



DOCUMENTO DIVULGATIVO

**PROTOCOLO DE CRIBADO NEONATAL DE:
Acidemia Glutárica Tipo I, Deficiencia de acil
coenzima deshidrogenasa de cadena larga,
Enfermedad de la orina con olor a Jarabe de
Arce, Acidemia Isovalérica, Homoscistinuria.**

Diciembre 2013

Consejo Asesor de Cribado Neonatal de Enfermedades Congénitas de la CAPV

CONSEJO ASESOR DE CRIBADO NEONATAL DE ENFERMEDADES CONGÉNITAS*

Presidenta **: D^a Mercedes Estebanez

Secretaria*:** D^a Larraitz Arriola

Vocales *:**

Los Coordinadores del Programa de Cribado Neonatal

D. Justino Rodriguez Alarcon/D^a. Aitxiber Perez.
D. Jose Maria Arena/ Miguel Angel Cortajarena.
D. Gabriel Saitúa Iturriaga.
D.^a Mercedes Martínez Ayúcar.

En representación de la Sociedad Vasco-Navarra de Pediatría

D. Ignacio Díez López.

En representación de la Sociedad Vasca de Ginecología y Obstetricia

D.^a Mercedes Fraca Padilla.

En representación de la Dirección de Asistencia Sanitaria de Osakidetza

D. Enrique Peiro Callizo.

En representación del Departamento de Salud

D.^a Mercedes Espada Sáez Torre.

* BOPV nº 29. Orden 713 de 11 febrero 2009.

** BOPV nº 231. Orden 6364 de 5 noviembre 2009.

*** BOPV nº 97. Orden 2971 de 25 mayo 2009.

a) INTRODUCCIÓN

b) CONSIDERACIONES GENERALES DEL CRIBADO DE:

- ACIDEMIA GLUTARICA TIPO 1 (GA-I).
- DEFICIENCIA DE ACIL Co A DESHIDROGENASA DE CADENA LARGA (LCHADD).
- ENFERMEDAD DE LA ORINA CON OLOR A JARABE DE ARCE.
- ACIDEMIA ISOVALERICA.
- HOMOCISTINURIA.

c) PROCEDIMIENTO DEL CRIBADO NEONATAL DE LAS CINCO ENFERMEDADES

- Protocolo acordado en la CAPV.
- Laboratorio.
- Descripción de los procesos y actividades: estrategia, recursos humanos y coordinación.

d) SEGUIMIENTO DE CASOS POSITIVOS

a) INTRODUCCIÓN

El **Programa de Cribado Neonatal** es uno de los programas preventivo-asistenciales esenciales de Salud Pública. El objetivo principal es la prevención de discapacidades asociadas a **enfermedades congénitas** mediante su identificación precoz y la intervención sanitaria correspondiente para evitar el daño neurológico y reducir la morbi-mortalidad y las posibles discapacidades asociadas a dichas enfermedades.

El **Departamento de Sanidad** aplica, con **carácter universal**, desde el año 1982 en los hospitales públicos y clínicas privadas este programa a los más de veinte mil bebés que nacen en Euskadi cada año. Se basa en la extracción de una muestra de sangre a las 48 horas de vida (*“la prueba del talón”*) y el análisis posterior en el Laboratorio de Salud Pública para el cribado de 5 enfermedades, una endocrina, el hipotiroidismo congénito con una incidencia de 1 caso por cada 3.704 nacimientos en la CAPV, 2 errores congénitos del metabolismo, la hiperfenilalaninemia-fenilcetonuria-PKU, con una incidencia de 1 caso por cada 13.068 nacimientos, y la Deficiencia de Acil CoA deshidrogenada de cadena media, introducida en el 2007 en el Programa, con una incidencia estimada en Europa de 1 por 15.000 nacimientos, la fibrosis quística introducida en el Programa en el 2010 con una incidencia estimada en España de 1/3.449 nacimientos y la Enfermedad de Celulas Falciformes introducida en el Programa en Mayo de 2011 con un incidencia de 1 caso por cada 2.432 nacimientos en la CAPV.

El Consejo Asesor de Cribado Neonatal, en su reunión de **24 de Septiembre de 2012** ha seleccionado, debatido y aprobado para su inclusión en el cribado neonatal, tras un periodo piloto estimado en dos años, **la Acidemia Glutárica tipo I, La Deficiencia de acil coenzima deshidrogenasa de cadena larga (LCHADD), El Jarabe de Arce, La Acidemia Isovalérica y la Homocistinuria en el Programa de Cribado Neonatal de enfermedades congénitas de la CAPV**, estableciéndose un cronograma de actividades dirigidas a poder elaborar un Programa de Cribado Neonatal de las cinco enfermedades, así como a garantizar el correcto seguimiento de los que presenten la enfermedad, incluyendo, las Unidades Clínicas de Osakidetza.

El 23 de Julio de 2013, se aprobó en el Pleno del Consejo Inteterritorial del SNS las enfermedades que formaran parte del Programa de Cribado neonatal de Enfermedades Endocrino-Metabólicas incluido en la cartera común básica de servicios del SNS: Hipotiroidismo Congénito, Fenilcetonuria, Fibrosis Quística, Deficiencia de acil coenzima A deshidrogenadas de cadena media (MCADD), Deficiencia de 3-Hidroxi acil-CoA deshidrogenada de cadena larga (LCHADD), Acidemia Glutárica tipo 1(GA-I) y Anemia Falciforme

b) CONSIDERACIONES GENERALES DEL CRIBADO DE LAS CINCO ENFERMEDADES

ACIDEMIA GLUTÁRICA TIPO I (GA-I)

Enfermedad autosómica recesiva causada por deficiencia hereditaria de la enzima glutaril-Coenzima A deshidrogenada (GCDH). El gen está localizado en el Cr19p 13.2. Se conocen más de 200 mutaciones. Desde la primera descripción por Goodman en 1975 existen publicados a nivel mundial más de 500 casos.

PREVALENCIA AL NACER estimada en la CAPV (para 21.000 nacidos/año): 1 caso cada 4-5 años.

- Prevalencia estimada 1/100.000 recién nacidos con considerable variación en diferentes países.
- En España (AECNE datos de programas de cribado neonatal actualizados a Dic.2010) : 7/595.662 (1/85.094)

Se ha identificado alta frecuencia de portador (> 1:10) en determinados grupos étnicos como la Comunidad Amish, los nativos Oji- Cree de Canadá, un grupo nómada de Irlanda y los Lumbee en Carolina del Norte.

MORTALIDAD Y MORBILIDAD

Sin tratamiento aproximadamente el 90% de los pacientes desarrollarán enfermedad neurológica durante un período de desarrollo cerebral limitado (edad de 3 a 36 meses) siguiendo una crisis encefalopática aguda precipitada a menudo por gastroenteritis, enfermedad febril intercurrente, inmunización o intervención quirúrgica.

La secuela neurológica característica de estas crisis es daño estriatal bilateral y alteraciones del movimiento. La distonía es el síntoma extrapiramidal dominante, superpuesto a hipotonía axial, con la edad hay tendencia a desarrollar distonía fija y parkinsonismo rígido-acinético.

La enfermedad neurológica conlleva incapacidad permanente con grados variables de afectación de la movilidad, problemas de alimentación, respiratorios y convulsiones.

La morbilidad y mortalidad es alta en pacientes que tienen una crisis. El riesgo de crisis encefalopáticas disminuye con la edad.

En un 10%-20% de los pacientes se demuestra enfermedad neurológica sin crisis encefalopática documentada (enfermedad de comienzo insidioso) o enfermedad de comienzo tardío.

El 50% de los pacientes diagnosticados clínicamente mueren antes de los 25 años de edad.

PATOGENIA

La enzima mitocondrial glutaril-CoA deshidrogenada interviene en el catabolismo de los aminoácidos lisina, hidroxilisina y triptófano.

Bioquímicamente la Aciduria glutárica tipo I (AGI) se caracteriza por una acumulación de ácido glutárico, ácido 3-OH glutárico, ácido glutacónico (menos frecuentemente) y glutarilcarnitina (C5DC) que pueden ser detectados en fluidos corporales (orina, plasma, LCR) y tejidos por cromatografía gaseosa/espectrometría de masas (GC/MS) o por espectrometría de masas en tándem (MS/MS).

El ácido glutárico y sobre todo el ácido 3-hidroxiglutarico son neurotóxicos. afectando el metabolismo energético y los mecanismos de neurotransmisión a nivel cerebral, las concentraciones alcanzadas a nivel cerebral son superiores a las plasmáticas, durante la necrosis estriatal aguda se demuestra por técnicas de imagen edema citotóxico y reducción de la integridad neuronal.

Basado en la excreción urinaria de ácido glutárico se han definido dos subgrupos: bajos y altos excretores (que constituyen la mayoría). Los bajos excretores tienen actividad enzimática residual. Ambos tienen el mismo riesgo de desarrollar daño estriatal .

¿ES TRATABLE?

La Aciduria glutárica tipo I es una enfermedad tratable, el tratamiento es efectivo , consiste básicamente en tratamiento dietético (dieta baja en lisina) en combinación con suplementación oral de Carnitina y riboflavina (menos frecuentemente) durante el tratamiento de mantenimiento y tratamiento intensificado de urgencia durante los episodios de enfermedad intercurrente.

Se han publicado guías de diagnóstico y tratamiento constatándose que el cumplimiento estricto de las recomendaciones terapéuticas mejora los resultados.

BENEFICIOS DEL TRATAMIENTO

En pacientes con diagnóstico y tratamiento precoz a través del cribado neonatal se reducen considerablemente las crisis encefalopáticas agudas, la morbilidad y mortalidad.

DIAGNÓSTICO

La edad al diagnóstico clínico varía de 5 meses a 6 años.

Los signos, síntomas y alteraciones de laboratorio encontradas en los pacientes no son patognomónicos (macrocefalia, encefalopatía aguda, daño de ganglios basales, enfermedad de la sustancia blanca, desórdenes del movimiento, hemorragia subdural y retiniana, elevación aislada de ácido glutárico, ácido 3-OH-glutarico y glutarilcarnitina (C5DC) en fluidos corporales), la combinación de dos o más alteraciones incrementa la probabilidad de aciduria glutárica tipo I.

La determinación enzimática y/o el estudio de las mutaciones confirmará o descartará la enfermedad.

CRIBADO Y DIAGNÓSTICO A TRAVÉS DEL CRIBADO

Cribado neonatal

La Aciduria glutárica tipo I ha sido incluida en el panel de enfermedades de cribado neonatal expandido en algunos países (Alemania, Austria, Bélgica, Dinamarca, Italia, Holanda, Polonia, Portugal, Canadá, EEUU, Costa Rica, Israel, Arabia Saudita, Qatar, Australia, Nueva Zelanda y Taiwán).

En España está incluida en los programas de cribado neonatal en algunas CCAA. (Grado de recomendación: A. Nivel de evidencia: I).

En el Reino Unido se ha iniciado un estudio piloto de cribado neonatal expandido el 16 de Julio de 2012 incluyendo las siguientes enfermedades MSUD, Hcys, GAI, IVA, LCHADD. El objetivo del cribado neonatal de la AGI es reducir la incidencia de enfermedad neurológica.

El cribado se realiza mediante el análisis de acilcarnitinas por espectrometría de masas en tándem (MS/MS) en muestras de sangre impregnada en papel. El metabolito relevante es la glutarilcarnitina (C5DC) .

El nivel del punto de corte para C5DC debe ser establecido por cada Laboratorio . Un valor de C5DC por encima del punto de corte es considerado positivo y requiere seguimiento para confirmación diagnóstica. Puede detectarse elevación de C5DC en MAD (AGII), insuficiencia renal, AGI materna y aparente elevación en MCADD . Se han descrito casos aislados no detectados a través del cribado (bajos excretores y en muestras de recién nacidos mayores de 7 días de edad).

Algunos programas incorporan una estrategia binaria usando glutarilcarnitina como 1ª variable y ratios glutarilcarnitina/acilcarnitinas como variable secundaria.

CONFIRMACIÓN DIAGNÓSTICA

Cuantificación de ácidos orgánicos en orina mediante GC/MS: aumento de los ácidos glutárico, glutacónico y 3-OH-glutárico La determinación del ácido 3-OH-glutárico es más específica ya que los bajos excretores pueden tener niveles normales de ácido glutárico en orina.

Cuantificación de acilcarnitinas en plasma y orina mediante MS/MS. La determinación de glutarilcarnitina en orina es particularmente específica para los bajos excretores. Estudio de la actividad enzimática de la glutaril-CoA deshidrogenada.
Análisis molecular del gen GCDH.

RELACIÓN COSTE-BENEFICIO

En general el cribado neonatal para un panel de enfermedades es más eficiente que para una enfermedad individual. La relación coste beneficio es favorable para el cribado neonatal de la AGI si se acompaña de otras patologías como MSUD, IVA, LCHADD.

La revisión realizada por Burton concluye que la evidencia para el cribado neonatal ampliado para las cinco enfermedades valoradas (MSUD, HCY, AGI, IVA, LCHADD) es favorable recomendando la realización de un estudio piloto.

En el Reino Unido se ha iniciado un estudio piloto durante un año de cribado neonatal ampliado en seis laboratorios, incluyendo cinco enfermedades: Enfermedad de la orina de jarabe de arce (MSUD), Homocistinuria resistente a piridoxina (Hcys), Aciduria glutárica tipo 1 (GA1), Acidemia isovalérica (IVA) y Deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena larga (LCHADD). Al finalizar el estudio piloto se realizará un informe incluyendo un estudio de coste-efectividad. (www.expandedscreening.org)

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Boy N, Opp S, Heringer J, Okun JG, Sauer SW, Kölker S. Glutaric aciduria type I: A translational approach to an enigmatic disease. *Journal of Pediatric Sciences* 2011;3(1):e67
2. Burton H, Moorthie S. Expanded newborn screening A review of the evidence Second edition, May 2010. www.phgfoundation.org
3. Heringer J, Boy N, Ensenauer R, Assmann B, Zschocke J, Harting I, Lücke T, Maier EM, Mühlhausen C, Haege G, Hoffmann GF, Burgard P, Kölker S. Use of guidelines improves

the neurological outcome in glutaric aciduria type I . *Annals of Neurology* (2010) 68(5):743-752

4. Kölker S, Christensen E, Leonard JV, Greenberg CR, Burlina AB, Burlina AP, Dixon M, Duran M, Goodman SI, Koeller DM, Müller E, Naughten ER, Neumaier-Probst E, Okun JG, Kyllerman M, Surtees RA, Wilcken B, Hoffmann GF, Burgard P. Guideline for the diagnosis and management of glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency (glutaric aciduria type I). *J Inherit Metab Dis* (2007) 30:5-22
5. Kölker S, Christensen E, Leonard JV, Greenberg CR, Boneh A, Burlina AB, Burlina AP, Dixon M, Duran M, García Cazorla A, Goodman SI, Koeller DM, Kyllerman M, Mühlhausen C, Müller E, Okun JG, Wilcken B, Hoffmann GF, Burgard P. Diagnosis and management of glutaric aciduria type I – revised recommendations. *J Inherit Metab Dis* (2011) 34:677–694
6. Lindner M, Ho S, Fang-Hoffmann J, Hoffmann GF, Kölker S. Neonatal screening for glutaric aciduria type I: Strategies to proceed. *J Inherit Metab Dis* (2006) 29:378-382
7. Marín Soria JL, Aldamiz-Echevarria L, Castiñeiras Ramos DE, Dalmau Serra J, Fernández Sánchez A y cols. Programas de cribado neonatal en España: Actualización y propuestas de futuro. Documento de consenso. AECOM, AEP-SEIM, SEQC-DP, 2009.
8. AECNE. Programas de cribado neonatal en España. <http://aecne.es/datos.htm>
9. Expanded newborn screening. www.expandedscreening.org

LCHADD

La deficiencia de LCHAD es uno de los defectos que se producen cuando se afecta la proteína mitocondrial trifuncional (MTP).

PREVALENCIA AL NACER estimada en la CAPV (para 21000 nacidos / año).

- Basándonos en datos de Galicia (1:34000) 1 caso cada año y medio.
- Basándonos en datos de Inglaterra y Gales 1:218,564 1 caso cada 10 años y medio
- Basándonos en otras estimaciones (Mex) 1:50000-1:200000.
- AECNE 2010 (sobre 595.662 nacidos en Andalucía Occidental-Sevilla-, Ceuta y Melilla, Extremadura, Galicia y Murcia) : 1: 198.554

Desconociendo nuestra incidencia cabe estimar que tendríamos un caso entre cada año y medio y cada diez años siendo esta última la estimación más probable.

MORTALIDAD Y MORBILIDAD

Algunos niños tienen síntomas ya en los primeros días de vida, pero la mayoría presentan clínica más adelante. Se espera que más de la mitad de los pacientes que presenten clínica, mueran. Evolución con afectación cardiaca, del SNC, patología ocular y hepática y encefalopatía progresiva.

En la experiencia publicada por Frazier *et al.* 1 caso murió por descompensación metabólica y/o prematuridad antes del cribado, pero el test realizado inmediatamente después de morir fue positivo. Sander *et al.* comunicaron 11 detectados por screening: 1 paciente tuvo síntomas antes de tener el resultado; 9 desarrollaron el cuadro típico; sólo 1 paciente seguía normal a los 3 años. Los síntomas incluyeron hipoglucemia, cardiomiopatía, rabdomiolisis asociada con infecciones y episodios de descompensación metabólica (Cfr.: *Expanded newborn screening: A review of the evidence. 2nd Ed 2010* www.phgfoundation.org)

PATOGENIA:

La LCHADD se incluye el posible defecto de tres de los escalones de la oxidación de los ácidos grasos de cadena larga dependientes de la MTP:

ENFERMEDAD	FENOTIPO BIOQUIMICO	FENOTIPO CLINICO
Deficit aislado LCHAD	Afectación primaria LCHAD, deficiencia parcial en enzimas tiolasa y enolasa	Miopatía, cardiomiopatía y enfermedad hepática
Deficit general de la proteína trifuncional (MTP)	Los tres enzimas MTP deficientes	Parecidas a LCHADD pueden ser más graves y con afectación precoz cardiaca severa.
Déficit aislado de LKAT	Afectación primaria de LKAT	

La enfermedad característica, autosómica recesiva, se produce por una deficiencia de la 3-hidroxiacil CoA deshidrogenasa de cadena larga (LCHADD) alterándose la oxidación de esos ácidos grasos.

La relación del fenotipo bioquímico anormal con el desarrollo de la enfermedad consiste en que se produce la acumulación tóxica de ésteres de acil-CoA de cadena larga con incapacidad de sintetizar cuerpos cetónicos que constituyen una fuente de energía básica para órganos tales como el corazón y el cerebro. Su gravedad varía con el fenotipo bioquímico.

¿ES TRATABLE?

Se tiene que evitar el ayuno, limitar la ingesta de ácidos grasos de cadena larga y proporcionar una adecuada suplementación mineral y vitamínica. Hay que acordar con la familia un plan en caso de emergencia que abarque el nivel familiar, la atención primaria y la atención hospitalaria (especializada).

BENEFICIOS DEL TRATAMIENTO PRECOZ

La identificación y el tratamiento precoces evitando la descompensación metabólica son eficaces para reducir el riesgo de muerte, de complicaciones a largo plazo y de morbilidad. Esto es así para la deficiencia de LCHAD, pero no para las formas debidas a déficit de la proteína trifuncional mitocondrial (MPT) ni al de 3-Ketoacil-CoA Tiolasa de cadena larga (LKAT) que no se benefician tanto.

CRIBADO Y DIAGNÓSTICO

El cribado de LCHAD se ha hecho posible con el desarrollo de la aplicación del MS/MS y se basa en el análisis de la 3 hidroxihexadecanoilcarnitina (C 16 OH-acilcarnitina). Esta acilcarnitina (C 16 OH) se eleva en todos los defectos de la MPT, incluidos los de la LCHAD aislada, la LKAT y el déficit general de MTP. La sensibilidad y la especificidad son virtualmente del 100% con falsos positivos de 0'002-0'006% y sin falsos negativos.

La confirmación de un déficit de MTP se establece mostrando la presencia de ácidos orgánicos en orina y de acilcarnitinas en sangre (C 16: 1 OH; C 18 OH; C 18: 1 OH y cociente C16 OH / C 16). Si se desea precisar el fenotipo bioquímico se puede medir la actividad enzimática en cultivos de fibroblastos de piel o en linfocitos. Esta información no cambia el tratamiento aunque puede alterar el pronóstico. El análisis genético molecular se inicia buscando la mutación más común del gen HADHA que es la 1528G>C (60-70%).

RELACIÓN COSTE/BENEFICIO

Para la inclusión aislada de esta entidad en el programa de cribado neonatal no se obtiene una relación coste/beneficio favorable en las revisiones manejadas: ICERs (incremental cost-effectiveness ratios) y QALYs (quality adjusted life years)⁽¹⁾. Dichos datos apoyan que en general el cribado de múltiples patologías es más eficiente que el de una sola entidad, por lo que a este efecto recomiendan la inclusión junto a LCHAD de tres de las otras patologías que analizan en su estudio (MSUD, GA1 y IVA).

Un Documento de Consenso de grupos de trabajo españoles (AECOM, AEP-SEIM, y SEQC-DP), en 2009 han incluido la LCHAD en el grupo A II (Nivel de Recomendación A y Nivel de Evidencia II) para su incorporación al cribado neonatal⁽²⁾.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Burton H, Moorthie S. Expanded newborn screening: A review of the evidence. 2nd Ed 2010. This report can be downloaded from our website: www.phgfoundation.org
2. Marín Soria J. L.; Aldamiz-Echevarria L.; Castiñeiras Ramos D.E.; Dalmau Serra J.; Fernández Sánchez A.y cols. Programas de cribado neonatal en España: Actualización y propuestas de futuro Documento de consenso AECOM, AEP-SEIM, SEQC-DP, 2009.

3. Vela-Amieva M, Belmont-Martínez L, Fernández-Lainez C, Ramírez-Frías C, Ibarra-González I. Frecuencia de enfermedades metabólicas congénitas susceptibles de ser identificadas por el tamiz neonatal. Acta Pediatr Mex 2009;30(3):156-62
4. AECNE. Programas de cribado neonatal en España. Datos actualizados a diciembre de 2010. <http://aecne.es/datos.htm>

LA ENFERMEDAD DE LA ORINA CON OLOR A JARABE DE ARCE (MSUD).

La MSUD es una condición autonómica recesiva causada por un defecto de la actividad del complejo “deshidrogenada de los α -cetoácidos de cadena ramificada” (BCKAD), con acumulo tóxico en el organismo de los aminoácidos leucina, isoleucina, valina y aloisoleucina y sus derivados metabólicos, responsables de la grave afectación neurológica que presentan estos enfermos.

El BCKAD es un complejo enzimático con tres componentes catalíticos diferentes y dos enzimas reguladoras codificado por 6 genes. La MSUD se origina por mutaciones en los genes que codifican los componentes catalíticos.

PREVALENCIA AL NACER

Se acepta una frecuencia a nivel mundial de 1/185.000 RN (sobre 26,8 millones de RN cribados) y 1/120.000 en Europa con grandes variaciones en diferentes regiones y grupos étnicos:

- USA: 1/200.000 RN (California:1/110.000 sobre 2.200.000 RN cribados)
- UK: 1/116.000 sobre 700.000 RN cribados
- Portugal: 1/86.000 sobre 434.000 RN cribados
- Judíos Ashkenazi: 1/26.000 (“enfermedades judías”)
- Galicia: 1/46.270 sobre 231.353 RN cribados

Desconociendo nuestra incidencia, si se aplican los resultados de los informes españoles se podría esperar un caso de MSUD cada 2 años en la CAPV.

MORTALIDAD Y MORBILIDAD

Existen tres fenotipos de MSUD sin una clara diferencia clínica ni terapéutica entre ellas, ya que el trastorno se comporta como un continuum de severidad y el tratamiento es el mismo. La forma intermedia es la más fácil de controlar y la mortalidad neonatal precoz es más propia de la forma clásica.

El 75-80% de los pacientes presentan la forma clásica de la enfermedad, que se caracteriza por una actividad enzimática del 0-2% y por presentarse en los primeros días de vida con encefalopatía y edema cerebral. Sin tratamiento adecuado es de pronóstico fatal.

Las formas moderadas, con una actividad enzimática entre el 3 y el 30% de lo normal, pueden aparecer más tarde, y la forma intermitente con una actividad enzimática entre el 5 y el 20% de lo normal, puede permanecer asintomática durante años.

No ha sido establecida una correlación entre el genotipo y el fenotipo excepto en el caso de deficiencia E3.

Clasificación clínica de la MSUD

Fenotipo	Edad de comienzo	Sintomatología	Datos bioquímicos
Clásica	Neonatal precoz	Rechazo alimentación Hiper o hipotonía Cetoacidosis Convulsiones	Elevación de la aloisoleucina, "leucinas" y cetoácidos.
Intermedia	Variable: de 6 meses a 7 años	Retraso crecimiento y retraso psicomotor Ataxia y convulsiones No suele haber cetoacidosis.	Elevación de la aloisoleucina, "leucinas" y cetoácidos. Actividad enzimática 3-30% de normal.
Intermitente	Variable: Lactante-adulto	Desarrollo inicial normal. Las infecciones u otro estrés metabólico pueden producir ataxia, convulsiones y/o cetoacidosis que puede ser fatal.	Concentración normal de los cetoácidos en las intercrisis. Actividad enzimática 5-20% de normal.
Sensible a la tiamina	Variable: Lactante	Similar a la forma intermedia	Las "leucinas" y sus cetoácidos responden a la tiamina
Deficiencia E3	Variable: Lactante	Normalmente sin síntomas neonatales. Desmedro y retraso mental rápido y progresivo.	Elevación α -cetoglutarato y piruvato

¿ES TRATABLE?

El tratamiento es dietético con restricción de proteínas naturales, y a base de suplementos dietéticos con una mezcla de aminoácidos sintéticos exentos de isoleucina, leucina y valina, hidratos de carbono, lípidos, vitaminas, minerales y oligoelementos.

Una vez hecho el diagnóstico por cribado neonatal, el tratamiento debe ser instaurado inmediatamente antes de que se presente la descompensación metabólica grave, siendo necesario habitualmente iniciarlo con detoxicación extracorpórea mediante diálisis peritoneal.

En la actualidad se dispone de los productos dietéticos para el tratamiento nutricional de los pacientes MSUD desde el nacimiento hasta la edad adulta. El objetivo es conseguir un estado nutricional normal, evitar las crisis de descompensación y mantener la leucina, que es el aminoácido más neurotóxico, dentro de unos niveles adecuados.

El control debe ser especialmente estricto durante los primeros 6 años de vida por el mayor riesgo de descompensaciones que existe en esa edad.

Se requieren por lo tanto un control periódico por un experto en enfermedades metabólicas y protocolos bien establecidos para el tratamiento de urgencia en las crisis de descompensación.

Para algunos pacientes el trasplante hepático puede ser una solución razonable lográndose con ello un adecuado y definitivo control de la enfermedad.

PRONÓSTICO

El pronóstico es muy malo para los pacientes con la forma clásica de la MSUD que no fueron diagnosticados y tratados precozmente; la muerte o la supervivencia pero con severo daño cerebral es lo esperado.

Con un tratamiento temprano y de por vida los niños con la MSUD generalmente pueden llevar una vida saludable y desarrollarse normalmente. El tratamiento precoz ayuda a prevenir el daño cerebral y el retraso mental, pero a veces a pesar de un tratamiento precoz y adecuado

algunos niños presentan edema cerebral o tienen episodios de crisis metabólica. Los niños que sufren crisis metabólicas repetidas pueden desarrollar daño cerebral permanente con problemas de aprendizaje, retraso mental o espasticidad de por vida.

Un tercio de los 150 pacientes reportados con diagnóstico por cribado neonatal y buen control tenían un IQ mayor que 90, y otro tercio tenía un IQ entre 70 y 90.

Kaplan informó que los pacientes con la forma clásica de MSUD diagnosticados a una edad media de 3.5 días tuvieron un desarrollo neurológico normal, pero no cuando el diagnóstico se hizo a partir de los 10 días de vida.

CRIBADO NEONATAL

El cribado neonatal se realiza cuantificando mediante MS/MS la suma total de los aminoácidos ramificados (leucina, isoleucina, aloisoleucina y valina) en una muestra de sangre desecada obtenida a partir de las 48 horas de vida.

El MS/MS no puede cuantificar separadamente cada aminoácido, pero la elevación de las “leucinas” es muy sugestivo de MSUD.

La expectativa de “retesting” según los distintos informes existentes oscila entre el 0.01% y el 0.03%.

La alimentación parenteral frecuentemente produce una elevación de las “leucinas” con resultados falsos (+) en el cribado, y debe tenerse en cuenta.

Las formas variantes de MSUD pueden escapar al cribado neonatal. No se conoce la producción endógena de los aminoácidos ramificados y su incremento en un RN sin ingesta proteica. No es aconsejable realizar el cribado de la MSUD a un RN de 48 horas de vida que no ha ingerido todavía proteínas suficientes.

La aloisoleucina es el único marcador patognomónico de la enfermedad y no puede ser identificado por MS/MS, pero existe un test de segundo nivel que permite cuantificar la aloisoleucina en la misma muestra inicial de sangre desecada antes de realizar las pruebas diagnósticas. El problema con este test de 2º nivel sobre la muestra inicial es que se desconoce la velocidad con que aumenta la concentración de la aloisoleucina en sangre, no garantizándose que ocurra antes de los 5 días de vida, y la muestra inicial se obtuvo a las 48 horas de vida.

Actualmente el cribado de la MSUD se realiza total o parcialmente en 12 países de Europa (Austria, Bélgica, República Checa, Dinamarca, Alemania, Hungría, Irlanda, Holanda, Portugal, España, Polonia e Islandia) de los 39 analizados.

PRUEBAS DIAGNÓSTICAS

El diagnóstico debe confirmarse cuantificando separadamente y de forma inmediata los aminoácidos en una nueva muestra de sangre, y los ácidos orgánicos en orina, para confirmar o descartar la enfermedad.

El tratamiento de urgencia se deberá iniciar aún antes de confirmarse el diagnóstico ante un RN con cribado sospechoso de MSUD y clínica compatible.

Conocer la medida de la actividad enzimática puede informar de la severidad de la enfermedad.

RELACIÓN COSTE/BENEFICIO

El análisis de los beneficios del cribado neonatal aislado de esta enfermedad es cuando menos problemático ya que no se conoce ni su prevalencia ni los costes de su cribado, diagnóstico y tratamiento, como tampoco los años de vida ganados (QUALYs) con su diagnóstico precoz.

Una variable importante a tener en cuenta es el ahorro que supondría el cribado neonatal en gastos sanitarios y sociales al evitar los pacientes sin diagnóstico precoz que sobreviven con secuelas.

Los informes publicados no analizan el coste/beneficio de añadir una enfermedad aislada, salvo para el MCAD, y lo hacen sobre el cribado expandido utilizando el MS/MS para el cribado de un paquete de 14-21 enfermedades, demostrando que genera importantes beneficios sanitarios y económicos.

El único informe encontrado sobre el beneficio inmediato de cribar aisladamente la MSUD (Simon, 2006) demuestra que el cribado permite un tratamiento presintomático de la enfermedad, pero concluye que su eficacia dependerá de la posibilidad del traslado inmediato del RN a un centro metabólico.

El documento de consenso de los grupos de trabajo españoles con actividad en el tratamiento, no en el cribado, de enfermos con EIM (AECOM, AEP-SEIM, SEQC-DP) de 2.009 ha incluido a la MSUD en el grupo A II, grado de recomendación A y evidencia II, para su incorporación al cribado neonatal, es decir recomendación firme de su inclusión a pesar de que la fortaleza de la evidencia sea limitada.

RESUMEN

La MSUD es una enfermedad autosómica recesiva causada por el catabolismo defectuoso y su acumulo de los aminoácidos leucina, isoleucina, aloisoleucina y valina. La incidencia en Europa se asume ser de 1/120.000 RN, pero es mayor en algunos grupos étnicos.

Los fenotipos clínicos forman un continuum de severidad y son genéticamente heterogéneos. La forma más común es la clásica (severa), que se manifiesta como una enfermedad catastrófica en el periodo neonatal inmediato.

La forma clásica puede detectarse por MS/MS, pero otras formas más raras, especialmente la forma intermitente, pueden escapar al cribado.

El tratamiento está basado en una dieta especial y en la pronta detección y tratamiento de las crisis metabólicas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Burgard P, et al. EU Tender "Evaluation of population newborn screening practices for rare disorders in Member States of the European Union" Short Executive Summary of the Report on the practices of newborn screening for rare disorders implemented in Member States of the European Union, Candidate, Potential Candidate and EFTA Countries. EU Network of Experts on newborn Screening. 2011
2. Burton H, Moorhith S. Clinical and epidemiological overview of the five selected inherited metabolic diseases. En Expanded newborn screening: A Review of the evidence. 2nd Ed 2010:17-24

3. Consellería de Sanidade. Dirección Xeral de Innovación e Xestión da Saúde Pública. Actualización del programa gallego para la detección precoz de enfermedades endocrinas y metabólicas en período neonatal. Resultados 2.010. (publicación electrónica)
4. Couce ML, Castiñeiras DE, Bóveda MD, Iglesias AJ, Cocho de Juan JA y Fraga JM. Avances en el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de jarabe de arce, experiencia en Galicia. *An Pediatr (Barc)*. 2007;67:337-43
5. Dalmau J, Fernandez A, Sanchez-Valverde F y Vitoria I. Enfermedad de orina de jarabe de arce. En *Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias*. Ed Ergon. Pablo Sanjurjo y A Baldellou 3ª Ed 2.010:487-498
6. Kaplan P, Mazur A, Field M, Berlin JA, Berry GT et al. Intellectual Outcome in Children with Maple Syrup Urine Disease. *J Pediatr* 1991; 119:46-50
7. Lauren E. Cipriano, BSc, BA,1 C. Anthony Rupar, PhD,2 Gregory S. Zaric, PhD1 The Cost-Effectiveness of Expanding Newborn Screening for up to 21 Inherited Metabolic Disorders Using Tandem Mass Spectrometry: Results from a Decision-Analytic Model 2007, International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR) 2007;10:83–97
8. Martin Soria JL, Aldamiz-Echevarria L, Castiñeiras DE, Dalmau J, Fernandez A. y cols. Programas de cribado neonatal en España: Actualización y propuestas de futuro. Documento de consenso AECOM, AEP-SEIM, SEQC-DEP, 2009
9. Ralph Fingerhut¹, Eva Simon, Esther M. Maier, Julia B. Hennermann, Udo Wendel. Maple Syrup Urine Disease: Newborn Screening Fails to Discriminate between Classic and Variant Forms. *Clinical Chemistry* 2008;54:10 :1739-1741
10. Simon E, Fingerhut R, Baumkötter, Konstantopoulou V, Ratschmann y Wendel U. Maple syrup urine disease: Favourable effect of early diagnosis by newborn screening on the neonatal course of the disease. *J Inherit Metab Dis* 2006;29:532-537
11. Oglesbee, D y cols. Second-Tier Test for Quantification of Alloisoeucine and Branched-Chain Amino Acids in Dried Blood Spots to Improve Newborn Screening for Maple Syrup Urine Disease (MSUD). *Clinical Chemistry* 2008;54:542-549
12. Using Tandem Mass Spectrometry: Results from a Decision-Analytic Model 2007, International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR) 2007;10:83–97

ACIDEMIA ISOVALERICA

La Acidemia Isovalérica (AIV) es una de las acidemias orgánicas más frecuentes. Está causada por la deficiencia de la flavoenzima mitocondrial isovaleril-CoA deshidrogenasa (dentro de la vía de degradación de la leucina).

PREVALENCIA AL NACER estimada en la CAPV (para 21.000 nacidos / año)

- Basándonos en datos de **Inglaterra y Gales: 1 in 155.396**
- Basándonos en otras estimaciones (Mex) 1:62.500.
- AECNE 2010 (sobre 595.662 nacidos en Andalucía Occidental-Sevilla-, Ceuta y Melilla, Extremadura, Galicia y Murcia) : 1: 595.662
- Basándonos en datos de algunas regiones de Alemania: 1:62.500.

Desconociendo nuestra incidencia cabe estimar que tendríamos un caso entre cada año y medio y cada 7 años.

MORTALIDAD Y MORBILIDAD

Existen 2 presentaciones, una más grave y temprana, en las dos primeras semanas de vida, y otra crónica intermitente en el primer año de vida. Aproximadamente en la mitad de los casos la enfermedad debuta en el periodo neonatal.

Algunos niños tienen síntomas ya en los primeros días de vida, pero la mayoría presentan clínica más adelante. Se espera que más de la mitad de los pacientes que presenten clínica, mueran. Los recién nacidos inicialmente están bien, comenzando con vómitos, letargia, con progresión al coma (crisis metabólica).

En la experiencia publicada con 37 pacientes, 28 debutaron en las primeras 2 semanas de vida, 7 entre las 2 semanas y el primer año, y los dos restantes después del año. 16 fallecieron, y de los 21 que están vivos, 7 tienen problemas de aprendizaje leve-moderadas. Según Hoffman et al. no hubo casos clínicamente sintomáticos antes del resultado del cribado. Según Schulze et al. Hubo un caso con sintomatología antes de recibir el resultado del screening, que falleció un día más tarde. (Cfr.: *Expanded newborn screening: A review of the evidence. 2nd Ed 2010* www.phgfoundation.org)

PATOGENIA:

La AIV, es una enfermedad autosómica recesiva, y está causada por la deficiencia de la enzima isovaleril-CoA deshidrogenasa que metaboliza el isovaleril-CoA a 3-metilcrotonil-CoA, tercer paso en la ruta de la degradación de la leucina. En la AIV como consecuencia del defecto enzimático se produce un acúmulo intracelular de isovaleril-CoA con la aparición de metabolitos característicos en líquidos biológicos y olor característico a "pies sudados". El metabolito más característico patognomónico de la enfermedad, es la isovalerilglicina, presente siempre en la orina de los afectados por esta enfermedad. En las descompensaciones, además, pueden aparecer otros metabolitos.

¿ES TRATABLE?

Restricción dietética de proteínas, en especial niveles bajos de leucina, y suplementos de carnitina y/o glicina. Tratamiento de urgencia en las descompensaciones metabólicas. Hay que acordar con la familia un plan en caso de emergencia que abarque el nivel familiar, la atención primaria y la atención hospitalaria (especializada).

BENEFICIOS DEL DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO PRECOCES

La detección y el tratamiento precoces de esta enfermedad, evitando la descompensación metabólica, son eficaces para reducir el riesgo de muerte y de secuelas irreversibles. En general, siempre que haya habido un buen seguimiento del tratamiento, sin daños neurológicos irreversibles durante la primera infancia, el pronóstico es bueno. Además de disminuir la mortalidad y morbilidad, existe la posibilidad de realizar consejo genético a la familia, y así prevenir nuevos casos.

CRIBADO Y DIAGNÓSTICO

El cribado de la AIV se ha hecho posible con el desarrollo de la aplicación del MS/MS y se basa en el análisis de la isovalerilcarnitina (C5). Puede haber elevaciones de la C5 en otras enfermedades metabólicas, en la deficiencia de 2-metilbutiril-CoA deshidrogenasa y en la aciduria glutárica tipo 2 (GA2). Si otras acilcarnitinas están elevadas sugiere el diagnóstico de GA2. Pueden aparecer falsos positivos en la administración de antibióticos generadores de ácido pívico. La sensibilidad y la especificidad son virtualmente del 100%, con falsos positivos del 0,02 % (Schulze et al.) valor predictivo positivo 10,81 y sin falsos negativos.

La confirmación diagnóstica se establece mostrando la presencia de ácidos orgánicos en orina: aumento de isovalerilglicina y ácido 3-OH-isovalérico, así como de otros metabolitos asociados a la acumulación de isovaleril-CoA (4-OH-isovalérico, metilsuccínico, metilfumárico, isovalerilglucurónico). Cuantificación de acilcarnitinas en plasma/suero mediante MS/MS. Estudio de la actividad enzimática de la isovaleril-CoA deshidrogenasa o incorporación de C14-isovalerato en fibroblastos de piel. Análisis molecular del gen IVD. Aunque no ha sido identificada una firme correlación fenotipo-genotipo, sugiere que la mutación 932C>T (A282V), es la más leve y prevalente en pacientes identificados a través del cribado neonatal ampliado. En un estudio cerca de la mitad de las mutaciones diagnosticadas por el cribado neonatal contenían esta mutación común. Todos los recién nacidos con esta mutación permanecieron asintomáticos con una leve o nula restricción proteica en la dieta.

RELACIÓN COSTE/BENEFICIO

Para la inclusión aislada de esta entidad en el programa de cribado neonatal no se obtiene una relación coste/beneficio favorable en las revisiones manejadas: ICERs (incremental cost-effectiveness ratios) y QALYs (quality adjusted life years)⁽¹⁾. Dichos datos apoyan que en general el cribado de múltiples patologías es más eficiente que el de una sola entidad, por lo que a este efecto recomiendan la inclusión junto a la Acidemia Isovalérica, de tres de las otras patologías que analizan en su estudio (MSUD, GA1 y LCHAD).

Un Documento de Consenso de grupos de trabajo españoles (AECOM, AEP-SEIM, y SEQC-DP), en 2009 han incluido la Acidemia Isovalérica en el grupo A I (Nivel de Recomendación A y Nivel de Evidencia I) para su incorporación al cribado neonatal⁽²⁾.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Burton H, Moorthie S. Expanded newborn screening: A review of the evidence. 2nd Ed 2010. This report can be downloaded from our website: www.phgfoundation.org
2. Marín Soria J. L.; Aldamiz-Echevarria L.; Castiñeiras Ramos D.E.; Dalmau Serra J.; Fernández Sánchez A.y cols. Programas de cribado neonatal en España: Actualización y propuestas de futuro Documento de consenso AECOM, AEP-SEIM, SEQC-DP, 2009.
3. Vela-Amieva M, Belmont-Martínez L, Fernández-Lainez C, Ramírez-Frías C, Ibarra-González I. Frecuencia de enfermedades metabólicas congénitas susceptibles de ser identificadas por el tamiz neonatal. *Acta Pediatr Mex* 2009;30(3):156-62
4. AECNE. Programas de cribado neonatal en España. Datos actualizados a diciembre de 2010. <http://aecne.es/datos.htm>

HOMOCISTINURIA

La homocistinuria, también conocida como deficiencia de cistationina beta sintasa o la deficiencia de CBS, es un trastorno hereditario del metabolismo del aminoácido metionina, a menudo con cistationina beta sintasa.

Es una enfermedad hereditaria autosómica recesiva

La homocistinuria representa un grupo de trastornos metabólicos hereditarios que se caracterizan por una acumulación de homocisteína en el suero y un aumento de la excreción de homocisteína en la orina. Los síntomas iniciales, si están presentes, son vagos.

Los síntomas que se presentan son la ectopia lentis pudiendo manifestarse a partir de los 2 años de edad, hábito marfanoide, osteoporosis... Los individuos no tratados presentan tromboembolismos y puede haber retraso mental de diversa intensidad.

PREVALENCIA AL NACER estimada en la CAPV (para 21000 nacidos / año).

La causa más frecuente de homocistinuria es un defecto en la enzima cistationina β -sintasa (CBS), lo que se conoce como "clásico" de la homocistinuria, presenta una incidencia global en el Reino Unido de que alrededor de 1 por cada 100.000 nacidos vivos, aunque es considerablemente más alta en ciertos grupos étnicos, como los de ascendencia irlandesa (1.65.000). Por otro lado Japón pasa 1/900.000.

La media global mundial esta entre 1/200.000 y 1/300.000

Las otras formas son menos comunes que la homocistinuria clásica.

Desconociendo nuestra incidencia cabe estimar que tendríamos un caso cada 4 a 10 años, siendo esto segundo, la frecuencia o estimación el de mayor probabilidad.

MORTALIDAD Y MORBILIDAD

El pronóstico en los pacientes no tratados es malo. Un 25% mueren de vasculopatía antes de los 30 años.

El tratamiento precoz mejora el pronóstico, pero también depende de la heterogeneidad clínica pues el 50% de los pacientes que responden favorablemente a la vitamina B6 presentan manifestaciones clínicas más leves.

Los pacientes no piridoxin sensibles con el tratamiento temprano adecuado (dietético y/o medicamentoso) presentan en general una evolución clínica buena o aceptable.

Los heterocigotos y otras personas con altas concentraciones plasmáticas de homocisteína muestran un mayor riesgo de enfermedad oclusiva vascular periférica y cerebral prematura.

PATOGENIA

La alteración de la enzima CBS lleva a una acumulación de homocisteína en el suero, los diferentes tejidos y un aumento de la excreción de homocisteína en la orina.

De este acumulo en los diferentes tejidos se desprende la diferente expresividad clínica.

¿ES TRATABLE?

No hay cura específica. Sin embargo, el conocimiento precoz de la dolencia permite una adaptación nutricional basada en la modificación de los aportes de nutrientes que suponen la base de la acumulación del metabolito. Algunos casos responden a dosis altas de vitamina B6 (también conocida como piridoxina) (50% responden a este tratamiento). Aquellos que no responden requieren una dieta baja en metionina, y la mayoría necesitará un tratamiento con trimetilglicina.

Una dosis normal de suplemento de ácido fólico y, ocasionalmente, la adición de cisteína a la dieta puede ser útil.

La betaína (N, N, N-trimetilglicina) se utiliza para reducir las concentraciones de homocisteína por promover la conversión de homocisteína a metionina. La metionina es entonces gradualmente eliminada por incorporación en las proteínas corporales. La metionina que no se convierte en proteína se convierte en S-adenosil-metionina, que pasa a formar homocisteína de nuevo. La betaína por tanto, sólo es efectiva si la cantidad de metionina que se elimina es pequeño. Por lo tanto el tratamiento incluye tanto la betaína y una dieta baja en metionina.

En la homocistinuria clásica (CBS o la deficiencia de cistationina beta sintasa) la metionina plasmática por lo general aumenta por encima del rango normal de 30 micromoles / L y las concentraciones deben controlarse para evitar llegar a los niveles potencialmente tóxicos (más de 400 micromoles / l)

BENEFICIOS DEL TRATAMIENTO PRECOZ

La identificación y el tratamiento precoces, evitando la descompensación metabólica, son eficaces para reducir el riesgo de muerte, de complicaciones a largo plazo y de morbilidad. Una intervención precoz y manejo adecuado de situaciones agudas mejora claramente el pronóstico de la enfermedad. Así mismo permitirá un Consejo genético y posibilidad de diagnóstico prenatal.

DIAGNOSTICO

a) Diagnóstico Bioquímico

Se deben cuantificar los aminoácidos y la homocisteína total en plasma y orina. Esta última determinación se puede realizar por HPLC con detección fluorimétrica o electroquímica o bien por procedimientos inmunoenzimáticos automatizados.

Hay elevación en plasma y orina de homocisteína y metionina con disminución de cistina y cistationina.

El test de Brand o test del cianuro nitroprusiato es un método sencillo de cribado para demostrar el aumento de la eliminación de los compuestos que contienen sulfhidrilo en la orina. La cistina y la S-sulfocisteína dan también un resultado positivo. La reacción de Spaeth y Barber, una modificación del test de Brand, en la que se añade nitrato de plata es más específica de la homocistinuria y puede ser de utilidad como procedimiento de cribaje inicial. No obstante, ambos test cualitativos pueden dar resultados negativos en orinas diluidas, por lo que su negatividad no descarta una homocistinuria y, si la clínica lo sugiere, es indispensable cuantificar los aminoácidos.

b) Diagnóstico Enzimático

Una vez orientado el diagnóstico deberá realizarse la comprobación del defecto de la proteína enzimática, normalmente en cultivo de fibroblastos y, de ser posible, el estudio genético, con objeto de poder ofrecer consejo genético y diagnóstico prenatal, si se requiere.

c) Estudio Genético Directo

- Pacientes: para deficiencia en CBS, se puede realizar el análisis de la mutación T191M, mayoritaria en pacientes españoles. En principio, se podría esperar que el 75% de los pacientes homocistinúricos clásicos españoles tengan al menos un alelo con esta mutación.

Mutaciones prevalentes en otras poblaciones (G307S en Irlanda y I278T en países centroeuropeos). No se habían encontrado en pacientes españoles, pero recientemente la I278T se ha hallado en heterocigosis en un paciente catalán con respuesta parcial a la piridoxina.

- Portadores: para la deficiencia en CBS se puede hacer el diagnóstico de portadores solo cuando se conozcan las mutaciones del caso índice (por ejemplo, si tiene la T191M). Un diagnóstico indirecto como se describe más abajo es posible, pero requeriría muestra de varios miembros de la familia.

d) Diagnóstico Prenatal

Para la deficiencia en CBS se puede hacer el diagnóstico directo en vellosidades coriales o amniocitos, solo cuando se conozcan las mutaciones del caso índice (por ejemplo, si tiene la T191M). Si alguna de las mutaciones no se conoce, se puede realizar un diagnóstico indirecto. Por estudio enzimático es posible en los defectos de CBS en amniocitos, no en vellosidades corionicas.

e) Estudio genético indirecto

Esta aproximación se puede realizar para cualquier caso de homocistinuria en la que se conozca el defecto bioquímico y la localización del gen respectivo. El análisis consiste en analizar dos marcadores genéticos altamente polimórficos que flanquean al gen. Se requiere muestras de DNA del caso índice y de ambos padres. Los polimorfismos a analizar para el caso del gen CBS, podrían ser el D21S1411 (centromérico) y el D21S1890 (telomérico). Ambos marcadores se encuentran aproximadamente a 0,3 Mb del gen por lo que un resultado erróneo debido a una doble recombinación tiene una probabilidad inferior a 9×10^{-6} .

CRIBADO NEONATAL

Algunos países y CCAA ya han incluido en los programas de screening metabólico del recién nacido la determinación de metionina en papel de filtro, por un método de tándem masas MS/MS.

Nombre de la prueba: Perfil de aminoácidos (metionina) en la muestra de sangre impregnada en papel.

Método analítico: Espectrometría de masas en tándem (MS/MS).

Se debe estudiar el metabolito o marcador primario (metionina) y de forma asociado y con el objetivo de maximizar resultados y aumentar la especificidad otros marcadores secundarios en forma de cocientes Met/Phe y Met/Cit

Punto de corte:

Metionina: 47 – 60 µM. según diferentes estudios

Cada laboratorio deberá fijar su punto de corte en función de un estudio piloto lo suficientemente amplio de su población y en función del grado de sensibilidad y especificidad requeridos. Así mismo se deberá considerar el grado de retesting. Para un P99.50 el estimado para la población diana inicial de 21.000 muestras/ año es de 1.000, para P99,95 sería de 100, con un valor predictivo positivo esperado superior al 98.50%

Limitación del método:

- Falsos negativos: para la detección precoz es necesario que el paciente esté recibiendo una adecuada ingesta proteica. Desafortunadamente, los niveles de metionina suelen estar muy bajos durante el período neonatal incluso en presencia de metabolopatía, lo que puede deberse a varios factores como una temprana toma de muestra (alta precoz < 48h) o a una dieta baja en proteínas (ayunas o suero terapia por ingreso del recién nacido). Se recomienda 2º toma posterior en estos casos.
- Falsos positivos: en pacientes que reciben nutrición parenteral. Se recomienda 2º toma posterior en estos casos.

Diagnóstico diferencial: Con las deficiencias de metionina adenosil transferasa (MAT I/III) además de aquellas situaciones de hipermetioninemia transitoria del recién nacido.

SEGUIMIENTO

Los controles clínicos y analíticos a realizar dependen de la edad del paciente, de la ya presencia de complicaciones al diagnóstico y de la respuesta bioquímica al tratamiento.

Una vez diagnosticado el paciente debe ser valorado analíticamente en 1-2 meses para ver su respuesta al tratamiento con piridoxina y a la dieta, y si esta es mala añadir betaina y revalorar en 1-2 meses.

Los lactantes deben ser seguidos a intervalos de 2-3 meses para comprobar un correcto crecimiento. En niños mayores estos controles pueden espaciarse.

Es recomendable la valoración oftalmológica anual, y realizar valoración cardiológica y neurológica cada 1-2 años dependiendo de la edad y de si ha habido o no complicaciones.

Igualmente es recomendable la realización periódica de densitometría.

RELACIÓN COSTE/BENEFICIO

Para la inclusión aislada de esta entidad en el programa de cribado neonatal no se obtiene una relación coste/beneficio favorable en las revisiones analizadas: ICERs (incremental cost-effectiveness ratios) y QALYs (quality adjusted life years). Dichos datos apoyan que en general el cribado de múltiples patologías es más eficiente que el de una sola entidad, por lo que a este efecto recomiendan la inclusión junto a LCHAD y otras patologías que analizan en su estudio (MSUD, GA1 y IVA).

Un Documento de Consenso de grupos de trabajo españoles (AECOM, AEP-SEIM, y SEQC-DP), en 2009 ha incluido esta patología en grupo B II (Nivel de Recomendación A y Nivel de Evidencia II) para su incorporación al cribado neonatal.

A modo de conclusión

Homocistinuria Clasificación: BII

Es la enfermedad más complicada de las estudiadas, debido a que la detección del metabolito es dependiente del tiempo y la ingesta proteica. Solo es aplicable económicamente en poblaciones con >100.000 nacimientos/año o si se plantea su estudio junto a otras metabolopatías, y con la menor evidencia de todas ellas (B2). Requiere de un potente y especializado grupo clínico y de laboratorio en el estudio de metabolopatías para confirmar de forma rápida y precisa un screening inicial positivo. En dicho screening y debido a la propia fisiopatogenia se detectarían las formas clásicas, pero no así todos los casos de intermitente.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Burton H, Moorthie S. Expanded newborn screening: A review of the evidence. 2nd Ed 2010. This report can be downloaded from our website: www.phgfoundation.org
2. Marín Soria J. L.; Aldamiz-Echevarria L.; Castiñeiras Ramos D.E.; Dalmau Serra J.; Fernández Sánchez A.y cols. Programas de cribado neonatal en España: Actualización y propuestas de futuro Documento de consenso AECOM, AEP-SEIM, SEQC-DP, 2009.
3. Vela-Amieva M, Belmont-Martínez L, Fernández-Lainez C, Ramírez-Frías C, Ibarra-González I. Frecuencia de enfermedades metabólicas congénitas susceptibles de ser identificadas por el tamiz neonatal. *Acta Pediatr Mex* 2009;30(3):156-62
4. Refsum H, Fredriksen A, Meyer K, Ueland PM, Kase BF. Birth prevalence of homocystinuria. *J Pediatr* 2004; 144: 830-2.
5. AECNE. Programas de cribado neonatal en España. Datos actualizados a diciembre de 2010. <http://aecne.es/datos.htm>
6. Online 'Mendelian Inheritance in Man' (OMIM) 236200
7. Maillot F, Kraus JP, Lee PJ (2008). "Environmental influences on familial discordance of phenotype in people with homocystinuria: a case report". *J Med Case Reports* 2 (1): 113. DOI:10.1186/1752-1947-2-113. PMC 2377250. PMID 18423051. <http://www.jmedicalcasereports.com/content/2//113>.
8. Bakker, R. C.; Brandjes, D. P. (Jun 1997). "Hyperhomocysteinaemia and associated disease". *Pharmacy world & science : PWS* 19 (3): 126–132. DOI:10.1023/A:1008634632501. PMID
9. Fowler B, Jakobs C. Post-and prenatal diagnostic methods for the homocystinurias. *Eur J Pediatr* 1998; 157 (suppl 2):S88-93.
10. Naughten ER, Yap S, Mayne PD. Newborn screening for homocystinuria; Irish and world experience. *Eur J Pediatr*1998; 157(suppl 2): S84-7.
11. Arguments for early screening: a clinician's perspective John H. Walter 2003, Volume 162, Supplement 1, Pages S2-S4
12. Programas de cribadoneonatal en España: Actualización y propuestas de futuro Documento de consensoJ. L. Marín Soria1; 31/05/2009

c) PROCEDIMIENTO DEL CRIBADO NEONATAL DE LAS CINCO ENFERMEDADES

1. *Protocolo acordado en la CAPV y diagnóstico final.*

Protocolo de Cribado Neonatal de las cinco Enfermedades en la CAPV

Las muestras de sangre en papel de filtro se obtienen a las 48 h de vida. La detección de las nuevas enfermedades no requiere una extracción de sangre adicional. Para realizar el diagnóstico de las muestras se empleará la técnica de Espectrometría de Tandem Masas MS/MS capaz de cuantificar el aumento o la disminución, dependiendo del trastorno, de los niveles sanguíneos de aminoácidos y acilcarnitinas en los recién nacidos, pudiendo indicar la existencia de uno o más trastornos metabólicos.

Para aquellas muestras que presenten uno valores superiores a los límites de decisión establecidos, se solicitará una segunda muestra y una vez confirmados los resultados se comunicarán a los diferentes centros hospitalarios de procedencia por teléfono y por correo electrónico para que procedan a su confirmación diagnóstica. Los resultados de las muestras se vuelcan de manera automática en la aplicación de recién nacidos de la CAPV.

La nutrición parenteral y determinados antibióticos pueden dar lugar a falsos positivos, por lo que se deberá indicar en las tarjetas de toma de muestras cualquier incidencia a este respecto.

El diagnóstico o no de cualquiera de las cinco enfermedades corresponde a los centros de seguimiento.

2. *Laboratorio: estrategia propuesta, aparataje y reactivos, controles externos de calidad*

La Unidad de Química Clínica del Laboratorio Normativo de Salud Pública es la Unidad Central y la responsable de los análisis del programa de cribado neonatal.

Estrategia propuesta:

La medida de aminoácidos y acilcarnitinas implica la extracción de manchas de sangre impregnadas en papel de filtro con una solución que contiene estándares internos marcados con isótopos estables y su análisis mediante un sistema de Espectrometría de Masas en Tandem (MS/MS). La respuesta de cada analito en relación con su correspondiente estándar interno marcado con isótopo estable es proporcional a la concentración del analito. El procedimiento utilizado, permite la cuantificación de aminoácidos y acilcarnitinas marcadores de diferentes trastornos metabólicos. Su aumento o disminución en función de los límites de decisión establecidos para cada marcador indican la existencia de uno o más trastornos metabólicos.

Aparataje:

El Espectrometro de Masas de triple cuadrupolo ESI-MS/MS Micromas es de Waters S.A, y los software informáticos Neolynx y Data Suite para procesado de las muestras son suministrados por Perkin Elmer. Los reactivos NeoBase Non-derivatized MSMS Kit son específicos y exclusivos para la realización de los análisis de aminoácidos y acilcarnitinas en muestras neonatales recogidas sobre papel de filtro y suministrados por Perkin Elmer Life Sciences. El Espectrometro de Masas muestra las relaciones m/Z e imprime los resultados a los 2.5 min de la inyección. El tiempo estimado por placa de 97 pocillos es de 5 horas.

Controles externos del Laboratorio de Salud Pública:

El laboratorio para garantizar la comparabilidad de resultados entre laboratorios que realizan las mismas determinaciones participa en dos Programas Externos de Evaluación de la Calidad para los marcadores de estas cinco enfermedades: "Infant Screening Quality Assurance Program". Centers for Disease Control, (CDC) Atlanta. USA. Evaluación semestral con tres niveles de concentración para procesar en cinco series analíticas diferentes y en "Infant Screening Performance Evaluation Program". Center for Disease Control (CDC) Atlanta. USA. Evaluación Trimestral con cinco niveles de concentración por envío.

Todas las técnicas de La Unidad de Química Clínica están acreditadas bajo la norma UNE EN ISO 15189 "Laboratorios Clínicos: Requisitos particulares relativos a la calidad y la competencia" por la Entidad Nacional de Acreditación (ENAC) que realiza auditorías de seguimiento anualmente.

3. Descripción de los procesos y actividades: estrategia, recursos humanos y coordinación.

- A. Extracción de la muestra** de sangre del bebé a ser posible en presencia de la madre y tomando pecho. Se realizará a partir de las 48 horas cumplidas de vida del bebé, antes del alta hospitalaria, para los casos de peso \Rightarrow 1.500 g y de gestación \geq 33 semanas, en todas las maternidades públicas y privadas. En los demás casos se realiza según los protocolos previamente acordados. La extracción la realiza el personal de enfermería de las maternidades. En caso de transfusión obtener si es posible una muestra previa.
- B. Remisión de las muestras a las Secretarías** de las Áreas-Base, donde se introducen los datos de los bebés y sus madres en la aplicación informática. Los datos del bebé, de la madre y posteriormente los resultados de las analíticas realizadas se introducen en una aplicación informática específica. Dicho fichero informático, propiedad del Departamento de Sanidad (**Registro de Recién Nacidos de la CAPV**), está oficialmente declarado en el BOPV y garantiza la confidencialidad de los datos contenidos en él y el uso exclusivo de los mismos para los fines del programa. Este proceso se realiza el mismo día en que se extrae la muestra de sangre en los hospitales públicos. En el caso de las maternidades privadas, éstas envían las muestras de sangre junto a los datos del bebé y su madre al hospital de referencia, para que los datos sean introducidos allí.
- C. Remisión de las muestras** desde las Secretarías de las Áreas-Base al **Laboratorio Normativo de Salud Pública**, a la Unidad de Química Clínica. El personal técnico y administrativo del Laboratorio de Salud Pública realiza un chequeo diario de las muestras recibidas en papel de filtro con los datos introducidos en la aplicación informática.
- D. El personal técnico del Laboratorio** de Salud Pública analiza las muestras y emite los resultados, que son validados por el/la jefe/a de la Unidad .
- E. Casos positivos de las cinco nuevas enfermedades** Las muestras con resultados superiores a los límites de decisión se catalogarán como "positivas".
- F. Pauta ante los casos positivos**
La secretaria de la Unidad Central del Laboratorio de Salud Pública informa a la secretaria del área base del resultado del estudio por correo electrónico y telefónicamente. Este coordinador/a actúa de la siguiente manera, según el resultado de la prueba:

- El coordinador/a informa del resultado y refiere a la familia a la Unidad de Seguimiento.. También informa por correo electrónico y por teléfono al jefe de dicha Unidad de Seguimiento de la remisión del caso y deja constancia de dicha remisión en la aplicación informática del programa.

- G. La Unidad de Referencia de Enfermedades Metabólicas de la CAPV**, asume la responsabilidad del seguimiento del caso detectado y realiza las pruebas de confirmación de los casos positivos enviando las muestras de plasma u orina, según proceda, al Instituto de Bioquímica Clínica de Barcelona o al Hospital de Cruces según disponibilidad de técnicas de medida. Con los resultados establece el diagnóstico definitivo
- H. El Responsable de la Unidad de Seguimiento** notificará en todos los casos el resultado final, los datos de los estudios realizados y el diagnóstico definitivo al coordinador/a del área base. Este/a introduce en la aplicación informática dicha información con constancia clara del diagnóstico definitivo y la fecha del mismo.
- I. El seguimiento y tratamiento** del caso se realiza por la Unidad de Seguimiento en coordinación con el/la pediatra de cabecera.

D.- SEGUIMIENTO DE CASOS POSITIVOS

<i>Participación de los Hospitales en el Cribado Neonatal de las cinco nuevas enfermedades. Unidades de Seguimiento</i>
--

- El seguimiento de los pacientes detectados, se llevará a cabo según protocolos consensuados y establecido por la Asociación Española de Errores Innatos del Metabolismo AECOM www.ae3com.org