticos o genómicos. Coordinación de expertos colaboradores para el re-análisis de datos existentes. Indicación y obtención de estudios metabólicos dirigidos, de ultrasecuenciación y técnicas bioinformáticas.

Resultados. La fase de reclutamiento inicial se ha basado en una cohorte de casos de discapacidad intelectual, con 100 casos ya incluidos en la base de datos, cuyo estudio y re-análisis está en curso. Recientemente se ha abierto a otras enfermedades raras con la formación en paralelo de los comités científicos y de evaluación correspondientes.

Conclusiones. Esta aproximación colaborativa facilitará el estudio integral de pacientes con ERs, contribuyendo a la implementación de la Medicina Genómica en nuestro país.

LA DETERMINACIÓN DEL COENZIMA Q₁₀ PLASMÁTICO EN PACIENTES NEUROPEDIÁTRICOS. Yubero D¹, Montero R^{2,4}, O'Callaghan MM^{3,4}, Pineda M³, González MJ³, Armstrong J¹, Campistol J^{3,4}, García-Cazorla À^{3,4}, Artuch R^{2,4}. ¹Servicio de Medicina Genética i Molecular, ²Servicio de Bioquímica clínica, ³Servicio de Neurología. Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona. ⁴Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER). Instituto de Salud Carlos III.

Introducción y objetivos. El Coenzima Q₁₀ (CoQ₁₀) es un lípido localizado en todas las membranas celulares del organismo que participa principalmente en la fosforilación oxidativa, pero también realiza otras funciones importantes. Su utilidad como biomarcador para el diagnóstico de enfermedades mitocondriales está ampliamente reportado, habiéndose estudiado en diferentes muestras biológicas. La detección de una reducción de CoQ₁₀ en tejidos como el músculo o fibroblastos puede indicar una deficiencia primaria o secundaria, mientras que el estudio del CoQ₁₀ en el plasma no refleja la síntesis endógena. Los niveles de CoQ₁₀ plasmáticos son estables, dependen del aporte de la dieta y de la biosíntesis hepática. El transporte del CoQ₁₀ plasmático a los tejidos está limitado, por tanto las deficiencias primarias no se diagnostican mediante la determinación en este espécimen biológico. Hemos observado que la reducción del CoQ₁₀ circulante es un hallazgo infrecuente, pudiendo tener un valor como biomarcador para ciertas enfermedades, así como una potencial implicación en el daño por radicales libres. Visto que las deficiencias secundarias de CoQ₁₀ son más comunes que las primarias, y se encuentran tanto en enfermedades mitocondriales como extra-mitocondriales, nuestro objetivo principal ha sido evaluar la determinación de CoQ₁₀ en plasma en diferentes grupos clínicos, con tal de definir los grupos de pacientes con deficiencia plasmática de CoQ₁₀.

Material y métodos. Se ha recopilado una cohorte de pacientes neuropediátricos con determinación bioquímica de CoQ₁₀ en plasma (mediante HPLC con detección electroquímica) y se han seleccionado aquellos casos con deficiencia de CoQ₁₀ según nuestros valores de referencia. Los pacientes seleccionados (n = 153) han sido clasificados según su diagnóstico para reportar grupos de riesgo y evaluar la utilidad de esta molécula como biomarcador. En aquellos pacientes sin diagnóstico molecular (n = 13) se han realizado distintos estudios genéticos [captura del DNA mediante *HaloPlex Target Enrichment System* o *TruSight One™ One Sequencing Panel* y posterior secuenciación con tecnología Illumina (NextSeq500)].

Resultados y conclusiones. La disminución del CoQ₁₀ circulante no se considera una deficiencia endógena, y se desconoce si una deficiencia plasmática podría conducir a un defecto del CoQ₁₀ en tejidos. En nuestra cohorte encontramos pacientes con fenilcetonuria, enfermedades de acumulo lisosomal y ataxia de Friedreich, que ya han sido descritos como grupos de enfermedades de riesgo que presentan deficiencia secundaria de esta molécula. Reportamos otros grupos aislados como la aciduria glutárica tipo I, el síndrome de deficiencia de GLUT-1, defectos de la glicosilación, fructosemia y galactosemia, entre otros hallazgos. La diver-

sidad de diagnósticos en los que podemos encontrar reducción plasmática de CoQ₁₀ deja a relucir que las deficiencias secundarias puedan ser más comunes debido a las múltiples funciones a nivel celular y extracelular en las cuales participa. Habrá que evaluar el potencial como biomarcador para otras enfermedades neuropediátricas más allá de la alteración mitocondrial, susceptibles a beneficiarse de la suplementación con CoQ₁₀.

EPILEPSIA DEPENDIENTE DE VITAMINA B₆ POR MUTACIONES EN PROSC: BASE MOLECULAR Y ESTUDIOS DE ESTRUCTURA-FUNCIÓN. Tremiño L, Forcada-Nadal A, Rubio V. *Unidad de Enzimopatología Estructural. Instituto de Biomedicina de Valencia (IBV-CSIC) y grupo 739 del CIBER de Enfermedades Raras (CIBERER-ISCIH).*

Objetivos. Muy recientemente se ha descrito^(1,2) una nueva forma de epilepsia genética recesiva dependiente de vitamina B₆ debida a mutaciones en el gen *PROSC*, de la familia universal de genes ortólogos *COG0325*. La función del producto proteico de este gen es incierta, habiéndose propuesto que está involucrado en la homeostasis para el piridoxal fosfato. Estudiamos aquí las consecuencias sobre la proteína *PROSC* humana pura de las mutaciones observadas en pacientes con esta epilepsia, tanto en sus vertientes funcional como estructural, buscando también aclarar la función de *PROSC*.

Metodología. Mutagénesis dirigida del gen *PROSC* humano clonado en un vector plasmídico, producción recombinante y purificación de la proteína *PROSC* natural y en sus formas mutantes asociadas a epilepsia. Caracterización bioquímica, espectroscópica y de la estabilidad de *PROSC* mediante la técnica de termofluor. Análisis de la eficacia de producción como indicio de alteraciones del plegamiento. Obtención de cristales de un homólogo bacteriano (producido recombinantemente a partir de un vector plasmídico) con y sin cofactor y determinación de sus estructuras mediante difracción de rayos X. Interpretación estructural de los efectos de las mutaciones.

Resultados. La proteína *PROSC* es monomérica y su espectro de absorción óptica prueba que contiene piridoxal fosfato unido. La afinidad por este cofactor es limitada. El antibiótico antituberculoso D-cicloserina, que tiene como diana el PLP, lo elimina de *PROSC* con baja afinidad. Las mutaciones “missense” de pacientes con epilepsia generalmente bajan la eficacia de producción de *PROSC* o disminuyen la estabilidad de la misma, aunque algunas reducen la afinidad por el piridoxal fosfato. La estructura cristalina determinada por difracción de rayos X de una proteína bacteriana homóloga de *PROSC* explica estos efectos de las mutaciones. A juzgar por esta estructura, *PROSC* presenta un solo dominio, plegado como un barril beta-alfa (barril TIM modificado) con una molécula de piridoxal fosfato expuesta, unida covalentemente a una lisina. La pérdida de piridoxal fosfato produce cambios conformacionales importantes. Predominan las sustituciones a prolina o de prolina por otro aminoácido, cambios que son estructuralmente drásticos, justificando importantes consecuencias negativas para el plegamiento.

Conclusiones. Las mutaciones en *PROSC* encontradas en epilepsia causan pérdida de función, en la mayoría de casos por reducción en la cantidad de proteína, atribuible a defectos de plegamiento. Las estructuras con y sin piridoxal fosfato apoyan que *PROSC* carezca de actividad enzimática dependiente de piridoxal fosfato y que esta proteína desempeñe un papel en la homeostasis de este cofactor, proporcionándose a enzimas que lo requieren para su actividad.

Agradecimientos. Financiado por las ayudas BFU 2014-58229-P (MINECO) y PrometeoII/2014/029 (Generalitat Valenciana).

Bibliografía. 1) Darin N et al. Mutations in *PROSC* disrupt cellular pyridoxal phosphate homeostasis and cause vitamin-B₆-dependent epilepsy. *Am J Hum Genet.* 2016; 99: 1325-37. 2) Plecko B et al. Confirmation of mutations in *PROSC* as a novel cause of vitamin B₆-dependent epilepsy. *J Med Genet.* 2017; pii: jmedgenet-2017-104521.

MEDIDA DE LA ACTIVIDAD ACIL-COA DESHIDROGENASA DE CADENA MEDIA EN LINFOCITOS MEDIANTE LC/MS-MS Y SU POSIBLE APLICACIÓN EN LA CONFIRMACIÓN DIAGNÓSTICA DE LOS CASOS IDENTIFICADOS EN CRIBADO NEONATAL. Alcaide P¹, Ruiz-Sala P¹, Ferrer, I¹, Leal F¹, Navarrete R¹, Martín-Hernández E², García-Silva MT², Quijada-Fraile P², Dulin E³, Vitoria I⁴, Correcher P⁴, Rausell D⁵, Ugarte M¹, Pérez B¹, Pérez-Cerdá C¹, Merinero B¹. ¹Centro de Diagnóstico de Enfermedades Moleculares. Universidad Autónoma Madrid. CIBERER, IDIPAZ, Madrid. ²Unidad Pediátrica de Enfermedades Raras. Enfermedades Mitocondriales y Metabólicas Hereditarias. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid. ³Laboratorio de Cribado Neonatal. Hospital Universitario Gregorio Marañón. Madrid. ⁴Unidad de Nutrición y Metabolopatías, Servicio de Pediatría; ⁵Laboratorio de Metabolopatías y Cribado Neonatal, Servicio de Análisis Clínicos. Hospital Universitario La Fe. Valencia.

Introducción: La deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena media (MCAD; MIM 607008) es el trastorno más frecuente de la β -oxidación mitocondrial de ácidos grasos que se hereda de forma autosómica recesiva. El diagnóstico bioquímico se realiza mediante la identificación del patrón anómalo característico de acilcarnitinas en sangre seca o plasma (incremento de hexanoilcarnitina (C6), octanoilcarnitina (C8) y aumento de la relación de C8/C10) junto con excreción aumentada de hexanoilglicina y suberilglicina en orina. La determinación de acilcarnitinas en sangre en papel mediante la espectrometría de masas en tándem (MS/MS) en los programas de cribado neonatal permite identificar la deficiencia de MCAD en neonatos presintomáticos. Al igual que en otros defectos de β -oxidación mitocondrial el estudio genético no siempre es concluyente, ya que en numerosos casos se identifican variantes nucleotídicas nuevas de significado clínico incierto (VOUS). Por este motivo, se ha puesto a punto un método rápido de medida de la actividad enzimática MCAD en linfocitos.

Objetivo. Medida de la actividad enzimática MCAD en linfocitos de individuos identificados en el cribado neonatal y con

estudio genético realizado, con el fin de confirmar la sospecha diagnóstica.

Pacientes y métodos. Se han estudiado 8 neonatos asintomáticos seleccionados por presentar valores elevados de C8 en sangre seca a las 48 h de vida (0,93-8,43 $\mu\text{mol/L}$; VN < 0,18). Para la confirmación diagnóstica se estudió el perfil de acilcarnitinas (AC) en plasma mediante MS/MS y se realizó el análisis de mutaciones del gen ACADM mediante secuenciación por Sanger en DNA. Retrospectivamente, se midió la actividad MCAD en linfocitos mediante LC-MS/MS, cuantificando los productos de la oxidación de octanoil-CoA (octenoil-CoA y 3-hidroxi-octanoil-CoA) en presencia del aceptor de electrones ferroceno hexafluorofosfato. Se realizaron estudios de linealidad de la actividad respecto a tiempo y cantidad de proteína, y se establecieron rangos de referencia control.

Resultados. Los 8 casos estudiados presentaban niveles de C8 en plasma que oscilaban entre 0,21-5,2 $\mu\text{mol/L}$, VN < 0,26. Todos ellos presentaban mutaciones bialélicas en el gen ACADM, siendo las variaciones p.Lys329Glu (8/16 alelos) y p.Thr228Asn (3/16 alelos) las más frecuentes. La actividad MCAD en linfocitos de individuos control varió entre 0,97-9,6 nmol/min/mg. La actividad residual fue < 6% del control intraensayo en 3 casos con aumento significativo de C8 en plasma al diagnóstico y genotipo severo, y fue > 16% en los restantes con perfil normal de AC en plasma y genotipo variable, en algunos casos VOUS. Un portador obligado presentó una actividad residual del 64%.

Conclusiones. La determinación enzimática en linfocitos puede ser de gran utilidad para confirmar el diagnóstico y decidir la necesidad de intervención terapéutica y seguimiento clínico y bioquímico de cada paciente, sobre todo en los casos con ligero aumento del marcador y mutaciones no descritas o de significado clínico incierto.

UTILIDAD DE LOS BIOMARCADORES ACTIVIDAD QUITOTRIOSIDASA, CONCENTRACIÓN DE CCL18/PARC, 7-CETOCOLES-TEROL Y GLUCOSILESFINGOSINA EN EL CRIBADO DE LAS ENFERMEDADES DE DEPÓSITO LISOSOMAL. Irún P^{1,2}, Cebolla JJ^{1,2,3}, López de Frutos L^{2,4}, Giraldo P^{1,2,4}. ¹Centro de Investigación Biomédica en Red (CIBERER). Instituto de Salud Carlos III. Zaragoza. ²Instituto de Investigación Sanitaria Aragón (IIS Aragón). Zaragoza. ³Departamento de Bioquímica y Biología Molecular y Celular. Universidad de Zaragoza. ⁴Fundación Española para el Estudio y Terapéutica de Enfermedad de Gaucher y otras lisosomales (FEETEG). Zaragoza.

Objetivos. Las enfermedades de Gaucher (EG), Niemann-Pick A/B (NPA/B), Niemann-Pick C (NP-C) y el déficit de lipasa ácida lisosomal (DLAL) son enfermedades de depósito lisosomal (EDL) difíciles de diagnosticar que originan gran heterogeneidad de signos y síntomas, en ocasiones comunes a varias patologías y la consiguiente alteración de biomarcadores. El objetivo principal del presente trabajo fue evaluar la utilidad de los biomarcadores actividad quitotriosidasa (QT) y las concentraciones de CCL18/PARC, 7-cetocolesterol (7CC) y glucosilesfingosina (Lyso-Gb1) en el cribado de EDLs.

Material y métodos. La actividad quitotriosidasa (QT) y las concentraciones de CCL18/PARC, 7-cetocolesterol (7CC) y glucosilesfingosina (Lyso-Gb1) se determinaron retrospectivamente en 146 muestras plasmáticas de sujetos con sospecha clínica de EDL, de los cuales 32 se recibieron por sospecha de EG, 7 de NPA/B, 90 de NP-C y 17 de DLAL.

Resultados. Un total de 9/32 (28%) muestras recibidas por sospecha de EG mostraron QT y/o CCL18/PARC elevada, 4 confirmaron EG y en los otros 5 se confirmó 1 NPA/B, 1 NP-C y dos portadores de NP-C. Los 3/7 (43%) sujetos con sospecha de NPA/B y biomarcadores alterados resultaron afectados. Entre los 20/90 (22%) con sospecha NP-C con algún biomarcador elevado se diagnosticaron 4 afectados NP-C que presentaban elevados todos los biomarcadores y 2 portadores con algún biomarcador alterado. De los 8/17 (47%) enviados con sospecha de DLAL con algún biomarcador elevado resultaron afectados 6. Todos los pacientes afectados de EG mostraron niveles altos de Lyso-Gb1 mientras que por el contrario, en ninguno de los otros casos este biomarcador estaba alterado.

Conclusiones. La determinación conjunta de los biomarcadores actividad quitotriosidasa, CCL18/PARC y 7-cetocolesterol (éste último no aplicable en EG) es una poderosa herramienta para detectar pacientes con alto riesgo de sufrir EDL y dirigirlos a pruebas confirmatorias de diagnóstico. Este análisis previo hubiese permitido reducir a 40/146 (27,4%) el número de muestras susceptibles de ser sometidos al test confirmatorio de diagnóstico. En total resultaron afectados 19/40 (47,5%) de los sujetos que presentaron algún biomarcador alterado. Por otro lado, la determinación de la concentración de Lyso-Gb1 permite identificar sin ambigüedad los pacientes afectados de EG.

COMUNICACIONES ORALES BREVES

Viernes 20 de octubre, 08.00 h

Moderadora: M^a Dolores Bóveda Fontán

CRIBAJE DE DÉFICIT DE LIPASA ÁCIDA LISOSOMAL Y ESTUDIOS CONFIRMATORIOS EN PACIENTES ESPAÑOLES CLÍNICAMENTE SUSCEPTIBLES. Cebolla JJ^{1,19,20}, Irún P^{1,19}, González-Diéguez L², del Valle Loarte P³, Barba-Romero MÁ⁴, García-Jiménez I⁵, Ros Arnal I⁶, Gil Ortega D⁷, Tomasini R⁸, Almohalla C⁹, Aldámiz-Echeverría L^{10,11,12,13}, De las Heras J^{10,11,12,13}, Arranz L^{14,15}, Plana N^{16,17}, Ibarretxe D^{16,17}, Giraldo P^{1,18,19,21}. ¹Unidad de Investigación Traslacional. Instituto de Investigación Sanitaria Aragón (IIS Aragón). Zaragoza. ²Unidad de Hepatología. H.U. Central de Asturias. Oviedo. ³Servicio de Medicina Interna. H.U. Severo Ochoa. Leganés. ⁴Servicio de Medicina Interna. H. General U. de Albacete. Albacete. ⁵Unidad de Enfermedades Metabólicas Pediátricas. H.U. Miguel Servet. Zaragoza. ⁶Unidad de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica. H.U. Miguel Servet. Zaragoza. ⁷Unidad de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica. H.U. Virgen de la Arrixaca. Murcia. ⁸Servicio de Endocrinología Pediátrica. H.U. Mutua de Terrassa. Terrassa. ⁹Unidad de Hepatología. Servicio de Aparato

Digestivo. H.U. Río Hortega. Valladolid. ¹⁰*Unidad de Enfermedades Metabólicas Raras. H.U. de Cruces. Bilbao.* ¹¹*Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras. GCV10 (CIBERER, ISCIII). Bilbao.* ¹²*Centro, Servicio y Unidad de Referencia del Sistema Nacional de Salud (CSUR). Centro de Referencia Europeo (metabERN). Bilbao.* ¹³*Departamento de Pediatría. Facultad de Medicina y Odontología. Universidad del País Vasco (UPV/EHU). Bilbao.* ¹⁴*Servicio de Pediatría. H.U. Donostia. San Sebastián.* ¹⁵*Departamento de Pediatría. Facultad de Medicina y Odontología. Universidad del País Vasco (UPV/EHU). San Sebastián.* ¹⁶*Unidad de Medicina Vascular y Metabolismo. Unidad de Investigación en Lípidos y Arteriosclerosis. H.U. Sant Joan. Tarragona.* ¹⁷*Centro de Investigación Biomédica en Red de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas. CB07/08/0028 (CIBERDEM, ISCIII). Tarragona.* ¹⁸*Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud (IACS). Zaragoza.* ¹⁹*Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras. U752 (CIBERER, ISCIII). Zaragoza.* ²⁰*Departamento de Bioquímica Biología Molecular y Celular. Facultad de Ciencias. Universidad de Zaragoza. Zaragoza.* ²¹*Fundación Española para el Estudio y Terapéutica de la Enfermedad de Gaucher y Otras Lisosomales (FEETEG). Zaragoza.*

Objetivos. El Déficit de Lipasa ácida lisosomal (DLAL, MIM#278000) es una metabolopatía primaria lisosomal, en el que se produce depósito patológico y progresivo de ésteres de colesterol y/o triglicéridos al estar menoscabada la actividad de la LAL por acumular mutaciones en el que la codifica (*LIPA*, MIM*613947). Existen dos fenotipos: la forma severa e incluso letal cuya presentación es neonatal-infantil, denominándose enfermedad de Wolman, y la enfermedad por depósito de ésteres de colesterol de gravedad variable, y que puede presentarse desde la infancia hasta la edad adulta. Los principales hallazgos en el DLAL suelen ser dislipemia, hepato y/o esplenomegalia, esteatosis macro-micro vesicular, alteraciones del medro, problemas gastro-intestinales y diversas manifestaciones cardiovasculares. Desde 2012 es posible realizar el cribaje de esta patología utilizando muestras de gota de sangre seca (GSS), lo que ha facilitado el manejo de la muestra y su análisis, sin embargo un resultado positivo del cribaje debe ser contrastado mediante análisis molecular. El objetivo principal de este trabajo fue realizar un cribaje en GSS en pacientes clínicamente compatibles con el DLAL. Otros objetivos fueron realizar estudios de confirmación en los pacientes cuyo cribaje fue positivo y llevar a cabo los estudios familiares en aquellos pacientes confirmados genéticamente.

Material y métodos. Los pacientes fueron reclutados de acuerdo a su sintomatología y enviados desde diversos centros españoles. Se determinó la actividad enzimática en GSS mediante fluorimetría. Los pacientes con una actividad nula-casi nula fueron considerados compatibles con el DLAL; en éstos, se estudiaron los niveles de marcadores plasmáticos relacionados con depósito lisosomal (actividad Quitotriosidasa, concentración de la quimiocina CCL18/PARC y de oxisteroles), la actividad LAL en extracto leucocitario y se realizó la secuenciación genética tipo "Sanger" del gen *LIPA*. Una vez confirmados los pacientes

como afectos de DLAL, se llevaron a cabo los estudios familiares.

Resultados. Se analizaron muestras de GSS de 406 pacientes con sospecha clínica de DLAL: 278 casos pediátricos no obesos y 128 adultos obesos (media IMC = 27,78 kg/m²). Las principales causas de sospecha fueron (Pediátrico% vs Adulto%) dislipemia [\uparrow c-LDL (23,0 vs 15,0); \downarrow c-HDL (17,0 vs 18,0)], esteatosis (12,0 vs 19,0) y transaminasemia (13,0 vs 12,0). La actividad LAL [mediana (Percentil 25-75) nmol/área/h] estaba reducida de manera significativa (p-valor < 0,001) en adultos [0,87 (0,63-1,18)] respecto de los pediátricos [1,15 (0,85-1,54)]. Se identificaron 15 pacientes compatibles con el DLAL cuya actividad LAL fue 0,01(0,00-0,02) en los que se secuenció el gen *LIPA*, identificándose 19 alelos para la mutación más prevalente en DLAL [p.Ser275_Gln298del], 6 alelos para p.His129Arg, 1 alelo para p.Gly87Val y 4 nuevos alelos de significación patogénica. Se pudo identificar 63 pacientes que presentaron una actividad LAL menor al 50% de la media de la población de referencia intralaboratorio (\leq 0,65 nmol/área/h) identificándose en 5 de ellos 1 alelo patogénico para el DLAL. Los estudios familiares permitieron identificar 22 portadores y 4 afectos más.

Conclusiones. Los resultados obtenidos en ese trabajo apoyan la eficiencia del cribaje, identificando 5 portadores y 15 afectos para el DLAL. Además, los estudios familiares nos permitieron identificar 4 afectos más y 22 portadores.

CARACTERIZACIÓN DEL PERFIL LIPOPROTEICO PLASMÁTICO EN PACIENTES CON DEFICIENCIA DE LIPASA ÁCIDA LISOSOMAL. Yahyaoui Macías R^{1,2}, Rodríguez García E¹, Gil Serret M³, González Diéguez ML⁴, García Jiménez MC⁵, del Valle Loarte P⁶, Barba Romero MÁ⁷, Quintero Bernabéu J⁸, Gil Ortega D⁹, de las Heras Montero J¹⁰, Aldámiz Echevarría L¹⁰, Bernal López MR², García Fuentes E², Amigó Grau N^{3,11}. ¹Laboratorio de Metabolopatías. Hospital Regional Universitario de Málaga. ²Instituto de Investigación Biomédica de Málaga (IBIMA). ³Biosfer Teslab. Reus, Tarragona. ⁴Unidad de Hepatología. Hospital Central de Asturias. Oviedo. ⁵Pediatría. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza. ⁶Medicina Interna. Hospital Universitario Severo Ochoa. Leganés. ⁷Medicina Interna. Hospital Universitario de Albacete. ⁸Pediatría. Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona. ⁹Pediatría. Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia. ¹⁰Pediatría. Hospital Universitario Cruces. Bilbao. ¹¹Plataforma Metabólica Universitat Rovira I Virgili. Reus, Tarragona.

Objetivos. La deficiencia de lipasa ácida lisosomal (LALD) es una enfermedad rara metabólica lisosomal que se caracteriza por el depósito de colesterol esterificado y triglicéridos en diferentes tejidos, especialmente hígado, bazo, intestino y glándulas suprarrenales. Clásicamente, se distinguen dos fenotipos principales: una forma de inicio precoz conocida como enfermedad de Wolman (WD) que afecta a lactantes y otra forma de inicio tardío, también llamada enfermedad de almacenamiento de ésteres de colesterol (CESD), en niños y adultos. El cuadro clínico se caracteriza por la presencia de dislipemia (elevadas concentraciones

plasmáticas de colesterol total, LDL-C, triglicéridos y disminución de HDL-C) y hepatopatía crónica progresiva. La disminución de los niveles de HDL-C ha sido relacionada, al menos *in vitro*, a una reducción de la formación de HDL maduras. En la actualidad hay registrados 32 casos diagnosticados en nuestro país. El objetivo de este estudio multicéntrico fue caracterizar el perfil lipoproteico plasmático en el todo el espectro clínico de LALD.

Material y métodos. Se incluyeron doce pacientes con LALD procedentes de seis centros hospitalarios: un lactante (WD) incluido en el momento del diagnóstico y once pacientes CESD (dos niños de 10 años y tres adultos tratados con estatinas ± ezetimiba, dos niños de 11 años y un adulto sin tratamiento hipolipemiante y tres adultos con trasplante hepático). La concentración y el tamaño de las partículas lipoproteicas fueron determinados en plasma con un test basado en espectroscopía 2D de difusión ordenada ^1H RMN (Liposcale®, Biosfer Teslab®). Mediante esta técnica fueron determinados el tamaño, la concentración de lípidos (colesterol y triglicéridos) y el número de partículas (-P) de las lipoproteínas VLDL, LDL y HDL; así como la concentración de partículas de las subclases grandes, medianas y pequeñas de cada clase.

Resultados. El perfil lipoproteico de los niños fue muy similar, destacando una alta concentración del contenido lipídico de IDL-C (17,6 mg/dl, VN: < 11), LDL-C (167,8 mg/dl, VN: < 130) y LDL-P (1248 nmol/L, VN: < 900) y baja concentración de HDL-C (38,3 mg/dl, NV: > 40). Sin embargo, el paciente con WD presentó un perfil diferente, con concentraciones normales de LDL-C y LDL-P y significativamente más altas de IDL-C (52,9 mg/dl), IDL-TG, VLDL-TG, LDL-TG y notablemente más bajas de HDL-C (11,6 mg/dl). En el grupo de adultos no trasplantados, los niveles de VLDL-C y/o IDL-C estaban elevados, aunque los de LDL-C solo lo estaban en un paciente (193,8 mg/dl). Tres de los cuatro pacientes tenían niveles bajos de HDL-C (36,2 mg/dl). LDL-P solo estaba aumentado en un adulto. El diámetro de las partículas HDL estaba disminuido en dos niños y en un adulto. Los adultos trasplantados presentaron un perfil sin riesgo cardiovascular asociado.

Conclusiones. Los pacientes con LAL-D presentan un variado perfil lipoproteico plasmático que se caracteriza por niveles elevados de ApoB-lipoproteínas, incluida IDL. El hallazgo más constante es la concentración baja de HDL-C. En algunos casos, la proporción de HDL maduras está disminuida. Este perfil se traduce en un alto riesgo cardiovascular asociado a pesar del tratamiento hipolipemiante, especialmente en los niños. El trasplante hepático parece controlar la dislipidemia.

HIPERAMONIEMIA NO ASOCIADA A ERRORES INNATOS DEL METABOLISMO. ESTUDIO COLABORATIVO PEDIÁTRICO. Gil-Campos M¹, Blasco-Alonso J², Sierra Córcoles C³, Cuevas Cervera JL⁴, Arrabal Fernández L⁵, Aldámiz Echevarría L⁶, Belanger A⁷, Flores-Rojas K¹. ¹Unidad de Metabolismo e Investigación Pediátrica. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba. Instituto Maimónides de Investigación Biomédica. Córdoba (IMIBIC). Ciber de Obesidad y Nutrición (CiberObn). ²Unidad

de Gastroenterología y Nutrición Infantil. Hospital Regional Universitario de Málaga. ³Unidad de Neurología Pediátrica. Complejo Hospitalario de Jaén. ⁴Hospital Universitario San Agustín de Linares. Jaén. ⁵Unidad de Neuropediatría. Hospital Materno-Infantil Virgen de las Nieves. Complejo Hospitalario Granada. ⁶Unidad de Enfermedades Raras Metabólicas. Hospital Universitario de Cruces. BioCruces, Bilbao. ⁷Unidad de Enfermedades Metabólicas, Servicio de Pediatría. Hospital Ramón y Cajal. Madrid.

Resumen. La encefalopatía hiperamoniémica inducida por causas diferentes a los errores innatos del metabolismo es una complicación un efecto adverso relativamente infrecuente, pero muy grave. En general se ha asociado a la administración de fármacos, principalmente antiepilépticos, pero también puede ocurrir en otras situaciones como afecciones renales o alteraciones hepáticas, incluso quedando en algunas ocasiones la causa como desconocida. El tratamiento en estas situaciones no suele estar protocolizado con el uso de quelantes, ácido carglúmico o limitación proteica en la dieta.

Objetivos. Conocer las características de un episodio de hiperamoniemia secundaria, tratar de discernir las causas desencadenantes, cómo se llega al diagnóstico del episodio, y cómo se desarrolla la actuación terapéutica y la efectividad de los tratamientos utilizados.

Métodos. Es un estudio multicéntrico retrospectivo de casos pediátricos con hiperamoniemia no relacionada con errores innatos del metabolismo, llevado a cabo en hospitales españoles.

Resultados. Se seleccionaron 19 pacientes con los siguientes criterios de inclusión: niños de entre 0-14 años que presentaran hiperamoniemia demostrada mediante análisis bioquímico, con clínica compatible, y que tuviesen el estudio realizado para descartar los principales EIM relacionados con hiperamoniemia, cuyos resultados fueran negativos. Para el despistaje de errores congénitos del metabolismo que cursan con hiperamoniemia se exigió que en cada paciente seleccionado se hubieran descartado al menos: aminoacidopatías, acidurias orgánicas, trastornos del ciclo de la urea, y trastornos de la beta oxidación de ácidos grasos a través de estudios bioquímicos en centros especializados, y con normalidad en los resultados. En un 47% el episodio de hiperamoniemia aparición en menores de 1 año, siendo diagnosticados mayoritariamente con 2 o más síntomas. La clínica más frecuente fue la de alteración del nivel de conciencia tipo intoxicación, seguida de las crisis convulsivas sumando en ambas hasta 14 pacientes con alguna de ellas o las dos. En relación con la administración de fármacos que pudieran tener como efecto adverso la hiperamoniemia, todos los que se asociaron fueron antiepilépticos; 12 de los 19 pacientes utilizaban más de dos fármacos antiepilépticos de forma habitual. En 7 casos, el tratamiento fue ácido valproico y la hiperamoniemia no se asoció a otro posible origen. De los 12 niños restantes, 9 estaban ingresados en el hospital antes de que apareciera la clínica: 5 con un fallo hepático de posible origen infeccioso y sin ingesta previa de fármacos y otros 4 tras un trasplante de médula ósea, y con nutrición parenteral (1 de ellos en tratamiento previo con

fenitoína). Los 3 últimos, fueron infecciones respiratorias (2 de ellos en tratamiento previo con levetiracetam y valproico). Todos los niños recibieron algún tratamiento: con restricción proteica (n:10), quelantes (n:10) y/o ácido carglúmico (n:12) para el tratamiento de la hiperamoniemia.

Conclusiones. Este estudio sugiere que la hiperamoniemia secundaria puede estar infradiagnosticada y solo se detecta cuando aparece una sintomatología grave. Parecen ser pacientes de riesgo aquéllos que reciben fármacos antiepilépticos o aquellos críticos con una alimentación restringida o un metabolismo elevado. La respuesta con tratamiento específico es adecuada pero debe ser precoz para evitar las secuelas neurológicas de esta entidad.

BIOMARCADORES PLASMÁTICOS DE DISFUNCIÓN NEURONAL EN LOS TRASTORNOS DEL CICLO DE LA UREA. Gueraldi D¹, Castells A¹, Tristán A¹, Cortès-Saladelafont E¹, Meavilla S¹, De los Santos MM¹, García Volpe C¹, Colomé R¹, Couce ML², Batllori M¹, Ormazábal A¹, Campistol J¹, Artuch R¹, Armstrong J¹, Alcántara S¹, García-Cazorla A¹. ¹Unidad de Enfermedades Metabólicas y Servicio de Neurología. Institut Pediàtric de Recerca. Hospital Sant Joan de Déu y CIBERER Barcelona. ²Unidad de Enfermedades Metabólicas. Hospital Clínico Universitario de Santiago. CIBERER Santiago de Compostela.

Introducción. Los trastornos del ciclo de la urea (TCU) son un grupo de errores innatos del metabolismo que conducen a una acumulación de amonio, el cual es un producto tóxico del metabolismo de las proteínas y es responsable del daño neuronal que se observa en estas enfermedades. En los pacientes con TCU se ha observado una amplia variedad de síntomas neurológicos, sobre todo afectando a la función cognitiva; en particular se han evidenciado dificultades de atención y de funciones ejecutivas, además de problemas conductuales. La plasticidad sináptica, es decir la capacidad de la actividad neuronal generada por una experiencia de modificar un circuito neuronal funcional, y especialmente la potenciación a largo plazo (Long Term Potentiation, LTP) tiene un papel central en los procesos cognitivos y de aprendizaje, que están afectados en estos pacientes. El factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), esencial para la sobrevivencia y la plasticidad neuronal, junto a otros reguladores de la vía de señalización de BDNF o que están implicados en crecimiento y plasticidad neuronal, que se expresan en sangre periférica (MECP2, ADORA2, CACNA2D, IRAK1, PTEN, FMR1, LIN28, THBS1, THBS3), podrían representar marcadores periféricos de función sináptica y neuronal.

Objetivos. Nuestro objetivo fue estudiar la concentración del BDNF periférico y la expresión de algunos genes seleccionados, esenciales en el neurodesarrollo, en una cohorte de pacientes con TCU y mostrar su posible papel como biomarcadores de disfunción sináptica.

Métodos. Hemos reclutado una población de 19 pacientes con TCU y un grupo de control de 44 sujetos. En cada paciente se han medido los niveles de amonio y glutamina en plasma, por espectrofotometría y cromatografía de intercambio ióni-

co respectivamente. En pacientes y controles se han medidos los niveles plasmáticos de BDNF por ELISA kit y la expresión genética de los genes seleccionados por Real-Time PCR. Los resultados han sido analizados y relacionados con cada variable clínica presentada en el grupo de pacientes (discapacidad intelectual, alteración de atención y funciones ejecutivas, anomalías conductuales).

Resultados. Los niveles de BDNF en plasma no varían entre pacientes y controles. Se ha encontrado alterada la expresión de los genes ADORA2, LIN28, MECP2E1 y THBS1 en los pacientes con TCU. Además se ha encontrado que el gen IRAK1 está sobre-expresado en los pacientes con trastorno de atención y de funciones ejecutivas.

Conclusiones. Este es el primer estudio que aporta información sobre posibles marcadores periféricos de disfunción neuronal en pacientes con TCU. Es de especial mención la sobre-regulación del gen IRAK1 en pacientes con trastorno de atención y disfunción ejecutiva, el cual está implicado en cascada inflamatoria. Este hallazgo necesita confirmación en series mayores de pacientes, y podría tener implicaciones terapéuticas.

AVANCES EN EL ESTUDIO DE PACIENTES FENILCETONÚRICOS DE DIAGNÓSTICO PRECOZ: PRIMER ESTUDIO CON DTI EN POBLACIÓN PEDIÁTRICA ESPAÑOLA. González MJ¹, Rebollo M², Ripolles P², Gassió R¹, Ormazábal A³, Sierra C³, Cuadras D⁴, Campistol J¹, Artuch R³. ¹Neurología. Hospital Sant Joan de Déu. Unidad de Seguimiento de la PKU. Institut de Recerca Pediàtrica Hospital Sant Joan de Déu (IRPHSJ). ²Neuroradiología. Hospital Sant Joan de Déu. ³Bioquímica Clínica. Hospital Sant Joan de Déu. Unidad de Seguimiento de la PKU. Institut de Recerca Pediàtrica Hospital Sant Joan de Déu (IRPHSJ). ⁴Sección de estadística. Institut de Recerca Pediàtrica Hospital Sant Joan de Déu (IRPHSJ).

Introducción. A pesar de la intervención dietética precoz y continua, los pacientes fenilcetonúricos tratados precozmente (FTP), pueden tener secuelas neurocognitivas.

Objetivo. Estudiar las anomalías de sustancia blanca en 15 pacientes FTP, coeficiente intelectual normal y control metabólico a través de resonancia magnética craneal (RMC). Se utilizó el tensor de difusión de la RMC (TD-RMC) para obtener los parámetros de relacionados a la integridad de la sustancia blanca. Se calculó los valores de anisotropía fraccional (AF), difusividad media (DM) y la difusividad radial (DR) de los tractos de sustancia blanca a través de todo el cerebro. Se compararon los resultados con un grupo control de 11 individuos.

Materiales y métodos. De una muestra de 33 pacientes con diagnóstico precoz estudiados durante 18 meses, se estudiaron 15 pacientes (mediana de edad: 12 años; rango: 8-18 años). Los test de inteligencia aplicados fueron el WISC-IV y el WAIS-III. La fenilalanina (Phe_c) concurrente (Phe del día de la realización de la RMC), índice de control de dieta del último año, (mediana de todos los valores de Phe del último año), variabilidad de Phe (desviación estándar de todos los valores de fenilalanina del

último año). Monoaminas biógenas [ácido homovanílico (HVA), ácido vanil láctico (VLA), ácido 5-hidroxiindolacético (5HIAA)] las concentraciones fueron analizadas en plasma y orina por cromatografía líquida (HPLC). Dentro de las regiones de sustancia blanca se mostraron las diferencias entre los grupos, las correlaciones de Pearson se calcularon entre los valores de TD-RMC y la edad y las variables bioquímicas.

Resultados. Los pacientes PKU tratados de forma precoz mostraron de forma simétrica la disminución de los valores de difusividad media (DM) comparados con los controles en el cuerpo de cuerpo calloso, en el esplenio, en el fascículo longitudinal, la corona radiata y región posterior de la cápsula interna. Los valores de difusividad radial (DR) mostraron el mismo patrón, sin embargo la disminución de los valores de difusividad radial en los pacientes PKU además se encontraron en la región anterior de la capsula interna y del pedúnculo cerebral. Los valores de anisotropía fraccional no mostraron diferencia significativas entre los grupos. La disminución de los valores de DM dentro de las regiones previamente mencionadas correlacionaron de forma negativa con la edad ($r = -0,80$, $p < 0,001$), con la concentración de VLA en orina ($r = -0,66$, $p < 0,007$) y con los valores del índice de control del último año de Phe y la Phe concurrente ($r = -0,65$, $p < 0,008$ y $r = -0,71$, $p < 0,004$). Los valores de DR muestran similares correlaciones.

Conclusiones. La DM y la DR fueron significativamente menores en los pacientes PKU comparadas con los controles sanos, y estos son futuros marcadores en neuroimagen para evaluar la microestructura de la sustancia blanca. La edad, la fenilalanina concurrente y el índice de control del último año fueron fuertes predictores del compromiso de la sustancia blanca en nuestro grupo de pacientes fenilcetonúricos con diagnóstico precoz.

BEBIDAS VEGETALES EN LOS ERRORES INNATOS DEL METABOLISMO PROTEICO: NO TODAS SON IGUALES.

Vitoria Miñana I, Correcher Medina P. *Unidad de Nutrición y Metabolopatías Infantil. Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Valencia.*

Objetivos. Los errores innatos del metabolismo de las proteínas (EIMP) tienen una base terapéutica nutricional. Se recomienda limitar el aporte de proteínas, utilizando alimentos hipoproteicos naturales (frutas y verduras) o manufacturados (cereales, pasta, harinas) junto con aporte energético adecuado. En este sentido, con frecuencia se recomienda utilizar bebidas vegetales (BV). Además, se van utilizando cada vez más como dietas alternativas o vegetarianas. El objetivo es revisar la composición de BV comercializadas en nuestro país y comprobar la idoneidad de su empleo en la alimentación de los EIMP.

Material y métodos. Se revisa la composición de 149 marcas de BV comercializadas en España: 54 bebidas de soja (BS), 24 de arroz (BAr), 22 de almendras (BAI), 31 de avena (BAv), 6 de coco, 12 miscelánea y 15 BV mixtas. Los datos se obtuvieron a partir de la composición referida en las etiquetas nutricionales del envase o de la página Web del producto comercial.

Resultados. Las BV con menor contenido proteico medio (g prot./100 ml) son BAr ($0,3 \pm 0,2$) y las de coco ($0,2 \pm 0,2$) seguidas de las bebidas misceláneas y mixtas. Las BV con mayor contenido proteico son BS ($3,1 \pm 0,4$). Las BAv ($0,9 \pm 0,3$) y BAI ($0,8 \pm 0,3$) tienen una concentración media intermedia. Las bebidas más calóricas (Kcal/100 ml) son BAr ($56,8 \pm 6,3$) y las menos calóricas las de coco ($33,8 \pm 15,1$). Las bebidas con mayor contenido en carbohidratos (g/100 ml) son BAr ($11,5 \pm 1,5$) y BAv ($7,5 \pm 1,7$). Las BV con mayor aporte de lípidos (g/100 ml) son BAI y las de menor aporte son BAr ($0,9 \pm 0,1$). Las BV más útiles en EIMP son BAr por su menor contenido proteico y mayor aporte calórico a expensas de carbohidratos. No obstante, la concentración no es uniforme entre las marcas. Así, 7 de las 24 BAr contienen $> 0,5$ g prot./100 ml. Además, no son una bebida nutricionalmente completa. De hecho, por su aceptable contenido energético y muy bajo proteico han causado kwashiorkor en lactantes. Por su parte, el empleo de bebida de coco como hipoproteica sería menos aconsejable por su menor contenido calórico. Las BS se desaconsejan por su elevado contenido proteico. Las BAI y BAv contienen unas cantidades intermedias de proteínas por lo que pueden ser útiles en algunos casos. Todas las BV aportan excesivos azúcares mono y disacáridos sin aporte de lactosa y lípidos vegetales sin suplementos de DHA. La gran mayoría de BV no están suplementadas en calcio, vitamina D ni otras vitaminas por lo que no son comparables a productos comercializados exentos de proteínas con aporte significativo de sales minerales y vitaminas.

Conclusiones. No hay ningún tipo de BV cuya composición sea nutricionalmente adecuada. La mayoría de BV no están suplementadas en vitaminas y minerales. Las BV más útiles en EIMP como complemento hipoproteico de uso ocasional son BAr, aunque no todas las BAr tienen contenido proteico semejante. Las BS se desaconsejan. Las BAv y BAI pueden ser útiles en casos con mayor tolerancia proteica.

ENCUESTA TRANSVERSAL MULTICÉNTRICA DE GALACTOSEMIA EN ESPAÑA. Vitoria Miñana I¹, Correcher Medina P¹, Rausell Félix D¹; en representación del Grupo de Trabajo de Galactosemia. ¹Unidad de Nutrición y Metabolopatías. Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Valencia. Grupo de Trabajo de Galactosemia: Forga M (H. Clinic, Barcelona), García-Silva M (H. 12 de Octubre, Madrid), Morales M (H. 12 de Octubre, Madrid), Quijada P (H. 12 de Octubre, Madrid), Martín Hernández E (H. 12 de Octubre, Madrid), De los Santos M (H. Sant Joan de Déu, Barcelona), G-Volpe C (H. Sant Joan de Déu, Barcelona), Meavilla S (H. Sant Joan de Déu, Barcelona), Couce ML (H. Santiago de Compostela), Gil D (H. Virgen de Arrixaca, Murcia), Vives I (H. Virgen de Arrixaca, Murcia), Ruiz M (H. de Tenerife), Redecillas S (H. Vall d'Hebrón, Barcelona), Márquez A (H. de Badajoz), Blasco-Alonso J (H. de Málaga), Navas-López V (H. de Málaga), Serrano J (H. de Málaga), Aldámiz-Echevarría L (H. de Cruces, Bilbao).

Objetivos. La galactosemia clásica (GC), por déficit de Galactosa-1-fosfato-uridiltransferasa (GALT), es un error innato del metabolismo que puede producir una hepatopatía metabólica neonatal grave. No hay consenso en su manejo dietético y se han descrito déficits neurológicos e hipogonadismo a pesar de buen control metabólico. El objetivo es conocer la prevalencia de estas patologías, así como los aspectos diagnósticos y de seguimiento en pacientes de distintos hospitales españoles.

Material y métodos. Encuesta transversal multicéntrica retrospectiva de pacientes controlados por GC en 11 hospitales españoles. Se recogen variables relativas a los antecedentes personales, proceso diagnóstico, tratamiento dietético, seguimiento clínico, radiológico y bioquímico.

Resultados. Se trata de 51 casos (25 varones). Antecedentes personales: Peso y longitud medios al nacer 3.118 ± 564 g y $48,6 \pm 2,4$ cm. Edad gestacional $38,8 \pm 1,4$ semanas. Edad al diagnóstico inferior a 35 días (38 casos) (22 entre 7 y 21 días) y más de 5 años en 3 casos infradiagnosticados inicialmente (Glucogenosis y trastorno de glicosilación). De los 38 casos precoces, en 26 el peso al diagnóstico era inferior al peso al nacimiento. Al diagnóstico tenían letargia (24 casos), vómitos (22), diarrea (4), sepsis bacteriana (11, de ellos 7 por *E. coli*), hipoglucemia (11), hepatomegalia 2-4 cm (36), cataratas (15), convulsión (2). Perfil hepático: hiperbilirrubinemia (40 casos, bilirrubina total $15,8 \pm 8,8$ mg/dl, directa $3,8 \pm 3,3$ mg/dl), AST 193 ± 184 UI/L, ALT 130 ± 115 UI/L, GGT mediana 52 UI/L (15-920), proteínas totales $5,2 \pm 1,0$ g/dl (en 11 casos $< 4,5$), albúmina $3,3 \pm 0,8$ mg/dl (en 12 casos $< 3,0$), I. Quick < 70 % (23), anemia hemolítica (7), pH plasma $7,35 \pm 0,07$, bicarbonato plasmático $19,1 \pm 3,0$ (acidosis metabólica leve 8 casos), afectación tubular (17 casos, glucosuria y aminoaciduria), cuerpos reductores (CR) orina (37 casos). Ecografía hepática (21 hepatomegalia, 3 hiperecogenicidad, 2 ascitis), ecografía renal (hiperecogenicidad 4). Se diagnosticaron por actividad GALT < 10 % (38 casos) y/o mutaciones gen GALT (45 casos). El cambio Q188R fue la mutación prevalente (45 alelos) (homocigotos: 16 Q188R y 3 R148Q). Alimentación inicial (42): fórmula de soja (30), semielemental (2), sin lactosa (6), sin glucosa ni galactosa (4). Durante el seguimiento se introdujeron legumbres en 29 casos y quesos curados en 5. Situación actual: edad $19,2 \pm 10,9$ años (0-37). Controles periódicos de Gal-1-P ($< 0,6$ en todos los casos) y función hepática normales (analítica y ecografía o RMN). Tienen retraso psicomotor 24 casos (leve 19, moderado 2 y grave 3), trastornos del lenguaje (19), temblores y trastornos del movimiento (8), hipogonadismo hipergonadotrófico (12/24 mujeres), osteopenia (4).

Conclusiones. En los pacientes incluidos en el estudio, el diagnóstico de GC se realiza por fallo hepático neonatal con CR positivos (excepto en infradiagnosticados), Gal-1-P elevada, actividad GALT disminuida y/o mutaciones (alelo prevalente Q188R). La fórmula de soja es la más usada inicialmente. El manejo dietético posterior no es uniforme. A pesar de buen control bioquímico y hepático hay alteraciones neurológicas (cognitivas o del lenguaje) e hipogonadismo hipergonadotrófico (en mujeres) en la mitad de casos.

TIROSINEMIA DE TIPO 2: ONCE NUEVAS MUTACIONES Y DESCRIPCIÓN DE 5 SUJETOS INDEPENDIENTES CON UNA NUEVA MUTACIÓN FUNDADORA EN GRAN CANARIA. Peña-Quintana L^{1,2}, Scherer G³, Lutgarda Curbelo-Estévez M¹, Jiménez-Acosta F⁴, Hartmann B³, La Roche F⁵, Meavilla-Olivas S⁶, Pérez-Cerdá C⁷, García Segarra N⁸, Giguère Y⁹, Huppke P¹⁰, Mitchell GA¹¹, Mönch E¹², Trump D¹³, Vianey-Saban C¹⁴, Trimble ER¹⁵, Vitoria-Miñana I¹⁶, Reyes-Suárez D¹, Ramírez-Lorenzo T¹⁷, Tugores A¹⁷. ¹Dept. Pediatría. Complejo Hospitalario Universitario Insular-Materno Infantil. ²CIBER OBN. Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. ³Institute of Human Genetics, University of Freiburg. Freiburg, Germany. ⁴Mediteknia Dermatology and Hair Transplant Clinic, Medical Pathology Group. University of Las Palmas de Gran Canaria. Spain. ⁵Dept. of Endocrinology and Nutrition. Complejo Hospitalario Universitario Insular-Materno Infantil. Las Palmas de Gran Canaria, Spain. ⁶Section of Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. Metabolopathies Unit Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona, Spain. ⁷Centro de Diagnóstico de Enfermedades Moleculares. Universidad Autónoma de Madrid. CIBERER, IdiPAZ, Madrid. Spain. ⁸Center for Molecular Diseases, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois. Lausanne, Switzerland. ⁹Programme québécois de dépistage néonatal sanguin. CHU de Québec, and Department of Molecular Biology, Medical Biochemistry and Pathology. Faculty of Medicine, Université Laval. Canada. ¹⁰Department of Pediatrics and Adolescent Medicine, Division of Pediatric Neurology. University Medical Center Göttingen. Göttingen, Germany. ¹¹Division of Medical Genetics, Department of Pediatrics. CHU Sainte-Justine and Université de Montréal. Montréal, Canada. ¹²Charité University Medical Center. Campus Virchow-Klinikum. Berlin, Germany. ¹³Department of Medical Genetics. Addenbrooke's Hospital. Cambridge, UK. ¹⁴Centre de Biologie Est. CHU Lyon. Bron, France. ¹⁵Department of Clinical Biochemistry. Royal Victoria Hospital. Belfast, UK. ¹⁶Unidad de Nutrición y Metabolopatías. Hospital La Fe. Valencia, Spain. ¹⁷Unidad de Investigación, Complejo Hospitalario Universitario Insular-Materno Infantil. Las Palmas de Gran Canaria.

Resumen. La tirosinemia tipo 2, también conocida como Síndrome de Richner-Hanhart, es una enfermedad recesiva poco frecuente causada por mutaciones en el gen TAT, que codifica para la Tirosina Amino Transferasa citosólica hepática. El defecto en esta actividad enzimática conduce a la acumulación de tirosina y sus metabolitos, que causan síntomas oculares y dermatológicos que pueden estar acompañados por manifestaciones neurológicas, principalmente discapacidad mental.

Objetivos. Describir nuevas mutaciones de pacientes afectados de Tirosinemia tipo II de diferentes países, no referidas hasta la actualidad en la literatura y su posible implicación clínica, con especial énfasis en pacientes procedentes de la Isla de Gran Canaria.

Material y métodos. Se obtuvo información clínica y genética de pacientes afectados de Tirosinemia tipo II diagnosticados y controlados en varios centros nacionales e internacionales. Las variantes genéticas se detectaron mediante la secuenciación completa de los exones y secuencias flanqueantes del gen TAT.

Resultados. Detectamos 11 nuevas variantes genéticas (L76Q, G114A, A147V, T209I, A237P, K280R, R297*, Q324H, M375R, D389N y P406L) en el gen TAT asociadas a la patología, 10 de ellas causantes de cambios de aminoácidos no conservativos en el polipéptido final, mientras que una de ellas origina una proteína truncada tras la creación de un codón de terminación. Describimos, además, un grupo de 5 pacientes provenientes de una zona de la isla de Gran Canaria que representan el mayor grupo descrito hasta la fecha de pacientes no relacionados entre sí pero portadores de una única mutación fundadora, la sustitución p. Pro406Leu. En estos pacientes no se observó una correlación genotipo-fenotipo, aunque sí se apreció, como en otras series, que los síntomas se agravan considerablemente a medida que se retrasa la edad de diagnóstico. Todos mejoraron sus lesiones oculo-cutáneas tras el tratamiento dietético con restricción proteica, aunque no remitieron los síntomas neurológicos.

Conclusiones. Dados los beneficios de una intervención temprana, el descubrimiento de una mutación recesiva fundadora en una población aislada debería de alertar sobre su diagnóstico e, incluso, plantear el cribado genético neonatal en familias provenientes de la zona de alto riesgo.

EVALUACIÓN DE LA CALIDAD DE VIDA Y NECESIDADES DE NIÑOS CON ERRORES INNATOS DEL METABOLISMO.

Tejada Ortigosa EM¹, Gil-Campos M², Flores-Rojas K². ¹Departamento de Especialidades Médico-Quirúrgicas. Facultad de Medicina. Universidad de Córdoba. Córdoba. ²Unidad de Metabolismo e Investigación Pediátrica. Hospital Universitario Reina Sofía. IMIBIC, Universidad de Córdoba. CiberObn.

Objetivo. Valorar la calidad de vida de los pacientes pediátricos con diagnóstico de enfermedades raras de tipo metabólico de un hospital andaluz de tercer nivel, evaluando necesidades sanitarias, sociales y económicas.

Material y método. Es un estudio de tipo observacional y prospectivo con una muestra de 65 pacientes pediátricos con metabolopatías. Se desarrolló una encuesta basada en las necesidades y expectativas recogidas en el Plan Andaluz para las Enfermedades Raras (PAER), y de otros cuestionarios validados para evaluar la calidad de vida. En ella se recogieron preguntas organizadas en bloques: sanitario, social, educación, alimentación y medicación.

Resultados. En un 78,5% de los casos que acudían a la Unidad de Metabolismo, la enfermedad de los pacientes pediátricos no se diagnosticó por cribado neonatal. Un 90% se manifestaron como caso índice a los 6 meses de vida. Respecto al tratamiento, tienen escasas posibilidades para afrontar el gasto de la medicación (60,7%), y el 78,7%, dificultades económicas para las prestaciones necesarias (fisioterapia, rehabilitación, logopedia). El 54% de niños necesitan alimentación especial, teniendo escasa posibilidad de afrontar el gasto económico el 85,7%. De forma similar, además, un 63%, un 50% y un 61% de familias consideran difícil o escasamente accesibles los alimentos especiales, la medicación y las prestaciones que

necesitan para el tratamiento de sus hijos. Su opinión sobre si la medicación de sus hijos está adaptada a la edad infantil es de un 54,5%, habiendo necesitado solicitar a farmacia una fórmula magistral para la adaptación a su edad en un 56,4% de los casos. En general, el 43% creen que su calidad de vida, se ha visto bastante disminuida desde la aparición de la enfermedad. En el 61,5% de los casos, la cuidadora principal es la madre, frente a un 1,5% de casos en los que es el padre. El cuidador principal ha reducido su jornada laboral o dejado su trabajo en un 77,4% de casos y más de la mitad (56%) no han tenido apoyo de su centro de trabajo para compatibilizar la vida laboral. El modelo de familia refleja ser biparental en un 54,6% de los casos frente a un 15% de padres separados. El 50% consideran que la enfermedad de su hijo ha influido en el motivo de su separación.

Conclusiones. Los resultados obtenidos muestran la necesidad de conocer estas enfermedades para realizar un diagnóstico lo más precoz posible. El tratamiento multidisciplinar con alimentación específica, medicación y prestaciones diarias, se ve afectado debido a la imposibilidad de las familias para hacer frente a su elevado coste, junto a una difícil accesibilidad a dichos recursos. Existe una importante repercusión de estas enfermedades en la calidad de vida de los propios pacientes, pero especialmente en sus cuidadores principales que en casi la mitad de la muestra consideran gravemente afectada su vida social, laboral y familiar. Por tanto, deberían evaluarse los resultados de los planes de apoyo sanitario, social y económico para estos pacientes pediátricos y sus cuidadores, y dar respuesta a sus necesidades.

ACIDURIA GLUTÁRICA TIPO 1 EN LA ERA DEL CRIBADO NEONATAL AMPLIADO.

Serrano Nieto J¹, Blasco Alonso J¹, Yahyaoui Macías R², Calvo Medina R³, Gonzalo Marín M⁴, Sierra Salinas C¹. ¹Sección de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Infantil, UGC de Pediatría; ²Centro de Cribado Neonatal Ampliado de Andalucía Oriental, Unidad de Laboratorio Clínico; ³Sección de Neurología Pediátrica, UGC de Pediatría; ⁴Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Regional Universitario de Málaga.

Introducción. La aciduria glutárica tipo 1 (GA1) es un acide-mia orgánica en la que se afecta el catabolismo de los aminoácidos L-lisina (Lys), L-triptófano (Try) y de L-hidroxilisina debido a la deficiencia en la acción de la glutaryl-CoAdeshidrogenasa. La elevación de glutarilcarnitina puede ser detectada mediante espectrometría de masas en tandem permitiendo su diagnóstico mediante los programas de cribado neonatal. En noviembre de 2015 se incluyó como una de las 7 enfermedades endocrino-metabólicas de la cartera común básica de servicios asistenciales del Sistema Nacional de Salud en cuanto a cribado neonatal. La inclusión en este programa ha cambiado drásticamente su pronóstico, evitando en gran medida la intoxicación crónica, descompensaciones agudas y crisis encefalopáticas que llevan a daño irreversible de ganglios de la base, graves distonías e importante morbimortalidad.

Objetivos. Describir la incidencia y evolución de los casos de GA1 diagnosticados mediante cribado neonatal desde la implementación del programa de cribado neonatal ampliado mediante espectrometría de masas en tandem (MS/MS) en nuestro centro.

Material y métodos. Estudio descriptivo retrospectivo de los casos diagnosticados mediante cribado neonatal desde abril de 2010 a diciembre de 2016.

Resultados. Se realizó cribado neonatal mediante MS/MS a 296.152 neonatos. En 8 de ellos se realizó estudio bioquímico (acilcarnitinas en plasma y ácidos orgánicos en orina) por sospecha de GA1. Se confirmó genéticamente en 6 de estos pacientes, lo que supone una prevalencia de 1:49.358. Un paciente afecto de insuficiencia y displasia renales fue un falso positivo del cribado neonatal y otro resultó portador de una única mutación. Los 6 casos confirmados (2 varones), son caucásicos y con antecedentes de consanguinidad en uno de ellos. El 50% corresponde a fenotipo bajo excretor. Ninguno presentaba macrocefalia (aunque un caso p98) y los dos casos a los que se hizo RM craneal a su diagnóstico presentaban aumento de espacio extraaxial frontotemporal y aumento de la cisura de Silvio, sin alteración de núcleos de la base ni síntomas. Todos los pacientes (5 de ellos de edades entre 4 y 6 años y un paciente menor de 1 año), se encuentran con dieta restringida en proteína de origen natural y suplementados con carnitina y producto especial exento de Lys y bajo en Try de base, así como instruidos en el uso de régimen dietético de emergencia ante situación de estrés metabólico. Un paciente precisó varios ingresos hospitalarios en los 3 primeros años de vida por clínica de vómitos, sin descompensación (sin secuelas clínicas o en RMN). Una paciente, a los 11 meses de edad, en contexto de febrícula presentó decaimiento y torpeza motora pese a régimen de emergencia domiciliario bien realizado, objetivándose posteriormente hemiplejía izquierda espástica y lesiones en núcleo lenticular en RMN posterior, que persisten. El resto se encuentra asintomático, con desarrollo neurológico y locomotor normal y sin lesiones en RMN cerebral.

Comentarios. La prevalencia de GA1 en nuestro área es superior a la publicada en otros países tras la implantación del cribado neonatal ampliado. La inclusión en los programas de cribado neonatal mejora claramente el pronóstico de los pacientes afectados con GA 1, si bien no asegura en todos los casos la ausencia de sintomatología o complicaciones pese a un adecuado tratamiento de mantenimiento y uso de régimen de emergencia.

LISINURIA CON INTOLERANCIA A PROTEÍNAS: FORMAS DE PRESENTACIÓN CLÍNICA EN ESPAÑA. Fernández Longarela E¹, Ruiz Pons M¹, Arango Sancho P¹, García Volpe C², Meavilla Olivas S², Vives Piñera I³, Gil Ortega D³, Manrique Oscimar O⁴, Sánchez-Valverde Visus F⁵, Peña Quintana L⁶, Aldamiz-Echevarría Azuara L⁷, Morales M⁷, Moraleda Mesa T¹, Martín Viota L¹, González Barrios D¹, Mesa Medina O¹, Luis Yanes M¹, Callejón Callejón A¹, Fernández-Peña Mosquera S⁸. ¹Servicio de Pediatría. H. Universitario Nuestra Señora de la Candelaria. Tenerife. ²Sección de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica. Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona. ³Hospital

Universitario Virgen Arrixaca. Murcia. ⁴Hospital Universitario General de Alicante. ⁵Hospital Virgen del Camino. Pamplona. ⁶Hospital Materno-Infantil de Las Palmas. ⁷Hospital de Cruces. Vizcaya. ⁸Servicio de Medicina Interna, H. Universitario Nuestra Señora de la Candelaria. Tenerife.

Objetivos. La lisinuria con intolerancia a proteínas (LIP) es una metabopatía poco frecuente. Con este trabajo queremos revisar las formas de presentación de esta entidad en nuestro medio, con el fin de extender el conocimiento a cerca de la misma así como facilitar la sospecha clínica y el diagnóstico temprano.

Material y métodos. Se trata de un estudio observacional retrospectivo. Se han recogido datos de pacientes diagnosticados de lisinuria con intolerancia a las proteínas procedentes de 7 hospitales de España.

Resultados. Se recogieron los datos de un total de 9 pacientes (55% varones). Cuatro de los pacientes proceden de países extranjeros (Argentina, Pakistán y Marruecos). Se constató consanguinidad en 4 casos (dos de ellos hermanos). Los síntomas aparecieron, de media, a los 9 meses de edad (con un rango de 0 a 21 meses). A pesar de ello, hubo un retraso diagnóstico importante en 6 de los 8 casos (siendo la mediana de la demora de 3 años). En cuanto a la presentación clínica al comienzo del cuadro, los hallazgos más frecuentes fueron el fallo de medro (77%), el rechazo de los alimentos con proteínas (50%), hepatomegalia o esplenomegalia (77%), y síntomas neurológicos (un 55% incluyendo coma metabólico, convulsiones, debilidad muscular). Formas menos frecuentes de debut se presentaron en un caso de fracturas patológicas secundarias a la osteoporosis y en otro caso de infecciones de repetición. En cuanto a las pruebas analíticas, entre los pacientes que presentan datos del síndrome de activación macrofágica, destacan la anemia (66%), la hiperferritinemia (66%), y la hipertrigliceridemia (44%). Un 55% presentaron hiperamonemia. En cuanto a los niveles de aminoácidos, el 66% presentaron la lisinuria. El diagnóstico final de esta entidad se confirma con el estudio genético en todos los casos, hallándose alteraciones del gen SCL7A7 en homocigosis.

Conclusiones. A pesar de ser una entidad poco frecuente, la LIP debe tenerse en cuenta en el diagnóstico diferencial del paciente con hiperamonemia. Debe sospecharse en pacientes con rechazo de los alimentos proteicos y fallo de medro, especialmente durante los dos primeros años de vida.

MUTACIONES EN DNAJC12 EN CASOS DE HIPERFENILANINEMIA EN ESPAÑA. Leal F¹, Navarrete R¹, Castro M¹, Vitoria I², Bueno-Delgado M³, Belanger-Quintana A⁴, Morais A⁵, Pedrón-Giner C⁶, García Jiménez C⁷, Hamilton V⁸, Desviat LR¹, Ugarte M¹, Pérez B¹. ¹Centro de Diagnóstico de Enfermedades Moleculares. Universidad Autónoma Madrid. CIBERER, IDIPAZ. Madrid. ²Unidad de Nutrición y Metabopatías. Hospital La Fe. Valencia. ³H.U. Virgen del Rocío. Sevilla. ⁴Unidad de Enfermedades Metabólicas, Servicio de Pediatría. Hospital Ramón y Cajal. Madrid. ⁵H.U. La Paz. Madrid. ⁶Sección de Gastroenterología y Nutrición. Hospital Infantil Universitario Niño

Introducción. La mayoría de los casos con hiperfenilalaninemia (HPA) son causados por mutaciones de pérdida de función en el gen PAH o por defectos genéticos en las enzimas involucradas en la síntesis y regeneración de tetrahidrobiopterina (BH4). En nuestro laboratorio hemos secuenciado el gen PAH en más de 1.025 casos después de un diagnóstico diferencial bioquímico rutinario para descartar un trastorno del metabolismo BH4. Hemos secuenciado el gen PAH utilizando la secuenciación convencional de Sanger combinado con MLPA o en los últimos tres años mediante secuenciación masiva de toda la secuencia codificante del gen PAH con el fin de detectar mutaciones intrónicas internas o reordenamientos genómicos. Utilizando esta metodología se detectaron mutaciones patogénicas bialélicas o monoalélicas en 1010 casos. Recientemente se han descrito mutaciones en el gen DNAJC12. Este gen codifica para una co-chaperona de tipo *Heat-shock* que interacciona con las tres hidroxilasas de aminoácidos aromáticos: fenilalanina hidroxilasa, triptófano hidroxilasa y tirosina hidroxilasa.

Métodos. Secuenciación del gen DNAJC12. Evaluación de los niveles de Phe y evaluación de las historias clínicas de los pacientes.

Objetivo. En este trabajo presentamos el análisis genético del gen recientemente descrito DNAJC12 con el fin de dilucidar la base molecular de 14 casos de HPA de España y uno de Chile sin mutaciones en el gen de la PAH.

Resultados. la secuenciación del gen DNAJC12 ha permitido identificar tres nuevas variaciones de nucleótidos (c.524G > A, c.502 + 1G > C y c.298-2A > C) en 11 casos. Todos los casos presentaron niveles de fenilalanina (Phe) en el momento del diagnóstico > 120 µM (120-337 µM), actividad DHPR normal y niveles de pterinas en orina compatibles con defectos en el gen PAH. Todos los casos están clínicamente asintomáticos, solo uno presentó retraso psicomotor y convulsiones. Algunos casos presentaron un aumento de Phe (400-500 µM) bajo un proceso febril. Todos están con dieta normal y algunos de ellos están tratados con Kuvan® con una respuesta favorable. El cambio de nucleótido c.524G > A (p.Trp175Ter) se detectó en 18 alelos mutantes, ocho homocigotos y dos casos heterocigotos en combinación con las variaciones de *splicing*. Las tres variaciones son previsiblemente severas. Ninguno de los cambios que afectan al *splicing* se detectó en la base de datos de población mundial ExAC, mientras que la variación c.524G > A está presente en EXAC y en una base de datos de pseudocontroles españoles con una frecuencia inferior al 0,013% y 0,1%, respectivamente. Estos resultados sugieren una probable mutación frecuente y fundadora en nuestra población que puede ser utilizada como marcador genético específico.

Conclusiones. Debe tenerse en cuenta el estudio del gen DNAJC12 como posible causa de hiperfenilalaninemia suave y los casos positivos deben mantenerse en seguimiento de análisis de Phe para valorar la necesidad el análisis de neurotransmisores así como la aplicación de una terapia farmacológica con sapropterina que evite problemas neurológicos en el futuro.

COMUNICACIONES MESA REDONDA

ACTUALIZACIÓN EN MPS

Viernes 20 de octubre, 11.30 h

Moderador: Luis Gutiérrez Solana

PROYECTO FIND. RESULTADOS DEL CRIBADO SELECTIVO BASADO EN SÍNTOMAS PARA LA DETECCIÓN PRECOZ DE LAS MUCOPOLISACARIDOSIS. Colón C, Álvarez JV, Crujeiras P, Rodrigues D, Cocho JA, Bóveda MD, Castiñeiras DE, Couce ML. *Unidad de Diagnóstico y Tratamiento de las Enfermedades Metabólicas Congénitas. Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela.*

Introducción y objetivos. Las mucopolisacaridosis (MPS) son enfermedades multisistémicas, crónicas y progresivas que representan un grupo heterogéneo de enfermedades dentro del gran grupo de enfermedades poco frecuentes. Los retrasos en su diagnóstico son habituales, sobre todo por el hecho de ser vistas desde los consultorios como signos y síntomas independientes que son tratados de forma aislada. En la mayoría de las MPS, además de las formas severas, pueden haber formas más atenuadas de presentación más tardía en las que los síntomas se hacen más confusos con otras enfermedades y el diagnóstico es más difícil. En el verano del año 2014 iniciamos en nuestra Unidad en el Complejo Hospitalario Universitario de Santiago un proyecto con la colaboración de la asociación MPS España y el aval de la Federación Española de Enfermedades Raras (FEDER), para detectar posibles casos de mucopolisacaridosis y evaluar su prevalencia en nuestro medio, además de colaborar a un diagnóstico precoz. El médico es quien tiene la iniciativa y, tras una solicitud de los kit diagnósticos, se le entrega todo el material necesario para la recogida de las muestras de orina y sangre, el modelo de consentimiento informado que debe recabar y conservar, así como una pequeña guía clínica de los signos y síntomas de alerta a tener en consideración. El material de recogida de muestra consiste en papel analítico Whatman 903 para toma de muestras de sangre y orina que se remite a nuestro centro por correo ordinario.

Método. La prueba de cribado se realiza sobre una muestra de orina impregnada en papel. Mediante una técnica colorimétrica se cuantifican los glicosaminoglicanos (GAG), en concreto con la reacción con azul de dimetileno (DMB) que ha demostrado ser un método rápido, económico, simple y fiable. Para ajustar los niveles absolutos de GAG a la concentración de la orina se procede a determinar simultáneamente la creatinina urinaria. La cuantificación de la creatinina se realiza mediante otro test colorimétrico clásico, la reacción de Jaffé o reacción del ácido pícrico. Todas aquellas muestras que presentaron un valor de creatinina por debajo de 20 mg/dl se consideraron orinas diluidas y todas aquellas con un valor superior a 200 mg/dl se consideraron orinas concentradas. En ambos casos la concentración final de GAG se indicó como poco precisa. Ante una sospecha de una MPS específica dentro del proyecto, se realiza sobre la muestra de sangre impregnada en papel y/o leucocitos la determinación de las actividades enzimáticas correspondiente a cada MPS.

Resultados. Se recibieron muestras de 310 pacientes (296 pediátricos) procedentes de 46 provincias. A todas ellas se les determinaron los niveles de creatinina y GAG. Se han logrado identificar un total de 15 casos de MPS, correspondientes a los tipos I (3 casos), II (2 casos), IIIA (4 casos), IIIB (1 caso), IVA (3 casos) y VI (2 casos) con un rango de edades en el momento del diagnóstico entre 8 meses y 12 años.

Conclusiones. La determinación de GAG en una muestra de orina impregnada en papel se muestra como un cribado económico, rápido, simple y fiable.

ANÁLISIS DE GLUCOSAMINOGLICANOS EN ORINA, COMO BIOMARCADORES DE MUCOPOLISACARIDOSIS, POR UPLC/MS/MS. Ruiz-Sala P, del Valle M, Ferrer-López Isaac Garrido M, Fernández M, Merinero B, Ugarte M, Pérez-Cerdá C. *Centro de Diagnóstico de Enfermedades Moleculares (CEDEM). Universidad Autónoma de Madrid. CIBERER, IDIPAZ, Madrid.*

Introducción y objetivos. Las mucopolisacaridososis son un grupo de enfermedades causadas por la deficiencia en los enzimas que intervienen en la degradación de los glucosaminoglicanos (GAGs) o mucopolisacáridos, acumulándose éstos en fluidos fisiológicos y tejidos. En función del enzima afectado habrá una diferente acumulación de los principales GAGs, que son dermatán, heparán, condroitín y keratán sulfato (DS, HS, CS y KS). Los GAGs son polímeros de longitud y masa molecular variables, que se caracterizan y diferencian unos de otros por su composición en unas unidades repetitivas de dímeros o disacáridos determinados. El objetivo de este trabajo es el desarrollo de un método cuantitativo por UPLC/MS/MS para el análisis de estos dímeros, aplicándolo al diagnóstico y seguimiento de pacientes con mucopolisacaridososis.

Material y métodos. El método utiliza la metanolisis para reducir los diferentes GAGs en sus dímeros, en una muestra de 25 µl de orina. Los dímeros se separan y analizan según su estructura, ión molecular (M+Na⁺) y fragmento específico (MRM, multiple reaction monitoring) en un Agilent LC1290 acoplado a un AB Sciex Qtrap 4500. El tiempo de análisis para cada muestra es de 15 min. Para la cuantificación se realizan rectas con estándares comerciales de los cuatro GAGs, que también se someten a metanolisis, y se añaden estándares que se deuteran en el laboratorio, a la vez que se metanolizan, empleando reactivos deuterados.

Resultados. Se buscaron nuevos dímeros diferentes a los descritos para garantizar la mayor sensibilidad posible, observándose que los M+H⁺ generalmente daban mayor respuesta que los M+Na⁺. Dentro de los dímeros de igual MRM para un GAG dado, se estudió qué estructura resultante ofrecía la similitud mayor en concentración entre los estándares comerciales (de origen bovino, porcino o de tiburón) y los GAGs de los pacientes, ya que las proporciones entre dímeros no siempre se mantienen entre especies animales. Se comprobó la linealidad de la respuesta entre 0 y 1600 µg/ml para cada GAG. La sensibilidad fue mayor en DS y CS que en HS y KS. Posteriormente se establecieron valores normales (VN) por edades (< 1, 1-3, 4-9, 10-17 y > 17 años) para los cuatro GAGs. Retrospectivamente, se analizaron muestras

de orina de pacientes con diagnóstico confirmado de MPS I, III, IVA, IVB y oligosacaridosis GM1. En estos casos se observó un aumento en la excreción de los GAGs característicos por encima de los VN, desde el aumento de KS en un paciente MPS IVA (130 mg/mmol creatn, VN < 13, 16 años), hasta el aumento de HS (73 mg/mmol creatn, VN < 3, 8 años) y de DS (46 mg/mmol creatn, VN < 5) en un paciente MPS I. También se estudiaron pacientes con excreción elevada de GAGs analizados por el método de DMB, y no siempre se confirmó un perfil alterado tras el análisis por UPLC/MS/MS.

Conclusiones. El método desarrollado de UPLC/MS/MS analiza cuantitativamente DS, HS, CS y KS, en contraposición a métodos habituales como la TLC, siendo además rápido y reproducible. Este método puede permitir el diagnóstico bioquímico de mucopolisacaridososis, y también podría ser válido para realizar un seguimiento de los pacientes durante el tratamiento.

HEMÓLISIS OSMÓTICA COMO PRUEBA DE CRIBADO PARA ENFERMEDADES DE DEPÓSITO LISOSOMAL. López de Frutos L^{1,2}, Cebolla JJ^{1,3,4}, Irún P^{1,3}, Giraldo P^{1,2,3}. ¹Unidad de Investigación Traslacional. Instituto de Investigación Sanitaria Aragón (IIS Aragón). Zaragoza. ²Fundación para el Estudio y Terapéutica de la Enfermedad de Gaucher y otras lisosomales (FEETEG). Zaragoza. ³Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER). Instituto de Salud Carlos III. Zaragoza. ⁴Departamento de Bioquímica y Biología Molecular y Celular. Universidad de Zaragoza. Zaragoza.

Objetivos. La membrana del eritrocito presenta una gran elasticidad que le concede la capacidad de someterse a grandes deformaciones sin sufrir roturas. Esto se debe a su composición lipídica y proteica, por lo tanto, pueden alterarse en aquellas enfermedades en que el transporte de colesterol se ve afectado, como ocurre en algunas enfermedades de depósito lisosomal (EDL) como la enfermedad de Niemann Pick tipo C (NPC) o el Déficit de Lipasa ácida lisosomal (DLAL). Por este motivo, pretendemos evaluar la resistencia de la membrana eritrocitaria a lisis osmótica como prueba de cribado para estas EDLs.

Métodos. La resistencia osmótica eritrocitaria (ROE) se analizó en 121 muestras, incluyendo 103 controles y 18 pacientes (EDLs-P). Para identificar a los pacientes y poder clasificarlos en base a la enfermedad que presentan, se analizaron los biomarcadores plasmáticos de EDLs (actividad quitotriosidasa y concentraciones de CCL18/PARC y 7-cetocolésterol), la actividad enzimática de la lipasa ácida lisosomal y la secuenciación tipo "Sanger" de los genes *NPC1*, *NPC2* y *LIPA*. El análisis estadístico se realizó mediante el software IBM SPSS v22 (test de normalidad y de contraste de hipótesis no paramétrico y curvas operador receptor [COR]), considerando valores de significancia p-valor < 0,05.

Resultados. El porcentaje de hemólisis provocado por una solución de cloruro sódico a concentración 0,49% (área bajo la curva = 0,839), muestra una mayor resistencia osmótica en el grupo EDLs-P respecto de los controles siendo una diferencia

significativa (p -valor $< 0,05$), sin embargo no permite diferenciar entre pacientes de NPC y pacientes de DLAL

Conclusiones. Según los resultados obtenidos y marcando unos valores de sensibilidad y especificidad del 80 y 70% respectivamente, podemos considerar que aquellos pacientes con porcentajes de ROE inferiores al 51% con solución salina al 0,49% deben considerarse candidatos a realizar más pruebas de despistaje de EDL.

MUCOPOLISACARIDOSIS TIPO IV A: REACCIÓN ADVERSA A TRATAMIENTO CON ELOSULFASA ALFA. Villarreal Calvo M¹, Arroabaren E², Anda M², Sánchez Martínez I¹, Díaz Muni-lla L¹, Malumbres Chacón M¹, Nogueira López J¹, Aznal Sainz E¹, García C¹, Burillo E¹, Sánchez-Valverde Visus F¹. ¹*Pediatría*, ²*Alergología. Complejo Hospitalario de Navarra.*

Introducción. La mucopolisacaridosis tipo IV o síndrome de Morquio, tiene dos subtipos A y B. La tipo A es más grave y se trata de un defecto congénito en la galactosamina-6-S-sulfatasa causando acumulación de keratan sulfato. La clínica suele aparecer a partir del primer-segundo año de vida y se caracteriza por talla baja con tronco corto, displasia espondiloepifisaria grave pero a diferencia de otras mucopolisacaridosis no existe afectación neurológica. El método diagnóstico más utilizado es la determinación de glucosaminoglicanos (GAGs) en orina. La confirmación se realiza midiendo la actividad enzimática de los leucocitos en sangre o fibroblastos de piel, y/o por estudio genético. El tratamiento de reemplazo enzimático (TES), mejora la progresión de esta enfermedad pero este tratamiento también puede causar efectos adversos. La elosulfasa alfa (Vimizin®) es uno de los últimos TES incorporado al tratamiento de las diversas MPS.

Caso clínico. Niño de 5 años afecto de MPS IV A en TES con Elosulfasa Alfa (2 mg/kg/dosis una vez por semana) en infusión lenta en 8 horas con premeditación con 2 antihistamínicos, corticoide y AINEs, que durante la infusión del fármaco presenta cuadro de anafilaxia con urticaria, hipoxia y sibilancias. El niño había presentado urticaria la semana anterior al finalizar la infusión del fármaco, con premedicación consistente en AINEs y un antihistamínico y con un tiempo de infusión de 4 horas. Previamente había recibido el tratamiento durante 21 semanas sin incidencias. El estudio alergológico consistió en pruebas cutáneas en prick (diluciones 1/10 y 1/1) e intradermorreacción (diluciones 1/10 y 1/100) y se hizo el mismo test en 5 controles sanos. Se realizó además un test de activación de basófilos (TAB) con Elosulfasa Alfa con el suero del paciente y 2 controles sanos. El prick test y el TAB fueron positivos Elosulfasa A. Los controles presentaron resultados negativos. Ante la ausencia de alternativas se propuso la administración del fármaco en pauta de desensibilización (administración progresiva del fármaco en 4 diluciones seriadas, con incrementos de dosis cada 15 minutos) y premedicación con antihistamínicos, montelukast y AINEs. De esta forma, se administró Elosulfasa Alfa semanalmente durante 5 semanas, con respuesta parcial. Presentó varios episodios de urticaria durante la desensibilización pero ninguna anafilaxia.

Por ello, se asoció Omalizumab (Xolair®; [75 mg/4 semanas]). Posteriormente presentó un episodio de urticaria durante la desensibilización realizada tras recibir la primera dosis de Omalizumab. El paciente no ha presentado incidencias posteriores.

Conclusiones. Este es el primer caso reportado de alergia a Elosulfasa Alfa, con mecanismo inmunológico confirmado por pruebas cutáneas y TAB. El procedimiento de desensibilización, y en este caso el tratamiento coadyuvante con un anticuerpo monoclonal, Omalizumab, han permitido continuar el tratamiento de este paciente.

COMUNICACIONES MESA REDONDA
LOS ECM Y SU RELACIÓN CON LAS ENFERMEDADES
CRÓNICAS DEL ADULTO
Viernes 20 de octubre, 16.00 h
Moderadora: Laura Gort Mas

FACTORES GENÉTICOS, BIOQUÍMICOS Y CLÍNICOS ASOCIADOS A LA ENFERMEDAD DE WILSON EN GRAN CANARIA. Hernández Ortega A¹, Peña Quintana L¹, Quiñones I², Monescillo A³, Ramírez Lorenzo T⁴, Tugores A⁴. ¹*Dept. Pediatría*; ³*Dept. de Gastroenterología*; ⁴*Unidad de Investigación Complejo Hospitalario Universitario Insular-Materno Infantil*. ²*Dept. Medicina Interna. Hospital Universitario Dr. Negrin. Las Palmas de Gran Canaria.*

Introducción. La enfermedad de Wilson (EW) es un raro trastorno hereditario autosómico recesivo que afecta al metabolismo del cobre. La consecuencia es la acumulación patológica de cobre en diversos tejidos como el hígado, el cerebro o la córnea, que resulta en manifestaciones hepáticas y neurológicas principalmente. La prevalencia de la EW es 10 veces mayor de la esperada (1/30.000) en el noreste de la isla de Gran Canaria (1/2600) con la predominancia de una mutación fundadora (L708P).

Objetivos. Realizar un registro completo de pacientes con EW en la isla de Gran Canaria y de todas las mutaciones causantes de la patología en esta población. Analizar variables bioquímicas, clínicas o histológicas según la edad de diagnóstico de los pacientes y determinar su valor en el diagnóstico precoz, así como la evolución de la enfermedad.

Metodología. Estudio descriptivo longitudinal retrospectivo. Se recogieron datos de las historias clínicas pertenecientes a 64 pacientes afectados de EW que han sido diagnosticados y/o seguidos en los hospitales públicos de Las Palmas de GC.

Resultados. La población estudiada se compone de 42,2% mujeres y 57,8% varones. La edad media al diagnóstico fue de 17,54 años ($\pm 12,805$). El paciente más joven diagnosticado tenía 21 meses y el mayor, 67 años. Solo un paciente debutó con insuficiencia hepática fulminante. La mutación L708P es la de mayor prevalencia (75,5%), la cual causa predominantemente daño hepático, con un 72,7% de fibrosis en menores de 7 años y 35,9% de cirrosis en edades más tardías. Este grupo es genéticamente muy homogéneo, lo que resta incertidumbre a la hora de

establecer una correlación genotipo-fenotipo. Al diagnóstico, la ceruloplasmina < 20 mg/dl se presentó en el 96,7% de pacientes (100% menores de 7 años). El cobre sérico < 60 ug/dl en el 90,2% (90,9% menores de 7 años). El cobre en orina > 100 ug/24 h en el 56,7% (27,3% menores de 7 años), y cobre hepático > 250 ug/g tejido en el 73% (80% menores de 7 años). No se objetivó anillo de Kayser-Fleischer en menores de 7 años. En la actualidad han fallecido 9 pacientes (14,1%), y ha habido 3 trasplantes hepáticos (2 de ellos, fallecidos). 46 pacientes han tenido un buen seguimiento hospitalario, la mayoría con mejoría de la sintomatología tras el inicio del tratamiento (63% asintomáticos).

Conclusiones. La mutación L708P es la más frecuente en esta población. La ceruloplasmina y el cobre sérico han demostrado ser buenos marcadores diagnósticos en edades tempranas, y en cualquiera de los grupos de edad estudiados, mientras que la cupruria y el cobre hepático tienen menor valor diagnóstico. El anillo de Kayser-Fleischer se relaciona con la sintomatología neurológica, por lo que es un marcador tardío de enfermedad. Se ha visto que edades tempranas al diagnóstico (< 7 años) se relacionan con fenotipos menos severos. Edades diagnósticas más avanzadas, se relacionan con fenotipos hepáticos más severos y una mayor afectación neuropsiquiátrica. Es necesario establecer un protocolo de diagnóstico precoz de EW en la isla.

ESTUDIO DEL METABOLISMO DE HIDRATOS DE CARBONO EN PACIENTES CON HIPERFENILALANINEMIA. Martín López-Pardo BM, Sánchez-Pintos P, Vitoria I, Correcher P, Aldámiz-Echevarría L, Camba Garea MJ, De Castro MJ, Bóveda MD, Hermida Á, Martínez-Olmos M, Couce ML. *Unidad de Diagnóstico y Tratamiento de Enfermedades Metabólicas Congénitas. Hospital Clínico Universitario de Santiago.*

Objetivo. La restricción de proteínas naturales en pacientes con fenilcetonuria (PKU) favorece el consumo de alimentos con un mayor índice glucémico. Pacientes PKU con exceso de peso pueden tener mayor resistencia insulínica con niveles más elevados de HOMA y ello podría suponer un factor de riesgo cardiovascular, sin embargo, hay pocos estudios en este ámbito. El objetivo del estudio fue determinar el estado del metabolismo de hidratos de carbono basal y postprandial toma en pacientes con hiperfenilalaninemia (HPA) y analizar los potenciales factores de riesgo valorando el índice HOMA y la grelina.

Material y métodos. Estudio observacional durante un año de pacientes HPA de 3 centros españoles. Se excluyeron los que no tuvieron un adecuado seguimiento y los que realizaron cambios en su producto dietético en el mes previo. En cada paciente se analizaron las siguientes variables: edad, sexo, fenotipo, índice de masa corporal (IMC) y perímetro de cintura (WC), mediana anual de sus niveles de Phe, tratamiento o no con BH4 y los parámetros bioquímicos en ayunas y dos horas post-toma del producto dietético en PKU o del desayuno habitual en HPA de glucosa, insulina, grelina, fructosamina, IGF1, IGFBP3, lactato, piruvato, con cálculo del índice HOMA. El estudio fue aprobado por el Comité de Investigación de Santiago (2016/470).

Resultados. 76 pacientes de 3-52 años fueron incluidos (50% > 18años), 50 con PKU y 26 HPA benigna (MHPA). En ayunas su nivel de glucosa fue normal ($80,76 \pm 7,9$ mg/dl), presentando 13 (26%) pacientes PKU niveles de insulina alterados, promedio $12,17 \pm 8,3$ mUI/L. La concentración de insulina fue mayor en > 18 años ($15,27 \pm 3,3$ vs $9,08 \pm 5,76$; $p = 0,0027$), con sobrepeso/obesidad (IMC $18,17 \pm 9,8$ vs $8,87 \pm 5,02$; $p = 0,000053$) y con WC alterado ($17,36 \pm 11,26$ vs $9,95 \pm 5,59$; $p = 0,015415$), pero no hubo diferencias en cuanto al diagnóstico. El índice HOMA fue de $2,487 \pm 1,834$, y tiende a ser mayor conforme \uparrow IMC ($3,73 \pm 2,2$ vs $1,8 \pm 1,13$, $p = 0,000050775$), \uparrow WC ($3,56 \pm 2,5$ vs $2,03 \pm 1,25$; $p = 0,01706$), en > 18 años ($3,12 \pm 2,07$ vs $1,85 \pm 1,29$, $p = 0,02358$) y con mayor adherencia al tratamiento (esto n.s.). Las concentraciones de lactato, piruvato, urea y péptido C fueron normales. Las concentraciones de IGF1 fueron elevadas en 20 pacientes, IGFBP3 en un solo paciente y la grelina ($642,94 \pm 321$ pg/ml) fue elevada en 24 pacientes, pero no hubo diferencias en cuanto al diagnóstico, adherencia al tratamiento, IMC y edad; por el contrario la fructosamina fue normal en el 94,6% de los pacientes, siendo mayor en 18 años ($239,35 \pm 45,99$ vs $225,26 \pm 26,03$ $\mu\text{mol/L}$ $p = 0,02155$). Tras la sobrecarga del producto dietético en los pacientes PKU aumentan en general como se esperaba en el período postprandial de forma significativa los niveles de insulina, grelina, fructosamina y HOMA pero sin diferencias con respecto al tipo de diagnóstico.

Conclusiones. Existe una correlación positiva en los PKU con el exceso de peso-perímetro de cintura elevado y los niveles de glucosa, insulina y HOMA. Es importante valorar su evolución por el riesgo cardiovascular que supone.

ESTUDIO DESCRIPTIVO DE LA POBLACIÓN ADULTA CON FENILCETONURIA ATENDIDA EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN DEL ROCÍO. Dios E, Dueñas S, Venegas E, Bueno M, González A, Gallego C, Soto A. *Unidad de Gestión Clínica de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla.*

Introducción. La fenilcetonuria (PKU) es un error innato del metabolismo de la fenilalanina con herencia autosómica recesiva y una frecuencia estimada en Europa de 1/10.000 recién nacidos. La deficiencia de la enzima fenilalanina hidroxilasa (PAH) o mutaciones de sus cofactores (BH4) lleva a la acumulación de fenilalanina con la grave consecuencia de que si no es detectado y tratado de forma precoz puede llevar a: deterioro neurocognitivo irreversible, convulsiones, conductas aberrantes, síntomas psiquiátricos, entre otros. De aquí la importancia de conocer las características clínicas y el grado de control de los pacientes con esta patología atendidos en nuestra unidad.

Material y métodos. Estudio descriptivo transversal, en el que se incluyeron a todos los pacientes > 18 años con PKU (excluyendo aquellos con hiperfenilalaninemia benigna), atendidos en la unidad de Metabolopatías de nuestro Hospital desde 2013-2016. Se analizaron las siguientes variables: sexo, edad actual, edad al diagnóstico, grado de severidad, diagnóstico tardío, genotipo,

tipo de tratamiento, grado de control, embarazos y presencia de comorbilidades. Las variables cualitativas se expresan como porcentajes y las cuantitativas como media con DS.

Resultados. Se estudiaron 45 pacientes, 55,6% (25) de las cuales eran mujeres con edad media de 32 [21-55] años. 86,7% (39) tenían un diagnóstico de PKU clásica, 11,1% (5) PKU moderada y solo un 2,2% (1) eran PKU leve, siendo el 31,1% (14/45) de diagnóstico tardío. Dentro de los pacientes con PKU clásica un 33,3% (13/39) tuvieron un diagnóstico tardío, disminuyendo el porcentaje en aquellos con PKU moderada 20% (1/5) y 0% en los pacientes con PKU leve [p = 0,66]. Entre las comorbilidades podríamos citar: sobrepeso/obesidad en el 33,3% de los pacientes, dislipemia en el 17,8%, HTA en el 8,9%, osteopenia/osteoporosis en el 22,2%, déficit de vitamina D en el 15,2%, déficit de B12 en el 13,3% y déficit de ácido fólico en el 11,1%. Se encontraron 51 mutaciones diferentes, siendo las más comunes: IVS10nt-11g > a (10), I65T (6), V388M (6), IVS4nt+5g > 1 (6), Q304Q (4), R408W (4), R686 (4), R243Q (3) y R349P (3). En cuanto a la edad del diagnóstico 67,4% (29) se diagnosticaron en el primer mes de vida, 2,3% (1) entre 1-3 meses, 4,7% (2) entre los 3 meses y 1 año, 23,3% (10) entre los 1-5 años y solo 2,3% (1) con más de 10 años. Actualmente, 84,4% (38) de los pacientes se encuentran en tratamiento nutricional y 15,6% (7) con sapropterina. En cuanto al grado de control 53,3% (24) tenían niveles de fenilalanina inferiores a 10 mg/dl, 40% (18) entre 10-20 mg/dl y 6,7% (3) valores superiores a 20 mg/dl. El 47,4% (18/38) de los pacientes con tratamiento nutricional tenían niveles de fenilalanina inferiores a 10 mg/dl a diferencia del 100% (7) en el caso de los pacientes con sapropterina. Durante este periodo existieron 5 embarazos de los cuales 2 terminaron en interrupción voluntaria del embarazo y un niño está afectado con síndrome de PKU materna.

Conclusiones. A pesar de que la mayoría de los pacientes analizados tenían un diagnóstico inicial de PKU clásica, gracias a un diagnóstico precoz en un porcentaje considerable de los casos se ha logrado actualmente un control adecuado de los niveles de fenilalanina con dieta y sapropterina al menos en la mitad de los pacientes. El tratamiento con sapropterina es un tratamiento muy efectivo para aquellos pacientes sensibles. Se necesitan más estudios descriptivos para conocer el pronóstico en la edad adulta en este tipo de enfermedades.

DETECCIÓN DE LA ENFERMEDAD DE GAUCHER TIPO 1 EN PACIENTES ADULTOS CON ESPLENOMEGALIA Y/O OSTEONECROSIS AVASCULAR DE CADERA DE CAUSA NO ACLARADA: RESULTADOS PRELIMINARES. Pérez-López J^{1,A}, Moltó-Abad M¹, Díez-Pérez A², Arévalo-Gómez A³, Muñoz-Delgado C⁴, Patera E⁵, Eusebio-Ponce E⁶, Maglio L⁷, Costa N⁸, Demelo-Rodríguez P⁴, Sultana R⁹, Herrera S², Novelli S¹⁰, Solanich

X¹¹. ¹Unidad de Errores Congénitos del Metabolismo. H.U. de la Vall d'Hebron. Barcelona. ²Servicio de Medicina Interna. H. del Mar. Barcelona. ³Servicio de Medicina Interna. H. Juan Canalejo. La Coruña. ⁴Servicio de Medicina Interna. H.U. Gregorio Marañón. Madrid. ⁵Servicio de Medicina Interna. H. de Calella. Barcelona. ⁶Servicio de Hematología. H.U. Río Hortega. Valladolid. ⁷Servicio de Hematología. H. Arnau de Vilanova. Lleida. ⁸Servicio de Medicina Interna. H. de Can Misses. Ibiza. ⁹Servicio de Hematología. H. de Mataró. Barcelona. ¹⁰Servicio de Hematología. H. de Sant Pau. Barcelona. ¹¹Servicio de Medicina Interna. H. de Bellvitge. Barcelona.

Objetivos. La enfermedad de Gaucher (GD) es la patología de depósito lisosomal más frecuente en la cual la hepato-esplenomegalia asociada a trombocitopenia y las afectaciones óseas son los signos más comunes asociados a este trastorno. El diagnóstico precoz y el tratamiento de estos pacientes pueden mejorar su calidad de vida y modificar la historia natural de la enfermedad. No obstante, existe un retraso en el diagnóstico que genera que un elevado número de pacientes no sean diagnosticados hasta la edad adulta. El objetivo de este estudio es detectar la GD en pacientes adultos que presentan esplenomegalia, osteonecrosis avascular y/o prótesis de cadera de causa no aclarada.

Material y métodos. Once hospitales españoles participaron en este estudio observacional, retrospectivo y prospectivo. Se realizó una revisión exhaustiva de las historias clínicas de pacientes con esplenomegalia (EM), osteonecrosis avascular (NAV) y/o con prótesis de cadera (PC) (en pacientes < 50 años) de causa no aclarada. Se analizó la actividad enzimática de la glucocerebrosidasa (GC) y quitotriosidasa (CT) mediante el test con gota de sangre seca.

Resultados. Se revisaron un total de 3.653 historias clínicas, pero solo 521 (14,3%) pacientes cumplían los criterios de inclusión [143 (27,5%) con EM, 238 (45,7%) con PC y 140 (26,9%) con NAV] y 248 (47,6%) de dichos pacientes [66 (26,6%) con EM, 99 (39,9%) con PC y 83 (33,5%) con NAV] aceptaron participar en el estudio. Siete (2,8%) pacientes [3 (42,9%) con EM, 3 (42,9%) con PC y 1 (14,3%) con NAV] presentaban una baja actividad de la GC, pero el análisis genético descartó que fueran afectados de GD. Por otro lado, seis (2,4%) pacientes mostraron una actividad de la CT superior a los valores de referencia pero, a su vez, la actividad de la GC era normal [2 (33,3%) con EM, 3 (50%) con PC y 1 (16,7%) con NAV]. Solo un paciente proveniente de la rama de EM presentaba conjuntamente una actividad de la GC inferior a los valores de referencia y un incremento significativo de la actividad de la CT.

Conclusiones. A pesar de que 7 pacientes mostraron una actividad de la GC inferior a lo normal en el test con gota de sangre seca, solo un paciente presentaba una actividad de la GC baja junto a una elevada actividad de la CT, permitiendo su diagnóstico para GD.

POSTERS SESIÓN 1

Jueves 19 de octubre

Moderadores: Carmen Delgado Pecellín, Mónica Ruiz Pons

1. ENFERMEDAD DE MENKES. CONSIDERACIONES SOBRE EL TRATAMIENTO CON HISTIDINATO DE COBRE. García Jiménez MC, Castejón Ponce E, Monge Galindo L, López Pisón J, Bernardo Fonz R, Baquedano Lobera I, Peña Segura JL, Rello Varas L, Cobos Hernández MV, Izquierdo Hernández B, Gutiérrez Alonso C, De la Llama Félix N, Navarro Aznárez H. *Unidad de Neurometabolismo. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza.*

Introducción. La Enfermedad de Menkes (EM) es una enfermedad metabólica neurodegenerativa, de herencia recesiva ligada a X, causada por una mutación en el gen ATP7A que codifica la proteína transportadora del cobre ATP7A. Presentamos un paciente afecto de E. de Menkes, que ha sido tratado con histidinato de cobre. Revisamos los aspectos éticos del tratamiento con histidinato de cobre una vez que han comenzado las manifestaciones neurológicas de la enfermedad.

Caso clínico. Segundo hijo varón de padres sanos, no consanguíneos. Episodio de vasoespasmopoplíteo en periodo neonatal inmediato. A los 2 meses de vida se inicia estudio por rechazo de tomas, estancamiento ponderal e irritabilidad. Exploración: escafocefalia marcada. Hipotonía axial con rezagamiento cervical. No sonrisa social. Discreto seguimiento visual. Pelo deslustrado y despigmentado, Pabellones auriculares puntiagudos. Mejillas prominentes. Piel muy blanca. Se aplica protocolo de estudio de retraso psicomotor. En las analíticas destaca un Cu y ceruloplasmina (Cp) muy bajos: Cu = 6,0 µg/dl (18-94), Cp = 2,2 mg/dl (6,1-34,5), se sospecha EM y se solicita estudio genético, radiológico y encefalograma (EEG). Los hallazgos radiológicos son compatibles por lo que se inicia tratamiento con histidinato de cobre a dosis de 100 microgramos/kg/d subcutáneo. 1 mes después (4 meses) el EEG presenta deficiente estructuración y mala diferenciación de la actividad eléctrica cortical con aparición de crisis por lo que se inicia tratamiento con ácido valpróico, que ante su refractariedad se cambia a levetiracetam. El estudio genético presenta la mutación sin sentido p.R986X (p.Arg256Ter) en la posición 2956 (c.2956C > T) del exón 15 del gen ATP7A. A los 4 meses inicia infecciones urinarias de repetición con eco-

grafías vesicales normales. A los 9 meses peritonitis primaria con ecografía vesical normal. A los 11 meses aparecen múltiples divertículos vesicales que han ido aumentando en tamaño precisando tratamiento con vesicostomía. Respecto al tratamiento, aparecieron múltiples nódulos subcutáneos en la zona de punción, y refieren malestar importante asociado a la inyección. Apareció hipertransaminasemia que mejoró tras la suspensión temporal del tratamiento, reintroduciéndose posteriormente a días alternos. Dada la evolución y las molestias asociadas al tratamiento con histidinato de cobre, se decide suspender su administración al año de vida.

Comentario. El diagnóstico de la EM en periodo neonatal es difícil ya que las manifestaciones clínicas son sutiles y la concentración de Cu muestra un amplio rango, lo que conduce a una superposición de valores entre niños sanos y afectados. La administración subcutánea de histidinato de Cu parece ser efectiva en mejorar la esperanza y calidad de vida de los pacientes con EM, sobre todo cuanto más precozmente se instaura el tratamiento. Sin embargo, no deja de ser una medida paliativa. Se debe plantear si es ético ofrecerlo, teniendo en cuenta aspectos como: la posibilidad o no de algún beneficio, sus riesgos y disconfort asociado, el deseo de los padres e impacto en la familia, la duración del mismo y sobre quien debe recaer la decisión última de tratar o no.

2. SÍNDROME DE DEPLECIÓN DEL ADN MITOCONDRIAL TIPO 13. Ibáñez Micó S¹, Domingo Jiménez R¹, Vives Piñero I², García González V³, Lloreda García JM³, Martínez Ferrández C⁴, Benavente García JJ⁵, Alarcón Martínez H¹, Martínez Salcedo E¹, Ballesta Martínez MJ⁶. ¹Sección de Neuropediatría, ²Sección de Gastroenterología Pediátrica, ³Sección de Genética. Servicio de Pediatría. Hospital Virgen de la Arrixaca. Murcia. ⁴Sección de Neonatología, ⁵Sección de Neuropediatría, ⁶Sección de Gastroenterología Pediátrica. Servicio de Pediatría. Hospital Santa Lucía. Cartagena.

Fundamento y objetivos. Los síndromes de depleción del ADN mitocondrial (ADN-mt) forman un grupo de enfermedades multisistémicas, de herencia autosómica recesiva que ocurren como resultado de defectos en el mantenimiento del ADN-mt por mutaciones en genes nucleares cuya función está relacionada con la síntesis de nucleótidos mitocondriales. Los pacientes pueden

presentar miopatía, hepatopatía y/o encefalomiopatía. Diferentes genes pueden dar lugar a la deficiencia de ADN-mt (POLG, TYMP, TK2, etc.). El Síndrome de depleción mitocondrial tipo 13 se debe mutaciones en el gen FBXL4, se caracteriza por encefalopatía precoz, hipotonía, acidosis láctica y retraso grave en el desarrollo. Presentamos el caso de un niño de 20 meses que presentó desde el nacimiento un cuadro de encefalopatía, hipotonía y acidosis láctica precoz, en el que se ha identificado dicha mutación y que ha permanecido estable con pequeñas descompensaciones.

Observación clínica. Varón de 20 meses, hijo de padres consanguíneos, de origen marroquí, un hermano de 6 años está en estudio por discapacidad intelectual, es portador de duplicación 17q21.31, al igual que la madre y el caso índice. Embarazo normal. Parto eutócico a las 37 semanas. Peso al nacimiento 2.420 g. Apgar 7/10. Ingresó a las 2 horas de vida por un cuadro de dificultad respiratoria, hipotonía y acidosis láctica, hiperlactatemia y hiperamonemia. Al nacimiento no presentaba microcefalia, ni hepatoesplenomegalia. La ecocardiografía únicamente mostró CIV de pequeño tamaño. Se trató la hiperamonemia (arginina, N-carbamilglutamato y cofactores), con normalización de amonio en 48 horas. RM cerebral sin alteraciones significativas. A los 42 días de vida ingresó en UCI por hiporreactividad, hiperamonemia y acidosis láctica, con cetonuria. Se descartó deficiencia en ciclo de la urea y acidemias orgánicas, deficiencia de biotinidasa, holocarboxilasa, defectos de la beta-oxidación de los ácidos grasos, deficiencia de piruvato carboxilasa y piruvato deshidrogenasa. En el estudio en fibroblastos (Hospital Clínic de Barcelona) se constató deficiencia de Coenzima Q10 en fibroblastos y probable deficiencia del complejo II de la cadena respiratoria mitocondrial. Mediante Secuenciación Exómica, se ha identificado la mutación c.1288C > T (p.Arg430Ter) en homocigosis en gen FBXL4. Actualmente (20 meses) presenta fallo de medro (peso, talla y perímetro cefálico -2 desviaciones estándar), retraso grave en el desarrollo, hipotonía marcada, pelo ralo, frente prominente, retrognatia, pabellones auriculares bajos, pliegue palmar único. Precisa alimentación mediante sonda nasogástrica y está prevista la realización de gastrostomía. Se ha mantenido el tratamiento con Coenzima Q10, se ha añadido carnitina, riboflavina y vitamina C.

Comentarios: El síndrome de depleción ADN-mt tipo 13, asociado a mutaciones en el gen FBXL4, se ha descrito previamente en unos 50 pacientes, incluidos árabes, provoca un cuadro potencialmente grave con amplia variabilidad clínica. En nuestro caso hemos tratado con coenzima Q10, carnitina y vitaminas. Cabe destacar que la hiperamonemia inicial, no descrita previamente en otros pacientes, complicó la orientación diagnóstica inicial. Ante un paciente que presente de modo precoz acidosis láctica y sospecha de enfermedad mitocondrial debemos plantearnos la posibilidad diagnóstica de los Síndromes de depleción del ADN-mt, ya que pueden suponer hasta el 14% de los casos.

3. SÍNDROME DE DEPLECIÓN DE ADN MITOCONDRIAL: ENCEFALOMIOPATÍA SEVERA DE PRESENTACIÓN NEONATAL POR MUTACIONES EN EL GEN TK2. Fregul Rodí-

guez J¹, Toledo Bravo DE Laguna L¹, Santana Artiles A¹, Sebastián García I¹, Serrano Lorenzo P², Blázquez Encinar A², Martín Casanueva MA², Báez Acosta B³, Cabrera López JC⁴. ¹Unidad de Neuropediatría, ³Servicio de Anatomía Patológica, ⁴Unidad de Neuropediatría. Complejo Hospitalario Universitario Insular-Materno-Infantil de Canarias. Las Palmas de Gran Canaria. ²Laboratorio de Enfermedades Mitocondriales. Instituto de Investigación Hospital 12 de Octubre (I+12), U723 Ciberer, Madrid.

Introducción. El gen TK2 (timidina kinasa) codifica una desoxirribonucleótido kinasa localizada en la membrana interna mitocondrial que fosforila específicamente timidina, desoxicitidina y desoxiuridina, modulando el equilibrio de nucleótidos intramitocondrial para una síntesis apropiada de ADN mitocondrial (mtDNA). El síndrome de depleción de mtDNA debido a mutaciones en TK2 posee un espectro clínico muy variable. Se presenta típicamente en niños con desarrollo inicial normal, en la mayoría comienzan los síntomas antes de los 2 años con inicio gradual de hipotonía, debilidad muscular proximal, problemas para la alimentación y pérdida de ítems motores adquiridos. Algunos desarrollan debilidad facial y bulbar. No asocian alteración cognitiva. La debilidad progresa rápidamente conduciendo a fallo respiratorio y muerte en los primeros años tras el inicio. Sin embargo se han reportado presentaciones menos frecuentes que amplían el espectro clínico: sordera neurosensorial, oftalmoplejia externa progresiva, formas de inicio tardío de debilidad muscular con supervivencia prolongada, presentación como amiotrofia espinal-like, afectación hepática y casos neonatales de debilidad muscular grave rápidamente progresiva con encefalopatía y epilepsia intratable.

Caso clínico. Presentamos el caso de una recién nacida, primera hija de padres sanos, no consanguíneos. Embarazo con polihidramnios. Parto eutócico a las 41,4 semanas. Apgar 9/9. PN 4.130 g, PC 35 cm. Ingresó a los 7 días por hipotonía, hipoactividad y dificultad para alimentación. Exploración: hipotonía grave, debilidad muscular generalizada con escasa movilidad espontánea, cara poco expresiva, llanto débil, disfagia e hiporreflexia global. Preciso asistencia respiratoria con CPAP y alimentación por sonda nasogástrica. Evoluciona a un deterioro progresivo, a los 27 días presenta empeoramiento brusco de la insuficiencia respiratoria requiriendo ventilación mecánica (SIMV), siendo imposible volver a desconectarla del ventilador. Al mes de edad comienza con crisis convulsivas refractarias a tratamiento. El EEG muestra un trazado inicialmente de punta-onda lenta continua y posteriormente paroxismo-supresión. Es éxito a los 2 meses de vida. **Pruebas complementarias:** CPK: 5138-2132 UI/L. Lactato: 5,62-3,98 mmol/L. Glucosa, iones, creatinina, amonio, aminoácidos, ácidos orgánicos y CDT normal. Resonancia magnética craneal y estudio cardiológico normal. Electromiograma: patrón miopático. Biopsia muscular (Hospital 12 de octubre, Madrid): músculo de aspecto distrófico. Estudio de la cadena respiratoria mitocondrial: déficit combinado de los complejos enzimáticos. Estudio de mtDNA: disminución del número relativo de copias de mtDNA en músculo (un promedio del 9% respecto a músculo control) indicando depleción de mtDNA. Panel NGS de genes

asociados a defectos de mantenimiento mtDNA (síndromes de delección y depleción mitocondrial): se priorizaron dos variantes en heterocigosis compuesta en el gen *TK2*: 1) exón 6, c.C388T, p.R130W, previamente descrita como patogénica. 2) una nueva variante en el exón 7, c.503delT, p.I168Tfs*2 que debido a que altera el marco de lectura y predice la aparición de un codón stop prematuro se considera potencialmente patogénica. El análisis genético dirigido de los padres confirmó que cada uno de ellos es portador de una de las mutaciones encontradas en el probando.

Comentarios. Presentamos una forma poco frecuente de manifestación de síndrome de depleción de mtDNA por mutaciones en heterocigosis compuesta en el gen *TK2*, como encefalomiopatía grave neonatal rápidamente progresiva con epilepsia intratable.

4. SÍNDROME DE ZELLWEGER: CLÍNICA Y CONSEJO GENÉTICO. García Cruz L^{1,3}, Toledo Bravo de Laguna L², Cabrera López JC², Santana Artilles A², Sebastián García I², Ramos Montesdeoca M¹, Pintado Almeida L¹, Rodríguez Hernández C¹, Boza Medina D¹, Reyes Suárez D³, Santana Rodríguez A¹. ¹Unidad Genética Clínica, ²Unidad Neurología Pediátrica, ³Servicio Neonatología. Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno Infantil. Las Palmas Gran Canaria.

Fundamentos y objetivos. Los trastornos peroxisomales son enfermedades genéticas caracterizadas por la alteración de una o más funciones del peroxisoma con una incidencia que fluctúa entre 1:20.000-1:100.000. El Síndrome de Zellweger (SZ) es la forma más severa de los desórdenes de biogénesis peroxisomal. Se caracteriza por defectos en la migración neuronal, rasgos dismórficos craneofaciales, severa hipotonía, convulsiones en el periodo neonatal y disfunción hepática. La sospecha clínica debe ser confirmada de forma secuencial. Por una parte, un análisis bioquímico plasmático identificará defectos en el metabolismo peroxisomal detectando niveles elevados de Ácidos grasos de cadena muy larga (VLCFA) y concentraciones de plasmalógenos reducidas. Por otra, el diagnóstico certero de la enfermedad debe realizarse mediante estudio genético de los genes *PEX* que codifican las peroxinas, proteínas fundamentales en la biogénesis del peroxisoma.

Observaciones clínicas. Se presenta el caso de un neonato (46,XX) que tras parto expulsivo realiza movimientos clónicos de las 4 extremidades durante 5-6 segundos que se repiten en dos ocasiones en las primeras horas de vida. Asimismo, presentó un fenotipo peculiar (cráneo con estrechamiento biparietal, frente alta y abombada, retrognatia, labio superior fino, ojos grandes con coloboma de iris y epicantus), movimientos erráticos de los ojos e hipotonía global severa con reflejos osteotendinosos y primitivos débiles. Tras su ingreso se inició tratamiento anticomicial y se colocó monitor de función cerebral cuyo registro fue normal en todo momento. A los 7 días de vida persistía con depresión del sensorio mostrándose hipoactiva, sin conexión con el medio e hipotonía severa. Se objetivó también hipertensión arterial y ocular. La RMN mostró asimetría del sistema ventricular siendo el ventrículo lateral izquierdo de menor tamaño, un quiste en el *septum pellucidum* impresionando de hipoplasia del cuerpo callo-

so y anomalías de los surcos cerebrales frontales. El EEC reveló actividad irritativa centrot temporal izquierda. Se inició tratamiento con cofactores (tiamina, riboflavina, piridoxina y biotina) y reducción de la ingesta proteica. Ante la sospecha de enfermedad peroxisomal se solicitaron múltiples pruebas complementarias identificándose un claro aumento plasmático de VLCFA. Tras el estudio genético a partir de ADN_g aislado de un cultivo primario de fibroblastos (biopsia piel) se identificaron dos mutaciones graves en el gen *PEX2*: c.771delC (origen paterno) y c.888_889delCT (origen materno), certificando el SZ en la paciente.

Comentarios. La identificación de las dos mutaciones patogénicas permitió realizar un adecuado Consejo genético. En un segundo embarazo se realizó diagnóstico genético preimplantacional rastreando ambas mutaciones en 9 blastómeros independientes a día +3 del desarrollo embrionario. Se identificaron 3 embriones afectados y 6 portadores sanos. Tras la transferencia de uno de los embriones portadores se logró un segundo embarazo viable. Un estudio de cribado prenatal no invasivo (11 s.g.) mostró un bajo riesgo para todos los Síndromes genéticos analizados. El embarazo concluyó con el nacimiento de un niño sano.

5. ESTUDIO DE LAS VARIETADES FENOTÍPICAS Y GENOTÍPICAS EN LAS ENFERMEDADES MITOCONDRIALES QUE DEBUTAN EN LA INFANCIA. Prieto-Berchez G¹, Flores-Rojas K², López-Laso E³, Gil-Campos M². ¹Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba. ²Unidad de Metabolismo e Investigación Pediátrica, ³Unidad de Neuropediatría. Instituto Maimónides de Investigación Biomédica (IMIBIC), Hospital Universitario Reina Sofía. Universidad de Córdoba. CIBERER.

Las enfermedades mitocondriales son enfermedades raras pero relativamente frecuentes en su conjunto, e infradiagnosticadas. Su heterogeneidad clínica y el hecho de que no siempre existan parámetros objetivos para valorar su progresión, hace difícil seleccionar terapias que demuestren eficacia en el control de la enfermedad. Actualmente los estudios se basan en la búsqueda de terapias génicas.

Objetivos. Conocer las características fenotípicas y genotípicas de los pacientes pediátricos con enfermedad mitocondrial y definir la actuación médica desde el inicio de la sintomatología.

Material y métodos. Es un estudio de tipo observacional y retrospectivo en 42 pacientes pediátricos afectados de enfermedad mitocondrial cuyo seguimiento fue realizado en la Unidad de Metabolismo Infantil del Hospital Universitario Reina Sofía de Córdoba. Se analizaron datos clínicos y analíticos procedentes de las historias clínicas. Se evaluaron aquéllos relacionados con el desarrollo de la enfermedad, principales órganos afectados y progresión o desenlace. Entre los datos analíticos característicos se registraron los resultados gasométricos, ácido láctico y pirúvico. También se obtuvieron los datos anatomopatológicos procedentes de la biopsia muscular, así como la actividad de los complejos de la cadena respiratoria mitocondrial y mutaciones encontradas.

Resultados. Se observó que un 46% de los pacientes pediátricos presentaron a lo largo de la historia de la enfermedad, afectación de

los sistemas nervioso central y muscular. En un 98% de los casos, la enfermedad fue progresiva y en un 52% derivó a éxitus principalmente por insuficiencia respiratoria. El conjunto de datos clínicos característicos fue fundamental para sospechar la enfermedad (principalmente retraso en el desarrollo psicomotor e hipotonía). En cuanto a los datos analíticos, un 58% de los pacientes presentó acidosis y otro 58% presentó hiperlactacidemia. Aproximadamente en un 70% se observaron alteraciones en la resonancia magnética cerebral, si bien éstas no fueron muy específicas (atrofia cerebral, alteraciones de señal en ganglios de la base o sustancia blanca). A un 78% se les realizó la biopsia muscular, destacando un 37% con déficit del complejo I de la cadena respiratoria mitocondrial. Solo en el 17% de los pacientes a los que se les realizó la biopsia no se demostró ningún tipo de alteración. El estudio genético no fue concluyente en todos los casos aunque en un 19% se encontró delección del DNAm y en un 31% se encontraron diferentes tipos de mutaciones que se han podido correlacionar con el fenotipo. Un 29% recibió tratamiento específico con coenzima Q y vitaminas como terapia antioxidante y coadyuvante.

Conclusiones. Las enfermedades mitocondriales deben ser sospechadas ante cuadros de encefalomiopatía progresivos para establecer el diagnóstico, especialmente mediante estudios genéticos dirigidos que ayuden a conocer mejor la clínica y progresión de estas enfermedades, permitiendo también clasificar a los pacientes en base a una relación genotipo-fenotipo y establecer consejo genético precozmente.

6. EPILEPSIA DEPENDIENTE DE PIRIDOXINA. REVISIÓN DE CASOS E INTRODUCCIÓN DE NUEVAS TERAPIAS.

Calvo Medina R, Godoy E, Moreno Medinilla E, Serrano Nieto J, Martínez Anton J, Urda Cardona A. *Servicio Pediatría. Hospital Regional Universitario de Málaga. Materno-Infantil. Málaga.*

Fundamentos y objetivos. La epilepsia dependiente de piridoxina es una enfermedad autosómica recesiva debida a una menor actividad de la descarboxilasa del ácido glutámico en su acople con el coenzima piridoxal fosfato, con un descenso del GABA cerebral. Debuta en su forma clásica como epilepsia refractaria en el neonato que responde a piridoxina. Posteriormente los pacientes asocian generalmente trastorno del neurodesarrollo. Desde 2015 se aboga por una triple terapia con aportes de piridoxina (hasta 30 mg/kg/día), suplemento de arginina y restricción de lisina en la dieta que parece mejorar la evolución de estos pacientes.

Observaciones clínicas. Presentamos dos casos de pacientes que debutaron con convulsiones al nacimiento con buena respuesta clínica tras su suplementación y evolución favorable en su seguimiento.

Resultados. Varón y mujer recién nacidos a término, con parto normal. El primero aportaba diagnóstico intrauterino de megacisterna magna y la segunda sin antecedentes. Ambos ingresan en cuidados intensivos en las primeras 24 h de vida, el primero por dificultad respiratoria y crisis sutiles(chupeteo),clonias de miembro superior derecho; la segunda por crisis sutiles(chupeteo, parpadeo) y clonias de miembro superior izquierdo. La ecografía

transfontanelar fue normal, no había datos de infección y el EEG mostraba en el primer caso un foco lento temporal izquierdo y en el segundo ondas lentas difusas. Ambos inician tratamiento con fenobarbital con persistencia de crisis, asociándose biotina, piridoxina y ácido folínico con cese de crisis. Se completa estudio metabólico obteniéndose niveles elevados de ácido pipercolico en plasma y LCR en ambos. Se solicitó estudio del gen ALDH7A1 comprobándose gen mutado (mutación R307X y N273fs) en el primer paciente y, en la segunda mutación (c.1279G > C p.Glu427Gln) todas descritas previamente. Ambos mantienen tratamiento con la triple terapia. El varón actualmente con 10 años permanece asintomático, regulando mejor los niveles de alfa aminoacido semialdehído(AASA) en orina desde inicio del tratamiento con triple terapia. La segunda con 2 años presenta hipotonía moderada y retraso leve en hitos madurativos. En ella el cambio a triple terapia con 3 meses supuso una mejoría evidente en el control de síntomas y en el perfil metabólico.

Comentarios. La epilepsia dependiente de piridoxina puede debutar con crisis convulsivas de difícil control en los primeros días de vida. La alteración de la enzima aminoacido semialdehído deshidrogenasa (ALDH7A1), que actúa en la degradación cerebral de lisina, provoca acumulación de alfa 1 piperidina 6 carboxilato e inactiva al piridoxal fosfato, con acúmulo de ác. Pipercolico en sangre y LCR y de AASA en orina, que facilitan el diagnóstico y permiten evaluar la eficacia del tratamiento y la necesidad de aumento de dosis. En la actualidad, la posibilidad de estudio genético y de detección enzimática evita la necesidad de pruebas de provocación para confirmar el diagnóstico. El uso de la triple terapia parece mejorar la evolución a largo plazo controlando síntomas más allá de las crisis convulsivas.

7. ESPECTRO FENOTÍPICO Y RESPUESTA AL USO DE VIGABATRINA EN EL DÉFICIT DE SUCCÍNICO SEMIALDEHÍDO DESHIDROGENASA. Visa Reñé N^{1,2}, Paredes Carmona F², del Toro Riera M¹, Felipe Rucían A¹, Sala Coromina J¹, Olivé Cirera G¹, Delgado Álvarez F³, Arranz Amo JA⁴, Macaya Ruiz A¹. ¹Servicio de Neurología Pediátrica, ³Servicio de Radiología Pediátrica, ⁴Laboratorio de Metabolopatías. Hospital Materno-infantil Vall Hebrón. Barcelona. ²Servicio de Pediatría. Hospital Arnau de Vilanova. Lleida.

Introducción. La deficiencia de la enzima succínico semialdehído deshidrogenasa (SSADH) es una enfermedad poco frecuente, autosómica recesiva que afecta a la vía catabólica del ácido 4-aminobutírico (GABA). El acúmulo del metabolito ácido gammahidroxibutírico (GHB), es el marcador bioquímico diagnóstico. El gen del SSADH (ALDH5A1) se ha identificado en el cromosoma 6p22, con múltiples mutaciones y con un espectro clínico muy heterogéneo. Se ha descrito el uso de vigabatrina como tratamiento, aunque se discute su eficacia. Presentamos 2 casos clínicos con diferencias en el espectro clínico y en la respuesta al tratamiento con vigabatrina.

Casos clínicos. El *primer caso* es una niña de 3 años y medio, segunda hija de padres consanguíneos que ingresa al año de vida

para estudio de hipotonía con trastorno del movimiento iniciado 4 días después de proceso febril. A la exploración destaca un fenotipo normal, irritabilidad marcada, hipotonía, mal contacto visual y coreoatetosis generalizada con disquinesias orolinguales. La RM cerebral muestra una hiperintensidad palidal bilateral y un acúmulo de b-hidroxibutirato y alteración del complejo glutamato/glutamina en el estudio espectroscópico. El estudio metabólico en orina evidencia un aumento significativo de 4-hidroxibutírico confirmándose genéticamente la enfermedad: duplicación en homocigosis (c.951dup) en el gen ALDH5A1. Se trata de una mutación previamente no descrita pero de significado patológico. A los 3 años y medio presenta trastorno de conducta, dificultad para mantener la atención y para el descanso nocturno, asociando retraso psicomotor y del lenguaje, aunque con deambulación autónoma. No ha presentado crisis epilépticas con EEG normal. Se inicia tratamiento con vigabatrina a 25mg/kg/día presentando mejoría importante del déficit atencional, inquietud motriz y descanso nocturno y disminución de los valores analíticos de GHB. El *segundo caso* es un niño de 8 años en seguimiento desde los 3 años por retraso psicomotor, hipotonía, ausencia de lenguaje y sin marcha autónoma. Se completa estudio con RM cerebral donde se evidencia lesión isquémica crónica con áreas de gliosis periférica de topografía frontal. En el análisis de orina destaca también un aumento de 4-hidroxibutírico. En su evolución inicia marcha atáxica a los 5 años y primeros bisílabos a los 6 años, sin historia de crisis epilépticas. Se inicia tratamiento con vigabatrina a 25 mg/kg/día sin cambios clínicos y sin disminución de los valores de GHB por lo que se decide suspender.

Conclusión. El déficit de SSADH debería considerarse dentro del diagnóstico diferencial de pacientes con retraso en el desarrollo y alteraciones en el lenguaje, ya que presenta un amplio espectro fenotípico. Aunque no todos los pacientes son respondedores debe realizarse una prueba terapéutica con vigabatrina.

8. AFECTACIÓN NEUROLÓGICA Y FALLO HEPÁTICO SECUNDARIO A MUTACIÓN EN EL GEN TRMU. Sala J¹, Carreño-Gago L², Raspall M¹, Munell F¹, Macaya A¹, Redecillas S³, Arranz JA⁴, García-Arumí E², Olivé G¹, Visa N¹, del Toro M¹.

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

Fundamentos y objetivos. Los defectos combinados de la cadena respiratoria son un hallazgo frecuente en la enfermedad hepática mitocondrial durante la primera infancia. La mayoría se deben a mutaciones causantes de depleción del DNA mitocondrial (POLG, DGVOK, MPV17). Recientemente se ha descrito la enfermedad hepática de origen mitocondrial debida a mutaciones en el gen TRMU, con unos 20 pacientes descritos hasta la fecha. TRMU codifica la 2-tiouridilasa t-RNA específica mitocondrial, relacionada con la regulación de la translación mitocondrial y que provoca un déficit combinado de los complejos de la cadena respiratoria sin depleción del DNA mitocondrial. Presenta una forma precoz de hepatopatía infantil de gravedad variable entre

la hepatopatía fulminante y la recuperación completa. La mayoría de los pacientes se presentan sin afectación neurológica ni anomalías en neuroimagen. Presentamos un caso de presentación atípica con afectación neurológica precoz.

Observaciones clínicas. Lactante de 3 meses, sin antecedentes perinatales de interés y con un desarrollo normal durante los dos primeros meses de vida que ingresa para estudio de cuadro progresivo de hipotonía y rechazo del alimento. Al ingreso presenta hipotonía severa con hepatomegalia. Destaca acidosis láctica persistente (10 mmol/L) y transaminitis (AST 460 U/L, ALT 499 UI/L). El estudio metabólico realizado muestra aumento de lactato en plasma, orina y LCR (5 mmol/L) junto con otros intermediarios del ciclo de Krebs en orina. La RM craneal objetiva alteración simétrica de los tractos pontinos, pedúnculos cerebelosos superiores, núcleos de la base y sustancia blanca con un pico de lactato en la espectrometría. Presenta mejoría de su estado clínico por lo que se da de alta con bicarbonato y cofactores. A los 2 meses reingresa con acidosis metabólica, hiperlactacidemia, fallo hepático y tubulopatía. A pesar de una mejoría inicial con bicarbonato y trometamina, presenta nuevamente descompensaciones con evolución a fallo hepático y acidosis láctica resistentes, falleciendo a los 5 meses. En la biopsia muscular se observaron fibras rojo-rasgadas y una disminución de la actividad de los complejos I, IV y II+III. El estudio de genes implicados en el mantenimiento del mtDNA y la secuenciación del mtDNA fue normal. Posteriormente se confirmaron dos mutaciones patogénicas en heterocigosis en el gen TRMU.

Comentarios. Es importante el diagnóstico molecular completo de los pacientes con hepatopatía infantil y sospecha de enfermedad mitocondrial. La detección precoz de mutaciones en el gen TRMU puede contribuir a optimizar el manejo de estos pacientes para facilitar la posible reversibilidad de la hepatopatía que presentan. El patrón de disminución de las actividades enzimáticas de los complejos de la cadena respiratoria sin depleción de DNA mitocondrial debe sugerir la posibilidad de una mutación en el gen TRMU. Además de la hepatopatía, nuestro paciente presenta una afectación neurológica precoz con importante afectación en la neuroimagen, junto con una mutación en heterocigosis en el gen TRMU. Dicha combinación clínica no ha sido descrita hasta la fecha.

9. DIETA RESTRINGIDA EN LISINA Y SUPLEMENTACIÓN CON ARGININA EN DOS PACIENTES CON EPILEPSIA DEPENDIENTE DE PIRIDOXINA. Stanescu S¹, Belanger Quintana A¹, Arrieta Blanco F², Pérez-Cerdá Silvestre C³, Merinero Cortés B³, García Pérez A⁴, Martínez-Pardo Casanova M¹.

¹Servicio de Pediatría, ²Servicio de Endocrinología y Nutrición. Unidad de Enfermedades Metabólicas. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid. ³Centro de Diagnóstico de Enfermedades Moleculares, UAM, CIBERER, IDIPAZ. ⁴Servicio de Pediatría, Sección de Neurología Infantil. Hospital Universitario Fundación Alcorcón. Madrid.

Fundamento y objetivos. La epilepsia dependiente de piridoxina (EDP) es un trastorno autosómico recesivo del metabolismo de

la lisina; se produce un acúmulo de alfa aminoácido semialdehído y ácido pipercolico, con el secuestro secundario del piridoxal 5-fosfato, la forma activa de la vitamina B6 y la aparición de epilepsia refractaria por la deficiencia cerebral de la piridoxina. El tratamiento con vitamina B6 en monoterapia controla las crisis epilépticas, pero los pacientes presentan cierto grado de retraso psicomotor, probablemente secundario al acúmulo cerebral de los metabolitos tóxicos. La restricción dietética de la lisina y la suplementación con arginina, junto con el tratamiento con B6, parece conseguir normalizar el desarrollo neurológico en estos pacientes. Presentamos la evolución de dos pacientes con EDP en tratamiento con piridoxina, dieta restringida en lisina y suplementación con arginina.

Observaciones clínicas. *Caso 1.* Niña de 4 años, hija de padres no consanguíneos, diagnosticada desde los 15 días de vida de EDP y tratada con B6 desde ese momento. Buena evolución clínica, sin crisis desde el inicio del tratamiento con B6, lo que permite mantener sin tratamiento antiepiléptico. Sin embargo persisten niveles elevados de alfa-aminoácido semialdehído en orina. Iniciamos a los 20 meses dieta restringida en lisina y suplementos con arginina, con lo que se consigue una disminución significativa de los niveles de alfa-aminoácido semialdehído y del ácido pipercolico, en relación directa con los niveles de lisina en plasma. Actualmente tiene un desarrollo psicomotor normal. *Caso 2.* Niño de 16 meses, hermano pequeño de la paciente anterior, con diagnóstico prenatal de EDP; la madre recibe durante el embarazo suplementación con piridoxina con buena tolerancia. Iniciamos desde el nacimiento tratamiento con piridoxina, dieta restringida en lisina y suplementación con arginina. Muy buena evolución clínica, sin epilepsia y con desarrollo psicomotor normal.

Comentarios. En nuestros casos hemos observado una disminución significativa de los metabolitos tóxicos, en relación directa con los niveles plasmáticos de lisina. El tratamiento exclusivo con B6 suele permitir un buen control de la epilepsia, pero el cambio en el perfil metabólico se relacionan con un mejor desarrollo psicomotor. El tratamiento prenatal de la madre y el inicio precoz del tratamiento han permitido mantener un caso completamente asintomático.

10. DÉFICIT DE CREATINA CEREBRAL POR ALTERACIÓN DE LA GUANIDINOACETATO METILTRANSFERASA EN PACIENTE CON EPILEPSIA REFRACTARIA Y RETRASO DEL LENGUAJE. De Juan Bitriá E¹, Cañedo Villarroya E², González Gutiérrez-Solana L¹, Martín Rivada Á². ¹Sección de Neurología, ²Sección de Gastroenterología y Nutrición. Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Madrid.

Fundamento y objetivos. El déficit de creatina cerebral debido a la deficiencia de la guanidinoacetato metiltransferasa (GAMT), da lugar a un grupo de enfermedades neurometabólicas que cursan principalmente con discapacidad intelectual y retraso en la adquisición del habla, pudiendo presentar epilepsia intratable, autismo, trastorno del movimiento e hipotonía. Se han diagnosticado unos 110 pacientes en el mundo. Este defecto no solo

implica disminución de la creatina cerebral sino que da lugar a altos niveles de guanidinoacetato en plasma y líquido cefalorraquídeo (LCR), metabolito neurotóxico. Los objetivos del manejo terapéutico son aumentar la creatina cerebral aportando monohidrato de creatina y reducir los niveles de guanidinoacetato mediante la restricción dietética de arginina y administración de L-ornitina. Describimos el caso de una paciente diagnosticada a los 5 años y el tratamiento instaurado.

Observaciones clínicas. Niña de 5 años en seguimiento por Neurología de otro centro por retraso psicomotor desde los 6 meses. A los 24 meses inicia la deambulación y no presenta bisílabos referenciales hasta los 4 años, aunque sí demuestra intención comunicativa. A los 3 años comienza con episodios de crisis mioclonicas cefálicas y revulsión ocular de 2-4 segundos, de 4 a 20 veces al día que no mejoran a pesar de múltiples cambios de medicación antiepiléptica por lo que es derivada a nuestro centro. Por su retraso psicomotor y su epilepsia refractaria se realiza video-electroencefalograma, resonancia magnética craneal con espectroscopia, estudio metabólico en sangre, orina y LCR. El estudio neurofisiológico muestra un patrón basal desorganizado e incontables crisis de ausencias con componente motor asociado. El análisis de orina y plasma muestra guanidinoacetato elevado. La RM no presenta alteraciones, mientras que en la espectroscopia el pico de creatina está claramente disminuido. Este estudio resulta compatible con déficit de creatina por defecto GAMT, pendiente aún del estudio molecular. La paciente inicia tratamiento con monohidrato de creatina (400 mg/kg/día), L-ornitina (400 mg/kg/día) y dieta de restricción proteica suplementada con aminoácidos esenciales para alcanzar requerimientos proteicos según OMS/FAO/UN 2007 para la edad.

Comentarios. El déficit de creatina cerebral es un trastorno neurometabólico tratable que ha de considerarse entre las investigaciones ante un paciente con retraso mental inexplicado. El inicio temprano del tratamiento se asocia a una evolución más favorable. La administración de monohidrato de creatina en monoterapia aumenta los niveles cerebrales aunque tiene un efecto parcial sobre la epilepsia y el trastorno del movimiento y pobre en la mejoría cognitiva. La restricción de arginina junto con altas dosis de L-ornitina (400-800 mg/kg/día) sí parecen mejorar estos aspectos. Otras terapias orientadas a esto último, como el benzoato sódico, no han sido igual de eficaces. Aunque la mejoría inicial de esta patología es evidente, no existe evidencia del resultado a largo plazo, por lo que el análisis prospectivo de éste y de otros casos puede ayudarnos a perfilar el mejor patrón de tratamiento.

11. NUEVO BIOMARCADOR DEL ESTATUS SEROTONINÉRGICO EN PACIENTES CON DEFICIENCIA DE AMINAS BIÓGENAS: 6-SULFATOXIMELATONINA EN ORINA. Ballori Tragant M¹, Molero-Luis M¹, Arrabal L², de las Heras J³, Fernández-Ramos JA⁴, González Gutiérrez-Solana L⁵, Ibáñez-Micó S⁶, Domingo R⁶, Campistol J⁷, Ormazabal A¹, Sedel F⁸, Opladen T⁹, Zouvelou B¹⁰, Pons R¹⁰, García-Cazorla A⁷, López-Laso E⁴, Artuch R¹. ¹Departamento de Bioquímica Clínica. Hospital Sant Joan de Déu. Esplugues de Llobregat, Barcelona. ²Departamento

de Neurología. Complejo Hospitalario Universitario de Granada. ³Departamento de Metabolismo pediátrico. Hospital Universitario de Cruces. ⁴Departamento de Neuropediatria. Hospital Universitario Reina Sofía. ⁵Departamento de Neuropediatria. Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. ⁶Departamento de Neuropediatria. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. ⁷Departamento de Neurología. Hospital Sant Joan de Déu. ⁸Groupe Hospitalier Pitié Salpêtrière. MedDay Pharmaceuticals, ICM-Brain and Spine Institute-IPEPs. ⁹University Children. ¹⁰Special Pediatric Neurology Unit, First Department of Pediatrics. Agia Sofia Hospital.

Objetivos. La melatonina se sintetiza a partir de la serotonina y se excreta mayoritariamente como sulfatoxi-melatonina en orina. Recientemente se ha reportado que la sulfatoxi-melatonina en orina podría ser un buen biomarcador del estado cerebral de la serotonina. Por este motivo, nuestro objetivo fue evaluar la utilidad de la sulfatoxi-melatonina en orina en una cohorte de pacientes con mutaciones en genes relacionados con la biosíntesis de serotonina.

Material y métodos. Se analizaron orinas de 65 sujetos sanos, para establecer valores de referencia, y de 28 pacientes con defectos genéticos. De los 28 pacientes, 18 fueron estudiados en condiciones basales: 14 tenían deficiencia de guanosina trifosfato ciclohidrolasa (GTPCH) de forma dominante o recesiva, 3 con deficiencia de sepiapterin reductasa (SR) y un paciente con deficiencia de la descarboxilasa de aminoácidos aromáticos (AADC). De los 28, 11 pacientes fueron estudiados post-tratamiento (precursores de serotonina, inhibidores de monoaminoxidasa, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina o cofactores facilitadores de la síntesis de serotonina): 5 con deficiencia de AADC, 1 con deficiencia de SR, 3 con deficiencia de dihidropteridín reductasa y 2 con deficiencia de 6-piruvoiltetrahydropterín sintasa. Las muestras de orina fueron analizadas por duplicado utilizando un ELISA competitivo.

Resultados. De los pacientes sin tratamiento serotoninérgico, 6 presentaron valores bajos de sulfatoxi-melatonina mientras que la mayor parte de pacientes con D-GTPCH presentaron valores normales. De los pacientes con tratamiento, 5 presentaron valores bajos de sulfatoxi-melatonina en orina.

Conclusiones. Aquellos pacientes con deficiencias genéticas severas presentaron una muy baja excreción de sulfatoxi-melatonina en orina mientras que en los pacientes con D-GTPCH no se encontró un perfil concluyente. La melatonina puede ser un buen biomarcador para estimar el estatus de la serotonina cerebral, especialmente para monitorizar el tratamiento.

12. BASES MOLECULARES DE LOS DEFECTOS EN EL COMPLEJO MITOCONDRIAL ETF/ETF-QO. Rocha H¹, Nogueira C¹, Martins E², Rodrigues E³, Sousa C¹, Fonseca H¹, Marcão A¹, Gaspar A⁴, Brandão O⁵, Santos H⁶, Coelho T⁷, Ribeiro JM⁸, Vilarinho L¹. ¹Unidade de Rastreio Neonatal, Metabolismo e Genética. Departamento de Genética Humana, Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge. Porto, Portugal. ²Unidade de Doenças Metabólicas do Centro Materno Infantil do Norte, Cen-

tro Hospitalar do Porto. Portugal. ³Unidade de Doenças Metabólicas do Hospital Pediátrico Integrado do Centro Hospitalar de São João. Porto, Portugal. ⁴Unidade de Doenças Metabólicas do Centro Hospitalar Lisboa Norte. Lisboa, Portugal. ⁵Serviço de Anatomia Patológica do Centro Hospitalar de São João. Porto, Portugal. ⁶Serviço de Pediatria do Centro Hospitalar V.N.Gaia/Espinho. Portugal. ⁷Serviço de Neurologia do Centro Hospitalar do Porto. Portugal. ⁸Serviço de Medicina Intensiva do Centro Hospitalar Lisboa Norte. Lisboa, Portugal.

Resumen. Defectos en el complejo mitocondrial ETF/ETF-QO (ETF - flavoproteína transferidora de electrones; ETF-QO - flavoproteína transferidora de electrones ubiquinona oxidoreductasa), resultan en la disfunción secundaria de 11 deshidrogenasas que utilizan este complejo para transferir los electrones a la cadena de transporte electrónico, bloqueando la β -oxidación de los ácidos grasos, de aminoácidos y de la colina. Defectos en el funcionamiento del complejo resultan en una deficiencia múltiple de acil-CoA deshidrogenasas (MADD; aciduria glutárica tipo II; OMIM 231680) que representa un grupo muy heterogéneo de enfermedades metabólicas tanto desde el punto de vista clínico como molecular. Pueden tener como causa mutaciones en los genes que codifican para las subunidades del complejo (*ETFA*, *ETFB* y *ETFDH*), genes que codifican los transportadores de riboflavina, del transporte ó de la síntesis del FAD. Bioquímicamente, las MADD se caracterizan por la acumulación de acilcarnitinas de cadena corta, media y larga, siendo su detección la abordaje primaria al diagnóstico, incluso en cribado neonatal. La multiplicidad de defectos genéticos que pueden cursar por una disfunción del complejo ETF/ETF-QO (creyéndose que siguen sin estar identificados todos), el hecho de que no siempre están presentes los marcadores bioquímicos evidentes (acumulación de las acilcarnitinas características) y la grande variabilidad clínica son factores que conducen a una dificultad aumentada en de diagnóstico de este grupo de errores congénitos del metabolismo. En este panorama el conocimiento de la epidemiología molecular es fundamental. Los autores presentaran las bases moleculares de los trastornos en el funcionamiento del complejo ETF/ETF-QO en Portugal.

Resultados. Del total de los 13 pacientes identificados, seis se han detectado con alteraciones en el cribado neonatal, siendo el resto anteriores a la implementación del cribado expandido en Portugal y se presentaron de forma sintomática. Un total de 11 pacientes presenta mutaciones en el gen *ETFDH*, uno con mutaciones en el *ETFB* y otro con mutaciones en el transportador de riboflavina *SLC52A2*. La mayoría de los pacientes tienen mutaciones en el gene *ETFDH*, siendo la mutación p.P534L la más frecuente, estando presente en 9 de los alelos mutados.

Conclusiones. En conclusión, a pesar de que el cribado neonatal haya revolucionado el diagnóstico de la mayoría de las formas de MADD, para otras donde los marcadores bioquímicos no se encuentran alterados, el diagnóstico sigue basado en tests moleculares. La multiplicidad de genes implicados hace de la secuenciación de nueva generación un abordaje de elección para la identificación de mutaciones en este grupo de errores congénitos del metabolismo.

POSTERS SESIÓN 2

Jueves 19 de octubre

Moderadores: Félix Sánchez-Valverde Visus, Juan Carlos Ramos Varela

13. UTILIZACIÓN DE LA MONITORIZACIÓN CONTINUA DE GLUCEMIA EN UN PACIENTE CON FRUCTOSEMIA. CASO CLÍNICO. González Rodríguez M, Gómez Vázquez E, López Osorio N, Pazos Couselo M, Muñoz Leira V, Cantón Blanco A, Martínez Olmos MÁ. *Servicio de Endocrinología y Nutrición. Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela.*

Introducción. La intolerancia hereditaria a la fructosa es un error congénito del metabolismo causado por la deficiencia de la aldolasa B, que se produce debido a mutaciones en el gen ALDOB. La fructosa no se degrada de manera adecuada y comienza a acumularse fructosa 1-P dentro de las células, lo cual inhibe la producción de glucosa causando hipoglucemia. Aparecen síntomas rápidos de intoxicación: náuseas, vómitos, letargia, deshidratación y disfunción hepática. A largo plazo pueden aparecer lesiones renales y cerebrales. El tratamiento se basa en la restricción de fructosa de la dieta. La monitorización continua de glucemia intersticial (MCG) es una herramienta que permite medir la glucemia de forma continua durante 7 días, con un rango que oscila de 40-400 mg/dl.

Objetivo. Evaluar la utilización de la MCG en el ajuste del tratamiento dietético de un paciente con intolerancia hereditaria a la fructosa para evitar hipoglucemias recurrentes.

Observaciones clínicas. Mujer de 30 años de edad. Datos antropométricos: talla: 158 cm, peso: 67,4 kg, IMC: 26,7 kg/m². Complicaciones: hepatomegalia y esteatosis hepática. Etiquetada de glucogenosis no tipificada a los 2 años de edad tras estudio metabólico y hepático por hipoglucemias. En la edad adulta se deriva a consultas de Endocrinología. No dieta reglada por mala adherencia. Hipoglucemias ocasionales (relacionadas con ingesta deficiente). En 2011: embarazo no programado sin incidencias. Parto espontáneo normal a término de un recién nacido varón. No hipoglucemia neonatal. En 2016, a partir de replanteamiento del caso se realiza estudio genético con resultado de mutaciones c.448G > C y c.360_363delCAAA en el gen ALDOB. Diagnóstico: intolerancia hereditaria a la fructosa. Con el fin de ajustar el tratamiento dietético se realiza una primera monitorización continua de glucemia (MCG1) en la que se observan frecuentes episodios de hipoglucemia especialmente en el periodo nocturno. A la vista de los resultados, se decide pautar una dieta exenta en

fructosa de 1500 calorías distribuidas en 6 tomas y realizar una segunda monitorización (MCG2). Si persistiesen las hipoglucemias se valoraría la necesidad de tratamiento nutricional con suplementos nutricionales específicos con hidratos de carbono de liberación lenta, exentos de fructosa.

Resultados. (Tabla 1) Tras pautar una dieta exenta de fructosa de 1500 calorías distribuida en 6 tomas, se objetiva un incremento en la glucemia media además de una disminución del tiempo en hipoglucemia, especialmente en el periodo nocturno.

Conclusiones. 1) La monitorización continua de glucemia es una herramienta útil que permite identificar los periodos de hipoglucemias en pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa. 2) El conocimiento del perfil glucémico permitió realizar un ajuste del tratamiento dietético. 3) En este caso se consiguió reducir el número de hipoglucemias sin necesidad de incluir una toma de madrugada.

14. ESTADO DEL SELENIO EN PACIENTES CON ERRORES CONGÉNITOS DEL METABOLISMO. Ormazábal Herreo A, Casado Rio M, Artuch Iriberrí R. *Laboratorio Bioquímica. Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona.*

Introducción. Los pacientes con errores congénitos del metabolismo (ECM) presentan un alto riesgo de padecer déficits nutricionales debido a la estricta restricción dietética que llevan como tratamiento. Nuestro objetivo es evaluar el estado de tres elementos traza (cobre (Cu), Zinc (Zn) y selenio (Se)) en una población pediátrica con distinto tratamiento nutricional.

Pacientes. Se han estudiado 149 pacientes con edades comprendidas entre los 11 meses y los 17 años (Media 7,5 años). Los pacientes fueron clasificados en tres grupos: 1) ECM con tratamiento dietético restringido en proteínas (n = 87; fenilcetonuria, defectos del ciclo de la urea, aminoacidopatías y acidemias orgánicas), 2) ECM sin tratamiento dietético (n = 38; galactosemia, defectos de la β-oxidación mitocondrial, enfermedades de acumulo lisosomal y otros) y 3) fibrosis quísticas (n = 24). Los resultados fueron comparados con nuestros valores de referencia. El estado de los elementos traza fue estudiado a lo largo de entre 2 y 6 años en los distintos ECM. En aquellos pacientes en lo que se suplementó con elementos traza, los resultados fueron comparados con el estado basal.

Métodos. Cobre, Zinc y selenio fueron analizados en muestras de plasma mediante Espectrometría de Masas con Plasma Acoplado Inductivamente (ICP-MS).

Resultados. En condiciones basales la concentraciones plasmáticas de Selenio se encontraban disminuidas respecto a la po-

TABLA 1.

	Glucemia media (mg/dl)	Glucemia media en ayunas (mg/dl)	Glucemia media noche (mg/dl)	% valores < 70 mg/dl	% valores < 70 mg/dl (noche)	Tiempo (min) en hipoglucemia-noche (rango)
MCG1	90,01	78	84,78	9	17,65	86,5 (0-250)
MCG2	98,21	92,7	96,31	3	0,08	2,86 (0-20)

blación control (0-5 años 54-99 µg/L; 6-18 años 67-104 µg/L) en 42 de 87 pacientes del grupo 1, en 10 de 38 del grupo 2 y en 9 de 24 del grupo 3. Al comparar los valores de Selenio en condiciones basales y después de la suplementación, se observa un aumento significativo en los grupos 1 y 3 (student t test for paired data $p = 0,001$, $p = 0,006$, respectivamente). En el grupo 2 (no suplementados) no se observaron diferencias en los valores de selenio a lo largo de la evolución de la enfermedad. No se observaron diferencias en las concentraciones plasmáticas de Cobre y Zinc de nuestros tres grupos de pacientes respecto a los valores de referencia.

Discusión. El déficit de Selenio plasmático es un hallazgo relativamente frecuente en los ECM y otras enfermedades pediátricas, sobre todo en aquellas en las que el tratamiento consiste en una restricción proteica. La suplementación con Selenio normaliza los valores, por lo que parece recomendable en estos grupos de pacientes.

15. DIFICULTADES EN LA INSTAURACIÓN DE DIETA RESTRINGIDA EN LISINA EN LA EPILEPSIA PIRIDOXIN DEPENDIENTE. Blanco Sánchez T¹, Cañedo Villarroya E¹, Martín Rivada Á¹, González Gutiérrez-Solana L², Pedrón Giner C¹. ¹Sección de Gastroenterología y Nutrición, ²Sección de Neurología. Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, Madrid.

Fundamentos y objetivo. La epilepsia piridoxín dependiente (EPD) es una enfermedad autosómica recesiva debida a mutaciones en el gen *ALDH7A1* (OMIM#266100) que codifica la α -aminoadípico semialdehído (α -AASA) deshidrogenasa o antiquitina. Su déficit ocasiona la acumulación de α -AASA, ácido piperólico y piperidina-6-carboxilato. Este último inactiva el piridoxal fosfato, cofactor de enzimas involucradas en la síntesis y degradación de neurotransmisores. La forma típica de presentación son crisis neonatales refractarias que responden a piridoxina, pero pese a un adecuado control de las crisis, el 75% presenta déficit cognitivo. Como la antiquitina participa en la vía de degradación de la lisina, se ha postulado el tratamiento de los pacientes con EPD con una dieta restringida en lisina observándose disminución de los niveles de α -AASA y un mejor desarrollo neurológico. Por último, la administración de arginina, al competir con el transporte cerebral de lisina podría tener también un papel terapéutico. Se resumen a continuación las características clínicas y evolutivas de los pacientes con EPD en nuestro centro.

Observaciones clínicas. Describimos 3 pacientes con EPD, dos mujeres de 14 y 6 años, respectivamente, y un varón de 13 años. Los tres presentaron crisis neonatales precoces que se controlaron con piridoxina a los 3, 2 y 1 meses de edad, confirmándose el diagnóstico genético. Pese a ello mostraron un retraso psicomotor grave. Se remiten a Nutrición a los 8,5, 7 (el varón) y 6,5 años. En los 2 primeros se inicia tratamiento dietético similar al de una aciduria glutárica (dieta con restricción de lisina y administración de fórmula exenta de lisina) mostrando grandes dificultades para su cumplimiento. La niña abandona el tratamiento al año de su inicio y el varón precisa suspenderla a los 3 meses por decaimiento,

instaurándose, tan solo una dieta no rica en proteínas. A los 12 y 9 años, respectivamente, se añaden suplementos de L-arginina a 200 mg/kg/día durante 6 meses y posteriormente a 400 mg/kg/día, con adecuada tolerancia. La niña abandonó el seguimiento en Nutrición presentando en la última valoración psicológica puntuaciones más bajas que previamente, en rango de discapacidad intelectual límite (CIT 56) con dificultades de aprendizaje, socialización y torpeza motora. El niño presenta un trastorno del aprendizaje, más lento en la ejecución, con CIT de 86, con escasas variaciones respecto a controles previos. La tercera paciente ha iniciado recientemente tratamiento con dieta limitada en lisina junto con suplementos de L-arginina a dosis de 150 mg/kg/día, al ser administrados conjuntamente con una dieta específica.

Comentarios. La instauración de una dieta limitada en lisina ha demostrado mejorar la discapacidad intelectual en la EPD sin embargo, es difícil de llevar a cabo en escolares. En éstos pacientes, la suplementación con dosis más altas de arginina, sería el tratamiento de elección, siendo bien tolerado y asociándose también, con una mejoría neurocognitiva. El diagnóstico precoz de esta patología y el inicio temprano de la piridoxina, junto con la dieta específica y los suplementos de arginina, posiblemente facilitarán el cumplimiento dietético y, mejorará la evolución de los pacientes.

16. MANEJO DIETÉTICO EN LA GLUCOGENOSIS TIPO IIIA. Blanco Sánchez T, Cañedo Villarroya E, Martín Rivada Á, Pedrón Giner C. Sección de Gastroenterología y Nutrición. Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Madrid.

Fundamentos y objetivo. La glucogenosis tipo III (GSD III; OMIM#232400) es un trastorno en la degradación del glucógeno, con herencia autosómica recesiva. Se debe a la ausencia de la amilo-1-6-glucosidasa, cuya actividad puede ser deficiente en el hígado y en el músculo (GSD IIIa, en el 85% de los afectados), o solo en el hígado (GSD IIIb). Las principales características de estos pacientes son: hepatomegalia, hipoglucemia en ayunas con cetosis, hiperlipidemia y retraso del crecimiento. La afectación muscular, esquelética y cardíaca, en la GSD IIIa puede variar de unos casos a otros mientras, que la hepatomegalia y síntomas hepáticos, suelen resolverse tras la pubertad. El objetivo en estos pacientes ha sido prevenir la hipoglucemia con tomas de hidratos de carbono (HdC), pero en los últimos años se ha comprobado el beneficio de las dietas hiperproteica y cetogénica sobre la disfunción muscular. A continuación se describe un paciente con GSD IIIa y su manejo dietético.

Observaciones clínicas. Niño de 4 años diagnosticado de GSD IIIa a los 9 meses tras hallazgo de hipoglucemia (22 mg/dl) y hepatomegalia de 9 cm. Presenta aumento de CPK (1767 U/L), hipertrigliceridemia (274 mg/dl) e hipertransaminasemia (GOT 528 U/L, GPT 612 U/L), sin afectación cardiológica. Inicialmente se instauraron tomas frecuentes de HdC de absorción lenta junto con nutrición enteral a débito continuo nocturna con dextrinomaltosa, retirada a los 14 meses tras adecuada tolerancia de almidón de maíz. Se pauta una dieta con un 15% de proteínas, aumentándose en los meses siguientes su contenido hasta

el 25%, con aportes del 30% de lípidos y del 45% de HdC, respectivamente. Logra adecuados controles de glucemia con mejoría de las alteraciones analíticas, manteniendo exploración cardiológica normal. Durante la introducción de la alimentación complementaria los padres notaron olor corporal a pescado tras la ingesta de éste y huevo, realizándose estudio compatible con trimetilaminuria. A los 3 años, se observa un aumento de urea junto con una hipercalciuria importante (11mg/kg/día). En encuestas dietéticas presenta un aumento proteico en más de un 10% sobre lo pautado a expensas de una reducción de los HdC, por iniciativa de los padres. Comienza tratamiento con citrato potásico, se reduce la ingesta de sal y se insiste en la necesidad de seguir el tratamiento prescrito, planteándose la posibilidad de cambiar a una dieta cetogénica tras los efectos secundarios derivados de una alimentación hiperproteica.

Comentarios. La GSD IIIa clásicamente ha sido tratada con tomas frecuentes de HdC complejos; este tratamiento previene la hipoglucemia, pero no mejora la afectación muscular y cardiaca de estos individuos. La dieta hiperproteica puede estabilizar, o incluso revertir, estas alteraciones al constituir las proteínas una fuente alternativa de glucosa a través de la gluconeogénesis. El tratamiento con dieta cetogénica ha mostrado mejoría de la miopatía al servir los cuerpos cetónicos como sustrato energético para el corazón y el músculo esquelético.

17. RESPUESTA Y TOLERANCIA A LA DIETA CETOGENICA EN PACIENTES CON DÉFICIT DE TRANSPORTADOR DE GLUCOSA CEREBRAL TIPO 1. Cañedo Villarroya E¹, Ruiz Herrero J², Blanco Sánchez T¹, Martín Rivada Á¹, González Gutiérrez-Solana L¹, Velasco Rodríguez-Belvis M¹, Ferrero Ortega P¹, Rodríguez Manchón S¹, Babelo Ruano I¹, Pedrón Giner Consuelo¹. ¹Sección de Gastroenterología y Nutrición, ³Sección de Neurología. Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Madrid. ²Unidad de Digestivo Infantil. Hospital San Rafael. Madrid.

Objetivo. Describir la evolución y características de los pacientes que inician dieta cetogénica (DC) por déficit o sospecha de déficit de transportador de glucosa cerebral tipo 1 (dGLUT1).

Material y métodos. Estudio descriptivo observacional retrospectivo de los niños con diagnóstico o sospecha de dGLUT1, que inician DC entre 2009 y 2016 en nuestro centro. Análisis estadístico con SPSS.

Resultados. Se incluyeron 16 pacientes (7 varones). La edad mediana al iniciar la dieta fue 6,4 años (a) (rango 0,2- 13,5), y la mediana entre la aparición de clínica y la DC fue de 14 meses (m), (rango 1,6 m – 7,6 a). Solo en 8 existió confirmación genética. Trece presentaban retraso psicomotor y 10 tenían crisis (mediana de 3 al día, rango 1-60). Doce tomaban fármacos antiepilépticos (FAES), (mediana de 3; rango 1-4). El tipo de DC fue inicialmente una modificada de Atkins en 10/16, clásica 3:1 en 4, y modificada con triglicéridos de cadena media en 1. Todas ellas se cambiaron a modificadas de Atkins a partir de los dos años de seguimiento y a bajo índice glucémico uno de los casos de Atkins, sin observarse diferencias en la evolución posterior. A los 3 m de iniciar DC las

crisis disminuyen en todos los pacientes quedando libre de ellas 7/10. A los 6 m todos los niños con dieta (15/16), continúan sin crisis, e igualmente a los 12 m (11), 24 m (6), 3 a (5), 4 a (4), 5 a (3) y 6 a (2). Se pierde el seguimiento de 4 por derivación a otros centros. El uso de FAES disminuye al tercer mes (mediana 2; rango 0-3), y más aún al sexto (mediana 1,5; rango 0-3). Todos los pacientes salvo uno, refieren mejoría subjetiva del estado cognitivo. No encontramos diferencias significativas entre el número de crisis y FAES antes y después de la DC, ni en la respuesta en función de la confirmación genética. El cumplimiento es mejor en los pacientes con genética confirmada, sin abandonos. Los efectos adversos (EA) registrados son bien tolerados: hipoglucemia (3), anorexia (3), estreñimiento (3), hipercalciuria (3), hipercolesterolemia (2), hipertrigliceridemia (2), deshidratación por acidosis (2), hipoproteinemia (1), hiperuricemia (1), déficit de carnitina (1), e hipertransaminasemia (1). La retirada de la dieta se produce en 5 pacientes, todos sin genética compatible, por mal cumplimiento.

Conclusiones. 1) La DC es el tratamiento de elección en dGLUT 1 mejorando todos los casos. 2) No encontramos diferencias de respuesta a la DC entre pacientes con o sin confirmación genética, aunque sí en el cumplimiento; probablemente debido al distinto grado de concienciación de profesionales y familiares al poseer un diagnóstico certero. 3) No encontramos diferencias de efectividad al cambiar de dieta clásica a modificada de Atkins en mayores de 3 años, siendo ésta una opción adecuada a partir de esta edad. 4) Los EA son bien tolerados con un adecuado manejo, y no obligan a la retirada de la dieta, aunque se necesitará más tiempo de seguimiento para la evaluación de este aspecto a largo plazo.

18. FENILCETONÚRICA GESTANTE: LA IMPORTANCIA DE SU CONTROL. García Cruz L^{1,3}, Valerio Hernández E², Rodríguez Hernández C¹, Ramos Montesdeoca M¹, Pintado Almeida L¹, Boza Medina D¹, Quintana Santana A¹, Reyes Suárez D³, González Azpeitia G³, Peña Quintana L⁴, Santana Rodríguez A¹. ¹Unidad Genética Clínica, ³Servicio Neonatología, ⁴Unidad Gastroenterología y Nutrición Pediátrica. Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno Infantil. Las Palmas Gran Canaria. ²Servicio Pediatría. Hospital Universitario Canarias. Santa Cruz de Tenerife.

Fundamentos y objetivos. La fenilcetonuria (PKU) es el error congénito más frecuente del metabolismo de aminoácidos (prevalencia: 1:10.000) y se caracteriza por una discapacidad mental en los pacientes no tratados. El gen defectuoso causante es PAH (12q22q24.2) que codifica la enzima Fenilalanina hidroxilasa y se presenta como herencia de rasgo recesivo. La baja o nula actividad enzimática subyace a las manifestaciones clínicas como resultado de la acumulación de Phe en sangre y cerebro. La base del tratamiento consiste en una dieta reducida en Phe y una mezcla de aminoácidos. El nivel plasmático de mantenimiento recomendado fluctúa entre 120-360 µmol/L en neonatos. El embarazo de una paciente PKU es, siempre, una situación de alto riesgo para el feto. En fetos portadores, las altas concentraciones de Phe que pueden ser transferidas por parte de la madre son teratogénicas.

Observaciones clínicas. Presentamos una gestante previamente diagnosticada mediante una estrategia que combina el cribado genético mutacional por SSCP de los exones que conforman el gen *PAH* seguido de secuenciación Sanger de aquéllos que muestren anomalías. Se le identificó, en homocigosis, la mutación p.R408W. El estudio familiar confirmó la segregación de la misma por ambas ramas. La gestante acude a nuestra Consulta de Genética Clínica a las 16 semanas de gestación (s.g.) para Consejo genético. Tras explicar las limitaciones asociadas a su avanzado estado se decide realizar de forma urgente rastreo completo del gen *PAH* en su pareja. El estudio genético resultó negativo sin variantes patogénicas asociadas. La anamnesis confirmó que se trata de un embarazo no planificado sin control preconcepcional de los niveles de Phe. Se realiza estudio ecográfico identificando un trastorno global del desarrollo fetal incluyendo microcefalia (< 2,5SDS), CIR severo, dismorfia facial (puente nasal ancho, paladar hendido, hipoplasia maxilar, micrognatia, orejas de implantación baja y pabellón auricular poco desarrollado), sospecha de cardiopatía (defecto septointerauricular) y defectos de la migración neuronal. A las 38 s.g. nace un varón con bajo peso y hallazgos de Síndrome fetal por Hiperfenilalanina materna.

Comentarios. Aunque la clínica de los pacientes PKU es actualmente una rareza en el mundo occidental, no lo es tanto las afecciones fetales por mal control en las gestantes. La nuestra porta, en homocigosis, la variante p.R408W asociada habitualmente a una PKU clásica con una actividad enzimática residual mínima o nula. El feto desarrolló el Síndrome fetal descrito probablemente por la falta de un control exhaustivo de los niveles de Phe previos a la concepción. El Consejo genético debe insistir en la necesidad de un control metabólico preconcepcional mediante la ingesta controlada de Phe que permitan mantener unos niveles plasmáticos de seguridad de 100-240 µmol/L así como un control exquisito del embarazo y suplementación de micronutrientes y ácidos grasos esenciales.

19. PROCEDIMIENTOS QUIRÚRGICOS EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON MUCOPOLISACARIDOSIS. Sala J¹, Felipe A¹, Pérez J², García-Fontecha C³, Aguirre M³, Pellicer M⁴, Pellisé F³, Poca MA⁵, Montferrer N⁶, Jiménez I⁷, Carnicer C⁸, del Toro M¹. ¹Neurología Pediátrica, ²Genética Clínica, ³Ortopedia, ⁴Otorrinolaringología, ⁵Neurocirugía, ⁶Anestesia, ⁷Farmacia, ⁸Laboratorio de Metabolopatías. Hospital Universitario Vall d'Hebrón. Barcelona.

Objetivos. La esperanza de vida de los pacientes con mucopolisacaridosis (MPS) ha aumentado notablemente gracias a la aparición de nuevas terapias durante los últimos 15 años, lo que ha conllevado un incremento de nuevos procedimientos para mejorar la calidad de vida de estos pacientes, siendo la cirugía una parte importante de ellos. Nuestro objetivo es describir la prevalencia de las diferentes cirugías realizadas en los pacientes con MPS de nuestro centro.

Materiales y métodos. Estudio retrospectivo de los procedimientos quirúrgicos realizados en pacientes pediátricos con MPS entre 2005-2017.

Resultados. Se incluyen 26 pacientes, todos ellos entre los 2 y 18 años: 8 MPS tipo I (todos excepto dos sometidos a TMO), 5 MPS tipo II (todos con terapia de reemplazo enzimático-TRE), 7 MPS tipo III, 4 MPS tipo IV (3 con TRE), 1 MPS tipo VI con TRE y 1 MPS tipo VII (TMO). Se realizaron un total de 82 intervenciones. La mayoría de pacientes (22/26) precisaron algún tipo de cirugía otorrinolaringológica (ORL) durante los primeros 5 años de vida. Todos los pacientes excepto 6 pacientes con MPS III (20/26) se sometieron a algún tipo de cirugía ortopédica; siendo la cirugía del túnel carpiano la más frecuente (11/20) seguida de la corrección del genu valgo (10/20, MPS tipo I, IV y VI), la intervención de columna (fijación cervical/escoliosis) y la colocación de prótesis de cadera (en los pacientes más mayores). A 6 pacientes con MPS II, VI y VII con hidrocefalia se les colocó un shunt ventrículo-peritoneal. A 6 pacientes se les practicaron reparaciones de hernias y a 3 pacientes (MPS tipo I y VI) se les realizó un trasplante corneal. Se implantaron porth-a-cath a 6 pacientes. Analizando los resultados según el tipo de MPS, los pacientes con MPS tipo III prácticamente solo precisaron intervenciones ORL, mientras que los pacientes con MPS I, VI y VII fueron los que precisaron el mayor número de cirugías, 37, 6 y 8 respectivamente, entre los 2-15 años de vida. Todas las cirugías fueron realizadas por equipos expertos y no se constataron complicaciones en el manejo de la vía aérea. En 6 pacientes se realizó más de una cirugía durante la misma anestesia. Todos los pacientes fueron estrechamente monitorizados varias horas después de la extubación sin presentar complicaciones.

Conclusiones. Los pacientes con MPS precisan muchas intervenciones quirúrgicas durante las primeras décadas de la vida, especialmente aquellos con afectación del sistema esquelético, siendo la cirugía ORL y la ortopédica (genu valgo y túnel carpiano) las más frecuentes. Durante los primeros 5 años se realizan las intervenciones de ORL y hernia umbilical mientras que posteriormente la cirugía ortopédica es la más prevalente. Las complicaciones anestésicas, de elevado riesgo en estos pacientes, se reducen cuando se practican en centros especializados.

20. TRATAMIENTO CON CICLODEXTRINA INTRATECAL EN DOS PACIENTES CON ENFERMEDAD DE NIEMAN PICK TIPO C. Velilla Antolin D¹, Bellusci M¹, Barrio Carreras D¹, Morales Conejo M², García Muñoz C³, Zamora Crespo B⁴, Martín Bejarano M⁴, Quijada Fraile P¹, García Silva MT¹, Irún P⁵, de Vergas Gutiérrez J⁶, Martínez de Aragón A⁷, Martín Hernández E¹. ¹Unidad pediátrica de enfermedades raras, Enfermedades metabólicas y mitocondriales; ²Servicio de Medicina Interna, Enfermedades minoritarias; ³Servicio de Farmacia; ⁴Servicio de Neuropsicología; ⁶Servicio de Otorrinolaringología; ⁷Servicio de Neuroradiología infantil. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid. ⁵Centro de Investigación Biomédica en Red. U752. Instituto de Salud Carlos III. Zaragoza.

Introducción y objetivos. El tratamiento con 2-hidroxipropil-beta-ciclodextrina via intratecal, que actúa como transportador

del colesterol, se ha mostrado efectivo en estudios experimentales en animales y en algunos pacientes, enlenteciendo el deterioro neurológico. Previamente se había utilizado la vía intravenosa con elevada toxicidad y sin efectos en el sistema nervioso central al no atravesar la barrera hematoencefálica. Presentamos 2 pacientes con Nieman Pick tipo C, uno con debut infantil tardío y otro juvenil, tratados con ciclodextrina intratecal.

Observaciones clínicas. *Caso clínico 1.* Niño de 4 años diagnosticado de NPC a los 2 años y 9 meses. Durante el primer año presenta anemia, añadiéndose a los 9 meses esplenomegalia, a los 14 meses trombopenia y seguidamente retraso en el lenguaje y desinterés por el medio. En el estudio de médula ósea se observan células espumosas. Se confirma el diagnóstico de NPC mediante tinción de Filipina y estudio genético y se empieza tratamiento con myglustat. En los meses siguientes presenta regresión neurocognitiva, pérdida de lenguaje y marcha atáxica por lo que se añade tratamiento con ciclodextrinas mediante uso compasivo. Se administra a través de dispositivo de acceso intratecal cada 15 días con dosis inicial de 200 mg que se sube progresivamente hasta 300 mg. A los 6 meses del inicio del tratamiento se aprecia mejoría neurocognitiva, con recuperación de habilidades perdidas, mayor estabilidad de la marcha y aumento del lenguaje y la comunicación. No se han observado efectos adversos, salvo una dudosa disminución de audición en oído derecho de los PEAT. *Caso clínico 2.* Adulto de 19 años, con debut de clínica neurológica a los 7 años en forma de deterioro cognitivo, ataxia y limitación para la mirada superior. Diagnosticado de NPC a los 10 años iniciando tratamiento con myglustat. Refería antecedente de colestasis neonatal. Desde el diagnóstico, presentó lento pero progresivo deterioro neurológico, con aparición de crisis comiciales que requirieron varios fármacos para su control. En octubre de 2013 inició uso compasivo de ciclodextrina intratecal a dosis de 350 mg cada dos semanas que se aumentó progresivamente hasta 500 mg. Tras casi cuatro años de tratamiento se objetiva enlentecimiento e incluso estabilización de la enfermedad en algunos ítems y en la escala NIH NPC severity Scale. La única complicación observada ha sido fiebre secundaria a infección del reservorio omaya que precisó cambio por catéter lumbar. No se ha objetivado pérdida auditiva a nivel conversacional.

Conclusiones. El tratamiento con ciclodextrinas intratecal parece ser efectivo en nuestros 2 pacientes no solo deteniendo la evolución de la enfermedad sino también mejorando aspectos cognitivos principalmente. No se han observado efectos secundarios relevantes hasta el momento. Es preciso ver los efectos a largo plazo para determinar la eficacia y seguridad de este medicamento.

21. TRATAMIENTO CON HORMONA DE CRECIMIENTO EN PACIENTE CON SÍNDROME DE HUNTER. Mena Huarte MJ, Mulero Collantes I, Alcalde Martín C, Cancho Candela R, Hedrera Fernández A, Centeno Malfaz F. *Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Río Hortega. Valladolid.*

Fundamento y objetivos. La mucopolisacaridosis tipo II o síndrome de Hunter es una enfermedad de depósito o lisoso-

mal en la que se produce una afectación multisistémica, con un amplio espectro clínico. Los pacientes con síndrome de Hunter, suelen presentar una talla normal al nacimiento y una velocidad de crecimiento acelerada hasta los 4 años, con estancamiento ponderal y talla baja posteriormente. La causa de la talla baja en estos pacientes es desconocida, aunque se cree que se debe a una afectación multifactorial, con alteraciones esqueléticas, metabólicas y endocrinológicas.

Observaciones clínicas. Paciente de 10 años 9 meses diagnosticado desde los 2 años de mucopolisacaridosis tipo II (síndrome de Hunter) tras estudio por hipotonía. En tratamiento con terapia enzimática sustitutiva (Idursulfasa) desde los 7 años. Antecedentes personales: embarazo y parto normales. Peso RN 2.700 g y talla RN 49 cm. Intervenido en dos ocasiones de hernia inguinal, y ORL (adenoidectomía y drenajes transtimpánicos). Enfermedad de Perthes izquierda. En seguimiento por talla baja y baja velocidad de crecimiento (talla diana: 174 ± 5 cm, $-0,53$ DS). Talla 130 cm ($-2,1$ DS), peso 27,9 kg (P3-10). Testes 3-4 cc, estadio pubiano 1. Análítica sanguínea: IGF-1 101 ng/ml ($-1,68$ DS), IGFBP3: 3,13 μ g/ml ($-0,83$ DS), GH tras estímulo con propranolol e insulina: 16,5-10,5 ng/ml respectivamente, test generador de IGF-1 con escasa respuesta. Edad ósea de 6 años (difícil interpretación por ensanchamiento metacarpiano I y V). Densitometría ósea: densidad mineral ósea baja para la edad (Z-score $-1,13$) y resonancia magnética craneal normal. A los 12 años de edad, de acuerdo con la familia se decide el tratamiento compasivo con hormona de crecimiento, fuera de indicación terapéutica, siendo sufragado por la familia que se mantiene un año. Tras inicio de tratamiento presenta mejoría en la velocidad de crecimiento pasando de una talla de -2 DS a $-1,7$ DS al año de tratamiento. A nivel bioquímico presentó elevación de IGF-1 a 349 ng/ml y de IGFBP-3 a 3,96 μ g/dl. Tras suspensión, a pesar de estar en fase de estirón puberal, se presenta nuevo empeoramiento de la velocidad de crecimiento, de acuerdo a su enfermedad. Durante el tratamiento no presentó efectos secundarios, ni empeoramiento de la escoliosis ni otros problemas ortopédicos. Talla adulta alcanza: 157 cm ($-3,1$ DS).

Comentarios. 1) No son del todo conocidos los mecanismos por los que se produce la alteración del crecimiento en los pacientes con síndrome de Hunter. 2) La talla baja puede llegar a ser severa con afectación a nivel social y personal. 3) Existe escasa bibliografía respecto a la respuesta al tratamiento con hormona de crecimiento en estos pacientes, con datos no concluyentes en los estudios publicados y con gran variedad en los resultados. 4) Una posible indicación de tratamiento con hormona de crecimiento en estos pacientes podría ser el uso compasivo, con una prueba terapéutica de un año de duración.

22. TERAPIA ENZIMÁTICA SUSTITUTIVA CON ELOSULFASA EN PACIENTES CON MPS IV. Olivé G¹, Rovira Remisa MM², López Berbel B², Torrent A³, Felipe A¹, Jiménez I⁴, Pintos Morell G², del Toro M¹. ¹Servicio de Neurología Pediátrica, ³Servicio de Neumología Pediátrica, ⁴Servicio de Farmacia. H. Vall d'Hebron, Barcelona. ²Servicio de Pediatría. H. Germans Trias i Pujol, Barcelona.

Objetivos. El síndrome de Morquio tipo A o mucopolisacaridosis tipo IV (MPS IV) es una enfermedad de depósito lisosomal asociada a anomalías esqueléticas, articulares, respiratorias y cardíacas entre otras. La terapia enzimática sustitutiva (TES) con elosulfasa constituye una opción terapéutica que puede aumentar el rendimiento físico y la capacidad funcional respiratoria de los pacientes, mejorando su calidad de vida.

Casos clínicos. Presentamos una serie de 5 casos de pacientes diagnosticados de Morquio tipo A que recibieron terapia enzimática sustitutiva con elosulfasa. Se realizaron 3 controles; al inicio de la terapia, a los 12 y a los 20 meses del inicio del tratamiento. Las variables primarias se definieron como el test de marcha de 6 minutos (6MWT), la capacidad vital forzada (CVF) y volumen máximo de aire espirado en el primer minuto (FEV). Se realizaron test de calidad de vida y se monitorizó el crecimiento con el peso y la talla. Comentar que dos pacientes habían recibido previamente tratamiento durante 8 meses en el programa de early acces (acceso precoz).

Resultados. A los 12 meses de iniciar el tratamiento se objetivó un aumento en el número de metros recorridos en 6 minutos (6MWT) en 3 de los 5 pacientes presentados, observando en los otros dos pacientes una mejor tolerancia y recuperación. También se objetivó un aumento en la CVF y en la FEV en 4 de los 5 pacientes a los 12 y 20 meses del inicio de la terapia, así como una mejor puntuación del test de calidad de vida en todos ellos. Por el momento no se han observado modificaciones en la curva de crecimiento.

Conclusiones. Los resultados de nuestro estudio sugieren que la terapia enzimática sustitutiva mejora la capacidad funcional de los pacientes con MPS IV, principalmente en la función pulmonar y en la prueba de rendimiento (6MWT). Esta mejoría repercute de forma positiva en la calidad de vida de los pacientes. Durante este corto período, no hemos objetivado una mejoría en cuanto a los datos antropométricos de estos pacientes.

23. APROXIMACIÓN A LA APLICACIÓN DE ENZIMA RECOMBINANTE (VESTRONIDASA ALFA, UX003) EN UN ENSAYO CLÍNICO FASE 1-2 EN PACIENTES CON MUPOCOLISACARIDOSIS VII. Coker M, González-Meneses A¹, Song W, Taylor J, Haller C², Jones S³. ¹Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla. ²Ultragenyx. ³Central Manchester Children Hospital.

Introducción. La beta glucuronidasa recombinante humana (rhGUS, Vestronisasa alfa, UX003), es una terapia en investigación para la Mucopolisacaridosis tipo VII (Enfermedad de Sly, MPS VII), una enfermedad ultrarara con una presentación clínica muy variable.

Material y método. Tres pacientes de 5, 9 y 25 años, completaron una dosis de aproximación de 36 semanas en un estudio fase 1-2, con rhGUS (UX003-201), con administración quincenal intravenosa. La dosis más alta, de 4 mg/kg fue bien tolerada y consiguió la máxima reducción de glucosaminoglicanos (GAGs) urinario, continuando todos los pacientes a esta dosis durante la extensión del estudio, que incluyó parámetros de seguridad, GAGs séricos y urinarios, espirometría, función visual, capacidad motriz y valoración subjetiva de los pacientes.

Resultados. El tratamiento a largo plazo con vestronidasa alfa produjo una reducción mantenida de dermatán sulfato del 60% en la semana 109, 61,5% en la 108 y 74,3% en la semana 97 en los pacientes 1, 2 y 3. La reducción del volumen hepático fue evidente en la semana 12 y se mantuvo descendiendo hasta la semana 36 en dos pacientes mientras que se mantuvo estable en el tercer paciente desde la semana 12 (donde no fue posible una eco basal). Algunos de los test de seguimiento no pudieron aplicarse en todos los pacientes por dificultades derivadas de la capacidad intelectual si bien en todos los pacientes se apreció mejoría. Un paciente mostró una mejoría evidente en la capacidad respiratoria basal a la semana 96. (2,9 L ; 68% del valor previsto basal, a 3,5 L 85% del valor previsto basal de 3,5 L) y una capacidad ventilatoria máxima de 77 L/min a 103 L/min. Se demostraron mejoras en la variables de movilidad fina, destreza manual, rango de movilidad del brazo, variables subjetivas de apetito, fatiga y dificultad respiratoria. Dos de los tres pacientes desarrollaron anticuerpos contra el fármaco sin actividad neutralizante demostrada. No se detectaron reacciones de hipersensibilidad y los efectos adversos reportados fueron debidos fundamentalmente a complicaciones de la evolución de la MPS.

Discusión. La reducción estable de los GAGs urinarios se mantuvo hasta la semana 109 sin complicaciones o reacciones de hipersensibilidad a pesar de la formación de anticuerpos en dos pacientes. Se detectó una mejora en los parámetros clínicos de función pulmonar y motora. En la presentación oral podrán hacerse públicos los datos correspondientes a la semana 120 del ensayo. La eficacia y la seguridad de vestronidasa alfa está actualmente analizándose en un ensayo en menores de 5 años (Ensayo UX003-203), así como se ha terminado el ensayo de extensión UX003-201.

24. DÉFICIT DE LIPASA ÁCIDA LISOSOMAL: DE LA IMPORTANCIA DEL TRATAMIENTO PRECOZ Y DEL POSIBLE EFECTO DE LA MUTACIÓN E8SJM EN EL PERFIL LIPÍDICO DE PACIENTES HETEROCIGOTOS. Gil Ortega D¹, Vives Piñera I¹, Navalón Rubio M¹, Cebolla JJ², Yahyaoui R³. ¹Unidad de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica. Hospital Virgen de la Arrixaca. Murcia. ²Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras. U752 (CIBERER, ISCIII). Zaragoza. ³Instituto de Investigación Biomédica de Málaga (IBIMA).

Introducción. En la infancia, las formas intermedias de déficit de lipasa ácida lisosomal (DLAL, MIM#278000) cursan con dislipemia, esplenomegalia, fallo de medro, y esteatosis y fibrosis hepática progresiva. La aprobación de la sebelipasa alfa como tratamiento enzimático sustitutivo (TES) aumenta la importancia del diagnóstico precoz para disminuir la alta morbimortalidad de estas formas de DLAL.

Material y métodos. Análisis retrospectivo de un caso de LALD diagnosticado a los 4 años de vida tras un año de tratamiento con TES. Se describe la evolución clínica, analítica y la evolución de su perfil de lipoproteínas mediante resonancia magnética nuclear (Liposcale®). Se realiza revisión actualizada de la literatura.

Caso clínico. Paciente de 4 años asintomático hijo de padres no consanguíneos. Hipercolesterolemia severa en la rama paterna con elevado riesgo cardiovascular. En analítica rutinaria se detecta colesterol total entre 370-413 mg/dl, LDL-c de 352 mg/dl, HDL-c 33-45 mg/dl y triglicéridos 104-132 mg/dl, junto con hipertransaminasemia (AST 114-85 U/L, ALT 285-165 U/L, fosfatasa alcalina 312 U/L, GGT 18 U/L) de 5 meses de evolución. Apolipoproteína B 193 mg/dl (vn 55-140). Actividad enzimática de la LAL en sangre seca y en leucocitos compatible con la mostradas por los afectos de DLAL (< 0,8% respecto a la media del rango de referencia intralaboratorio). La secuenciación del gen *LIPA* mostró la mutación c.894G > A (acrónimo anglosajón "E8SJM") en homocigosidad, siendo la mutación más prevalente y relacionada con el DLAL. Ecografía normal y elastografía compatible con METAVIR F0. La biopsia hepática revela células de Kupffer cargadas de lípidos. Con el fin de frenar la progresión de la enfermedad, se inicia tratamiento con sebelipasa-Alfa IV a 1 mg/kg/cada 14 días. Tras los primeros 6 meses, las infusiones se realizan mediante vía central de acceso periférico, con excelente tolerancia. Tras 12 meses de tratamiento se evidencia una mejoría en las cifras de colesterol total (-39%), LDL-c (-47,2%), ALT (-68%) y AST (-54%), sin normalización completa de las mismas. Se inicia tratamiento con atorvastatina 10 mg/día. Pendiente de estudio genético de otras dislipemias de origen hereditario.

Discusión. La presencia de E8SJM en heterocigosis se ha relacionado de forma controvertida con un mayor riesgo cardiovascular en pacientes con hipercolesterolemia familiar, lo cual parece ocurrir en nuestro caso. A pesar del estadio relativamente precoz y asintomático de nuestro paciente, la rápida progresión hacia una enfermedad hepática irreversible y el riesgo cardiovascular a largo plazo lo hacen candidato al TES que frena la progresión de la enfermedad aunque no siempre normaliza el perfil lipídico o hepático. Las estatinas pueden utilizarse para disminuir el riesgo cardiovascular de los pacientes con DLAL aunque no modifican la evolución de su enfermedad hepática.

Conclusiones. El DLAL debe considerarse en el diagnóstico diferencial de las dislipemias/hipertransaminasemias debido a su potencial morbimortalidad. Ante el perfil típico de hipertransaminasemia, aumento de LDL-c y descenso del HDL-c, aún en ausencia de hepatomegalia o hígado graso se recomienda realizar el estudio enzimático de la actividad de la LAL en gota seca. El diagnóstico precoz permitirá instaurar el tratamiento que evite la progresión.

25. ENFERMEDAD DE WOLMAN: UNA PRESENTACIÓN ATÍPICA. Aldamiz-Echevarria L¹, de las Heras J¹, Arranz L², Ceberio L¹, Piñán MÁ¹, Andrade F¹, Cebolla JJ³. ¹Hospital Universitario de Cruces. Bizkaia. ²Hospital Universitario de Donosti. Gipuzkoa. ³Instituto de Investigación Sanitaria (IIS) Aragón.

Fundamento. La deficiencia de lipasa ácida lisosomal (DLAL) es una enfermedad rara lisosomal de carácter autosómico recesivo causado por mutaciones en el gen *LIPA*. Cuando debuta en la infancia presenta un fenotipo progresivo de evolución rápido, y se denomina enfermedad de Wolman, y rara vez sobreviven más

allá de los 6 meses de edad sin tratamiento. Nuestro objetivo es incrementar la sospecha clínica DLAL en casos con una presentación parcial del fenotipo

Observación clínica. Presentamos un paciente, un recién nacido a término con peso normal al nacer (2880 g) con historia de consanguinidad (los padres son primos de primer grado), que en los primeros días de vida manifestó episodios de vómitos y distensión abdominal, por lo que fue ingresado en su hospital de origen con 15 días de vida, donde se constatan falta de desarrollo y diarrea con malabsorción de grasas. En la exploración se detectó una marcada esplenomegalia. A los dos meses de edad fue trasladado a nuestro centro, mostrando un peso (3.840 g) y talla (53 cm) por debajo del tercer percentil, con palidez de piel, caquexia marcada, distensión abdominal, esplenomegalia y hepatomegalia alrededor de 1-2 cm por debajo del margen costal. En los estudios practicados mostraba una anemia (Hb: 8,1 g/dl). AST y GGT fueron ligeramente elevados [AST: 90 U/L (VN 7 a 80); GGT: 108 U/L (VN 10 a 35)], y los niveles de ALT fueron normales [ALT: 35 U/L (VN 5 a 47)]. El perfil lipídico mostraba un colesterol HDL bajo (12 mg/dl) con triglicéridos elevados (221 mg/dl). Ante la sospecha de padecer enfermedad lisosomal, se realizó un exámen de una extensión de sangre donde los linfocitos mostraron en un 63% vacuolas. Con la sospecha de la enfermedad de Wolman se realizaron estudios de la actividad de la enzima lipasa ácida que fue nula, y las pruebas genéticas mostraron las mutaciones [c.675 + 1G > A] + [c.675 + 1G > A] en el gen *LIPA*, actividad de quitotriosidasa en plasma 2.275 mmol/ml/h (VN 4,0-133,0), concentración de CCL18/PARC en plasma 283 ng/ml (VN 12.0-165,0), concentración de 7-cetocolesterol libre en plasma 961.3 ng/ml (VN 3,5-52,0). Durante la evolución se mostró un aumento en las transaminasas (AST: 188 U/L, ALT: 202 U/L, GGT: 299 U/L), de la hepatomegalia se hizo más evidente (unos 4 cm por debajo del margen costal) y durante los siguientes semanas se objetivaron las calcificaciones suprarrenales que no mostraba al inicio.

Comentario. En un lactante con fenotipo compatible (vómitos, diarrea, malabsorción, falta de crecimiento), debe descartarse la deficiencia de lipasa ácida lisosomal, aunque no exista marcada hipertransaminasemia o hepatomegalia en este momento, ya que pueden desarrollarse posteriormente. Al igual que en otras enfermedades lisosomales, en la enfermedad de Wolman el examen de sanguíneo para linfocitos vacuolados puede dar una pista barata, rápida y mínimamente invasiva al diagnóstico.

POSTERS SESIÓN 3

Jueves 19 de octubre

Moderadores: Domingo González Lamuño,
Daniel González Santana

26. CONSECUENCIAS DE INTOLERANCIA DIGESTIVA EN PACIENTE CON TIROSINEMIA TIPO 1 TRATADA CON NITISINONA: SÍNDROME PORFÍRICO CON SIADH. Rovira Remisa MM¹, Francia Güil I¹, Campos Rodríguez R¹, Martínez

Colls MM¹, Gatti M², Pintos Morell G¹. ¹*Servicio de Pediatría. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona.* ²*Servicio de Pediatría. Hospital de Niños VJ Vilela, Universidad Nacional de Rosario, Rosario.*

Introducción. La tirosinemia hereditaria tipo I o tirosinemia hepato-renal es una enfermedad rara que afecta a 1 caso por cada 100.000 recién nacidos vivos. Presenta un patrón de herencia autosómica recesiva y su etiopatogenia se basa en el déficit de fumarilacetato hidrolasa (FAH). Esta enzima se encuentra en los hepatocitos y células renales, participando en la parte final de la vía de degradación de la tirosina. Su déficit comporta una hipertirosinemia y tirosiluria, así como aumento de metabolitos intermedios tóxicos, destacando la succinilacetona como patognomónica de la enfermedad. La succinilacetona interfiere en la vía de las porfirinas, pudiéndose manifestar en forma de crisis aguda porfiria-like. Los síntomas clínicos son variables incluyendo fallo hepático agudo, cirrosis, carcinoma hepatocelular, tubulopatía renal de Fanconi con raquitismo secundario, y neuropatía periférica aguda. Su diagnóstico se basa en exámenes bioquímicos y el estudio genético del gen *FAH*, estando incluido en el cribado de detección precoz neonatal. El tratamiento se basa en una dieta baja en tirosina y fenilalanina junto con nitisinona por vía oral. La mala adherencia al tratamiento es una de las primeras causas de descompensación y mala evolución.

Resumen del caso. Presentamos una niña de 13 años con antecedentes de tirosinemia y epilepsia fotosensible que consulta por cuadro de vómitos, hiporexia y dolor abdominal cólico intenso, sin diarrea, de seis días de evolución, impidiendo la tolerancia oral de su tratamiento de base (nitisinona). Se realizan exploraciones complementarias objetivando coagulopatía, colestasis leve y diselectrolitemias, destacando hiponatremia severa con hiper-natriuria asumiéndose como descompensación de tirosinemia. Se instaure corrección activa hidroelectrolítica endovenosa y se administra dosis al doble de nitisinona. A pesar de la reposición hidroelectrolítica, presenta empeoramiento de la hiponatremia, junto con tendencia a la somnolencia y cifras de tensión arterial elevadas por lo que, ante sospecha de edema cerebral, se traslada a UCIP. Se realiza TAC craneal y ecografía abdominal, con resultado normal, y se administra medicación antihipertensiva. Ante la posibilidad de SIADH se realiza restricción hídrica y administración de furosemida presentando buena respuesta y evolución. Posteriormente se obtienen resultados que evidencian aumento de los niveles de succinilacetona y tirosina en plasma, así como porfirinas y delta-amino levulínico en orina elevados, con niveles casi indetectables de nitisinona.

Comentarios. Asegurar una correcta tolerancia a nitisinona ante cuadros digestivos intercurrentes en pacientes con tirosinemia tipo 1, así como diagnosticar la falta de adherencia al tratamiento de base, sobretudo en pacientes adolescentes, es esencial para evitar descompensaciones agudas. Debemos tener presente la posibilidad de desarrollar una crisis de porfiria-like ante cuadro de neuropatía periférica en forma de dolor abdominal intenso, así como la aparición de un SIADH en la descompensación aguda de la tirosinemia tipo 1.

27. SÍNDROME HEMOLÍTICO URÉMICO ATÍPICO POR ACIDEMIA METILMALÓNICA CON HOMOCISTINURIA CBL. EXPERIENCIA TERAPÉUTICA EN DOS ADULTOS. Vitoria I¹, Correcher P¹, Rausell D², Aguado C², Avila A³, Beltrán S³, Jaijo T⁴. ¹*Unidad de Nutrición y Metabolopatías,* ²*Laboratorio de Metabolopatías,* ⁴*Servicio de Genética. Hospital La Fe. Valencia.* ³*Servicio de Nefrología. Hospital Dr. Peset. Valencia.*

Objetivos. La acidemia metilmalónica con homocistinuria CblC (AMMH-CblC) (MIM#277400) es una enfermedad rara (1:100.000) producida por mutaciones en el gen *MMACHC*. El 90% de casos son de presentación precoz, en el primer año de vida, con hipotonía, miocardiopatía, neutropenia y síndrome hemolítico urémico (SHUA). En su forma tardía, puede cursar con leucoencefalopatía y tromboembolismo, siendo el SHUA excepcional. Se presentan dos casos de SHUA en adultos y se hace hincapié en la necesidad de alcanzar niveles elevados de vitamina B₁₂ en plasma.

Casos clínicos. *Caso 1.* Mujer de 45 años remitida para trasplante renal. La causa de la insuficiencia renal es un SHUA 10 años antes. Se realiza panel genético que incluye el gen *MMACHC*, demostrándose mutaciones c.271 dupA/c.566G > A, por lo que se remite a Metabolopatías. En el estudio inicial: homocisteína 135 µmol/L (2-17), metionina 14 µmol/L (14-30), ácido metilmalónico en orina (AMMo) 60 mmol/mmol creatinina (0-5), vitamina B₁₂ 1598 pg/ml (200-900), creatinina 6,95 mg/dl, cistatina C 3,45 mg/L. Se administra hidroxycobalamina IM (inicialmente 10 mg/72 h), betaína 9 g/día, ácido fólico 5 mg/día y carnitina 1.000 mg/día. Continúa con la alimentación propia de su patología renal. A los 2 meses los valores de homocisteína y AMMo disminuyen a 7,8 µmol/L y 1 µmol/mmol creatinina. Con la dosis de 7,5 mg/48 h se alcanzan niveles de vitamina B₁₂ de 1.313.600 pg/ml. Actualmente, dos años después, continúa con creatinina 5,4 mg/dl y diálisis peritoneal. *Caso 2.* Varón de 24 años que 16 meses antes presenta crisis hipertensiva seguida de insuficiencia renal. Progresivamente se añade pérdida de agudeza visual, crisis convulsivas, problemas de memoria, ataxia y bradipsiquia, llegando a precisar silla de ruedas. Se diagnostica de SHUA por anemia hemolítica, trombopenia e insuficiencia renal. Se trata con Eculizumab durante 3 meses sin mejoría. Se solicita homocisteína: 278 µmol/L (2-17). Se completa estudio: metionina 15 µmol/L (14-30), AMMo 118 mmol/mmol creatinina (0-5), vitamina B₁₂ 765 pg/ml (200-900), creatinina 4,2 mg/dl, cistatina C 2,78 mg/L. Estudio genético *MMACHC*: mutaciones c.271 dupA/c.566G > A. Se administra hidroxycobalamina IM (inicialmente 5 mg/48 h), betaína, ácido fólico y carnitina. Continúa con la alimentación propia de su patología renal y *diálisis peritoneal diaria*. A los 2 meses homocisteína y AMMo de 15,9 µmol/L y 3 mmol/mmol creatinina respectivamente. Con la dosis de 7,5 mg/48 h se alcanzan niveles de vitamina B₁₂ de 1.139.200 pg/ml. Actualmente, 8 meses después, gran mejoría neurológica (deambulación normal) y renal (creatinina 1,97 mg/dl, no precisando diálisis peritoneal).

Conclusiones. 1) Se han referido *más de 500 casos de AMMH-CblC*. De 58 casos tardíos revisados (Huemer M, 2014), solo 2 casos mayores de 14 años tenían SHUA. El hecho

de que se aporten dos casos de un único centro significa que, probablemente, debe haber muchos casos infradiagnosticados. 2) Ante todo SHUA y ante patología neurológica y renal concomitantes debería solicitarse homocisteína plasmática. 3) Es importante alcanzar la concentración de 1.000.000 pg/ml de vitamina B12 (Carrillo N,2011). En estos dos casos se lograron con 7,5 mg/48 horas. 4) El pronóstico renal y neurológico son buenos si la evolución previa no ha sido prolongada.

28. ALTERACIÓN DE LA FUNCIÓN TIROIDEA EN LA ACIDEMIA PROPIÓNICA. Stanescu S¹, Belanger Quintana A¹, Martínez-Pardo Casanova M¹, Arrieta Blanco F², Pérez-Cerdá Silvestre C³, Merinero Cortés B³. ¹Servicio de Pediatría, ²Servicio de Endocrinología y Nutrición. Unidad de Enfermedades Metabólicas. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid. ³Centro de Diagnóstico de Enfermedades Moleculares. UAM, CIBERER, IDIPAZ.

Introducción y objetivos. La acidemia propiónica (AP) es un error congénito del metabolismo de los aminoácidos secundario a la deficiencia de la propionilCoA carboxilasa. La mayoría de los pacientes tienen un debut neonatal agudo con acidosis metabólica e hiperamoniemia. Las complicaciones a largo plazo (cardiomiopatía, aplasia medular, neuropatía...) se presentan incluso en los pacientes con control metabólico adecuado, lo que sugiere que la fisiopatología de la enfermedad no está totalmente aclarada. El objetivo de nuestro estudio es determinar si hay alteraciones tiroideas en los pacientes con AP y si estas alteraciones se relacionan con el control metabólico y con mayor tasa de complicaciones a largo plazo.

Material y métodos. Estudio descriptivo retrospectivo de los pacientes con AP en seguimiento en nuestra Unidad. Se analizaron los datos de control metabólico (aminoácidos y acilcarnitinas en plasma, ácidos orgánicos en orina, niveles de OLCFAs y CoQ10) y se compararon con los pacientes con AP con función tiroidea normal. Se analizaron los datos metabólicos antes y después del tratamiento con levotiroxina.

Resultados. Hemos detectado alteración de la función tiroidea en 4/10 pacientes con AP, todos con hipotiroidismo subclínico. Los marcadores de autoinmunidad fueron negativos. Tres pacientes recibieron tratamiento con levotiroxina.

Conclusiones. No hay estudios sobre las alteraciones tiroideas en la AP hasta el momento. Si consideramos que las hormonas tiroideas juegan un papel clave en el neurodesarrollo y en varios órganos con alta demanda energética que también se ven afectados en la AP, sugerimos realizar seguimiento estrecho de la función tiroidea en estos pacientes.

29. PACIENTE CON HIPOTONÍA: DÉFICIT DE PROTEÍNA BIFUNCIONAL. NUEVA MUTACIÓN NO DESCRITA. Gómez Martín H¹, Barrio Sacristán R², Pascual Moreno P³, Barros García P⁴, Vera Torres M⁵. ¹Neurología Infantil, ²Sección Neonatología, ³Médico Residente; ⁴Gastroenterología Pediátrica. Hospital San Pedro de Alcántara. Cáceres. ⁵Pediatra. Arroyo de la Luz, Cáceres.

Ya son conocidos los protocolos de hipotonía neonatal. Hay una serie de patologías para descartar, incluidos los errores congénitos del metabolismo. Hay que intentar ser riguroso para poder llegar al diagnóstico aunque a hay signos guía que nos deben servir de orientación. Presentamos el caso de un lactante de 3 meses que nació con una gran hipotonía, fenotipo peculiar, y fontanela anterior muy amplia. La sospecha de una enfermedad peroxisomal permitió llegar al diagnóstico, en este caso con una hermana fallecida anteriormente no diagnosticada. Los trastornos del peroxisoma son un grupo heterogéneo de enfermedades que se clasifican en defectos de la biogénesis, y defectos de enzimas aislados o defectos de transportador.

Caso clínico. Fruto de tercera gestación. Primera hija fallecida a los 2 m de vida; fue pretérmino (36 + 5/7 sem. Peso: 1.860 g); hipotonía e hipoactividad en primeros días de vida. Presentó infarto cerebral isquémico arteria cerebral media izquierda y epilepsia rebelde; causa no filiada. Segunda hija sana. Padres sanos, no consanguíneos. Tío materno con síndrome de Waardendurg (mutación PAX-3). Primo tercero del recién nacido, fallecido en primeras semanas de vida con sospecha de síndrome de Zellweger. Embarazo controlado, normal (recibió Adiro® preventivo). Movimientos fetales referidos nomales. Ecografías prenatales: decalajes desde la semana 21 de EG, que motivó cesárea electiva a las 37+6 sem. Oligoamnios. Apgar 6/8/9. Al nacimiento, fenotipo peculiar; hipotonía importante, llanto débil; FA muy amplia. Precisa reanimación breve. ROT disminuidos; movilidad escasa pero presente en EE. Dudoso seguimiento visual. Con la primera sospecha de enfermedad peroxisomal entre otras, se inicia estudio metabólico completo, incluido AGCML. RM craneal: alteración cortical en regiones temporales bilaterales. EEG inicial normal; a las 36 horas, primera crisis (mirada fija, apertura ocular, chupeteo, mov clónicos EEl), que aumentan en frecuencia. EEG con focalidad temporal bilateral. Tratamiento con FB, LEV, y finalmente VPA. Otoemisiones alteradas. PEATC: hipoacusia leve bilateral.

Resultados. C26:0 muy elevados; cocientes elevados C24:0//C22:0, y C26:0/C22:0. Plasmalógenos en eritrocitos N. Niveles de DHA y PUFAs en suero y eritrocito (CEDEM) normales. Sospecha de déficit de proteína bifuncional. Estudio genético: nueva mutación (c.1528G > A) (p.Asp510Asn) (en el caso índice en homocigosis, en padres en heterocigosis).

Comentario. En estos momentos en que los estudios genéticos amplios (por ejemplo, exoma), podría permitir el diagnóstico de muchas enfermedades, creo que hemos de mantener el intento de estudio orientado de los pacientes en función de rasgos clínicos y con unas pruebas lo más orientadas posibles a las hipótesis diagnósticas. Todavía se puede seguir los protocolos, teniendo un cierto sentido común, antes de rendirse al poder de la genética. Es posible sin embargo que una prueba realizada a su tiempo pueda evitar realización de muchas pruebas también costosas y poco útiles. ¿Se hubiera podido llegar al diagnóstico de la hermana del paciente y haber intentado evitar este segundo caso? Por otra parte, un estudio sistemático permite caracterizar enfermedades. Aportamos una nueva mutación no descrita en la literatura.

30. ESTUDIO DEL SUEÑO EN PACIENTES FENILCETONÚRICOS DE DIAGNÓSTICO PRECOZ Y SU RELACIÓN CON MELATONINA Y SEROTONINA. Gassió R¹, González MJ¹, Sans O², Artuch R³, Sierra C³, Ormazabal A³, Cuadras D⁴, Campistol J¹. ¹Neurología, ³Bioquímica Clínica. Hospital Sant Joan de Déu. Unidad de Seguimiento de la PKU. Institut de Recerca Pediàtrica Hospital Sant Joan de Déu (IRPHSJD). ²Unidad de Sueño, ⁴Sección de estadística. IRPHSJD. Barcelona.

Introducción. El déficit de serotonina por la menor disponibilidad de triptófano está asociado con la fisiopatología de la disfunción de los neurotransmisores en la fenilcetonuria, y podrían producir un déficit en la síntesis de melatonina. Esta hormona, es principalmente sintetizada en la glándula pineal y está involucrada en el control del ciclo de sueño.

Objetivo. Estudiar el estado de la serotonina y la melatonina en una muestra de pacientes de fenilcetonúricos de diagnóstico y tratamiento precoz y su relación con trastornos del sueño.

Materiales y método. Se estudiaron 32 pacientes fenilcetonúricos de diagnóstico y tratamiento precoz (16 mujeres y 16 varones), media de edad de 12 años: (DS 3,36). 11 con tratamiento dietético y buen control, 8 con tratamiento dietético y regular control, y 13 con tratamiento con BH4 y dieta controlada en proteínas. Se realizó la medición de las concentraciones de serotonina en plaquetas, sulfato de melatonina en orina, la fenilalanina concurrente, el índice de control de la dieta (ICD) y la variabilidad de fenilalanina en el último año, triptófano, ferritina en plasma y la excreción de 5HIAA en orina. La evaluación de sueño se realizó a través del Cuestionario de Bruni "Sleep disturbance Scale for Children" (SDSC).

Resultados. Solo 2 pacientes presentaron desórdenes de sueño (6,3%), 1 del grupo regular control y 1 del grupo buen control. Ninguno en el grupo de BH4. No hay correlaciones entre la presencia de alteraciones del sueño y la fenilalanina concurrente, el IDC y la variabilidad de Phe en el último año, triptófano, serotonina, ferritina, melatonina y la excreción de 5HIAA. No se encontraron correlaciones entre valores bajos de melatonina o serotonina y la presencia de alteraciones del sueño. Sin embargo, los valores de triptófano ($p = 0,123$) y serotonina ($p = 0,074$) fueron menores en el grupo de regular control metabólico. Los valores de excreción de melatonina fueron mayores en el grupo de buen control metabólico ($p = 0,082$). El 36,6% de los pacientes PKU presentó bajos valores de excreción de melatonina sin diferencias significativas en los 3 grupos de pacientes. El 45,1% de los PKU mostró valores bajos de serotonina. No se encontraron correlaciones entre los valores de triptófano, serotonina y excreción de melatonina y 5HIAA.

Conclusiones. Existe una baja prevalencia de los desórdenes del sueño en los pacientes PKU tratados de forma precoz, especialmente los de buen control metabólico. A pesar de estos resultados, existen deficiencias en la síntesis de melatonina y serotonina. Es posible que en condiciones crónicas un sueño normal o casi normal se pueda mantener a pesar de estos déficits.

31. VALORACIÓN NUTRICIONAL MEDIANTE ESTUDIO ANTROPOMÉTRICO, ANALÍTICO, DIETÉTICO Y DE LA COMPOSICIÓN CORPORAL CON BIOIMPEDANCIOMETRÍA, EN PACIENTES CON ENFERMEDADES DEL METABOLISMO DE LOS AMINOÁCIDOS. Mirallas Romanillos I¹, García Jiménez MC², García Romero R¹, Ros Arnal I¹, Roncales Samanes P². ¹Unidad de Gastroenterología pediátrica, ²Unidad de Neurometabolismo. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza.

Introducción. El tratamiento dietético, es de elección en los pacientes con EIM intermediario. Por ello, la dieta sufre alteraciones cuantitativas y cualitativas que pueden producir alteraciones en el desarrollo ponderoestatural, en la mineralización ósea y en la composición corporal de los pacientes afectos. El análisis de la composición corporal permite conocer las proporciones de los distintos componentes del organismo. La estimación del agua corporal total (ACT), de la masa grasa (MG), de la masa libre de grasa (MLG) y de la masa mineral ósea, permite la adecuada caracterización de la composición corporal, y la asociación temprana entre la deficiencia o exceso de estos compartimientos con la aparición del riesgo para algunas enfermedades crónicas. La bioimpedancia eléctrica (BIA) es un método electrofísico que permite estimar el ACT, la MLG y la MG de cada sujeto. Su bajo costo, rápida operacionalidad, poca dificultad técnica y su carácter no invasivo la catalogan como uno de los métodos recomendados para estimar la composición corporal.

Hipótesis. Las restricciones dietéticas en estos pacientes pueden afectar al desarrollo ponderoestatural, a la composición corporal y a los parámetros nutricionales.

Objetivo. Conocer el estado nutricional de los pacientes con EIM de los aminoácidos mediante la descripción de datos antropométricos, parámetros bioquímicos nutricionales, densitometría ósea y composición corporal.

Material y métodos. Estudio descriptivo transversal de tipo serie de casos. Se ha realizado estudio antropométrico, encuesta dietética de dos días y análisis de composición corporal mediante bioimpedanciometría. Se han recogido datos bioquímicos y de densitometría ósea.

Resultados. La muestra la componen 33 pacientes con edad media de 15,32 años \pm 10,58 (1,67 a 38,42 años) y mediana de 13 años. La mayor parte son pacientes afectos de fenilcetonuria clásica (19 pacientes 57,58%) o sus variantes más leves: hiperfenilalaninemia moderada o hiperfenilalaninemia leve con 5 pacientes (15,15%) cada una. De los pacientes estudiados el 51,52% realizan dieta estricta de restricción proteica y el 48,48% realizan una dieta libre.

Conclusiones. Los pacientes presentan valores antropométricos y en la bioimpedanciometría similares a la población normal. La densitometría ósea se encuentra dentro de los valores de referencia de normalidad. Los valores antropométricos se correlacionan con la masa grasa y la masa libre de grasa medida por antropometría sin embargo, la correlación es menor cuando se estima por bioimpedanciometría. La correlación existente entre ambos métodos es significativa pero moderada. El perímetro de

caderas y el pliegue subescapular presentan una correlación con el %MGant mayor, el pliegue tricúspital tiene una correlación mayor con el %MGbia. Existe una correlación entre las Kilocalorías y las proteínas totales ingeridas con la dieta en función del peso del paciente y el porcentaje de masa grasa o masa libre de grasa cuando se obtiene por antropometría pero no por bioimpedanciometría.

32. ACIDEMIA METILMALÓNICA DETECTADA EN CRIBADO NEONATAL: ASPECTOS CLÍNICOS Y BIOQUÍMICOS. Sigatullina M¹, Arranz JA², Carnicer C², Redecillas S³, Clemente S⁴, López R⁵, Pajares S⁵, García J⁵, Marín JL⁵, Ribes A⁵, del Toro M¹. ¹Neurología Pediátrica, ²Laboratorio Metabolopatías, ³Nutrición, ⁴Farmacia. Hospital Vall d'Hebron. Barcelona. ⁵Laboratorio Bioquímica y Genética. Hospital Clinic. Barcelona.

Introducción. La detección de niveles elevados de propionilcarnitinas (C3) en el cribado neonatal ampliado ha supuesto un aumento en el diagnóstico de pacientes con posible acidemia metilmalónica. La deficiencia de vitamina B12 es una de las causas de cribado positivo y supone un gran número de casos que se benefician de un tratamiento precoz con la consecuente normalización de los parámetros metabólicos.

Objetivo. Presentamos nuestra experiencia en el manejo de los casos con sospecha de acidemia metilmalónica detectados por cribado neonatal ampliado.

Métodos. Revisión retrospectiva de los casos detectados desde 2013 a 2017, revisando los valores bioquímicos, clínica y tratamientos realizados. El estudio incluyó la determinación de hemograma, bioquímica, gasometría, lactato, niveles de B12, homocisteína, aminoácidos y acilcarnitinas en plasma y ácidos orgánicos en orina en todos los niños así como hemograma, B12, tHcy y ácidos orgánicos en las madres.

Resultados. Se han remitido a nuestro centro 115 recién nacidos, de los cuales 52 presentaban un aumento de C3 en el cribado. Se solicitó segunda muestra en 38 pacientes (90%). Se diagnosticaron 4 acidemias metilmalónicas primarias confirmadas por el estudio genético: 3 pacientes con mutaciones en gen MUT y 1 con mutación homocigota en el gen MMAB (CblB). Los 48 pacientes restantes se diagnosticaron de alteración transitoria por déficit de B12. En los 4 casos confirmados genéticamente los 3 tenían clínica con debut agudo en el periodo neonatal en forma de acidosis metabólica con un caso con exitus a los 12 meses de vida por descompensación metabólica grave. De los pacientes con AMM secundaria el 88% tenían los niveles de metilmalonato altos tanto en plasma (media de 32 $\mu\text{mol/L}$) como en orina. El 56% de casos los niveles de C3 elevados y 17% con la ratio C3/C2 alterado. El 60% de niños con AMM secundaria tenían los niveles de tHcy en plasma elevados en el primer cribado con el valor medio de 17 $\mu\text{mol/L}$. 13 de los 26 niños en que se estudiaron los niveles de B12 en plasma (50%) tenían niveles bajos (media de 126 pg/ml) y 12 de 28 madres estudiadas (43%) presentaron también déficit de B12. 5 de ellas eran vegetarianas y una padecía de gastritis atrófica. Los pacientes con patología

primaria recibieron tratamiento específico. Los niños con AMM secundaria por déficit de B12 recibieron tratamiento con una dosis B12 intramuscular. En todos los 48 casos desaparecieron las alteraciones metabólicas dentro de los 6 meses de seguimiento y aumentaron las cifras de B12 que se orientaron como AMM secundarias o transitorias.

Conclusiones. El aumento de C3, C3/C2 o metilmalonato en plasma y/o orina nos obliga a estudio ampliado y seguimiento bien establecido. Los casos sintomáticos de AMM primaria debutaron previo al resultado del cribado. La causa más frecuente de cribado positivo es la AMM transitoria por deficiencia de B12.

33. PRUEBAS DE FUNCIÓN EJECUTIVA COGNITIVA EN PACIENTES CON FENILCETONURIA. Mena Huarte MJ¹, González García B², Conde-Guzón P³, Alcalde Martín C¹, Marbella Polanco Zea P¹, Centeno Malfaz F¹. ¹Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Río Hortega. Valladolid. ²Centro de Salud Olmedo. Valladolid. ³Área de Personalidad, Evaluación y Tratamiento Psicológico. Universidad de León.

Objetivo. El objetivo del estudio ha sido relacionar los niveles de fenilalanina plasmática (concurrente y controles previos) con la función neuropsicológica y el coeficiente intelectual (CI) en pacientes con fenilcetonuria clásica y benigna.

Material y métodos. Estudio transversal en el que se realiza un estudio psicométrico a pacientes con fenilcetonuria y se analizan los valores actuales de fenilalanina en sangre y valores previos mediante recogida de datos de historias digitalizadas. Los test neuropsicológicos aplicados fueron la escala Wechsler de inteligencia para niños, test de copia de una figura compleja de A. Rey y el test de colores y palabras (Stroop).

Resultados. Se incluyeron 26 pacientes, 16 con hiperfenilalaninemia benigna y 10 con fenilcetonuria, con una media de edad de 12,5 años (DE 2,8). Todos los pacientes habían sido diagnosticados por screening neonatal. El valor medio de fenilalanina previo y el día de la evaluación en pacientes con fenilcetonuria fue de 5,72 mg/dl (DE 1,13) y 9,70 mg/dl (DE 4,84), respectivamente; y de 3,57 mg/dl (DE 0,90) y 3,79 mg/dl (DE 1,20) en pacientes con hiperfenilalaninemia benigna. No se apreciaron diferencias estadísticamente significativas en los resultados psicométricos entre pacientes con fenilcetonuria e hiperfenilalaninemia. Se observó una relación negativa entre los valores de fenilalanina el día de realización del test y el CI, no encontrándose relación estadísticamente significativa entre el CI y la mediana de fenilcetonuria plasmática a lo largo de la vida. También se encontró una tendencia negativa entre las funciones ejecutivas analizadas y los valores de fenilalanina concurrentes y a lo largo de la vida.

Conclusiones. 1) Los test de función ejecutiva debieran formar parte de la valoración neuropsicológica de los pacientes con fenilcetonuria. 2) Niveles elevados de fenilalanina a lo largo de la vida así como en el momento de realización de la evaluación tienen una relación negativa en la mayoría de las funciones ejecutivas analizadas.

34. DIAGNÓSTICO DE ACIDURIA METILGLUTACÓNICA EN LACTANTE Y POSTERIOR ESTUDIO PRENATAL EN FAMILIAR DE PRIMER GRADO. Álvarez Ríos AI¹, Bueno Delgado MA², Iradi Martínez CE¹, Delgado Pecellín C¹. ¹Servicio de Bioquímica Clínica, ²Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla.

Fundamento y objetivos. El aumento de la excreción urinaria de ácido 3-metilglutacónico es relativamente común en los trastornos metabólicos, especialmente en los mitocondriales. Normalmente, el ácido 3-metilglutacónico está ligeramente elevado, pero hay un grupo de patologías en las que la excreción de este metabolito está incrementada de manera significativa como es el caso de la aciduria 3-metilglutacónica. Hay que distinguir entre la “aciduria 3-metilglutacónica primaria” (deficiencia de 3-metilglutacónil-CoA hidratasa) y los tres grupos de “aciduria 3-metilglutacónica secundaria”. Este último grupo se clasifica por su proteína defectuosa o el nombre histórico: a) defecto de remodelación de fosfolípidos (defecto de tafazzin (TAZ) o síndrome de Barth) y b) trastornos asociados a la membrana mitocondrial (defectos de OPA3 o síndrome Costeff). El síndrome de Barth es un trastorno recesivo ligado al cromosoma X causado por mutaciones del gen TAZ. Se caracteriza por miocardiopatía dilatada, neutropenia y aciduria 3-metilglutacónica, siendo la esperanza de vida limitada durante la fase inicial de la infancia. Presentamos el caso clínico de un varón de 1 año con síndrome de Barth y los resultados del estudio genético del gen TAZ en sus familiares.

Observaciones clínicas. Ingresa al mes de vida con meningitis por enterovirus y desde período neonatal presenta rechazo a la alimentación. Es derivado a gastroenterología por fallo de medro. Se solicita ecocardiografía y estudio bioquímico, evidenciándose cardiopatía hipertrófica e hipertransaminasemia. Se amplía estudio con determinaciones de acilcarnitinas y ácidos orgánicos, destacando un aumento de ácido 3 metilglutárico de 14 mmol/mol creat (0-1) y 3-metilglutacónico 71 mmol/mol creat (2-18). Tras resultados elevados se procede a confirmar genéticamente, identificándose la presencia en hemigiosis de la delección p.D101Afs*35 en el gen TAZ, no descrita anteriormente, confirmándose Síndrome de Barth. Se completó estudio familiar, manifestándose madre portadora de la mutación. En segundo embarazo y tras riesgo de recurrencia, se realiza análisis de sexo en suero materno, siendo feto varón. Se procede a realizar diagnóstico prenatal de aciduria 3-metilglutacónica en biopsia corial en nuestro centro detectándose la presencia en hemigiosis de la mutación p.D101Afs*35 en el gen TAZ y. Tras nacimiento ingresa en neonatal por letargia e hipoactividad por hipoglucemia capilar de 40 mg/dl y acidosis metabólica con pH = 7,29 (7,35-7,45). Se alcanza normoglucemia y realiza seguimiento mediante ecocardiografía, perfil hepático y hemograma donde se evidencia neutropenia severa con necesidad de tratamiento con Filgastrim (G-CSF).

Comentarios. En los trastornos genéticos ligados al cromosoma X es fundamental realizar consejo genético. Un diagnóstico precoz y exacto puede ser útil para mejorar el pronóstico, que a pesar de la mala evolución del síndrome de Barth en el lactan-

te, los pacientes pueden sobrevivir hasta la edad adulta. Debe sospecharse síndrome de Barth si hay antecedentes familiares con varones fallecidos precozmente por miocardiopatía dilatada, así como, en varones adultos con datos clínicos anteriormente citados.

35. TRASTORNO CONDUCTUAL Y TROMBOEMBOLISMO PULMONAR: HOMOCISTINURIA POR DÉFICIT DE CISTATIONINA-BETA-SINTASA. López Berbel B¹, Fernández Sánchez E¹, Gatti M², Pérez Moltó Hipólito ¹, Cozar M³, Balcells S³, Grinberg D³, Pintos Morell G¹. ¹Servicio Pediatría. Hospital Universitario Germans Trias i Pujol. Badalona. ²Servicio Pediatría. Hospital de Niños V. J. Vilela. Rosario. ³Departamento de Genética Microbiología y Estadística. Universitat de Barcelona. CIBERER, IBUB, IRSJD, Barcelona.

Introducción. La homocistinuria clásica es debida al déficit de cistationina-β-sintasa (CBS). Es una enfermedad autosómica recesiva con una incidencia de 1/200.000 recién nacidos vivos. Los eventos tromboembólicos son la principal causa de morbilidad y mortalidad, ya que la hiperhomocisteinemia conlleva mayor toxicidad sobre el endotelio y favorece la adherencia plaquetaria y la proliferación celular del músculo liso. Los pacientes presentan aspecto marfanoide, ectopia lentis, trastornos de conducta con personalidad esquizoide y retraso mental variable. Sin tratamiento el pronóstico es infausto, el 25% mueren por vasculopatía antes de los 30 años.

Resumen del caso. Paciente varón de 17 años, natural de Ecuador, con un hermano gemelo fallecido a los 7 años sin causa aparente y antecedente personal de trastorno psicótico en estudio, ectopia lentis bilateral, hábito marfanoide e insuficiencia pulmonar y tricuspídea mínimas. Tras parada cardiorrespiratoria en la vía pública, ingresó en UCI en coma, con midriasis bilateral arreactiva, precisando ventilación mecánica. En el ECG se registró taquicardia sinusal, con bloqueo completo de rama derecha y morfología S1Q3T3, con posterior tendencia a la bradicardia e hipotensión. En la analítica destacaba leucocitosis neutrofílica, acidosis respiratoria grave, hiperkalemia, troponina I en ascenso, CK elevada y TC craneal con edema cerebral difuso sugestivo de daño cerebral postparada cardiorrespiratoria. Previamente al evento refería astenia y disnea de un mes de evolución hasta hacerse de mínimos esfuerzos. Ante el cuadro clínico se sospechó tromboembolismo pulmonar, realizándose TC de tórax que mostraba múltiples defectos de repleción en ambas arterias pulmonares principales y prácticamente en la totalidad de las arterias segmentarias y subsegmentarias de forma bilateral, hallazgos compatibles con TEP agudo masivo. La evolución fue desfavorable, con muerte encefálica y éxitus a las 48 h. Posteriormente se obtuvieron resultados de homocisteína libre en plasma y orina elevados, sin aumento de metionina plasmática ni ácido metilmalónico en orina. El estudio genético detectó dos mutaciones en heterocigosis (p.T353M y p.N380S), la primera respondedora a vitamina B6 y la segunda no está descrita previamente ni consta en las bases de datos ExAC, HGMD Professional y 1000 Genomes, lo que

la descarta como polimorfismo. Según varios predictores (SIFT, Polyphen y mutation taster) la mutación p.N380S tiene carácter patogénico. El estudio enzimático de esta mutación reveló que en condiciones basales (ausencia de vitamina B6 y de S-adenosil metionina) mostraba una actividad muy reducida (4%; comparado con 43% para el enzima no mutado); al añadir vitamina B6, la actividad CBS alcanzó 29% (comparada con el 100% del enzima no mutado) y al añadir S-adenosil metionina, solo llegó al 37% (frente al 281% del enzima no mutado).

Conclusiones. La homocistinuria debe sospecharse en pacientes con trastornos psiquiátricos no filiados ya que un diagnóstico precoz mejora el pronóstico. La identificación de las mutaciones en el individuo permite ampliar el estudio molecular en los familiares y constituye la base para el diseño de nuevas terapias más específicas en el futuro. En este caso concreto, ambas mutaciones responden a vitamina B6 y se hubiera podido plantear un tratamiento con dicha vitamina.

36. REVISIÓN DE CASOS: HIPERGLICINEMIA NO CETÓ-SICA. Lahilla Cuello L, Floriano Ramos B, Feo Ortega S, Morlán Herrador L, Miguel Llordés G, Rite Gracia S, Monge Galindo L, García Jiménez I. *Pediatría. Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza.*

Introducción. La hiperglicinemia no cetósica (HNC) clásica es un error congénito del metabolismo de la glicina que limita su catabolismo. La consecuencia directa es el acúmulo de glicina en distintos tejidos, con especial repercusión en el sistema nervioso central, dando lugar a graves trastornos funcionales y orgánicos de carácter irreversible. En el periodo neonatal se ha descrito una forma transitoria potencialmente reversible.

Observaciones clínicas. Se han revisado 5 casos de HNC clásica diagnosticados en el periodo neonatal en nuestro centro en los últimos 20 años, 3 varones y 2 mujeres. Gestación normal sin antecedentes familiares de interés en todos los casos. Intervalo libre de sintomatología de 1-7 días. Clínicamente todos los casos se presentaron con encefalopatía sin cetosis ni acidosis, siendo la dificultad para la alimentación, la letargia y las crisis de hipo los síntomas iniciales. En 4 pacientes fue preciso la intubación y ventilación asistida por evolución a coma. En los 5 pacientes se demostró un incremento de los niveles de glicina en plasma ($1474,65 \pm 674,50$ nmol/ml) siendo el cociente glicina LCR/plasma definitivo de HNC ($0,217 \pm 0,154$). Solo en el último caso (2016) se dispone de diagnóstico molecular, siendo portador en homocigosis de la mutación c2665+1G > C en el gen GLDC. La restricción de glicina en la dieta, depuración exógena con benzoato sódico y administración de bloqueantes de los receptores N-metil-D-aspartato, produce una mejoría inicial de la clínica que permite la extubación de los pacientes, con descenso de los niveles de glicina en plasma (media al mes de inicio de tratamiento $305,3 \pm 202$ nmol/ml) e incremento del cociente ($0,45 \pm 0,24$). La evolución a largo plazo es desfavorable a pesar de mantener unos niveles de glicina en plasma en rango de normalidad durante su seguimiento. Tres pacientes han fallecido tras adecuación del

esfuerzo terapéutico y los otros dos presentan importante alteración en el neurodesarrollo.

Comentarios. La HNC clásica presenta un pronóstico desfavorable a largo plazo a pesar de las medidas efectivas para normalizar los niveles de glicina en plasma ya en el periodo neonatal. La descripción de casos de HNC transitoria condiciona una actitud terapéutica activa en el periodo neonatal, sin embargo, la ausencia de normalización clínica tras las primeras semanas de vida a pesar de la disminución de los niveles glicina en plasma nos debe permitir reconsiderar la actitud terapéutica de forma consensuada con los padres.

37. FORMA RESPONDEDORA A TIAMINA DE LA ENFERMEDAD DE LA ORINA CON OLOR A JARABE DE ARCE: A PROPÓSITO DE 3 CASOS. Tejera Carreño P¹, Shahabi del Pino I¹, Rodríguez-Pombo P², Navarrete R², Santana Artiles A³, Sebastián García I³, González Santana D¹, Cabrera López JC³, Toledo Bravo de Laguna L³, Merinero B², Peña Quintana L¹. ¹Unidad de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica, ³Unidad de Neuropediatría. Hospital Universitario Materno-Infantil. Las Palmas. ²Centro de Diagnóstico de Enfermedades Moleculares. Universidad Autónoma de Madrid. CIBERER, IDIPAZ, Madrid.

Fundamento y objetivos. La forma respondedora a tiamina de la enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce (MSUD) es un fenotipo poco frecuente asociado a mutaciones en el componente E2 del complejo α -cetoácido deshidrogenasa de aminoácidos ramificados (BCKDC). Su incidencia es desconocida y hay muy pocos casos descritos en la literatura. La sintomatología puede aparecer a cualquier edad y habitualmente se caracteriza por alteraciones neurológicas, convulsiones y episodios de descompensación metabólica. El tratamiento con tiamina normaliza las alteraciones metabólicas y las manifestaciones clínicas.

Observaciones clínicas. Presentamos 3 pacientes afectos de la forma respondedora a tiamina de la MSUD y su evolución hasta la edad adulta. Corresponden a un varón de 21 años diagnosticado a los 15 meses de edad y dos mujeres de 24 y 18 años, hermanas, diagnosticadas a los 13 meses y al nacimiento, respectivamente. El paciente masculino y la hermana mayor presentaron sintomatología neurológica con hipotonía y, en el caso del hombre, además, episodios recurrentes de ataxia axial con signos de leucodistrofia difusa en la RMN cerebral. La paciente femenina cursó con acidosis metabólica e hiperamoniemia. Los estudios metabólicos evidenciaron elevación de los aminoácidos valina, leucina, isoleucina y aloisoleucina en sangre y en orina, y de los ácidos orgánicos 2-OH-isovalérico y 2-isocaproico en orina. La descarboxilación deficiente de (1-¹⁴C) leucina en fibroblastos cultivados (6% con respecto al control) confirmó el diagnóstico de MSUD. El estudio genético identificó en el gen *DBT* la mutación c.827T > G (p.Phe276Cys) (sin haberse podido identificar la segunda) en el varón, y en la mujer las mutaciones c.827T > G/c.1349C > A (p.Phe276Cys/p.Ala450Asp). Se instauró en ambos dieta restringida en proteínas y tratamiento con tiamina V.O. (600 mg/día), cediendo la clínica neurológica y la leucodistrofia (control RNM

normal), normalizándose, asimismo, las alteraciones metabólicas. Dada la excelente respuesta terapéutica, de forma progresiva y siempre con controles metabólicos normales, se fue incrementando en ambos el aporte proteico hasta llegar a una dieta libre de proteínas. La hermana más joven fue diagnosticada desde el período neonatal, por los antecedentes familiares, presentando ligera elevación de valina, leucina e isoleucina en sangre con aminoácidos en orina normales, presentando también una deficiente descarboxilación de (1-¹⁴C) leucina en fibroblastos y el mismo genotipo que su hermana. Esta paciente siempre ha llevado una dieta libre de proteínas con aporte de tiamina (600 mg/día). La evolución de los 3 pacientes ha sido excelente, con buen desarrollo psicomotor y rendimiento escolar, así como un buen crecimiento pondero-estatural. Ninguno ha tenido descompensaciones metabólicas. Actualmente se encuentran con dieta libre y buena adherencia al tratamiento con tiamina.

38. ESPECTRO MUTACIONAL DEL GEN PAH EN PACIENTES CON FENILCETONURIA DE CANARIAS. Valerio Hernández E¹, Ruiz Pons M², Murray Hurtado M³, Peña Quintana L⁴, Santana Rodríguez A⁴, Salido Ruiz E³. ¹Centro de Salud Casco-Botánico Puerto de la Cruz. Santa Cruz de Tenerife. ²Hospital Universitario Nuestra Señora de la Candelaria. Santa Cruz de Tenerife. ³Hospital Universitario de Canarias. Santa Cruz de Tenerife. ⁴Hospital Universitario Materno-Infantil de Las Palmas de Gran Canaria.

Introducción. El estudio molecular del gen PAH en pacientes con fenilcetonuria (PKU, OMIM # 261600) y sus frecuencias mutacionales a nivel global está contribuyendo a una mejor comprensión y mejora de la enfermedad en aspectos tales como la predicción genotipo-fenotipo o el tratamiento terapéutico. En el siguiente trabajo presentamos el espectro de mutaciones encontradas en el gen PAH de los pacientes con PKU en Canarias, así como su relación fenotipo-genotipo.

Pacientes y método. Se realizó el análisis del gen PAH en 40 de los 45 pacientes con PKU en seguimiento de los tres hospitales de referencia canarios (cinco ya tenían el estudio mutacional realizado en un laboratorio externo), con nuevos cebadores diseñados para dicho estudio.

Resultados. Un total de 40 pacientes HPA/PKU (42 familias, 84 alelos mutados), incidencia de 1: 10.222, fueron analizados entre los años 2010-2013. Se encontraron 24 mutaciones diferentes y una frecuencia de heterocigotos compuestos del 66,6%. Las frecuencias por mutaciones fueron: p.R408W (19%); p.R68S (11,9%); p.A403V (10,7%); p.R176L (9,5%); IVS10 - 11G > A (8,3%), siendo el resto < 5%. Por fenotipo clínico (niveles de Phe al nacer), las formas benignas fueron las más frecuentes (56,8%). De los pacientes susceptibles al tratamiento BH₄, 7 de ellos mostraron un genotipo respondedor según las bases de datos consultadas, estando actualmente tratados cuatro de ellos.

Discusión. Los pacientes PKU de Canarias mostraron una alta frecuencia de formas benignas (Phe < 6 mg/dl), al igual que los estudios previos realizados en la Península Ibérica. Sin embargo,

las mutaciones y frecuencias encontradas difieren en gran medida de esta región, con una mutación dominante (p.R408W) que es casi anecdótica en los países mediterráneos. Así mismo, se reveló una nueva mutación (p.P409L) no descrita en la bibliografía ni bases de datos de la que se disponible actualmente. Hoy en día, el análisis genético en pacientes con PKU es de obligada realización, ya que proporciona un buen asesoramiento genético a pacientes y familiares, información sobre la posibilidad de uso de otras herramientas terapéuticas, y permitir, además, aumentar las bases de datos y conocimientos actuales.

POSTERS SESIÓN 4

Viernes 20 de octubre

Moderadores: Laura Gort Mas, Juan Carlos Pérez Marín

39. FORMAS DE PRESENTACIÓN Y DIAGNÓSTICO DE LAS GLUCOGENOSIS DE AFECTACIÓN FUNDAMENTALMENTE HEPÁTICA EN NUESTRO CENTRO. Martín Rivada Á, Cañedo Villarroya E, Blanco Sánchez T, De Juan Bitria E, Pedrón Giner C. *Sección de Gastroenterología y Nutrición. Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Madrid.*

Objetivos. Las manifestaciones de las glucogenosis varían en función del paciente y del tipo de defecto enzimático, haciendo necesario un alto índice de sospecha diagnóstica. El objetivo de nuestro estudio ha sido describir y analizar la forma de diagnóstico de los pacientes de nuestra Unidad.

Material y métodos. Estudio observacional descriptivo retrospectivo. Se revisaron las historias clínicas de todos los pacientes con diagnóstico de glucogenosis de afectación hepática (tipos Ia, Ib, IV, VI y IX) de la Unidad de Enfermedades Metabólicas de un hospital pediátrico de tercer nivel.

Resultados. Se incluyeron 12 pacientes (4 tipo Ib, 3 IIIa y 5 tipo IXa), de ellos 7 varones. La edad media de inicio de los síntomas fue de 9 meses (rango: 1 día-29 meses). Los síntomas y signos de presentación fueron: en el tipo Ib hipoglucemia con hepatomegalia; en el IIIa hepatomegalia con hallazgo de hipoglucemia, que únicamente era sintomática en uno de los pacientes; en el IXa hepatomegalia, que se asocia a hipoglucemia solo en uno de ellos. La edad media de diagnóstico fue de 14 meses (rango 1-36 meses). El tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas o signos de sospecha hasta la solicitud de la prueba diagnóstica (biopsia o estudio molecular) fue de 5 meses (rango 0-15 meses). Se realizó biopsia hepática en 5 pacientes (1 Ib, 1 IIIa, 3 IXa). Ésta se llevó a cabo, previa a la derivación a Unidad de Metabólicas en todos los pacientes, excepto en uno, realizada en el año 2000, que permitió la determinación de la actividad enzimática. En la totalidad de los casos se realizó diagnóstico genético-molecular en eritrocitos o sangre total, caracterizándose en todos ellos una mutación identificada como patogénica. Cuatro presentaban antecedente familiar de un hermano afecto (en ellos no se realizó biopsia).

Conclusiones. La forma de presentación de las glucogenosis hepáticas es variable. La sospecha debe ir guiada por los hallazgos

clínicos y analíticos y confirmarse genéticamente. La realización de biopsia hepática demuestra la presencia de glucógeno y permite medir la actividad enzimática, pero no aporta ninguna ventaja respecto al diagnóstico genético-molecular, cuyo rendimiento es muy elevado. Sería conveniente unificar/establecer un protocolo único de actuación para los casos con sospecha elevada de gluconosis de afectación fundamentalmente hepática.

40. PACIENTE CON PORFIRIA AGUDA INTERMITENTE Y EMBARAZO. Iradi Martínez CE¹, García Morillo S², Álvarez Ríos AI¹, Delgado Pecellín C¹. ¹Servicio de Bioquímica Clínica; ²UCAMI, Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla.

Fundamento y objetivos. Las porfirias son trastornos hereditarios o adquiridos de las enzimas que intervienen en la síntesis del hem. La porfiria aguda intermitente (PAI) por deficiencia parcial de la enzima porfobilinógeno deaminasa, es la más común. Es autosómica dominante, cursa con crisis precipitadas por factores exógenos ó endógenos (dieta hipocalórica, anticonceptivos orales (ACO), alcohol, tabaco, estrés y medicamentos. Presenta síntomas neuroviscerales (dolor abdominal, alteraciones psiquiátricas y síntomas neurológicos). El 1% son letales. El embarazo es una situación potencial de alto riesgo.

Observaciones clínicas. Paciente de 22 años, acude a Urgencias por dolor abdominal irradiado a hipogastrio de 5 días de evolución y vómitos que alivian parcialmente el dolor. Usaria de ACO. Sin otros antecedentes de interés. Exploración y pruebas complementarias normales. Visita en días sucesivos Urgencias por persistencia del dolor epimesogástrico y vómitos. Las exploraciones sin hallazgos significativos. Refiere emisión de sangre al orinar sin clínica ni fiebre. Sí dolor periumbilical, meteorismo, artralgias, estreñimiento y astenia. En Rx se observan niveles hidroaéreos en asas intestinales y hepatomegalia. ECO abdominal normal. Se prescriben analgésicos y antieméticos en diversas combinaciones y se deriva al alta con diagnósticos diferentes en cada episodio: síndrome emético, dismenorrea por interrupción de ACO y cuadro suboclusivo. Empeora e ingresa en Hospital donde tras el desarrollo de hiponatremia severa sintomática secundaria a SIADH, crisis tónico-clónica generalizada y neuropatía autonómica es diagnosticada de crisis de porfiria aguda intermitente. Es tratada con hemina. Tras el alta es derivada a la Unidad de Referencia de Porfirias, donde se realizan diversas determinaciones analíticas que confirman el diagnóstico de PAI con excreción persistente de porfobilinógeno (PBG). Se confirma genéticamente. Se explica a la paciente la enfermedad, la clínica sugestiva de brotes de actividad, los precipitantes, lista actualizada de fármacos seguros y tratamiento. Durante los dos años siguientes, la paciente presenta varios episodios de ataques agudos de PAI precipitados por ingesta de alcohol y/o ayuno e ingesta de ACO. Los cuatro años posteriores está asintomática porque evita los factores anteriores, excepto presencia orinas oscuras ocasionalmente. Embarazada con 28 años. La gestación es controlada sin incidencias ni síntomas de crisis. Ingres de 39 semanas y solicita analgesia epidural obstétrica. Desde la Unidad

se informa de la precaución en el uso de anestésicos, de lista de fármacos autorizados que recoge la tabla de manejo terapéutico de porfiria aguda. Presenta un vómito en parto, cuadro de ansiedad, dolor abdominal y debilidad de miembros inferiores. No clínica neurológica no precisando tratamiento con hemina.

Comentarios. 1) Ante la presencia de síntomas neuroviscerales en pacientes urgentes acompañados o no de emisión de orinas oscuras o rojizas se debe sospechar la existencia de una porfiria. 2) La prevención de los ataques pasa por evitar factores desencadenantes. 3) Desde la Unidad de Referencia de Porfirias se colabora en el manejo de situaciones potencialmente peligrosas tales como la gestación y parto.

41. LITIASIS RENAL EN UN ADULTO POR DEFICIENCIA EN ADENINA FOSFORRIBOSILTRANSFERASA. Castro M¹, Martínez M², Sanz E³, Vega AI¹, Carrillo R¹, Pérez B¹, Pérez-Cerdá C¹, Merinero B¹, Ugarte M¹. ¹Centro de Diagnóstico de Enfermedades Moleculares. Universidad Autónoma de Madrid. CIBERER, Madrid. ²Servicio de Medicina Interna, ³Servicio de Análisis Clínico. Hospital Universitario de La Princesa. Madrid.

Introducción. La Adenina Fosforribosiltransferasa (APRT) es un enzima del metabolismo de purinas, que cataliza la síntesis de AMP desde adenina y 5-fosforribosil-1-pirofosfato (PRPP). La APRT es un enzima de la recuperación de purinas, que permite reciclar la adenina procedente de la dieta. La deficiencia en APRT (OMIM 102600) es una enfermedad poco frecuente con un patrón de herencia autosómica recesiva. En estos pacientes la adenina es oxidada por la xantina deshidrogenasa (XDH) a 2,8 dihidroxiadenina (2,8-DHA), compuesto muy insoluble y cuya acumulación provoca cristaluria y nefrolitiasis. El tratamiento de esta enfermedad consiste en la administración de alopurinol que inhibe a la XDH evitando así la formación de 2,8-DHA.

Observaciones clínicas. Describimos una mujer adulta de 30 años con litiasis renal de repetición y cristales en orina de morfología similar a 2,8-DHA. Como antecedentes personales consta que el padre de la paciente tuvo un episodio compatible con crisis litiasica por ácido úrico en su juventud. El análisis de purinas y pirimidinas en orina de la paciente por HPLC con detector de diodos (L = 254 nm y L = 306 nm) confirmó la excreción elevada de adenina (22 mmol/mol creatinina; VN: no detectable) y de 2,8-DHA (28 mmol/mol creatinina; VN: no detectable). Los niveles de ácido úrico, xantina e hipoxantina tanto en plasma como en orina eran normales. El estudio molecular del gen APRT, analizando el DNA genómico por secuenciación masiva (panel Trusight One), ha identificado una mutación previamente descrita en homocigosis: c.521_523delTCT (p.Phe174del). Esta mutación se ha encontrado en heterocigosis en el padre. Actualmente la paciente está en tratamiento con alopurinol, habiendo disminuido la excreción de 2,8-DHA (18 mmol/mol creatinina).

Conclusión. Destacamos la importancia de incorporar los defectos del metabolismo de purinas en el estudio de pacientes con litiasis renal, sobre todo en aquellos con desarrollo de litiasis en edades no habituales y antecedentes familiares.

42. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y NECESIDAD DE CUMPLIMIENTO DIETÉTICO DE LOS PACIENTES CON ERRORES INNATOS DEL METABOLISMO ATENDIDOS EN LA UNIDAD DE ADULTOS EN UN ÁREA SANITARIA DE TERCER NIVEL. Gómez Vázquez E, López Osorio N, González Rodríguez M, Martínez Olmos MÁ, Cantón Blanco A, Muñoz Leira V. *Servicio de Endocrinología y Nutrición. Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela.*

Introducción. Los primeros síntomas de los errores innatos del metabolismo (EIM) se suelen presentar en la edad pediátrica, pero determinadas formas pueden aparecer en la adolescencia o en la edad adulta, a menudo como enfermedades neurológicas complejas. El adecuado cumplimiento del tratamiento dietético es uno de los pilares fundamentales para su control.

Objetivo. Analizar las características clínicas de los pacientes atendidos en la unidad de adultos, así como la necesidad de un cumplimiento dietético.

Materiales y métodos. Estudio retrospectivo y descriptivo de todos los pacientes con EIM atendidos en la unidad de adultos entre noviembre del 2014 y mayo del 2017. Se analizaron variables demográficas, diagnóstico, edad de diagnóstico, comorbilidades, necesidad de tratamiento dietético y cumplimiento del mismo.

Resultados. Se atendieron 55 pacientes, de los cuales el 63,6% eran mujeres (n = 35) y el 36,4% hombres (n = 20). Edad media 33,4 años Diagnóstico: 27 Fenilcetonuria (49,1%), 17 clásica, 8 moderada y 2 hiperfenilalanemia benigna; 3 Cistinuria clásica (5,45%); 3 Déficit MAT I/III (5,45%); 3 Glucogenosis IA (5,45%); 3 Intolerancia hereditaria a la fructosa (5,45%); 2 Trimetilaminuria (3,64%); 2 Homocistinuria clásica (3,64%); 1 Acidemia glutárica (1,82%); 1 Déficit parcial biotinidasa (1,82%); 1 Déficit proteína trifuncional (1,82%); 1 Déficit glut. 1 (1,82%); 1 Déficit Múltiple de Acetil CoA deshidrogenasa (MAD) (1,82%); 1 Deficit Múltiple de deshidrogenasa moderada (1,82%); 1 Déficit OTC (1,82%); 1 Enfermedad Hunter (1,82%); 1 Glucogenosis III (1,82%); 1 Metilcrotonilglicinuria (1,82%); 1 Niemann-Pick tipo C (1,82%); 1 Porfiria (1,82%). Se buscó la relación entre diagnóstico, edad de diagnóstico y comorbilidades: ver Tabla 1.

De los pacientes que necesitan tratamiento dietético (n = 49), 14 entregaron el registro alimentario. Aunque a la mayoría de los pacientes ya se les había explicado el ODIMET (Organizador Dietético Metabólico), fue necesario volver a explicárselo a 12 de ellos y solo 7 lo utilizan diariamente. Se ha registrado abandono del seguimiento en 3 casos.

Conclusiones. Aproximadamente la mitad de los pacientes atendidos fueron fenilcetonurias. Los pacientes diagnosticados en la edad adulta de EIM, en la actualidad no presentan comorbilidades. Resulta complicado analizar el adecuado cumplimiento dietético cuando un bajo porcentaje de los pacientes aporta registro alimentario, lo que nos permite afirmar que hay una opción de mejora en este aspecto.

43. ENFERMEDAD DE REFSUM INFANTIL. DE NIÑO A ADULTO. Gonzalo Marín M¹, Blasco Alonso J², Serrano Nieto J², Yayahoui Macías R³, Sierra Salinas C². ¹UGC Endocrinología y Nutrición; ²Unidad de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Infantil, UGC de Pediatría; ³Centro de Cribado Neonatal Ampliado de Andalucía Oriental, Unidad de Laboratorio Clínico. Hospital Regional Universitario de Málaga.

Introducción y objetivos. La enfermedad de Refsum infantil es una enfermedad rara degenerativa que pertenece al tipo de leucodistrofia peroxisomal. Se manifiesta por la retinitis pigmentosa y neuropatía periférica. La esperanza de vida puede llegar a los 20 años. Es una enfermedad extremadamente rara que afecta a 1/20 millones de personas. La formación anormal de los peroxisomas y su disfunción da lugar a concentraciones plasmáticas elevadas de ácido fitánico, ácido pristánico, ácidos di- y trihidroxicolestanoico, ácido pipercolico y los ácidos grasos de cadena muy larga (AGCML).

Métodos. Descripción clínica de un caso de un paciente afecto de enfermedad de Refsum Infantil con buena evolución durante la edad pediátrica y su transferencia a unidad de adultos.

Resultados. Los síntomas con los que debutó a los 2 años fueron parestesias, leve ataxia cerebelosa e hipoacusia. En la evo-

TABLA 1.

Diagnóstico	Edad diagnóstico	Comorbilidades
13 fenilcetonurias, 2 hiperfenilalanemias, 1 cistinuria clásica, 1 déficit parcial biotinidasa	Neonatal (30,9%)	Obesidad, afectación ocular, epilepsia
3 fenilcetonurias, 1 glucogenosis IA, 2 intolerancias a la fructosa, 1 enfermedad de Hunter	1 mes a 2 años (12,7%)	Obesidad, depresión, afectación ocular, hipoacusia
5 fenilcetonurias, 1 déficit Glut-1, 1 cistinuria clásica, 2 homocisturias clásicas, 1 glucogenosis III, 1 déficit múltiple de acetil CoA deshidrogenasa (MAD), 1 déficit proteína trifuncional, 1 déficit OTC	> 2 años a < 16 años (23,6%)	Retraso psicomotor, talla baja, trastorno ansioso-depresivo, afectación ocular, enfermedad coronaria, obesidad, pancreatitis
2 Trimetilaminurias, 1 déficit múltiple deshidrogenasa, 1 Niemann-Pick tipo C, 4 fenilcetonurias, 1 acidemia glutárica, 1 metilcrotonilglicinuria, 3 déficit MAT I/III, 1 cistinuria, 1 porfiria, 1 intolerancia a la fructosa	> 16 años (29,1%)	No comorbilidades

lución las parestesias y la cerebelitis han quedado muy estables tras instaurar la dieta pero la hipoacusia leve inicial evolucionó a sordera precisandi audífono. El diagnóstico inicial se realizó en base a los hallazgos clínicos y estudios bioquímicos (elevación de ácidos fitánico y pristánico, así como AGCML en plasma). Además ha desarrollado alteraciones conductuales leves (catalogado como síndrome de Asperger), hiposmia, hiporexia y algunas zonas de ictiosis en miembros. Este paciente fue tratado mediante restricción del ácido fitánico aportado por la dieta (nada de lácteos, carne de res, cordero o la grasa de pescado) y suplementación del ácido graso esencial docosahexaenoico (DHA) purificado, así como la suplementación de vitaminas y minerales para cubrir las necesidades de micronutrientes. Este régimen redujo un 50-70% las concentraciones de ácido fitánico en plasma. No ha manifestado datos de polineuritis, retinitis pigmentaria u opacidades corneales. Aunque el paciente tiene varias características clínicas asociadas, algunas son parcialmente tratables con la restricción dietética; entre ellas las alteraciones neurológicas periféricas y las dermatológicas, pudiendo ser reversibles con la reducción de ácido fitánico en sangre; en cambio los daños auditivos tienen menor respuesta al tratamiento. Inicialmente se hizo seguimiento cada dos meses y luego tres veces en el año. Se mantuvo un contacto telefónico frecuente con la madre y el cumplimiento del plan de alimentación se verificó por medio de registros diarios de consumo. A los 15 años ha empezado las visitas de transición a la Unidad de metabólicas de adultos, siendo bien llevado por el paciente y la familia.

Conclusiones. Aunque es raro, este diagnóstico debe considerarse en el contexto clínico apropiado. La reducción del ácido fitánico en la dieta es exitosa para mejorar algunos síntomas, aunque no revierte los efectos totales de la enfermedad. Se hace necesario el conocimiento de sus manifestaciones clínicas para poder llegar a un diagnóstico temprano, donde la nutrición tiene una participación fundamental en su control y tratamiento. Asimismo, los médicos de adultos deben tener sensibilización para dichas manifestaciones para poder diagnosticar casos más leves o para poder hacer el correcto seguimiento de las patologías acaecidas en la infancia, siendo clave una unidad de metabólicas de adultos, que coordine esfuerzos e implemente terapias novedosas que pudieran surgir.

44. UTILIDAD DEL GHQ-28 EN LA PRACTICA CLÍNICA EN PACIENTE PKU ADULTOS. Arrieta Blanco F¹, Belanger Quintana A², Stanescu S², Candela Fernández J³, Luna Sánchez B⁴, Martínez-Pardo Casanova M¹. ¹Servicio de Endocrinología y Nutrición, Unidad de Enfermedades Metabólicas; ²Servicio de Pediatría, Unidad de Enfermedades Metabólicas; ³Psicóloga, Unidad de Enfermedades Metabólicas; ⁴Psicóloga, Biobanco. Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid. CSUR Metabólicas.

Introducción. El GHQ-28 es un cuestionario autoadministrado que consta de 28 ítems agrupados en cuatro subescalas de 7 ítems cada una: subescala A (síntomas somáticos), subescala B (ansiedad e insomnio), subescala C (disfunción social) y sub-

escala D (depresión grave). Cada pregunta tiene cuatro posibles respuestas, progresivamente peores. Es un instrumento diseñado para su uso en las consultas médicas no psiquiátricas, su objetivo consiste en detectar cambios en la función normal del paciente, y permite valorar la adherencia al tratamiento. El objetivo del estudio es valorar la necesidad de herramientas de utilidad en la práctica clínica en paciente con enfermedades metabólicas, en el paciente PKU.

Material y métodos. En paciente PKU seguidos en la consulta de adultos de rango de edad 18-51 años de edad, se les administro el cuestionario GHQ-28 y el EAT. Fueron excluidos los pacientes con alteración cognitiva. Para determinar la puntuación del GHQ se utilizaron los métodos Likert que consiste en asignar valores de 0, 1, 2 y 3 a cada una de las cuatro posibles respuestas (a, b, c, d) y el GHQ que consiste en determinar el número de síntomas presente y asigna valores a las respuestas de 0, 0, 1, 1. Se considera que el paciente tiene problemas psicosociales (PPS), cuando el número de respuestas señaladas en las dos columnas de la derecha era ≥ 8 .

Resultados. De los 22 pacientes analizados, 3 pacientes (13.6%) presentaban PPS positivo con puntuaciones totales de GHQ-28 de 9, 13 y 16, al valorar el sexo todas eran mujeres. Cuando analizamos las subescalas destacaba que la subescala de depresión solo había 2 pacientes que no tenían puntuación 0, y eran los pacientes con puntuación PPS total de 13 y 16 que tenían 4 y 6 respectivamente. Encontramos que tenían puntuación GHQ-28 total de cero, 9 pacientes el 40,9%.

Conclusión. EL GHQ puede ser un buen detector de problemas psicosociales en la consulta de Enfermedades metabólicas y nos permite la identificación y valoración de la necesidad de derivación a psiquiatría de los pacientes PKU adultos.

Financiación Beca Nutricia.

45. FLAD1, UN GEN RECIENTEMENTE ASOCIADO A DEFICIENCIA MÚLTIPLE DE DESHIDROGENASAS (MADD) SE HALLA MUTADO EN UN PACIENTE CON MIOPATÍA, ESCOLIOSIS Y CATARATAS. García-Villoria J¹, de Azua B², Tort F¹, Mosegaard S³, Ugarteburu O¹, Teixidó L¹, Jentoft Olsen RK³, Ribes A¹. ¹Secció Errors Congènits del Metabolisme-IBC. Servei de Bioquímica i Genètica Molecular. Hospital Clínic de Barcelona. IDIBAP. CIBERER, Barcelona. ²Servicio de Pediatría. Hospital Son Llàtzer. Palma de Mallorca. ³Aarhus University and Aarhus University Hospita. Aarhus, Dinamarca.

Introducción. La deficiencia múltiple de deshidrogenasas (MADD) es un defecto en la transferencia de electrones a la cadena respiratoria mitocondrial. MADD puede ser debida a mutaciones en 8 genes distintos. La forma de presentación clínica puede ser neonatal severa o más tardía con acidosis metabólica, vómitos, miopatía y debilidad muscular. Algunos pacientes responden a la riboflavina.

Objetivo. Diagnóstico de una paciente de 6 meses de edad con cataratas bilaterales, que al año de vida presentó escoliosis y a los 4 años miopatía.

Materiales y métodos. Estudios de metabolitos en plasma y orina. Estudio de oxidación de palmitato deuterado en fibroblastos cultivados. Estudios moleculares mediante Next Generation Sequencing (NGS). Estudios western-blot en fibroblastos cultivados.

Resultados y discusión. Los estudios metabólicos, realizados a los 6 meses de edad, descartaron galactosemia, enfermedades peroxisomales y lisosomales. El perfil de ácidos orgánicos en orina mostró un incremento de ácido etilmalónico y en plasma se observó un aumento de acilcarnitinas de cadena media y larga (C6,C8,C10,C10:1,C12,C14,C14:1,C14:2,C16:1,C18 y C18:1). Estos resultados sugerían una MADD. El diagnóstico se confirmó con el estudio de oxidación de palmitato en fibroblastos cultivados. La paciente fue tratada con riboflavina y dieta baja en grasas, pero no se ha observado ninguna mejoría clínica ni bioquímica. Estudios moleculares mediante NGS utilizando un panel de genes *Haloplex* de diseño propio, revelaron dos nuevas mutaciones en heterocigosis en el gen *FLAD1*: c.1555-3C > G y c.797_798delAGinsT. Se confirmó la segregación de ambas mutaciones en los progenitores. Estudios de western-blot en fibroblastos de la paciente mostraron una pérdida total de la forma completa de la proteína FAD sintasa (FADS), codificada por el gen *FLAD1*. Sin embargo, se observó una forma truncada de la proteína que podría retener cierta actividad residual. FADS está implicada en la síntesis de FAD, por lo que otras proteínas que utilicen FAD como cofactor (flavoproteínas) podrían verse afectadas. Por ello, realizamos western-blot de varias flavoproteínas. Se observó una disminución de la subunidad B del complejo II de la cadena respiratoria mitocondrial (SDHB) y de las acil-CoA deshidrogenasas de cadena muy larga y corta (VLCAD, SCAD). En 2016 se describieron 9 pacientes con mutaciones en *FLAD1*, en un solo artículo (*Olsen RK et al. Am J Hum Genet* 2016;98:1130-1145), la mayoría presentaron aumento de ácido etilmalónico y deficiencias de algún complejo de cadena respiratoria mitocondrial. Algunos de ellos respondieron a la riboflavina, sobre todo aquellos pacientes con mutaciones de cambio de sentido. Otros pacientes con mutaciones de splicing o de cambio de pauta de lectura, como es el caso de nuestra paciente, no respondieron a la riboflavina.

Conclusiones. Las cataratas no se habían descrito en ningún paciente con mutaciones en *FLAD1*, pero sí en otras formas severas de MADD. Dado que actualmente son ya 8 los genes asociados a MADD, la utilización de NGS a partir de una bioquímica positiva es la estrategia de elección para el diagnóstico de estas entidades.

46. DEFICIENCIA MÚLTIPLE DE ACILCOA DESHIDROGENASAS; REVISIÓN DE CASOS. Stanescu S¹, Belanger Quintana A¹, Arrieta Blanco F², Pérez-Cerdá Silvestre C³, Merinero Cortés B³, Fernández García-Abril C⁴, Alcalde Martín C⁵, Martínez-Pardo Casanova M¹. ¹Servicio de Pediatría, ²Servicio de Endocrinología y Nutrición. Unidad de Enfermedades Metabólicas. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid. ³Centro de Diagnóstico de Enfermedades Moleculares UAM, CIBERER, IDIPAZ. ⁴Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales. Hospital Clínico.

Valladolid. ⁵Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Río Hortega.Valladolid.

Fundamento y objetivos. La deficiencia múltiple de acilCo deshidrogenasa (MADD) es una alteración del metabolismo de ácidos grasos y aminoácidos secundario a la deficiencia del enzima flavoproteína transportadora de electrones (ETF) o su deshidrogenasa (ETFDH). Es un trastorno clínicamente heterogeneo que va desde la presentación neonatal grave con hiperamonemia, hipoglucemia, acidosis metabólica, miocardiopatía, hepatopatía y rabdomiólisis, hasta una enfermedad más leve de la infancia o de la edad adulta con debilidad muscular, vómitos cíclicos o hipoglucemia. Presentamos cuatro casos de MADD con distintas formas de presentación en seguimiento en nuestra Unidad.

Observaciones clínicas. *Caso 1.* Paciente varón diagnosticado a los 20 años de MADD tras un cuadro de coma hipoglucémico; refiere desde siempre fatigabilidad muscular. En tratamiento con riboflavina, carnitina y dieta normal evitando el ayuno prolongado, con el que no ha tenido nuevas descompensaciones. Mantiene niveles discretamente elevados de CPK. Estudio genético con mutación en homocigosis en el gen *ETFDH*. *Casos 2 y 3.* Hermanos del caso 1, asintomáticos hasta el momento del diagnóstico; estudio realizado a raíz del diagnóstico del hermano mayor con perfil de acilcarnitinas sugestivos de MADD. En tratamiento con riboflavina y carnitina, no han presentado episodios de descompensación metabólica y tienen un desarrollo normal, pero si tienen fatigabilidad muscular y CPK ocasionalmente elevadas. *Caso 4.* Lactante mujer de 12 meses que debuta a los 8 días de vida con letargia y rechazo de las tomas; en su hospital de origen se objetiva hiperamonemia grave (1.744 µmol/L), hipoglucemia (17 mg/dl), acidosis metabólica severa (EB: -27 mmol/L), hipertransaminasemia y rabdomiólisis. Se consigue un descenso rápido de los niveles de amonio tras administración de ácido carglúmico y hemofiltración. Perfil de acilcarnitinas en plasma compatible con MADD; estudio genético con mutaciones en el gen *ETFDH*. Buena evolución posterior, en tratamiento con riboflavina, coenzima Q10, dieta restringida en leucina y ácido carglúmico. Actualmente tiene un desarrollo psicomotor normal, sin datos de miocardiopatía y sin nuevos episodios de descompensación metabólica.

Comentarios. La edad y la forma de presentación de la MADD es altamente variable desde la forma neonatal habitualmente letal hasta formas más suaves del paciente adulto. Un diagnóstico precoz puede mejorar el pronóstico de la enfermedad, como en nuestro último caso. La respuesta a riboflavina en pacientes con mutaciones en el gen *ETFDH* suele ser buena y en ocasiones una dieta limitada en leucina puede mejorar los parámetros bioquímicos.

47. TRATAMIENTO CON 3-HIDROXI-BUTIRATO (3-HB) EN DEFICIENCIA DE ACIL COA DESHIDROGENASA MÚLTIPLE. Gil Ortega D¹, Ibáñez Micó S², Vives Piñera I¹, Domingo Jiménez R², Juan Fita MJ¹, Egea Mellado JM¹, González Gallego I¹. ¹Unidad de Enfermedades Metabólicas, ²Sección de Neuropediatría. Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia.

Introducción. La deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa múltiple (MADD; o aciduria glutárica tipo 2; OMIM: 231680) afecta a la oxidación mitocondrial de ácidos grasos y al metabolismo de los aminoácidos. Se han descrito pocos casos tratados con éxito con D,L-3-hydroxibutirato de sodio (3-HB), y casi siempre en pacientes con afectación severa, ninguno publicado en España.

Material y métodos. Análisis retrospectivo de un caso de MADD diagnosticado mediante cribado neonatal, tratado con 3-HB, sus características fenotípicas y evolutivas tras 6 meses de tratamiento. Revisión y actualización de la literatura.

Caso clínico. Varón prematuro de 35 semanas de edad gestacional. El perfil de acilcarnitinas en gota seca en el cribado neonatal a las 48 h de vida detectó aumento de C4, C5, C5DC, C6, C8, C10, C12, C14:1, C16 y C18, con presencia de excreción urinaria aumentada de varias acilglicinas (hexanoilglicina, isobutirilglicina, suberilglicina), ácido glutárico, etilmalónico, 5-hidroxihexanoico, adípico y subérico. El estudio del Gen ETFDH demostró dos mutaciones en heterocigosis compuesta (c.463A > G y p.Arg155Gly). Recibió dieta controlada en proteínas y grasa, evitando periodos de ayuno, riboflavina y carnitina. Un único episodio de rabdomiolisis leve a los 10 meses de vida. Adecuado desarrollo pónero-estatural. Marcada hipotonía que mejora progresivamente. Desde los 12 meses se detectan signos progresivos de retraso psicomotor, afectando sobre todo a la motricidad fina. Escala de Bayley III a los 12 meses: cognitiva 90 (10 meses equiv), motor (6 meses equiv), repetida a los 28 meses: cognitiva 91 (26 meses equiv). Escala PDMS-2 a los 3 años: GMQ 55, FMQ 70, TMQ 68. La resonancia cerebral a los 4 años demuestra la presencia de leucodistrofia. Sin signos de afectación cardiaca. Se añade coenzima Q10. A los 4 años y medio comienza con 3HB a dosis de 150 mg/kg/día, muy bien tolerado tras los primeros 6 meses, sin nuevas crisis de descompensación ni signos de progresión.

Discusión. Ante el amplio y extremo espectro fenotípico de la MADD en la infancia, su diagnóstico mediante cribado, plantea múltiples dudas sobre su pronóstico y manejo óptimo. La leucoencefalopatía puede instaurarse de forma progresiva y silente a pesar de un tratamiento y manejo correctos. La riboflavina (100-400 mg/día) o el suplemento con CoQ10 es un tratamiento muy eficaz para algunos pacientes. Para casos moderadamente graves se ha comunicado el uso de 3-hydroxibutirato con éxito, aunque no es un producto autorizado o comercializado en España para este uso.

Conclusión. El tratamiento con 3-HB es una alternativa terapéutica en pacientes con MADD aunque se precisan más datos para valorar su indicación y eficacia a medio y largo plazo.

48. FALLO HEPÁTICO AGUDO POSTPARTO, ¿ALTERACIÓN DE LA β -OXIDACIÓN DE ÁCIDOS GRASOS? Sánchez Martínez I¹, Villarreal Calvo M¹, Nogueira López J¹, Díaz Munilla L¹, Aznal Sáinz E¹, Pérez Rodríguez A², Gastón Moreno B², Malumbres Chacón M¹, Cocho JA³, Sánchez-Valverde Visus F¹. ¹Servicio de Pediatría, ²Servicio de Ginecología. Complejo Hospitalario de Navarra. Pamplona. ³Unidad de Diagnóstico y Tratamiento de los Errores Congénitos del Metabolismo. Santiago de Compostela, Galicia.

Caso clínico. Mujer de 25 años de origen peruano sin antecedentes personales ni familiares de interés que en las primeras horas postparto presenta cuadro inestabilidad hemodinámica, hemorragia y fallo hepático agudo. Durante el trabajo de parto se mantiene en ayunas recibiendo sueroterapia intravenosa con ringer lactato. Tras el parto precisa tratamiento precoz por atonía uterina y reposición de volumen con suero salino fisiológico, sangre y hemoderivados. En el primer día del puerperio persiste coagulopatía y se objetiva hematoma vaginal requiriendo tratamiento quirúrgico y hemoterápico. A pesar de correcto tratamiento, persiste coagulopatía marcada por lo que se ingresa en UCI. Se realiza ecografía abdominal donde se objetiva esteatosis hepática. Se amplía diagnóstico diferencial de dicha patología solicitando estudio metabólico (espectrometría de masas en tándem) que muestra elevación de 50H Carnitina y también moderada en C3 y Arginina, compatible con trastorno de oxidación de los ácidos grasos de cadena media en la niña o la madre. Se realizan metabolopatías en la recién nacida que descartan enfermedad metabólica por lo que se realiza estudio de confirmación en la madre, que en el momento actual está pendiente de estudios complementarios y confirmación molecular.

Discusión. El déficit de acil-CoA deshidrogenasa de cadena media (MCAD) es el trastorno más frecuente de la oxidación de ácidos grasos. La mayoría de los pacientes presentan su primer episodio antes de los 2 años de edad, aunque en algunos casos pueden permanecer asintomáticos durante muchos años, sobre todo si el paciente no ha sufrido episodios de ayuno prolongados o estrés metabólico, y dependiendo de los restos de actividad enzimática que puedan persistir. Las manifestaciones clínicas son muy variables y se presentan, en general, debido a una descompensación desencadenada por un aumento de las necesidades energéticas. El trabajo de parto requiere unas importantes necesidades energéticas que pueden descompensar cualquier error congénito del metabolismo. Cuando estas son superiores al aporte externo de glucosa (alimentación, sueroterapia), o interno (glucógeno hepático), se produce un desequilibrio que en nuestra paciente se manifestó en forma de fallo hepático agudo. En mujeres embarazadas cuyo feto esta afecto de MCAD se ha descrito síndrome de HELLP y esteatosis hepática

Comentarios. 1) En el diagnóstico diferencial de los pacientes con fallo hepático agudo persistente, deberemos tener en cuenta los trastornos de la betaoxidación de ácidos grasos, incluyendo la edad adulta. 2) La utilización de sueros sin glucosa en situaciones de estrés metabólico como el parto, pueden ser un factor de riesgo de descompensación en una enfermedad congénita del metabolismo. 3) La espectrometría de masas en tándem es una herramienta muy útil para el diagnóstico de alteraciones del metabolismo.

49. DEFICIENCIA DE CARNITINA PALMITOIL TRANSFERASA 2. DIFICULTADES PARA ALCANZAR EL DIAGNÓSTICO BIOQUÍMICO EN MUESTRA DE SANGRE EN PAPEL. Rausell Félix D¹, Tomás Vila M², Vitoria Miñana I³, Correcher Medina P³, Ruiz Aja S¹, Simó Castell M¹, Fernández de la Cruz F⁴, Laiz Marro B⁴. ¹Laboratorio de Metabolopatías, Servicio

de Análisis Clínicos; ²Neuropediatría; ³Unidad de Nutrición y Metabolopatías; ⁴Laboratorio de Análisis Clínicos. Hospital La Fe. Valencia.

Fundamentos y objetivos. La forma miopática de la deficiencia de carnitina palmitoil transferasa-2 (CPT-2) es la forma más común y menos severa de esta entidad. El debut puede producirse a cualquier edad (1-61 años). Cursa con crisis recurrentes de rhabdmiolisis desencadenadas por ejercicio físico, o ayuno muy prolongado. Los pacientes están asintomáticos en los periodos entre crisis. El perfil de acilcarnitinas puede normalizarse en estos periodos por lo que el diagnóstico bioquímico puede resultar difícil, sobre todo en muestra de sangre en papel, debido a que la alta concentración endógena de acilcarnitinas en los eritrocitos reduce la especificidad diagnóstica en este tipo de muestras comparadas con las de plasma.

Caso clínico. Mujer de 13 años con intolerancia al ejercicio. Ingresó en el hospital para estudio de rhabdmiolisis. Antecedentes: Presenta crisis recurrentes desde los 11 años, con dolor abdominal, y muscular (lumbar y en miembros), sobre todo a los 45 minutos tras ejercicio. Padres no consanguíneos. Fallo de medro. Ecografía abdominal, radiografía de abdomen y lumbar y valoración ginecológica normales. Los análisis de rutina llevados a cabo en los momentos de crisis muestran valores muy elevados de CK (máx. 152.000 U/L), de GOT (máx. 2.923 U/L) y GPT (máx. 539). Lactato y aldolasa normales. Biopsia de cuádriceps: mínimos cambios miopáticos inespecíficos, miofosforilasa positiva. Estudios metabólicos: Perfil de purinas normal, test de isquemia normal. Con estos datos el diagnóstico se orienta a CPT-2 pero el perfil de acilcarnitinas en sangre en papel muestra niveles normales de C16 y C18 y elevación muy discreta de C16:1 (0,14 $\mu\text{mol/L}$ ($< 0,11$)), C18:2 (0,94 $\mu\text{mol/L}$ ($< 0,76$)) y del cociente (C16+C18:1)/C2 (0,39 ($< 0,29$)). Con estos resultados resulta difícil concluir que se trata de una deficiencia en CPT-2 por lo que se solicita una segunda muestra de sangre en papel tomada en el momento del episodio. Los resultados son reveladores presentando las acilcarnitinas un perfil claramente patológico: C16 (3,37 $\mu\text{mol/L}$ ($< 2,08$)), C18 (2,35 $\mu\text{mol/L}$ ($< 1,28$)), C16:1 (0,24 $\mu\text{mol/L}$ ($< 0,11$)), C18:1 (3,29 $\mu\text{mol/L}$ ($< 2,59$)), C18:2 (1,02 $\mu\text{mol/L}$ ($< 0,76$)), (C16+C18:1)/C2 (0,78 ($< 0,29$)). Mediante el estudio genético se identificaron 2 variantes patogénicas: c.338C > T y c.1811_1239delAG. Con las recomendaciones nutricionales (prevenir periodos de ayuno, restricción de aporte graso e incremento de carbohidratos, MCT y maltodextrina antes del ejercicio, maltodextrina en enfermedades intercurrentes) la paciente se ha mantenido asintomática exceptuando algún episodio leve. Los niveles de acilcarnitinas se han normalizado a excepción del cociente (C16+C18:1)/C2 que ha permanecido elevado en todos los análisis. Nuestro laboratorio trabaja con valores de referencia para acilcarnitinas ajustados por grupos de edad. De no ser así, en la primera muestra el valor del cociente (C16+C18:1)/C2 podría haber resultado normal.

Conclusiones. 1) Para evitar errores en el diagnóstico de CPT2 con muestra de sangre en papel: a) Trabajar con valores

de referencia ajustados por edad; b) Realizar la toma de muestra en el momento del episodio (El tipo de muestra lo permite); c) Utilizar el cociente (C16+C18:1)/C2 como marcador primario. 2) Ante sospecha de CPT-2 y un perfil de acilcarnitinas en sangre en papel normal, realizar cuantificación de acilcarnitinas en plasma.

50. CRIBADO DE OLIGOSACARIDOSIS Y ENFERMEDADES RELACIONADAS MEDIANTE HPLC. Castillo O, Girós M, Coll MJ. *Secció Errors Congènits. Servei de Bioquímica i Genètica Molecular. Hospital Clínic. Ciberer.*

Las oligosacaridosis son un grupo de enfermedades lisosomales causadas por una deficiencia enzimática del catabolismo de la parte oligosacárida de las N-glucoproteínas. Como consecuencia del fallo enzimático, se produce un aumento urinario de determinados oligosacáridos. Históricamente, el método de cribado bioquímico más ampliamente extendido de estas patologías ha sido la cromatografía en capa fina en placas de silicagel. No obstante, durante los últimos años han ido apareciendo metodologías más rápidas, menos laboriosas y más automatizadas con la finalidad de poder hacer cribados de un amplio número de pacientes. Esta necesidad surge del hecho que diagnóstico clínico es muy dificultoso, debido a la gran variabilidad de los síntomas en pacientes con estas enfermedades y a la necesidad de poderlos diagnosticar e intervenir lo más tempranamente posible. En el presente trabajo describimos un método de separación basado en el HPLC para identificación de las diferentes oligosacaridosis. Los resultados muestran perfiles específicos de oligosacáridos en las distintas N-glucoproteínas analizadas, así como en otras enfermedades como la gangliosidosis GM1. Paralelamente, este método permite la cuantificación de ácido siálico libre, biomarcador incrementado en las enfermedades lisosomales por acúmulo de dicho ácido (forma infantil y enfermedad de Salla).

POSTERS SESIÓN 5

Viernes 20 de octubre

Moderadores: M^a Dolores Bóveda Fontán, Ana Ojeda Sosa

51. EVALUACIÓN DE UN PROGRAMA DE CRIBADO METABÓLICO AMPLIADO: RESULTADOS Y NUEVOS RETOS. Roncalés Samanes MP¹, García Jiménez MC¹, González Irazábal Y², Lafuente Hidalgo M¹, Beltrán García S¹, Bergua Martínez A³, López Úbeda M¹, Fuertes Rodrigo C¹, Fernando Martínez R¹. ¹Unidad de Neurometabolismo, ²Servicio de Bioquímica Clínica. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza. ³Unidad de Enfermedades metabólicas. Hospital Universitario La Paz. Madrid.

Objetivos. Tras cinco años de la implementación del cribado ampliado neonatal en Aragón, es necesaria una evaluación de los resultados, con el fin de reajustar valores y las pautas de ac-

tuación. Asimismo, cualquier estudio de análisis de la actividad realizada permite hacer una previsión y adecuar los recursos necesarios tanto a nivel material como de recursos humanos, para la atención de las patologías detectadas. Los objetivos de este trabajo son, por tanto: 1. Evaluar el programa de cribado metabólico ampliado en Aragón transcurrido este periodo. 2. Determinar la incidencia de las enfermedades metabólicas detectadas mediante el cribado ampliado. 3. Analizar los estándares de calidad del programa de cribado ampliado. 4. Comparar nuestros resultados con otros programas de cribado nacionales e internacionales. 5. Realizar una propuesta de mejora para el futuro.

Material y métodos. La población a estudio está formada por los niños que fueron remitidos a la Unidad de Enfermedades Metabólicas del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza, centro de referencia de Aragón y la Rioja, cuyo motivo de consulta fue “Cribado Neonatal alterado”, desde septiembre de 2009, fecha en la que se implementó el cribado ampliado, hasta septiembre de 2014. Se ha revisado para su estudio la base de datos de dicha Unidad, así como las historias clínicas de los pacientes, y se han recogido datos epidemiológicos, relativos a las alteraciones halladas en el cribado neonatal, enfermedad diagnosticada, tratamiento, momento de la primera visita o seguimiento.

Resultados. Con un total de 69.493 recién nacidos cribados en este periodo, y una cobertura del 100% de la población, se ha diagnosticado a 33 pacientes con errores innatos del metabolismo, siendo la incidencia global 1:2.105. La patología más prevalente fue la fenilcetonuria, junto con los defectos de la beta-oxidación de cadena corta y media y la 3-metilcrotonilglicinuria. Las incidencias de los diferentes errores innatos del metabolismo halladas en nuestro centro son similares a las descritas en otros programas de cribado españoles, aunque son más elevadas que la mayoría de las publicadas en otros países. Con una tasa de falsos positivos de 0,1% y un valor predictivo positivo de 21,6%, se han cumplido adecuadamente durante el periodo de estudio los estándares de calidad requeridos (tasa de detección mayor a 1:3.000, tasa de falsos positivos menor a 0,3%, valor predictivo positivo mayor a 20%). Todos los casos se han detectado antes de la aparición de la sintomatología clínica, permaneciendo asintomáticos o paucisintomáticos, gracias a instaurar las medidas terapéuticas indicadas en cada caso. En estos cinco años se halló un único falso negativo. Además de los errores innatos del metabolismo, se han detectado otras alteraciones metabólicas transitorias, así como 6 casos de deficiencia de vitamina B12 de origen materno, considerando fundamental su detección y tratamiento para evitar la aparición de sintomatología.

Conclusiones. El cribado metabólico ampliado permite detectar enfermedades metabólicas en periodo de latencia o paucisintomático. Se han evaluado los primeros 5 años de implementación de este programa en nuestra comunidad, con una incidencia de errores innatos del metabolismo de 1:2.105 recién nacidos. Aunque los resultados han sido satisfactorios, es precisa una evaluación continua, que conlleve propuestas de mejora para el futuro.

52. EL TRATAMIENTO DE GESTANTES CON CEFDITORENO PIVOXILO PUEDE ORIGINAR FALSOS POSITIVOS EN EL CRIBADO NEONATAL DE ACIDEMIA ISOVALÉRICA.

Ruano MLF, Besga B, Montero A, Dulín E. *Laboratorio de Cribado Neonatal (Programa de Cribado Neonatal de la Comunidad de Madrid). Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid.*

Fundamento y objetivos. El cribado neonatal de errores congénitos del metabolismo puede sufrir interferencias por medicamentos administrados a la madre antes o después del parto. El cefditoreno pivoxilo es un antibiótico utilizado en España cuyo principio activo se administra como profármaco formando un éster con ácido piválico. Presentamos los casos de tres neonatos cuyas madres fueron tratadas con cefditoreno pivoxilo, que dieron un resultado positivo en el cribado neonatal de acidemia isovalérica.

Observaciones clínicas. Los casos corresponden a hijos de gestantes tratadas con cefditoreno pivoxilo por infección días antes del parto. En los casos 1 y 3 se administraron 400 mg/12 horas, y el tratamiento finalizó después del parto. En el caso 2 el tratamiento consistió en 200 mg/12 horas, finalizando tres días antes del parto. La concentración de C5 en los neonatos se midió en muestras de sangre seca en papel extraídas a las 48 horas de vida mediante espectrometría de masas en tándem, dando valores por encima del punto de corte (percentil 99,5) en los tres casos, pero siendo mucho mayores en los casos 1 y 3 (2,17 y 2,76 $\mu\text{mol/L}$, respectivamente) que en el caso 2 (0,67 $\mu\text{mol/L}$). Estos valores se normalizaron en muestras extraídas posteriormente durante la tercera semana de vida. Además se estudió el efecto del cefditoreno pivoxilo sobre la concentración de C5 en muestras de sangre seca de una paciente no gestante tratada con dicho fármaco. La evolución de la concentración de C5 mostró una elevación justo después de iniciar el tratamiento con valores superiores incluso a los obtenidos en los neonatos de los casos presentados, normalizándose unos días después de finalizar el tratamiento.

Comentarios. Los resultados muestran que el tratamiento con cefditoreno pivoxilo produce un aumento de C5 en sangre, y que en mujeres gestantes tratadas poco antes del parto puede dar lugar a falsos positivos en el cribado neonatal de acidemia isovalérica.

53. DEFICIENCIA DE TRANSPORTADOR DE CARNITINA: CASOS DETECTADOS A TRAVÉS DEL PROGRAMA DE CRIBADO NEONATAL DE ANDALUCÍA ORIENTAL.

Yahyaoui Macías R¹, Jiménez Machado R¹, Blasco Alonso J², Benito López MC³, Serrano Nieto J², Gonzalo Marín M⁴, Pérez Cerdá C⁵.
¹Laboratorio de Metabolopatías, ²Pediatría, ³Genética, ⁴Endocrinología y Nutrición. Hospital Regional Universitario de Málaga.
⁵Centro Diagnóstico de Enfermedades Moleculares (CEDEM). Universidad Autónoma. Madrid.

Introducción. La deficiencia de transportador de carnitina (CUD) es una enfermedad metabólica de herencia autosómica

recesiva debida a la pérdida funcional de los transportadores de membrana plasmática de carnitina OCTN2 (OMIM 212140). La prevalencia en Europa se estima en 1 de cada 20.000-70.000 individuos. Se produce un aumento de la pérdida urinaria de carnitina, niveles plasmáticos bajos de carnitina y un descenso de carnitina y acilcarnitinas a nivel intracelular. Las manifestaciones clínicas varían ampliamente con respecto a la edad de inicio de los síntomas y los órganos afectados. La enfermedad comúnmente se presenta en el lactante con descompensación metabólica y hepatopatía o bien con miopatía/cardiopatía en el niño, que puede conllevar a la muerte si el paciente no es diagnosticado y tratado. También han sido descritas formas del adulto que suelen presentar un fenotipo suave o asintomático. Algunas mujeres con CUD han sido detectadas a través de los programas de cribado neonatal, estando asintomáticas la mayoría.

Objetivos. Describir la prevalencia de CUD neonatal y materna en nuestra región detectada a través de nuestro programa de cribado neonatal así como los resultados diagnósticos y la evolución clínica.

Material y métodos. Durante el periodo abril-2010 a diciembre-2016 se cribaron en nuestro centro 296.152 recién nacidos a los que se les determinó en sangre seca la concentración de carnitina y acilcarnitinas mediante espectrometría de masas en tándem. El estudio bioquímico de confirmación en los casos sospechosos de CUD consistió en la cuantificación de carnitina libre y acilcarnitinas en plasma. Se realizó análisis molecular mediante secuenciación del gen SLC22A5 a los casos confirmados, clasificándose las variantes encontradas según los criterios de la ACMG. Se recogieron las variables clínicas de interés a la llegada al centro y durante el seguimiento.

Resultados. Se detectaron 3 casos de CUD neonatal y 4 casos de CUD materna, resultando en una prevalencia neonatal de 1:98.717 y 1:74.038 materna. Todos ellos se encontraban asintomáticos en el momento del diagnóstico. Las variantes detectadas en los niños eran patogénicas. Sin embargo, en las madres, prevalecieron variantes no descritas como patogénicas o de significado incierto. Se encontraron dos variantes no descritas maternas (p.Leu202Pro, VOUS; y p.Gly242Val, probablemente patogénica) y una tercera en un recién nacido (c.839dupC;p.S280fs, patogénica). A todos los casos se les suplementó con L-carnitina oral tras la confirmación del diagnóstico, permaneciendo asintomáticos hasta la fecha. Un caso infantil se ha perdido durante el seguimiento. La adherencia terapéutica de los casos maternos es baja.

Discusión. El cribado neonatal ampliado ha demostrado ser efectivo en la prevención de la morbi-mortalidad asociada a CUD y es en la actualidad la principal fuente diagnóstica. Sin embargo, esta enfermedad no está incluida aún en todos los programas de nuestro país, siendo recomendable su valoración para formar parte del panel común de cribado nacional. Un gran porcentaje de las variantes encontradas son privativas. Los programas de cribado neonatal están permitiendo conocer mejor la prevalencia, la historia natural y la correlación genotipo-fenotipo del CUD. Los casos maternos detectados deberían ser estudiados, controlados y tratados ya que el balance beneficio/riesgo es positivo.

54. DEFICIENCIA DE VITAMINA B12 Y CRIBADO NEONATAL. García Jiménez MC¹, Castejón Ponce E², Monge Galindo L¹, López Pisón J¹, Roncales Samanes P¹, Arrudi Moreno M¹, Fernández Gómez A¹, González Irazábal Y³. ¹Neurometabolismo, ²Gastroenterología, ³Bioquímica. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza.

Introducción. La deficiencia de vitamina B12 produce, entre otras, alteraciones hematológicas, neurológicas y psiquiátricas. En niños puede aparecer irritabilidad, apatía, pérdida de apetito y retraso psicomotor. Los signos neurológicos pueden ser los únicos presentes. Movimientos paroxísticos como temblor, mioclonias o coreoatetosis aparecen en muchos niños sin tratamiento, desencadenados muchas veces por procesos intercurrentes. Desde el punto de vista bioquímico, pueden aparecer anemia megaloblástica, homocisteína elevada y aciduria metilmalónica. La respuesta al tratamiento es rápida aunque pueden persistir déficits neurológicos si el tratamiento se retrasa.

Material y método. Estudio retrospectivo de casos de deficiencia de vitamina B12 recogidos en la Base de datos de la Unidad de Metabolismo en los años 2014-2015. Se han recogido: variables epidemiológicas como edad, sexo, tipo de alimentación, cribado neonatal alterado, variables analíticas: vitamina B12, homocisteína, ácido fólico, acilcarnitinas, ácido metilmalónico en orina, niveles de vitamina B12 materna. Se ha realizado un estudio descriptivo.

Resultados. Se han recogido 46 pacientes. 25 varones y 19 mujeres. El diagnóstico se realizó en un 26% de los casos (13) por cribado neonatal alterado, en un 26% (12) por apneas, en un 18% (8) en el estudio de retraso psicomotor, en un 11% (5) por episodios paroxísticos, en un 6% (3) por anorexia, y en un 4% (2) por anemia. Los marcadores más frecuentemente alterados en el cribado neonatal han sido C4 y C4DC. Todos los niños en edad de lactante recibían lactancia materna. La media de los niveles de vitamina B12 fue de 160 pg/ml. Se realizó estudio de ácidos orgánicos en orina a 19 pacientes, detectándose elevación de metilmalónico en un 60% de ellos. La homocisteína se realizó a 21 pacientes, siendo normal en todos ellos, salvo en un caso que presentó elevación discreta. Las acilcarnitinas alteradas correspondían a los niños con cribado alterado.

Comentarios. La deficiencia de vitamina B12 es una causa rara pero tratable de alteraciones neurológicas, anemia y fallo de medro en niños. Las madres vegetarianas o no vegetarianas pero con dieta no adecuada, deben de ser advertidas de los daños severos y no siempre reversibles causados por esta deficiencia en los niños alimentados exclusivamente al pecho. Se debe prevenir su deficiencia en madres gestantes y lactantes incrementándose la dosis durante la gestación. Reconocer los síntomas neurológicos asociados permite un diagnóstico precoz y tratamiento efectivo. Aconsejamos la inclusión de la determinación de la vitamina B12 en los protocolos de estudio de retraso psicomotor, hipotonía, apneas, episodios paroxísticos y episodios amenazantes de la vida. Un beneficio colateral del cribado neonatal es la detección de casos con deficiencia de B12.

55. PATOLOGÍA MATERNA DIAGNOSTICADA MEDIANTE CRIBADO NEONATAL AMPLIADO. Serrano Nieto J¹, Gonzalo Marín M², Yahyaoui Macías R³, Blasco Alonso J¹, Calvo Medina R⁴, Sierra Salinas C¹. ¹Sección de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Infantil, UGC de Pediatría; ²Servicio de Endocrinología y Nutrición; ³Centro de Cribado Neonatal Ampliado de Andalucía Oriental. Unidad de Laboratorio Clínico; ⁴Sección de Neurología Pediátrica, UGC de Pediatría. Hospital Regional Universitario de Málaga.

Introducción. La extracción de sangre capilar de talón para la realización de cribado neonatal de ciertas enfermedades del metabolismo intermediario se debe realizar idealmente en el tercer día de vida (entre las 48 y 72 horas). El paso transplacentario de sangre de la madre (que incluye acilcarnitinas) hace que las posibles alteraciones encontradas mediante la espectrometría de masas en tandem (MS/MS) sean debidas no a patología primaria del neonato sino a patología materna (deficiencias enzimáticas o de oligoelementos tales como la vitamina B12). Por este motivo, ante un caso positivo de cribado neonatal se realiza estudio de confirmación bioquímica a neonato y determinación de acilcarnitinas y/o aminoácidos en sangre seca a la madre además de otras determinaciones dependiendo de la patología sospechada. Por ejemplo, En aquellos pacientes con perfil de acilcarnitinas sugestivo de deficiencia de vitamina B12 materno y neonatal puede realizarse además del estudio bioquímico en niños para descartar acidemia propiónica o metilmalónica, determinación en las madres de *status* de vitamina B12, homocisteína y anticuerpos anticélulas parietales y antifactor intrínseco. Así, el cribado neonatal ampliado permite diagnosticar a madres de distintas alteraciones metabólicas o carenciales.

Material y métodos. Estudio descriptivo retrospectivo de los casos de patología materna diagnosticada a través de casos positivos en el cribado neonatal en centro de referencia de cribado desde abril de 2010 a abril de 2017.

Resultados. Se realizó cribado neonatal mediante MS/MS a 309152 neonatos. Se detectaron los siguientes casos de patología materna: 4 casos de deficiencia del transportador de carnitina (CTD), 5 casos de 3-metilcrotonilglicinuria (3MCCD) y, de entre los 56 casos de deficiencia de vitamina B12 materno y neonatal, 17 de ellos fueron debidos a anemia perniciosa materna. Las prevalencias de patología materna en nuestra serie son, por tanto, de 1:77288 CTD, 1:61830 de 3MCCD, y 1:5520 y 1:18185 de deficiencia de vitamina B12 y anemia perniciosa respectivamente. El diagnóstico se confirmó genéticamente en todos casos de CTD y 3MCCD. Las variantes detectadas en los casos de CTD eran en su mayoría variantes no descritas como patogénicas o de significado incierto, encontrándose las madres con niveles bajos de carnitina pero asintomáticas. Se recomendó suplementación con L-carnitina, siendo la adherencia irregular. Los casos de 3MCCD se encontraban asintomáticos, con desarrollo neurológico normal y no se inició tratamiento dietético. En los casos de anemia perniciosa, además de la suplementación inicial a madres con cianocobalamina IM desde nuestra consulta, se recomendó derivación a servicios de Hematología y Digestivo de sus centros

de origen. La mayoría de las pacientes con anemia perniciosa no referían síntomas en el momento del diagnóstico.

Comentarios. El diagnóstico de casos maternos de patología carencial o metabólica a través de los programas de cribado neonatal ampliado podría suponer un beneficio adicional de estos programas y, por otro, ayudar a comprender mejor la historia natural o posible benignidad de ciertas entidades metabólicas.

56. CRIBADO NEONATAL METABÓLICO AMPLIADO. 5 AÑOS DE EXPERIENCIA EN UN CENTRO. Martín Rivada Á¹, Cañedo Villarroja E¹, Blanco Sánchez T¹, Dulín Íñiguez E², Merinero Cortés B³, Pérez Cerdá C³, Pérez González B³, Pedrón Giner C¹. ¹Sección de Gastroenterología y Nutrición. Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, Madrid. ²Laboratorio de Cribado Neonatal. Hospital Universitario Gregorio Marañón, Madrid. ³Centro de Diagnóstico de Enfermedades Moleculares. Universidad Autónoma de Madrid. IdiPAZ. CIBERER, Madrid.

Objetivo. Describir nuestra experiencia desde la implantación del cribado neonatal metabólico ampliado en nuestra Comunidad Autónoma.

Material y métodos. Estudio observacional descriptivo retrospectivo, desde octubre de 2011 hasta diciembre de 2016, de los pacientes con cribado metabólico alterado derivados a nuestra Unidad de Enfermedades Metabólicas, con una población total de 60.516 recién nacidos durante ese periodo. En todos ellos se analizó el metabolito índice, su determinación en Laboratorio de confirmación, las características clínicas del paciente, el diagnóstico bioquímico y genético y la evolución del mismo.

Resultados. Durante el periodo de estudio 75 recién nacidos presentaron alteración del cribado metabólico. De éstos 31 eran varones y 14 prematuros. La determinación del metabolito alterado se confirmó en 42 pacientes, siendo el valor predictivo positivo del cribado del 56%. Se diagnosticaron 22 errores innatos del metabolismo (EIM), 12 déficit de vitamina B12, 1 déficit de carnitina materno, 1 déficit del transportador de carnitina materno, 2 pacientes portadores de mutaciones en heterocigosis para el metabolismo de la oxidación de los ácidos grasos y 4 alteraciones transitorias del metabolito en los que no se encontró patología (2 elevaciones de tirosina, 1 de metionina y 1 de C5OH). Los EIM encontrados fueron: 8 hiperfenilalaninemias, 3 alteraciones en la betaoxidación de los ácidos grasos de cadena media, 2 de cadena muy larga, 1 deficiencia múltiple en acil-coa-deshidrogenasa, 3 metilcrotonilglicinurias, 2 acidurias metilmalónicas con homocistinuria, 1 hiperprolinemia tipo 1, 1 acidemia propiónica y 1 deficiencia sistémica de carnitina. Una de las madres con déficit de carnitina fue diagnosticada de aciduria glutárica tipo I. En dos de los pacientes en los que no se confirmó el metabolito índice, se encontró alguna alteración durante el seguimiento (1 déficit de carnitina materno y una mutación en heterocigosis para el metabolismo de la oxidación de los ácidos grasos). El cribado permitió el diagnóstico de patología en familiares en 15 pacientes (11 déficit de vitamina B12 maternos, 1 déficit de carnitina materno, 1 déficit de transportador de carnitina materno, 1 aciduria

glutárica y 1 caso de hiperfenilalaninemia benigna en uno de los progenitores). Se identificaron 3 pacientes portadores de mutaciones en heterocigosis para el metabolismo de la oxidación de los ácidos grasos. En los afectos de algún EIM se realizó estudio genético que fue positivo en 19 de los 22 y continúa pendiente en tres: una hiperprolinemia, una metilcrotonilglicinuria y una hiperfenilalaninemia benigna con estudio inicial negativo. Se identificaron mutaciones no descritas previamente en 6 de los pacientes. Ninguno de los pacientes falleció como consecuencia de su patología metabólica.

Conclusiones. El rendimiento del cribado es elevado y permite tanto el diagnóstico de enfermedades metabólicas, como la detección de enfermedades no metabólicas en pacientes y familiares, especialmente el déficit de vitamina B12 secundario a carencia materna. La correlación entre el diagnóstico bioquímico y el genético en los EIM es muy alta.

57. CRIBADO METABÓLICO NEONATAL AMPLIADO EN GALICIA. 16 AÑOS DE EXPERIENCIA. Bóveda Fontán MD, Cocho de Juan JA, Castiñeiras Ramos DE, Iglesias Rodríguez AJ, Sánchez Pintos P, Colón Mejezas C, Couce Pico ML. *Unidad de Diagnóstico y Tratamiento de Enfermedades Metabólicas Congénitas. Hospital Clínico Universitario. Santiago de Compostela.*

Introducción. El programa de cribado metabólico neonatal en Galicia, se realiza sobre las muestras de sangre y orina de los recién nacidos tomadas a las 48 h de vida. Desde junio de 2000 está implantado el cribado ampliado por espectrometría de masas en tándem (MS/MS), siendo la primera comunidad en España en hacerlo; en la actualidad abarca como objetivo primario un panel de 29 enfermedades.

Material y métodos. Desde junio de 2000 a diciembre 2016, se analizaron las muestras de 353.843 recién nacidos. Las muestras de sangre y orina se reciben en el laboratorio impregnadas en papel *Whatman* 903. La metodología aplicada a las mismas incluye: la medida en sangre por MS/MS de aminoácidos, acilcarnitinas y galactosa-1-fosfato (equipos *API 4000* y *API 2000* de *AB Sciex*). Además, se analiza en sangre la actividad de biotinidasa (ensayo colorimétrico), la TSH y la IRT (*Autodelphia*®) y en orina la excreción de cistina y galactosa por métodos cromatográficos en papel y capa fina respectivamente. Desde el año 2005, se aplica un método por MS/MS a las muestras de orina (desarrollado en nuestro centro) como prueba de segundo nivel, determinando así ácidos orgánicos, acilcarnitinas, acilglicinas, purinas, pirimidinas, guanidinoacetato y creatina. Esto ha permitido la disminución de repeticiones de toma de muestra pudiendo además, enfocar el diagnóstico con mayor rapidez a partir de las primeras muestras impregnadas en papel del cribado. En el proceso de confirmación diagnóstica, a través de los estudios complementarios de diagnóstico diferencial, se amplía el panel a otras enfermedades que no son objetivo primario del programa de cribado.

Resultados. Entre junio de 2000 y diciembre de 2016, aplicando esta metodología de cribado y después de las pruebas de confirmación diagnóstica, se han diagnosticado 431 casos de en-

fermedades objetivo de cribado y 141 secundarias, distribuidas como sigue: **Objetivo:** fenilcetonuria 34, hipotiroidismo congénito 152, tirosinemia I 3, leucinosi 10, galactosemia (déficit Gal-1-P-uridil-transferasa) 8, galactosemia (déficit galactoquinasa) 6, déficit de biotinidasa 4, acidemia glutárica I 7, homocistinuria 1, acidemia metilmalónica 15, citrulinemia I 2, aciduria arginosuccínica 1, argininemia 1, hipermetioninemia 16, acidemia propiónica 3, acidemia isovalérica 1, déficit primario de carnitina 2, déficit 3-OH-acil-CoA-deshidrogenasa de cadena larga 4, déficit acil-CoA-deshidrogenasa de cadena media 19, déficit acil-CoA-deshidrogenasa de cadena muy larga 3, acidemia glutárica II 1, déficit de 3-OH-3-metilglutaril-CoA liasa 2, déficit de 3-metilcrotonil-CoA carboxilasa 9, cistinuria 98, fibrosis quística clásica 29. **Secundarias:** hiperfenilalaninemia 62, alkaptonuria 4, tirosinemia III 1, déficit de acil-CoA-deshidrogenasa cadena corta 11, galactosemia (déficit epimerasa) 3, déficit parcial de biotinidasa 7, aciduria mevalónica 1, déficit ornitina transcarbamilasa 2, déficit del cofactor de molibdeno 1, aciduria piroglutámica 1, acidemia formoiminoglutámica 4, hidroxiprolinemia 2, hiperprolinemia 5, sialidosis 3, acidosis láctica congénita 3, fibrosis quística incierta y mild 9, otras asociadas a CFTR 22.

Conclusiones. Los resultados aquí mostrados reafirman el poder del cribado neonatal ampliado (con especial mención al uso de la muestra de orina) en el diagnóstico de un importante número de patologías, adelantándose a la presentación clínica de muchas de ellas y ayudando así a un mejor pronóstico de las mismas.

58. PROGRAMA DE CRIBADO NEONATAL DE CATALUÑA. PREVALENCIA DE LA ENFERMEDAD DE CÉLULAS FALCIFORMES. Marín Soria JL¹, Pajares García S¹, López Galera RM¹, Argudo Ramírez A¹, Mañú Pereira MM², Gutiérrez Valle V², Beneitez Pastor D³, Blanco Álvarez A³, Ribes Rubió A¹, Fernández Bardón RM⁴. ¹Laboratorio de Cribado Neonatal de Cataluña. *Sección Errores Congénitos del Metabolismo. Servicio de Bioquímica y Genética Molecular. Hospital Clínic.* ²Laboratorio de Eritropatología. *Hospital Clínic.* ³Unidad Clínica de Referencia Diagnóstica Hemoglobinopatías. *Hospital Vall d'Hebron.* ⁴Agencia de Salut Pública de Catalunya. *Departament de Salut. Generalitat de Catalunya.*

Introducción. Debido a los movimientos migratorios de los últimos años, Cataluña es la Comunidad Autónoma (CCAA) española que cuenta con mayor población africana y, como consecuencia, mayor número de recién nacidos (RN) con progenitores africanos. La enfermedad de células falciformes tiene como base la aparición de HbS debido a una mutación puntual en el gen HBB del cromosoma 11 que modifica la estructura de la globina β y su cribado neonatal permite la detección precoz de la enfermedad, aplicar medidas profilácticas y disminuir su morbi-mortalidad. En enero del año 2015 iniciamos el Cribado Neonatal para la enfermedad de células falciformes (ECF).

Objetivos. Conocer la prevalencia de ECF y portadores de HbS y compararla con el resto de enfermedades incluidas en el Programa y con otras CCAA españolas.

Material y métodos. Durante los años 2015 y 2016 analizamos las muestras de sangre en papel de todos los RN mediante electroforesis capilar (Capillarys 2 Neofast, Sebia). La validación de resultados y análisis de datos se ha realizado mediante los programas informáticos Phoresis (Sebia) y Nadons (Limit4).

Resultados. El número total de RN estudiados fue de 140.519.

TABLA 1. Enfermedad células falciformes.

Fenotipo	2015	2016	Total	Prevalencia: 1 de cada
FS	18	15	33	4.258
FS β ^{TAL}	2	0	2	70.259
FSC	3	3	6	23.419
Total ECF	23	18	41	3.427

TABLA 2. Portadores HbS.

Fenotipo	2015	2016	Total	Prevalencia: 1 de cada
FAS	462	436	898	156

TABLA 3. Prevalencia de ECF respecto al resto de enfermedades del Programa de nuestra CCAA.

Enfermedad/Grupo	Prevalencia (1 cada)
Hipotiroidismo congénito	979
ECF	3.427
Fibrosis quística (FQ)	6.518
Hiperfenilalaninemias (HFA)	8.472
Oxidación mitocondrial Ac. grasos	6.368
Acidurias orgánicas (AO)	8.860
Aminoacidopatías (sin HFA)	12.416

Conclusiones. 1) La prevalencia de la ECF en Cataluña es de 1/3.427 y la de portadores de HbS de 1/156. 2) La ECF se sitúa como la segunda enfermedad más prevalente de nuestro Programa. 3) La prevalencia de la ECF en nuestra CCAA es la mayor de todas las prevalencias conocidas en las diferentes CCAA españolas, probablemente debido a la mayor tasa de inmigración procedente de África subsahariana. 4) En resumen, el programa de cribado neonatal de nuestra CCAA ha permitido la detección y el diagnóstico de 33 RN afectados de ECF y 8 RN afectados de otras hemoglobinopatías graves en los años 2015 y 2016, con el consiguiente beneficio para ellos, sus familias y nuestra sociedad.

59. UNA MUTACIÓN DE NOVO EN MOSAICO SOMÁTICO EN EL TRANSPORTADOR DE UDP-GALACTOSA CAUSA UN DEFECTO CONGÉNITO DE GLICOSILACIÓN LIGADO AL CROMOSOMA X. Pérez-Cerdá C¹, Vega A¹, Ecay MJ¹, Russell D², Tomás Vila M³, Lefeber D⁴, Pérez B¹. ¹Centro Diagnóstico de Enfermedades Moleculares. Universidad Autónoma. Madrid.

CIBERER. IDIPAZ. Madrid. ²Laboratorio de Metabolopatías, ³Servicio de Neuropediatría.Hospital Universitario La Fe. Valencia. ⁴Dept. of Neurology. Radboud University Medical Centre. Nijmegen, Países Bajos.

Introducción. Mutaciones en heterocigosis o hemicigosis en el gen *SLC35A2* (Xp11.23-p11.22) causan la deficiencia del transportador UDP-galactosa (MIM 300896), uno de los pocos defectos congénitos de glicosilación (CDG) ligados al cromosoma X. Este transportador importa la UDP-galactosa desde el citoplasma hasta el lumen del aparato de Golgi y allí sirve como donante de galactosa para la biosíntesis de glicoproteínas. Muy recientemente se han descrito 8 pacientes, 6 de ellas mujeres, con retraso en el desarrollo y afectación neurológica.

Caso clínico. Varón sin antecedentes familiares de interés. En periodo neonatal: dificultades de succión y escasa ganancia ponderal. A los 9 meses: Peso en p3 y perímetro craneal en p20. Dismorfia facial: Hipertelorismo con implantación baja de pabellones auriculares, nariz bulbosa y retrognatia. Pseudohipertrofia gemelar. No sedestación, ni sostén cefálico, no fija mirada. Hipotonía axial con cifosis dorso-lumbar. RMN cerebral: alteración ambos núcleos rojos en T2 Y difusión. A los 17 meses: se ríe y fija más la mirada. Mejor sostén cefálico. No sedestación autónoma. Movimientos oculares erráticos. Hipotoxia axial severa. Hiperreflexia rotuliana. Clonías audiógenas. RMN cerebral: Edematización del cerebelo, retraso de mielinización.

Estudios bioquímicos y genéticos. En analítica solo destaca GOT 268-274U/L. Pruebas metabólicas normales excepto %CDT en suero muy elevado con importante aumento de las isoformas asialo- (17,6%), monosialo- (16,0%) y disialo- (12,7%) y fuerte disminución de la tetrasialo- (41,8%) transferrina. El isoelectroenfoque de la O-glicoproteína Apoc3 mostró un perfil de isoformas normal. Mediante la secuenciación masiva del DNA con el panel de genes TrusightOne no se identificó ninguna variante patogénica compatible con un CDG. El análisis por QTOF-MS de la transferrina sérica demostró una glicosilación alterada con pérdida de residuos de galactosa, orientando hacia una posible alteración en el transportador de galactosa. La secuenciación del gen *SLC35A2* confirmó este defecto genético al identificarse una variante alélica nueva (c. 523C > T) en mosaico somático que previsiblemente causa el cambio de aminoácido p.Leu175Phe. Esta variante no está presente en las bases de datos poblacionales consultadas. Aunque hay pequeñas diferencias fisicoquímicas en el cambio aminoacídico, se trata de un residuo altamente conservado entre especies filogenéticamente alejadas y las predicciones bioinformáticas indican que podría ser patogénica. No se ha detectado en el DNA de la madre lo que indica que, probablemente, es un cambio de *novo*.

Conclusiones. 1) Debe realizarse el %CDT en suero a pacientes con retraso psicomotor, fallo de medro y aumento de GOT de causa incierta. 2) Otras pruebas bioquímicas más específicas son importantes para orientar la sospecha hacia un defecto congénito de glicosilación. 3) La secuenciación masiva utilizando paneles de genes puede ser ineficaz en CDG, ya que se están identificando continuamente genes nuevos asociados a patología que no están incluidos en paneles. 4) Para grupos de enfermedades emergentes

la secuenciación del exoma completo es más adecuada. 5) Este es el tercer caso descrito de varón afecto hemicigota para una mutación *de novo* en mosaicismo somático. Este hallazgo podría estar indicando la gravedad del defecto genético y que es necesaria la presencia de alelo funcional que proporcione cierta actividad al transportador de galactosa para la supervivencia de los pacientes.

60. MALABSORCIÓN HEREDITARIA DE FOLATO. A PROPÓSITO DE TRES CASOS. García Jiménez MC, Monge Galindo L, Roncalés Samanes P, González Irazábal Y, López Pisón J, Navarro Rodríguez-Villanueva AP, Sala Fernández L, Merinero B, Pérez Cerdá C. *Unidad de Neurometabolismo. Hospital Universitario Infantil Miguel Servet. Zaragoza.*

Fundamentos y objetivos. La malabsorción hereditaria de folato (MHF) es una enfermedad metabólica caracterizada por una mutación del gen *SLC46A1* que altera la proteína transportadora de folato ligada a protones. Los pacientes presentan niveles disminuidos de ácido fólico en plasma y líquido cefalorraquídeo (LCR). Los síntomas suelen aparecer pocos meses después del nacimiento y consisten en anemia megaloblástica, inmunodeficiencia, infecciones recurrentes, diarrea y déficits neurológicos. El objetivo es comunicar nuestra experiencia con 3 pacientes diagnosticados.

Observaciones clínicas. *Caso 1.* Paciente de origen marroquí y padres consanguíneos, con antecedente de un primo fallecido a los 2 meses de vida por sepsis. A los dos meses en contexto de bronquiolitis, presenta sepsis y pancitopenia. El estudio metabólico evidenció homocisteína elevada de 40 $\mu\text{mol/L}$ (4-17), vitamina B12 231 pg/ml (vn 180-914) y ácido fólico 4,4 ng/ml (vn 3.10-19.90). Se inició tratamiento con hidroxocobalamina intramuscular y ácido fólico vía oral ante la sospecha de un defecto de la remetilación, con recuperación precoz de los niveles de vitamina B12, homocisteína y parámetros hematológicos, aunque el ácido fólico descendió progresivamente. Ante estos hallazgos se planteó la posibilidad de un defecto en el transportador del folato. Los niveles indetectables de 5 metiltetrahidrofolato (MTHF) en LCR, apoyaron el diagnóstico. Se inició folinato cálcico intramuscular 10 mg intramuscular 3 veces por semana inicialmente aumentándose a 50 mg/d 4 veces por semana ante la persistencia de niveles inferiores a 15 nmol/ml de 5 MTHF en LCR. El análisis genético demostró una mutación en homocigosis en el gen *SLC46A1*. Actualmente el paciente tiene 4,5 años, se le realiza estudio de LCR cada 6 meses. Está asintomático con excelente desarrollo neurológico, y niveles de ácido fólico en plasma normales. En LCR mantiene niveles de 5 MTHF de 15 nmol/ml. *Caso 2.* Este caso es cronológicamente anterior al anterior, pero el diagnóstico se realizó postmortem, tras el diagnóstico del caso 1 y constatare parentesco en primer grado en los padres de ambos niños. Lactante de 3 meses afecto de pancitopenia y sepsis con anemia megaloblástica, niveles bajos de vitamina B12 y ácido fólico e hipogammaglobulinemia que falleció sin diagnóstico. *Caso 3.* Lactante de 2 meses, cuarto hijo de padres consanguíneos. Hermano (caso 2) fallecido en 2010 con diagnóstico de MHF. Acude

por sepsis y pancitopenia. Dados los antecedentes familiares se sospecha MHF y se inicia tratamiento con ácido fólico iv inicialmente e hidroxocobalamina.

Comentarios. La MHF es una enfermedad rara, con unos 30 casos descritos. Debe sospecharse ante la presencia de pancitopenia y sepsis con niveles de ácido fólico bajos, que con fólico oral no mejoran. Las opciones terapéuticas implican la administración a dosis variables de preparados de ácido fólico intramuscular para alcanzar niveles adecuados de 5 MTHF en LCR, la administración iv no es efectiva. La escalada terapéutica exige la determinación seriada de sus niveles en LCR y un manejo individualizado de cada caso. La buena evolución neurológica del caso 2 apoya la hipótesis de que los niveles de 15 nmol/ml de 5MTHF en LCR permitirían un adecuado desarrollo neurológico.

61. CASO DE MUTACIÓN GEN POLG. Unceta Suárez M¹, Arza Ruesga A¹, Agundez Sarasola², Llano I³, Ormazabal A⁴, Gort L⁵, Montoya J⁶. ¹Servicio de Bioquímica, ²Servicio de Neurología, ³Servicio de Genética. Hospital Universitario de Cruces. Barakaldo. Vizcaya. ⁴Servicio de Bioquímica. Hospital San Joan Déu. Barcelona. ⁵Instituto Bioquímica Clínica. Barcelona. ⁶Universidad de Zaragoza.

Fundamento y objetivos. Las enfermedades asociadas a POLG abarcan una amplia variedad de fenotipos que se pueden solapar dada la diversidad de mutaciones en un mismo gen. Se describe un caso de una adolescente que debuta con epilepsia intratable y progresiva con un desenlace fatal iniciándose la sospecha de enfermedad mitocondrial tras el hallazgo de alteración en marcadores bioquímicos.

Observaciones clínicas. Paciente de 15 años que ingresa en nuestro hospital por presentar crisis mioclónicas de predominio axial, versión oculocefálica y posterior generalización con rigidez tónica que solo ceden tras el tratamiento con antiepilépticos de 3º línea tratándose de una epilepsia refractaria. Se trata de una paciente que inicia episodios de epilepsia a los 10 años pero con buen control, únicamente destacan en los últimos episodios clonías y caídas, trastorno generalizado del desarrollo y dudosas alteraciones visuales. Entre los estudios bioquímicos iniciados en el plasma se percibe un ligero aumento de lactato 19 mg/dl (< 18 mg/dl) con relación lactato/piruvato normal, un aumento de aminoácidos ramificados (Val, Leu e Ile) en el estudio de los aminoácidos plasmáticos en probable relación a dieta cetogénica y unos niveles de Vitamina B6 bajos. En el LCR se observa aumento de lactato 29 mg/dl (V.N < 25) y alanina 37 $\mu\text{mol/L}$ (V.N < 30), una disminución de folato 10 nmol/L (35-124) y un aumento de ácido homovanílico 552 (V.N 156-410) así como hiperproteinoorraquia 121 mg/dl (15-45). En los estudios en orina se constata un aumento de ácido láctico, cuerpos cetónicos en el perfil de los ácidos orgánicos y un aumento de alanina en el perfil de los aminoácidos. Ante una sospecha de enfermedad mitocondrial se determina el marcador FGF-21 en plasma arrojando un valor fuertemente elevado 1997 pg/ml (0-300) que apoya dicho diagnóstico. En el estudio de los complejos de la cadena respiratoria

en músculo solo destaca un resultado de deficiencia leve C IV por lo que se prosigue con los estudio de depleción, delección del DNAmT en músculo no detectándose alteraciones. Estos estudios no se pudieron confirmar en otros tejidos ya que la paciente fallece. Con los datos clínicos (más adelante hace un fallo hepático que no parece atribuible a fármacos) y bioquímicos se sospecha una enfermedad asociada al gen POLG, confirmándose mediante secuenciación del panel de exoma clínico de epilepsia que consta de 543 genes con resultado de heterocigosis compuesta en el gen POLG de las mutaciones c.1399G > A p.(Ala467Thr), variante patogénica más comúnmente asociada a síndrome de Alpers y la mutación c.1801A > G p.(Lys601Glu) variante de significación clínica incierta que apoyaría el patrón de herencia recesiva de síndrome de depleción mitocondrial.

Comentarios. Se presenta un caso de POLG que debuta con hallazgos bioquímicos sugerentes de enfermedad mitocondrial (aumentos de láctico y alanina en sangre, Lcr y orina así como la disminución del ácido fólico y el aumento del ácido homovanílico en Lcr) y que se corrobora con la fuerte elevación del marcador mitocondrial FGF-21. La confirmación de la enfermedad se constata con la presencia de dos variantes, una de ellas no conocida aunque probablemente patogénica dada la gravedad del caso clínico descrito.

62. EXPRESIVIDAD CLÍNICA DE LA SIALURIA EN UNA FAMILIA GALLEGA. Sánchez Pintos P, de Castro MJ, Iglesias AJ, Gouveia S, Cocho JA, Castiñeiras DE, Marmiesse A, Couce ML. *Unidad de Diagnóstico y Tratamiento de Enfermedades Metabólicas Congénitas. Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela. IDICHUS.*

Fundamento y objetivos. La sialuria es un defecto muy poco frecuente caracterizado por una síntesis excesiva de ácido siálico, como consecuencia de un fallo en la inhibición ejercida por la UDP-N-acetilglucosamina 2-epimerasa (GNE) en la biosíntesis de ácido siálico, llevando a su acúmulo en el citoplasma celular y en fluidos corporales. El espectro clínico incluye rasgos dismórficos faciales, hepatomegalia, anemia microcítica, infecciones de vías respiratorias altas y gastroenteritis frecuentes, retraso de desarrollo leve, hipotonía transitoria, convulsiones y dificultad para el aprendizaje. Se ha relacionado con el desarrollo de colangiocarcinoma hepático en la edad adulta. En los 8 casos descritos hasta la fecha se ha identificado en heterocigosis una variante patogénica missense en el exón 5 del gen GNE (mutaciones descritas: p.Arg263Leu, p.Arg266Gln y p.Arg266Trp). Presentamos una familia gallega con cuatro miembros afectados.

Observaciones clínicas. La familia, sin antecedentes destacables ni consanguinidad, se compone de una primera hija de 4 años, fruto de gestación a término, y dos gemelas resultado de una gestación monocorial-biamniótica pretérmino de 30 semanas de edad gestacional. Ambos padres están sanos. En la segunda gemela se detecta en el cribado neonatal una elevación de ácido siálico en orina, que se confirma posteriormente con valores máximos de 11.446,79 umol/mmol creatinina (v.n.: 20,50-224,55). El estudio familiar

demuestra elevación de ácido siálico en la primera gemela, en su hermana mayor y en la madre con valores de 8024,95, 4920,63 y 445,16 umol/mmol creatinina respectivamente, siendo el estudio del padre normal. Ambas gemelas, de 13 meses en la actualidad, se caracterizan fenotípicamente por presentar cara y raíz nasal ancha, frente amplia, epicantus, ligera hipotonía troncular y hernia umbilical reductible. Actualmente siguen un desarrollo acorde a su edad corregida excepto leve retraso motor (no alcanzada bipedestación) con motricidad fina normal. Su hermana mayor inició deambulación a los 17 meses. Muestra idénticos rasgos faciales, torpeza motora, motricidad fina normal, lenguaje expresivo fluido y ausencia de visceromegalias. Refieren dificultad leve para el aprendizaje. La función hepática está alterada en ambas gemelas (GOT 83U/L, GPT 210U/L y GGT 80U/L y GOT 62U/L, GPT 146U/L y 91U/L respectivamente), con hepatomegalia ecográfica y aumento difuso de la ecogenicidad hepática, sin lesiones focales. La madre, sin alteraciones cognitivas ni motoras, mantiene función hepática normal, permaneciendo actualmente pendiente de estudio ecográfico abdominal. El estudio genético de la familia mediante panel con secuenciación masiva simultánea de las zonas codificantes de los genes asociados a enfermedades lisosomales demuestra la presencia en los miembros afectados de la variante patogénica c.G797A (p.Arg266Gln) en heterocigosis en el exon 5 del gen GNE.

Comentarios. La familia descrita constituye una contribución valiosa al conocimiento de la expresividad clínica y la penetrancia de la enfermedad, todavía poco definidos. El conocimiento actual sugiere que se trata de una entidad no progresiva, con leve sintomatología en la infancia, asociada a un retraso cognitivo y motor leve, no progresivo. La identificación retrospectiva de la enfermedad en alguno de sus progenitores a partir de niños afectados, como en la presente familia, cobra importancia ante el riesgo sugerido de colangiocarcinoma hepático en edad adulta.

63. HIPOFOSFATASIA PERINATAL: ENFERMEDAD LETAL CON PRESENTACIÓN INTRAÚTERO, A PROPÓSITO DE UN CASO DE RECIENTE DIAGNÓSTICO A LAS 24 HORAS DE VIDA. Castells Vilella L¹, Cassanello Peñarroya P², Muñiz Llama JF¹, González Roca E³. ¹Unidad de Neonatología, ²Residente de Pediatría. Hospital Universitario General de Catalunya, Sant Cugat del Vallés. ³Centro de Diagnóstico Molecular e Inmunología. Hospital Clínic i Provincial. Barcelona.

Introducción. La hipofosfatasa (HPP) es una enfermedad congénita infrecuente, caracterizada por la mutación del gen ALPL. Dicha mutación condiciona una deficiencia en la biosíntesis de la isoenzima fosfatasa alcalina (FA) ósea, hepática y renal (TNSALP) que implica un defecto en la mineralización ósea y dentaria. Su expresión clínica es muy variable, desde casos con alteración severa de la mineralización ósea que se asocian con alta morbimortalidad perinatal, a casos exclusivamente con caída precoz de la dentición en la edad adulta.

Descripción del caso. Se presenta el caso clínico de un recién nacido de sexo masculino con HPP letal, diagnosticado de forma postnatal. En la ecografía prenatal de las 28 semanas de gestación,

se detectó acortamiento femoral con sospecha inicial de acondroplasia. Por deseo familiar no se realizó ampliación de estudio genético. El parto, a término (semana 37), fue distócico por cesárea programada. El peso al nacer fue de 2.850 g (-0,41 DS para su edad gestacional) y la altura fue de 42 cm (-4,01 DS). Requiere ventilación invasiva inmediatamente después del nacimiento por insuficiencia respiratoria severa. El diagnóstico de HPP fue confirmado por niveles séricos bajos de FA < 20 UI/L (rango de referencia normal 530-1.610 UI/L 0-14dy). La serie radiológica mostró hipomineralización severa e hipoplasia torácica. Los niveles séricos de calcio fueron 10,8 mg/dl con 1,8 mmol/L iónico. Los niveles de piridoxal 5'-fosfato (PLP) en el plasma fueron > 200 nmol/L (rango de referencia normal 23,0-172,5), y la fosfoetanolamina en orina de 7.567 µmol/g (rango de referencia normal inferior a 150), ambos sustratos de TNSALP que se acumula endógenamente. Las complicaciones respiratorias secundarias a las malformaciones torácicas causaron la muerte del paciente a los 3 días de vida. El análisis secuencial adicional de ALPL usando ADN genómico identificó que el paciente era heterocigótico para dos mutaciones: una en el exón 5 de ALPL (p.Arg138Pro), previamente no reportada, y una en el intrón 5 de ALPL (c.473-2G > C), descrito previamente. Se analizó el ADN de los padres siendo portadores heterocigóticos.

Discusión. La hipofosfatasa, es una enfermedad congénita debida a la mutación del gen ALPL, condicionando una hipomineralización ósea por el déficit del isoenzima TNSALP. Existe gran variabilidad de formas clínicas descritas, siendo las formas perinatales más severas las que peor pronóstico asocian. Actualmente existe un tratamiento enzimático sustitutivo autorizado, que ha demostrado resultados esperanzadores en el pronóstico de esta enfermedad.

POSTERS SESIÓN 6

Viernes 20 de octubre

Moderadores: David Gil Ortega, Mercedes Murray Hurtado

64. HIPERFENILALANINEMIA DEBIDA A DÉFICIT DE DIHI-DROPTERINA REDUCTASA. Ferrer Rojo S, Calvo Medina R, Blasco-Alonso J, Moreno Medinilla E, Mora Ramírez MD, Martínez Antón J, Urda Cardona A. *Servicio de Pediatría. Hospital Regional Universitario de Málaga.*

Fundamento y objetivos. Las hiperfenilalaninemias son un grupo de errores congénitos del metabolismo de la fenilalanina que dan lugar a un aumento de este aminoácido en sangre. Dentro de este grupo encontramos la fenilcetonuria clásica, en la que tiene lugar una disminución de la actividad del enzima fenilalanina hidroxilasa; y los defectos del metabolismo de la tetrahydrobiopterina (BH4), coenzima esencial en el funcionamiento del enzima fenilalanina hidroxilasa. El objetivo fundamental del trabajo es destacar la importancia que tiene descartar un defecto en el metabolismo de la BH4 en un niño que presenta hiperfenilalaninemia.

Observaciones clínicas. Se presenta el caso de una niña de 14 meses, diagnosticada de fenilcetonuria clásica tras un cribado

neonatal positivo para hiperfenilalaninemia. Se trata de una niña cuyo embarazo, parto y periodo neonatal inmediato transcurrieron sin incidencias. No presenta antecedentes familiares de interés, salvo consanguinidad en ambos padres que son primos hermanos, y tiene una hermana por parte de padre, sana. Al octavo día de vida, tras obtenerse un resultado alterado en el cribado neonatal ampliado (fenilalanina = 687 µmol/L), se solicita estudio diagnóstico de hiperfenilalaninemia (aminoácidos en sangre, ácidos orgánicos en orina y pterinas en orina), con resultado compatible con fenilcetonuria, sin ser posible la realización de la actividad de dihidropterina reductasa (DHPR) en sangre papel. Asimismo, se realiza una prueba de sobrecarga con BH4 con resultado positivo y se inicia, por tanto, tratamiento con sapropterina. La niña presenta una buena evolución inicial, con niveles de fenilalanina en sangre normales y un desarrollo normal. A los 11 meses de edad, la paciente comienza con episodios de irritabilidad, temblor y rechazo a la sedestación de etiología no filiada (se realizan diferentes pruebas complementarias entre las que destacan resonancia magnética craneal y de columna vertebral). Finalmente, ante la sospecha de un defecto en el metabolismo de la BH4, se solicita perfil de neurotransmisores en líquido cefalorraquídeo, actividad de DHPR en sangre papel y estudio genético del gen QDPR, que confirman la sospecha diagnóstica, un déficit de DHPR. La paciente inicia, por tanto, tratamiento con levodopa/carbidopa, 5-hidroxitriptófano y ácido fólico, manteniendo además su tratamiento previo con sapropterina y evolucionando favorablemente.

Comentarios. El déficit de DHPR es una enfermedad genética autosómica recesiva que da lugar al déficit de BH4, coenzima esencial para el correcto funcionamiento de las enzimas fenilalanina, tirosina y triptófano hidroxilasas. Como consecuencias, en ausencia de tratamiento, el paciente desarrollará hiperfenilalaninemia, aspecto común con los pacientes con fenilcetonuria clásica y, además, un déficit en la síntesis de neurotransmisores dopaminérgicos y serotoninérgicos, que dará lugar a la aparición de clínica neurológica variada durante el primer año de vida. Dada las implicaciones terapéuticas (los pacientes con alteración en el metabolismo de BH4 precisan tratamiento con precursores de neurotransmisores) resulta de vital importancia que en todos los niños con hiperfenilalaninemia se solicite de forma precoz un estudio que descarte una alteración a este nivel para evitar, como ocurrió en el caso clínico presentado, un retraso diagnóstico y terapéutico indeseado.

65. HIPERTRANSAMINASEMIA EN ACIDURIA ARGINOSUCCÍNICA Y SU POSIBLE RELACIÓN CON ALTAS DOSIS DE ARGININA. Cañedo Villarroya E¹, Blanco Sánchez T¹, Martín Rivada Á¹, González Gutiérrez-Solana L², Pedrón Giner C¹. ¹Sección de Gastroenterología y Nutrición, ²Sección de Neurología. *Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, Madrid.*

Fundamentos y objetivos. La aciduria arginosuccínica (ASA) es el segundo defecto más frecuente del ciclo de la urea. El tratamiento consiste en dieta restringida en proteínas y arginina a dosis mayores que el resto de defectos. Sin embargo, se han descrito

complicaciones como la hepatomegalia e hipertransaminasemia, en pacientes sin hiperamoniemia, cuya fisiopatología puede relacionarse con un déficit de óxido nítrico (NO) que la arginina exógena no evita, y con acumulo de ácido arginosuccínico (AAS) que aumenta con dosis altas de arginina. Describimos una paciente que desarrolla hepatomegalia e hipertransaminasemia pese a buen control metabólico y que mejora al disminuir la dosis de arginina y de AAS en sangre.

Observaciones clínicas. Niña diagnosticada de ASA en la primera semana de vida tras episodio de hiperamoniemia. Inicia dieta de restricción proteica (máximos aportes de proteínas de alto valor biológico (PAVB) 1,6 g/kg/d con disminución progresiva según edad, tolerancia y recomendaciones de niveles seguros (OMS/FAO/UN 2007) y arginina (400 mg/kg/d). A partir de los 6 meses desarrolla hepatomegalia e hipertransaminasemia progresivas, sin datos de fallo hepático, a pesar de buen cumplimiento terapéutico y de mantener cifras de amonio normales. Presenta buen desarrollo ponderoestatural y evaluaciones neurocognitivas (escala BATELLE), adecuadas a la edad. Tras descartar otras causas de alteración hepática, a los 15 meses de vida, se inicia fenilbutirato sódico (400 mg/kg/d) y se disminuye arginina (100 mg/kg/d). A la semana, muestra una notable disminución de transaminasas, (antes: GOT 195/GPT 547 U/L; después GOT 83/GPT 174 U/L), pero un aumento de amonio de 200 $\mu\text{mol/L}$. Tras retirada de proteínas y dosis de carga de arginina (600 mg/kg) y fenilbutirato (250 mg/kg), normaliza hiperamoniemia en las siguientes horas y se vuelve a dejar tratamiento de mantenimiento anterior: PAVB 0,7g/kg/d, arginina 400 mg/kg/d, fenilbutirato 400 mg/kg/d. Desde entonces, se han hecho varios ajustes de la dosis de arginina comprobando cómo, cuando las cifras plasmáticas de AAS en sangre son < 700 $\mu\text{mol/L}$ y las de arginina se mantienen entre 90 y 100 $\mu\text{mol/L}$, las cifras de transaminasas no empeoran y/o mejoran, y el amonio se mantiene normal, volviéndose a elevar éste al disminuir la arginina en sangre por debajo de dichas cifras. En cualquier caso, y a pesar de que se ha iniciado dieta rica en nitratos, las transaminasas no han llegado a normalizarse.

Comentarios. 1) La dosis óptima de arginina para estos pacientes es probablemente menor de la referida clásicamente y debería ser aquella que mantuviese los niveles más bajos posible de AAS sin provocar hiperamoniemia, en nuestro caso aquella que mantiene arginina en sangre entre 90 y 100 $\mu\text{mol/L}$ (230 mg/kg/d de arginina oral); aunque se necesitarían un número mayor de casos para poder obtener alguna conclusión al respecto. 2) El empleo de quelantes de amonio puede ser beneficioso en estos pacientes. 3) La lesión hepática es probablemente dependiente de otros factores como el déficit de NO además del acúmulo de AAS, y son necesarios ensayos clínicos para dilucidar el beneficio de esta nueva diana terapéutica.

66. ACIDURIA MEVALÓNICA, ACIDOSIS METABÓLICA Y METAHEMOGLOBINEMIA. ¿CASUALIDAD O CAUSALIDAD? Gil Ortega D, Vives Piñera I, Juan Fita MJ, Egea Mellado JM, González Gallego I. *Unidad de Enfermedades Metabólicas. Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia.*

Introducción. la aciduria mevalónica (MVA; OMIM: 610377) y el síndrome de hiperinmunoglobulinemia D (HIDS) son los dos extremos del espectro clínico del déficit de la primera enzima de la síntesis del colesterol, la mevalonato quinasa (MVK). A diferencia del HIDS, la MVA de debut precoz tiene un pronóstico sombrío (rasgos dismórficos, retraso psicomotor, fallo de medro, ataxia cerebral progresiva, crisis febriles recurrentes y ceguera progresiva). No cursa de forma habitual con acidosis metabólica o metahemoglobinemia (MetaHb).

Material y métodos. Revisión retrospectiva y descripción del caso de un lactante de 2 meses diagnosticado MVA, descripción de su expresión clínica y analítica, su evolución y revisión actualizada de la bibliografía

Caso clínico. Lactante de 1 mes y medio, hijo de padres sanos y no consanguíneos. Procedencia marroquí. Fruto de un embarazo controlado y sin incidencias. Cribado neonatal ampliado negativo, incluyendo fibrosis quística. Ingresa en UCIP por cuadro compatible con enterocolitis sensible a proteínas de leche de vaca (PLV) grave, con acidosis metabólica grave con anión GAP normal, amonio 42 $\mu\text{mol/L}$ y MetaHb (7%). Refería diarrea y nula ganancia ponderal desde el nacimiento, con lactancia mixta, agravado al comenzar con fórmula de inicio. Tras instaurar una fórmula de aminoácidos evoluciona satisfactoriamente, pero reingresa al mes por clínica similar en relación por intento de reintroducción de PLV por la madre con acidosis metabólica moderada y nueva MetaHb (7,5%). Ante un lactante con diarrea crónica, fallo de medro y acidosis metabólica se realiza estudio acilcarnitinas en sangre, y aminoácidos y ácidos orgánicos en sangre y orina con llamativo pico de excreción de mevalónico y mevalonactona en orina. El estudio del gen MVK confirmó la presencia de dos mutaciones en heterocigosis compuesta (c.709A > T/c.790C > T). Válvula aórtica bicúspide. Varios ingresos posteriores durante el primer año de vida no complicados, por fiebre y gastroenteritis aguda, recibiendo corticoides a 2 mg/kg/día en uno de ellos. Recibe dieta sin PLV, fórmula de aminoácidos y suplementación con polivitamínico, con buena evolución. No nuevos episodios de acidosis o MetaHb. Adecuado desarrollo psicomotor y ponderoestatural. Niveles de IgD normales tras 20 meses de vida.

Discusión. A diferencia de las acidurias orgánicas clásicas, la MVA no suele causar ni acidosis ni descompensaciones metabólicas (ni hipoglucemia, cetosis o hiperamoniemia). Las crisis de descompensación son en forma de fiebre de origen no infeccioso, artralgia, vómitos, edema o diarrea, con elevación de inmunoglobulinas (sobre todo la D, también IgA, IgE,...) y reactantes de fase aguda. Sin embargo la MetaHb y la acidosis sí se han descrito de forma inespecífica en lactantes de corta edad con diarrea grave, habitualmente en asociación con alergia a PLV (APLV). La excreción de mevalónico en orina es poco sensible. Le especificidad es mayor se detecta mevalolactona.

Conclusiones. La MVA debe sospecharse en lactantes con fallo de medro y diarrea crónica, mala evolución neurológica o cuadros febriles recurrentes y como otras enfermedades metabólicas debe considerarse en paralelo a otras condiciones más frecuentes como la APLV. La MetaHb y la acidosis en este caso no parecen estar en relación directa con la MVA.

67. DETECCIÓN DE ACIDEMIA PROPIÓNICA TRAS DEBUT DE ENCEFALITIS POR VARICELA. Álvarez Ríos AI¹, Bueno Delgado MA², Iradi Martínez CE¹, Pérez-Cerdá Silvestre C³, Delgado Pecellín C¹. ¹Servicio de Bioquímica Clínica, Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla. ³Centro de Enfermedades Moleculares (CEDEM). Universidad Autónoma de Madrid.

Fundamento y objetivos. La acidemia propiónica (AP) es un error congénito de la vía del propionato que requiere de la actuación de la propionil-CoA carboxilasa y el cofactor biotina para ser metabolizado, cualquier alteración de una de ellas ocasionará un acúmulo del mismo, junto con otros metabolitos, que debido a su elevada toxicidad se manifestará con diferente clínica a nivel neurológico, renal y cardíaco. El objetivo del trabajo es llegar a un diagnóstico de confirmación en paciente de 10 años que ingresa en hospital de su área en contexto de encefalitis por varicela con una semana de evolución.

Observaciones clínicas. Presenta inestabilidad en la marcha, bradipsiquia, alucinaciones y vómitos en las últimas 48 horas. Entre los antecedentes familiares destaca fallecimiento de dos tíos maternos jóvenes por muerte súbita y meningitis aguda. Se realizan determinaciones analíticas con bioquímica y hemograma normal, pero existen tiempos de coagulación alargados (TPTA 48.3s (20-36), TP 116s (70-100)). Se extrae serología de virus neurotrofos, siendo positiva para IgM de Herpes-Zoster. En RMN aparecen lesiones simétricas en ganglios basales y región parietooccipital. Se plantean dos diagnósticos diferenciales: Error innato del metabolismo (EIM) y encefalitis. Para descartar EIM se realizan determinaciones de aminoácidos en suero, orina y LCR; acilcarnitinas en suero y ácidos orgánicos en orina en el Centro de Enfermedades Moleculares (CEDEM) de Madrid. Se trata con aciclovir, cefotaxima y cofactores, y se procede a alta hospitalaria por mejoría del paciente, con control al mes. Tras recibir resultados de CEDEM se observa gran aumento de propionilcarnitina (C3) 20,11 μM (0,15-0,89 en suero), así como niveles de metilcítrico 169 mmol/mol creat (1-13) y 3-OH propiónico 103 mmol/mol creat (5-27) en orina, acompañada de elevación de glicina en LCR 16 $\mu\text{mol/L}$ (5 ± 2) y en suero 600 μM (229 ± 64). Los resultados son compatibles con AP, se realiza estudio enzimático en biopsia de piel y se obtiene un resultado de propionilCoA carboxilasa de 34 pmol/min/mg proteína (1.023 ± 414), actividad muy deficiente (5,3% del valor control). Se traslada al centro de referencia, donde se solicita estudio de aminoácidos y acilcarnitinas por espectrometría de masas en tándem a toda familia (gemelo, dos hermanas y padres). El gemelo presenta C3 de 8,74 μM ($< 4,35 \mu\text{M}$), hermana de 25 años con C3 de 5,49 μM y una tercera de 32 años, embarazada en el tercer trimestre, con C3 de 1,24 μM . Se procede a realizar confirmación genética, identificándose dos mutaciones previamente descritas en el gen PCCB (p.Pro228Leu y p.Gly407Argfs*14). Se obtienen idénticos resultados genéticos en hermano gemelo y hermana mayor.

Comentarios. 1) Ante la sospecha de enfermedad metabólica es importante contactar con el laboratorio de referencia y remitir muestra de sangre seca en papel para descartar patología debido a la inmediatez de respuesta. 2) Tras la detección del caso índice

es fundamental realizar estudio familiar en aquellos que no hayan sido cribados al nacimiento. 3) El estudio ampliado de aminoácidos y acilcarnitinas debe solicitarse en pacientes con historia familiar de muerte súbita. 4) Nos cuestionamos por qué pacientes con mutaciones idénticas debutan y otros no.

68. TIROSINEMIA TIPO 3: UNA ENFERMEDAD RARA A TENER EN CUENTA. Gil Ortega D¹, Moráis López A², Bergua Martínez A², Vives Piñera I¹, Pérez-Cerdá Silvestre C³, Gonzalez Gallego I¹. ¹Unidad de Enfermedades Metabólicas. Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia. ²Unidad de Nutrición Infantil y Enfermedades Metabólicas. Hospital La Paz. Madrid. ³CEDEM Madrid.

Introducción: La tirosinemia tipo 3 (HT3, OMIM 276710), la más rara de las tirosinemias (prevalencia $< 1/1.000.000$), es debida a mutaciones en el gen HPD de la 4-hidroxifenil-piruvato dioxigenasa (4 HPPD) y cursa con hipertirosinemia y aumento de la excreción urinaria de 4-hidroxifenil-derivados. Se han descrito menos de 20 casos en la literatura con una clínica muy heterogénea, desde asintomática a déficit intelectual, ataxia o convulsiones. El tratamiento recomendado es una dieta restringida en fenilalanina (Phe) y tirosina (Tyr).

Material y métodos. Revisión retrospectiva de 2 casos diagnosticados en cribado neonatal en la época previa y posterior a la espectrometría de tandem en masas. Se describe el proceso diagnóstico, el espectro clínico y analítico y la evolución clínica de ambos pacientes.

Casos clínicos. *Paciente 1:* Tyr elevada en cribado neonatal que no responde a vitamina C (350 $\mu\text{mol/L}$, máximo alcanzado 800 $\mu\text{mol/L}$). Succinilacetona no detectable. Catalogada inicialmente como tirosinemia tipo 2 (HT2), inicia dieta baja en Phe y Tyr consiguiendo niveles de Tyr entre 200-400 $\mu\text{mol/L}$, tolerando aportes de proteína natural hasta 2 g/kg/día. El estudio genético del gen TAT (HT2) fue negativo. Tras panel NGS para tirosinemias se encontraron dos mutaciones en el gen HPD en heterocigosis (p.Ala268Val previamente descrita y p.Val212Met de significado clínico incierto). La niña, tras 11 años de tratamiento, tiene un cociente intelectual de 94 (K-Bit) pero ha presentado dificultades de atención y aprendizaje, y alteración del comportamiento relacionado con sobreprotección materna. *Paciente 2:* Tyr elevada en cribado neonatal. Succinilacetona no detectable en sangre ni orina. Se catalogó inicialmente como tirosinemia no-tipo 1, se mantuvo dieta libre con vigilancia y se inició tratamiento con vitamina C. Niveles máximos de Tyr 608 $\mu\text{mol/L}$ el primer mes de vida y 537 $\mu\text{mol/L}$ el resto del primer año, con excreción persistente de 4-OH-fenilderivados y ausencia de succinilacetona. El estudio del gen TAT fue negativo y el del gen HPD, detectó 2 mutaciones en heterocigosis (c.778G > A y c.1121A > G). A partir de los 2 años se mantuvo dieta normal evitando ingesta proteica por encima de 2 g/kg/día y se retiró la vitamina C tras descartar HT2. Tras 5 años de seguimiento, el desarrollo psicomotor y pondero-estatural es normal y los niveles de Tyr se mantienen desde los 10 meses por debajo de 250 $\mu\text{mol/L}$.

Discusión. Ambos casos presentaban aumento moderado de Tyr y excreción de 4-OH-fenilderivados en la orina, con un patrón sugerente pero inespecífico, que puede confundirse con la HT2 o con la hipertirosinemia transitoria. Para descartar la HT1 es preciso determinar la succinilacetona en sangre, por la posibilidad de pacientes no excretores en orina.

Conclusión. La importancia de la HT3 radica en la realización de un adecuado diagnóstico diferencial con la HT1, potencialmente grave. El tratamiento dietético sigue siendo una recomendación, aunque exista controversia en su indicación, ya que se ha relacionado con alteraciones del desarrollo psicomotor. Parece lógica la asunción de los mismos objetivos terapéuticos de la HT1 tratada con NTBC.

69. HIPERCITRULINEMIA Y ACIDOSIS METABÓLICA. ¿QUÉ DEBEMOS SOSPECHAR? Correcher Medina P¹, Vitoria Miñana I¹, Rausell Felix D², Álvaro Torquero E³, Juste Ruiz M⁴. ¹Unidad de Nutrición y Metabolopatías, ²Laboratorio de Metabolopatías, ³Residente de Pediatría. Hospital La Fe. Valencia. ⁴Servicio de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica. Hospital San Juan. Alicante.

Fundamento y objetivos. Ante un neonato con fallo hepático e hiperamonemia debe descartarse un trastorno del ciclo de la urea y si tiene glutamina y citrulina elevadas puede ser una citrulinemia tipo 1. El objetivo es presentar el caso de un neonato con fallo hepático y citrulina elevada, pero con acidosis láctica, hipoglucemia y depósitos de glucógeno hepático, de difícil diagnóstico, cuyo tratamiento permite evitar descompensaciones graves.

Caso clínico. Neonato de 11 días remitido por fallo hepático agudo, vómitos, estancamiento ponderal e ictericia. Analítica: IQ 9%, albúmina 3 mg/dl, GOT 2.235 UI/L, GPT 5.431 UI/L, GGT 202 UI/L, LDH 1.131 UI/L, bilirrubina 12,3 mg/dl total, directa 7 mg/dl. Ácido láctico 5,6 mmol/L, amonio 155 µmol/L. En suero glutamina 1.081 µmol/L (402-776) y citrulina 81 µmol/L (8-36). Ácidos orgánicos en orina: 2-oxoglutarico 1.264 mmol/molcreat (11-883) y 2-OH-adípico 15 mmol/molcreat (0). Resto de aminoácidos plasmáticos, galactosa 1P, succinil-acetona en orina y acilcarnitinas normales. No lisinuria. Se descarta enfermedad hepática gestacional aloimmune, hepatitis vírica y causa obstructiva hepática. Exploración: Peso 2400g (P 3-10), Longitud 46cm (P10).Aspecto desnutrido. Ictericia, hepatomegalia 4 cm. Hipotonía leve. Ante sospecha de citrulinemia se administra glucosa iv, fenilbutirato, arginina y aminoácidos esenciales, normalizándose la hipertransaminasemia y la coagulopatía. El ácido orótico negativo en orina y aminograma posterior normales no confirman la sospecha inicial. Precisa aportes de 10-12mg/k/min de glucosa para mantener normoglucemias. Al 7º día con ayunas (4 horas) presenta glucemia 27 mg/dl, ácido láctico 10,7 mmol/L, pH 7,17, EB -8,3. Se plantea diagnóstico de glucogenosis o enfermedad mitocondrial (deficiencia E3-Piruvato deshidrogenasa). Se practica biopsia hepática objetivándose depósitos de glucógeno. Se solicitan mutaciones de glucogenosis (negativas) y del gen dihidroliipoamida deshidrogenasa (DLD) (mutación en homocigosis

c.647T > C). Ante el diagnóstico de déficit de DLD (DLD-d) se completa estudio familiar (padres con mutación c.647T > C) y se administra fórmula infantil junto con carnitina, dicloroacetato y cofactores (tiamina, riboflavina y ácido lipoico). A los 12 meses presenta infección intercurrente con descompensación metabólica, IQ 47%, GOT 2035 UI/L, GPT 2431 UI/L, GGT 202 UI/L, ácido láctico 4,3 mmol/L. Se administra tratamiento de soporte y se doblan las dosis de cofactores, con mejoría a las 72 h. Aminograma normal. No encefalopatía. Actualmente tiene 24 meses, peso y talla en P 3-10, hepatomegalia (3 cm) y retraso motor moderado.

Comentarios. El DLD-d es un trastorno metabólico multisistémico raro y grave. Aunque existen 3 formas de presentación (neurológica precoz, hepática y miopática) se considera un espectro continuo y es difícil su diferenciación sobretodo en periodo neonatal, como nuestro caso. Un fallo hepático con hiperamonemia, glutamina y citrulina elevadas no siempre es un trastorno del ciclo de la urea. Descartado este, una hipercitrulinemia sobretodo asociada a acidosis metabólica debe hacernos pensar en DLD-d. La biopsia hepática puede mostrar aumento del contenido de glucógeno, lípidos o necrosis aguda que, como nuestro caso podría llevar a un diagnóstico erróneo de glucogenosis. Un diagnóstico precoz permite evitar episodios recurrentes graves de fallo hepático y/o encefalopatía en situaciones de estrés.

70. HOMOCIGOSIS MUTACIONAL EN UNA PACIENTE CANARIA CON TIROSINEMIA TIPO I. García Cruz L^{1,2}, Boza Medina D¹, Rodríguez Hernández C¹, Reyes Suárez D², Pintado Almeida L¹, Ramos Montesdeoca M¹, Quintana Santana A¹, Giné Benaiges R¹, González Azpeitia G², Peña Quintana L³, Santana Rodríguez A¹. ¹Unidad Genética Clínica, ²Servicio Neonatología, ³Unidad Gastroenterología y Nutrición Pediátrica. Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno Infantil. Las Palmas Gran Canaria.

Fundamentos y objetivos. La Tirosinemia hereditaria Tipo I (TYR-I) es una enfermedad rara (incidencia 1:10.000), potencialmente letal, causada por una alteración en el metabolismo del aminoácido Tyr debido a un déficit de la enzima Fumaril-ácidoacetasa (FAH). Como consecuencia, se produce un acúmulo del sustrato de esta enzima (fumarilacetoacetato) y de sus metabolitos (succinilacetoacetato y succinilacetona) dando lugar a daño hepático y renal. La presentación clínica más frecuente es un fallo hepático agudo entre los 15 días y los 6 meses de vida con alta mortalidad si no se instaura el tratamiento adecuado. La enfermedad se transmite con herencia autosómica recesiva y se conoce el gen causante (FAH, 15q23-q25). Aunque la clínica inicial y los niveles elevados de alguno de los metabolitos guían con cierta precisión su diagnóstico, el estudio genético es imprescindible para su certificación.

Observaciones clínicas. Presentamos el caso de una lactante femenina valorada a los 6 meses de vida en nuestro centro por presentar un cuadro de rechazo de la ingesta, irritabilidad y aparente dolor abdominal de 4 días de evolución. A la exploración destacó distensión abdominal y hepatoesplenomegalia. En las analíticas

iniciales presentó anemia (Hb:10,3 mg/dl), neutropenia (1.107/ μ l) y trombocitopenia (121.000/ μ l) así como alteración de la coagulación (TP y ATTP alargados con déficit multifactorial) asociada a leve elevación de las transaminasas. PCR y Procalcitonina normales. Se objetivó elevación de alfa-fetoproteína (característica de TYR-1) así como elevación marcada de los niveles de succinilacetona en orina (patognomónico). La ecografía abdominal fue compatible con hepatopatía inflamatoria sin objetivarse lesiones nodulares; los riñones tenían tamaño y morfología normal. Ante la sospecha de metabolopatía compatible con TYR-1 se inició tratamiento con nitisona (NTBC) a 1mg/kg/día en dos dosis así como dieta restringida en Phe y Tyr. La paciente presentó adecuada respuesta al mismo y una buena evolución clínica posterior, normalizándose los valores alterados progresivamente durante el mes siguiente. En paralelo, nuestra Unidad de Genética Clínica asumió el estudio genético completo. Tras aislamiento de ADN_g, se realizó secuenciación de todos los exones y regiones flanqueantes de *FAH*. Se identificó, en homocigosis, la mutación patogénica c.982C > T. Es una variante *nonsense* que da lugar a un codón de parada (p.Q328X) produciendo una proteína truncada con una pérdida del 22% de los aminoácidos. El estudio genético familiar confirmó la presencia de dicha variante, en heterocigosis, en ambos progenitores.

Comentarios. La TYR-1 es una enfermedad infrecuente que debe ser intuida ante un cuadro clínico como el descrito. La instauración de una dieta restringida y el tratamiento con NTBC debe comenzar rápidamente desde la sospecha. El estudio genético permite la certificación de la enfermedad así como estudios familiares y Consejo genético y reproductivo. En nuestro caso, la variante detectada fue descrita hace años en heterocigosis compuesta con otra mutación (Arranz et al; 2002). Nuestra paciente no presentó la clínica atípica de hipotonía e infecciones de repetición descrita por ellos. En Canarias es habitual la presencia de homocigosis mutacional en enfermedades recesivas, incluso cuando no se objetiva (como en este caso) consanguinidad entre progenitores.

71. ACIDEMIA METILMALÓNICA COMBINADA CON HOMOCISTINURIA TIPO CBLD (CBLD-MMA/HC): A PROPÓSITO DE DOS CASOS. Oliver Tormo T¹, Cancho García E², Esteban Durán E², Torrents A³, Geán E⁴. ¹Farmacéutico, Departamento enfermedades metabólicas; ³Director Técnico; ⁴Genetics División. Reference Laboratory, Barcelona. ²Hospital Don Benito. Villanueva de la Serena.

Fundamento y objetivos. La acidemia metilmalónica con homocistinuria, incluida en los desórdenes de la remetilación de la homocisteína a metionina, es un error congénito poco frecuente del metabolismo de la vitamina B12 (cobalamina). Se caracteriza por anemia megaloblástica, letargo, retraso en el crecimiento y del desarrollo, déficit intelectual y convulsiones. Existen 4 grupos de complementación por defectos de la cobalamina (cblC, cblD, cblF y cblJ), asociados a la acidemia metilmalónica con homocistinuria (MMA/HC). Los pacientes con cblD presentan, además, graves dificultades en el aprendizaje, trastornos del comportamiento y anomalías en el movimiento y en la marcha. El trastorno puede

presentarse desde la primera infancia hasta la edad adulta. Los pacientes que desarrollan síntomas tras la infancia pueden presentar ataxia, demencia o psicosis. El defecto causa disminución de los niveles de los coenzimas adenosilcobalamina (AdoCbl) y metilcobalamina (MeCbl), que provocan disminución en la actividad de los enzimas respectivos metilmalonil-CoA mutasa (MUT;609058) y metiltetrahidrofolato:homocisteína metiltransferasa, también conocida como metionina sintasa (MTR;156570). CblD-MMA/HC está causada por mutaciones en el gen *MMADHC* (2q23.2) que se transmite siguiendo un patrón autosómico recesivo. Este proceso aún es menos frecuente, habiéndose descrito en la literatura hasta ahora solo 16 casos. El objetivo de esta presentación es describir 2 casos de acidemia metilmalónica combinada con homocistinuria tipo cblD-MMA/HC.

Observaciones clínicas. Se analiza el caso de dos hermanas afectadas de acidemia metilmalónica combinada con homocistinuria tipo cblD-MMA/HC por mutación en el gen *MMADHC*, con debut tardío (de 18 y 15 años respectivamente) y cuadro clínico neurodegenerativo progresivo con paraparesia espástica y deterioro cognitivo. La mayor muere antes de que pueda ser diagnosticada. Tienen 3 hermanos más pequeños, sanos.

Comentarios. La acidemia metilmalónica con homocistinuria es una entidad clínica poco frecuente, grave y de difícil diagnóstico. De hecho, se confirmó el diagnóstico en la paciente 1 post-mortem tras la aparición de un cuadro neurológico inespecífico en su hermana (paciente 2). Según la recomendación de expertos se debería considerar el diagnóstico de un desorden adquirido o genético de remetilación en aquellos casos con síntomas neurológicos y/o visuales y/o hematológicos de etiología incierta, así como en fenómenos tromboembólicos inexplicables. El primer paso diagnóstico sería la determinación de metabolitos clave, como el ácido metilmalónico y homocisteína en sangre y orina. Unos valores elevados de estos metabolitos obligan a un cuidadoso diagnóstico diferencial debido a que pueden observarse también en otras condiciones clínicas más frecuentes, como son: déficit de vitamina B12 por nutrición inadecuada o malabsorción, déficit de ácido fólico. Resulta indispensable el diagnóstico diferencial entre los distintos tipos de aciduria metilmalónica (entre los diferentes grupos de complementación) ya que el tratamiento y la respuesta al mismo pueden ser diferentes según el origen de la enfermedad. Ello solo será posible mediante el diagnóstico molecular que posibilitará, además, el consejo genético y un posible diagnóstico prenatal en un posterior embarazo. Es fundamental una buena comunicación entre hospital y el laboratorio de referencia especialista en desórdenes metabólicos y genética molecular para llegar a un temprano diagnóstico ya que pueden ser potencialmente tratables.

72. ACIDURIA MALÓNICA. ¿CUÁL ES LA MEJOR OPCIÓN TERAPÉUTICA? Martín Viota L, Ruiz Pons M, Expósito Escudero J, Rodríguez Lorenzo T, González Barrios D, Prieto Morán C, Martínez Bugallo F. Unidad de Neurología. Unidad de Nutrición y Metabolismo Infantil. Servicio de Pediatría. Unidad de Genética. Servicio de Análisis Clínicos. Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria. Santa Cruz de Tenerife.

Introducción. La aciduria malónica (AM) es un trastorno metabólico extraordinariamente raro causado por deficiencia de malonil-CoA descarboxilasa (MCD). Desde su definición en 1984, están descritos menos de 30 casos. Presenta un fenotipo variable con retraso del desarrollo, hipotonía, convulsiones, hipoglucemia, acidosis metabólica y/o cardiomiopatía. El tratamiento dietético limitado en triglicéridos de cadena larga (LCT) y enriquecido con triglicéridos de cadena media (MCT), así como la suplementación con carnitina se han sugerido para el tratamiento, debido al potente efecto inhibitorio que ejerce el malonil-CoA en la actividad de la enzima carnitina-palmitoil transferasa 1, transportador de los ácidos grasos de cadena larga al interior de la mitocondria.

Caso clínico. Mujer de 8 meses de vida sin antecedentes de interés, hospitalizada en cuatro ocasiones por crisis mioclónicas tras episodios infecciosos o vacunaciones, no siempre coincidiendo con fiebre. Presenta resonancia nuclear magnética normal y electroencefalograma con puntas y puntas-onda de mediana amplitud en regiones temporo-occipitales bilaterales con predominio izquierdo, por lo que se inicia tratamiento con levetiracetam. La exploración física intercrisis es normal con adecuada adquisición de items del desarrollo psicomotor. En ampliación de estudio para descartar enfermedad congénita del metabolismo presenta excreción urinaria de ácido malónico y ácido metilmalónico compatibles con AM. La ecocardiografía es normal. Se inicia dieta enriquecida en MCT y baja en LCT así como suplementos de carnitina.

Conclusiones. Aunque no existe un consenso en el manejo terapéutico de la AM se postula que su abordaje dietético con una dieta enriquecida en MCT y baja en LCT mejora la cardiomiopatía que presentan algunos pacientes y que marca el pronóstico de esta entidad. Nuestra paciente no presenta cardiomiopatía pero hemos iniciado el tratamiento dietético con el objetivo de prevenir su desarrollo, no existiendo evidencia científica en el momento actual que apoye esta medida.

73. MUTACIONES EN EL GEN PDHA1 CON ACTIVIDAD PDH-E1 NORMAL: UN ERROR DIAGNÓSTICO A PREVENIR. Gort L, Moliner S, Briones P, Ribes A. *Errors Congènits del Metabolisme-IBC, Serv. Bioquímica i Genètica Molecular, CDB, Hospital Clínic. CIBERER, IDIBAPS. Barcelona.*

Introducción. El complejo Piruvato deshidrogenasa (PDHc) cataliza la descarboxilación del piruvato formando acetil-CoA, que es sustrato del ciclo de Krebs. El complejo PDHc tiene múltiples subunidades catalíticas: E1 α (codificada por PDHA1), E1 β , E2, E3 y E3BP. La presentación clínica de la deficiencia de PDHc es variable y puede incluir acidosis láctica neonatal severa, afectación neurológica, que puede expresarse de distintas formas, desde ataxia intermitente a convulsiones persistentes, retraso del desarrollo, anomalías cefálicas y encefalopatía degenerativa. Un 90% de pacientes con deficiencia del PDHc presentan mutaciones en el gen PDHA1, ligado al cromosoma X, en el cual se han descrito más de 160 mutaciones distintas.

Objetivo. Destacar la importancia del estudio del gen PDHA1 en pacientes con deficiencia de PDHc

Resultados. Describimos tres pacientes (una hembra y dos varones) con tres mutaciones distintas de cambio de sentido en el gen PDHA1 que mostraron tasas de oxidación de piruvato alteradas, actividad PDH total alterada (0.16-0.22 respecto rango control de 0.34-2.6 nmol/min/mg), pero actividad PDH-E1 normal en fibroblastos cultivados. A los tres pacientes se les secuenciaron los genes de todas las subunidades del PDHc excepto el PDHA1, y no se les encontró mutación. Finalmente, aunque tuvieran actividad PDH-E1 normal, se les secuenció el gen PDHA1 y se identificó una mutación patogénica en cada paciente: p.M155T, p.N164S y p.T231A. Ante estos resultados, queremos destacar que, aunque el análisis de la actividad de la subunidad PDH-E1 es una buena herramienta para diagnosticar pacientes con deficiencia del PDHc debida a mutaciones en el gen PDHA1, en algunos casos los fibroblastos pueden mostrar actividad PDH-E1 normal, dificultando el diagnóstico correcto. En este momento se desconoce la razón clara del por qué, en algunos casos, la actividad de PDH-E1 sea normal aunque esté presente una mutación patogénica en PDHA1 y son necesarios más estudios para identificar la causa de estos controvertidos resultados.

Conclusión. En caso de que un paciente presente una actividad total disminuida del PDHc, y no se hayan detectado mutaciones en el resto de genes que codifican para el resto de subunidades del complejo, se debe secuenciar también el gen PDHA1 aunque la actividad PDH-E1 haya salido normal. Se trata de evitar el infradiagnóstico de pacientes afectados de deficiencia de PDH debida a mutaciones en el gen PDHA1. En este sentido es recomendable secuenciar todo el complejo PDHc cuando se detecte algún marcador bioquímico de deficiencia de PDHc.

74. DEFICIENCIA EN EL TRANSPORTADOR DE AMINOÁCIDOS CATIONICOS 2: UNA NUEVA CAUSA DE ARGININEMIA. Yahyaoui Macías R¹, Blasco Alonso J², Andrade Lodeiro F³, Jiménez Machado R¹, Benito López MC⁴, Serrano Nieto J², Aldámiz Echevarría L⁵, Vega Pajares AI⁶, Pérez Cerdá C⁶, Pérez González B⁶. ¹Laboratorio de Metabolopatías, ²Pediatría, ⁴Genética. Hospital Regional Universitario de Málaga. ³Laboratorio. Instituto Biocruces, Bilbao. ⁵Pediatría. Hospital Universitario Cruces, Bilbao. ⁶Centro Diagnóstico de Enfermedades Moleculares (CEDEM), Universidad Autónoma, Madrid.

Introducción. La argininemia es un raro error innato del metabolismo de herencia autosómica recesiva causado por mutaciones en el gen ARG1, que codifica la enzima arginasa I. Puede identificarse en el cribado neonatal mediante la elevación de Arg y del ratio Arg/Orn. Si no se trata, generalmente progresa a espasticidad severa y discapacidad intelectual. El objetivo terapéutico es mantener los niveles plasmáticos de Arg lo más cerca posible de los valores de referencia mediante dieta de restricción proteica. Presentamos una nueva causa de argininemia detectada a través del cribado neonatal.

Caso clínico. Varón de origen español, hijo de padres no consanguíneos, que presenta niveles moderadamente elevados de Arg en el cribado neonatal (67 μ mol/L, VN: < 33) con ratio Arg/

Orn normal (0,31, VN: < 0,40) y niveles de Arg de 112 $\mu\text{mol/L}$ en una segunda muestra de talón. La concentración plasmática de algunos aminoácidos ($\mu\text{mol/L}$) estaba elevada: Arg 312 (VN: 34-88), Orn 177 (VN: 52-116) y Lys 599 (VN: 199-209). Los niveles plasmáticos de amonio eran normales (61 $\mu\text{mol/L}$, VN: < 70). El perfil de aminoácidos en orina era similar al plasmático pero acompañado de ligera elevación de Cys. La excreción de ácido orótico y creatina fue normal y la de ácido guanidinoacético estaba elevada (GAA; 1.711 $\mu\text{mol/L}$, VN: 30-866). Ante la sospecha de una deficiencia de arginasa I se inició una dieta restringida en proteínas que incluía la fórmula metabólica PFD1. En el análisis de mutaciones del gen *ARG1* no se identificaron mutaciones patogénicas y la actividad enzimática de la arginasa en eritrocitos fue normal. Se realizó un análisis de secuenciación masiva a partir de DNA de sangre periférica mediante la técnica Illumina® clinical-exome TruSight™. Un panel de secuenciación detectó dos mutaciones con pérdida de función en el gen *SLC7A2*: un gran reordenamiento genómico en el alelo paterno que consiste en una delección de una secuencia AluY (-22-2068_533-1047delins274) y una pequeña delección c.874delA (p.Ile292Leufs*2) en el alelo materno. Este gen codifica el transportador de aminoácidos catiónicos 2 (CAT2). Actualmente el niño tiene 3 años y tiene una ingesta de proteínas de 2 g/kg/día con fórmula PFD1 para controlar los niveles de aminoácidos. Se encuentra asintomático y presenta un crecimiento y desarrollo psicomotor normales. Los niveles de aminoácidos en plasma y orina han disminuido, aunque permaneciendo aún elevados. Los niveles de GAA se han normalizado. Retrospectivamente, se analizó el metabolismo del óxido nítrico en plasma y orina al mes de vida y a los dos años: los niveles de nitritos y nitratos fueron normales, observándose una tendencia a aumentar, y los de dimetilarginina asimétrica (ADMA) que estaban inicialmente elevados se normalizaron a los 2 años de tratamiento.

Conclusiones. Se describe por primera vez un defecto en el transportador CAT2 como causa de argininemia. El perfil bioquímico característico parece ser el aumento de Arg, Lys y Orn en plasma y orina. El metabolismo del óxido nítrico podría estar afectado. La historia natural en el seguimiento a largo plazo es incierta, siendo necesario limitar la ingesta de proteínas para controlar los niveles de aminoácidos, GAA y ADMA. Este raro defecto es potencialmente detectable a través del cribado neonatal.

75. HOMOCISTINURIA CLÁSICA. FORMA INUSUAL DE PRESENTACIÓN. Cuenca Gómez J¹, Cabrera López JC¹, Toledo Bravo de Laguna L¹, Santana Artiles A¹, Sebastián García I¹, Peña Quintana L², Varela Ramos JC², González Santana D², Santana Artiles A³, Magdalena Ugarte M⁴. ¹Neuropediatría, ²Digestivo Pediatría, ³Genética. Complejo Hospitalario Universitario Insular-Materno-Infantil de Canarias. Las Palmas de Gran Canaria. ⁴Centro de diagnóstico de enfermedades moleculares. Facultad de Ciencias de la Universidad Autónoma de Madrid.

Introducción. La homocistinuria clásica por déficit de cistationina beta-sintasa (Cbs) es una enfermedad autosómica recesiva

frecuente del metabolismo de la metionina. Se manifiesta clínicamente de forma heterogénea afectando a diferentes órganos y sistemas, pudiendo presentar alteraciones oculares, esqueléticas, neurológicas y vasculares y en menor proporción de otros órganos (hígado y faneras).

Caso clínico. Niño de 9 años valorado a los 2 años y medio por retraso del lenguaje y rasgos de trastornos del espectro autista. Presentaba escaso contacto visual, tendencia al aislamiento, atención dispersa, obsesión por objetos que giran, ausencia del gesto de señalar con el el dedo o de compartir intereses. En cuanto a su lenguaje, había presentado un estancamiento del mismo a partir de los 18 meses, era muy pobre y jergafásico. No presentaba antecedentes familiares de interés. Embarazo y parto normal. Antecedentes patológicos: Controlado en Hematología por alteración de la coagulación. A los 7 años se diagnosticó de pancolitis crónica inespecífica no atrófica. Estudios realizados: bioquímica sanguínea con transaminasas, perfil tiroideo, lactato, amonio, cariotipo, potenciales evocados auditivos de tronco, valoración por Oftalmología y Cardiología normal. Estudio metabólico: aumento de metionina en sangre (695 $\mu\text{mol/L}$). Se repite estudio y se encuentra aumento de homocistina en plasma (13,4 $\mu\text{mol/L}$) y orina (33,7 mmol/mol creat), gran aumento de metionina en sangre (484 $\mu\text{mol/L}$) y en orina (58,9 mmol/mol creat), excreción elevada de acilglicinas (isobutiril, 3-Me-crotonilglicina, hexanoilglicina). Fue medicado con B6, se repite estudio apreciándose gran aumento de homocistina y metionina en sangre y orina por lo que comienza dieta con preparado de proteínas sin metionina evidenciándose gran mejoría del lenguaje y la conducta a los 7 días. Se medicó con ácido fólico, vitamina C, L cistina, cistadane. Estudio por PCR del gen de la cistationina beta-sintasa: mutación patogénica c.824 G > A, p.Cys275Tyr en homocigosis, siendo ambos padres portadores en heterocigosis de dicha mutación. Evolución: a raíz de la terapia experimenta una rápida normalización en el lenguaje acompañado de desaparición de los rasgos de conducta de trastorno del espectro autista. Mejoran también su rendimiento escolar y sus habilidades sociales. Presenta leve miopía que corrige con lentes.

Comentarios. Presentamos un caso de homocistinuria clásica que debuta con rasgos de espectro del trastorno autista, con espectacular respuesta a la terapia habitual.

76. CASO CLÍNICO: ABORDAJE NUTRICIONAL PRECOZ EN UN CASO DE ACIDURIA GLUTÁRICA TIPO I. Suárez González M¹, Díaz Martín JJ¹, Bousoño García C¹, Jiménez Treviño S¹, Suárez Rodríguez M², Blanco Lago R³. ¹Unidad de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica, ²Unidad de Neonatología, ³Unidad de Neurología Pediátrica. AGC de Pediatría. Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo.

Fundamento y objetivos. La Aciduria Glutárica Tipo I (GA1) es un trastorno del metabolismo de la lisina, hidroxilisina y triptófano debido a un déficit de glutaril-CoA deshidrogenasa. Los pacientes con esta enfermedad rara pueden estar asintomáticos o presentar macrocefalia, hipotonía, retraso psicomotor,

irritabilidad y trastornos alimentarios. Sin tratamiento, en los primeros años de vida, el riesgo de desarrollar enfermedades neurológicas por crisis encefalopáticas agudas desencadenadas por cuadros infecciosos es mayor que con tratamiento, pero aún así el riesgo no desaparece por completo. Recientemente, Boy N *et al.* actualizan las recomendaciones para el diagnóstico y tratamiento de los pacientes con GA1. El tratamiento nutricional incluye una alimentación restringida en lisina y triptófano con suplementos de carnitina, así como el manejo de emergencia en situaciones de riesgo de descompensación, siendo imprescindible su conocimiento por parte de los padres o tutores. No hay suficiente evidencia para el uso de riboflavina pero si se ha observado una mejora bioquímica en algunos pacientes. Este trabajo presenta el abordaje nutricional del primer caso clínico de GA1 detectado por cribado neonatal en el Hospital Universitario Central de Asturias.

Observaciones clínicas. Neonato varón con somatometría normal (3.52 kg de peso, 52 cm de longitud y 37 cm de perímetro craneal) que ingresa asintomático a los trece días de vida tras resultado positivo en el cribado para GA1. Se realiza estudios bioquímicos, incluyendo perfil de acetilcarnitinas, aminoácidos, carnitina libre y ácidos orgánicos en orina, que confirman el diagnóstico. Este se complementa con estudios genéticos y pruebas de imagen, observándose en la resonancia cerebral una marcada alteración de la señal de la sustancia blanca junto con una lesión

quística ventricular de 20 mm. El tratamiento nutricional se inicia con tomas de mezcla de fórmula especial para GA1 exenta de lisina y baja en triptófano, fórmula de inicio y dextrinomaltosa junto carnitina y riboflavina. La cantidad y frecuencia inicial de las tomas se determinó según los requerimientos individuales del paciente, tomando como base las recomendaciones actuales de las guías clínicas mencionadas anteriormente. Se fue modificando las proporciones de las distintas fórmulas según su evolución ponderal y niveles de aminoácidos en sangre. Actualmente, el lactante de cinco meses de edad, presenta un crecimiento normal con leve macrocefalia, buen control metabólico (ácido glutámico, lisina, triptófano y carnitina en rangos de normalidad) y no ha sufrido ninguna crisis encefalopática.

Comentarios. Teniendo en cuenta que el paciente puede permanecer asintomático habiendo iniciado el tratamiento nutricional en el periodo de recién nacido, podemos incluir este caso como un ejemplo más en la evidencia clínica de GA1 que refleja que el tratamiento nutricional precoz (tratamiento dietético en combinación con carnitina y tratamiento de emergencia), es eficaz en la prevención de la enfermedad neurológica. Además, al tratarse de una enfermedad rara, el abordaje del paciente ha de ser individualizado y sus requerimientos pueden verse modificados en el trascurso de la enfermedad. Por último concluir que, tanto el cribado neonatal como el adecuado control dietético son determinantes e imprescindibles para el pronóstico clínico del paciente.