

MEDICINA CLINICA



www.elsevier.es/medicinaclinica

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

Volumen 153 – Especial Congreso – Octubre 2019

XIII Congreso Nacional de Errores Congénitos del Metabolismo

Santander, 16-18 de octubre de 2019

Asociación Española para el Estudio de los Errores Congénitos del Metabolismo

MEDICINA CLINICA

Volume 153 – Special Congress – October 2019

XIII Congreso Nacional de Errores Congénitos del Metabolismo

Santander, 16-18 de octubre de 2019

Asociación Española para el Estudio de los Errores Congénitos del Metabolismo

Esta publicación se hace posible gracias a un fondo educativo no restringido
por Kyowa Kirin Farmacéutica S.L.U.

XIII Congreso Nacional de Errores Congénitos del Metabolismo

Santander, 16-18 de octubre de 2019

Asociación Española para el Estudio de los Errores Congénitos del Metabolismo

Comités

Comité Organizador

Presidente

Domingo González-Lamuño Leguina

Vocales

Lino Álvarez Granda

María Pérez Poyato

Andrea Sariego Jamardo

Comité Científico

Presidente

Luis Aldamiz-Echavarría Azuara

Vocales

M^a. Dolores Bóveda Fontán

Carmen Delgado Pecellín

David Gil Ortega

Domingo González-Lamuño Leguina

Laura Gort Mas

Ana Morais López

Félix Sánchez-Valverde Visus



Comunicaciones orales

XIII Congreso Nacional de Errores Congénitos del Metabolismo

Santander, 16-18 de octubre de 2019

Jueves, 17 de octubre de 2019

01. CREACIÓN DE UNA HERRAMIENTA PARA MEJORAR LA ADHERENCIA A LA PAUTA DIETÉTICA EN ERRORES INNATOS DEL METABOLISMO DE LOS AMINOÁCIDOS

Dolores García Arenas^{1,2}, Natàlia Egea Castillo^{1,2}, Mireia Termes Escalé¹, Alejandra Gutiérrez Sánchez^{1,2}, M^a Àngels García Cazorla²¹Servicio de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica;²Unidad de Errores Innatos del Metabolismo, Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona.

Objetivos: El control nutricional correcto de los pacientes con Errores Innatos del metabolismo (EIM) de los aminoácidos implica el conocimiento de la composición de los alimentos y la forma idónea de combinarlos con su fórmula especial indicada. Se ha diseñado una herramienta visual, gráfica y sencilla con los siguientes objetivos: a) Proporcionar a los pacientes y a sus familias educación sobre los principales alimentos y la fórmula especial que deben formar parte de su alimentación, b) Mejorar la adherencia a la pauta dietética, c) Mantener un control dietético-nutricional y metabólico óptimo.

Métodos: Se ha diseñado una herramienta compuesta por dos materiales de educación nutricional, que puede ser utilizado por pacientes y/o familiares y/o cuidadores que tengan a su cargo la alimentación de los niños cuyo tratamiento base sea la limitación de la proteína natural de la dieta. Mantel saludable: facilita información de manera visual mostrando las proporciones de los grupos de alimentos que deberán componer las dos comidas principales: comida y cena. Guía explicativa: el mantel saludable viene acompañado de una guía explicativa sobre una alimentación saludable y consejos generales, que satisfaga las necesidades nutricionales de los pacientes según su edad. La guía contiene información sobre: grupos de alimentos y frecuencias de consumo, fórmulas especiales de aminoácidos, productos bajos en proteínas, raciones adecuadas a la edad, ejemplos de desayunos y meriendas, interpretación del etiquetaje nutricional, y por último, optimizar el aporte calórico de la dieta en determinadas situaciones. Esta herramienta se utilizará en la consulta de las dietistas-nutricionistas complementando la valoración nutricional y el tratamiento dietético. Se evaluarán parámetros antropométricos, analíticos, y la mejoría de los hábitos alimentarios mediante un test *ad hoc* específico.

Resultados: Se pretende que a largo plazo, se evidencie si con su uso, los pacientes mejoran la adherencia a la pauta dietética y a la vez su control metabólico y nutricional.

Conclusiones: El niño con EIM de los aminoácidos deberá mantener una dieta saludable con alimentos de calidad, a pesar de tener que restringir las proteínas naturales. Es importante que el paciente sea consciente de que su tratamiento es su fórmula especial y una dieta baja en proteínas y, por tanto, no se recomiendan los alimentos de baja calidad nutricional. Con este material de soporte al paciente esperamos incrementar la adherencia de los pacientes con EIM y ayudarles a manejar su dieta no sólo en la edad pediátrica sino también en la edad adulta, gracias a la comprensión de su condición metabólica desde edades muy tempranas de su desarrollo.

02. DIETA BAJA EN VALINA EN DOS NUEVOS CASOS DE DEFICIENCIA DE ECHS1 Y DE HIBCH

Álvaro Martín Rivada¹, Laura Palomino Pérez¹, Elvira Cañedo Villaroya¹, Luis González-Gutiérrez Solana², Pedro Ruiz-Sala³, Consuelo Pedrón Giner¹¹Sección de Gastroenterología y Nutrición; ²Sección de Neurología, Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, Madrid. ³Centro de Diagnóstico de Enfermedades Moleculares, Universidad Autónoma de Madrid, CIBERER, IdiPaz, Madrid.

Introducción y objetivos: Las deficiencias de ECHS1 (*short-chain enoyl-CoA hydratase*) y HIBCH (*3-hydroxyisobutyryl-CoA-hydrolase*), son dos errores innatos, recientemente descritos, que afectan al metabolismo de la valina y los ácidos grasos. La dieta pobre en valina se ha propuesto como efectiva, pero la experiencia es escasa y la evidencia muy limitada. Nuestro objetivo es describir la evolución de dos pacientes afectos en los que se ha instaurado dicha dieta.

Casos clínicos: Caso 1: niña con retraso madurativo leve desde el nacimiento. A los 10 meses comenzó a presentar nistagmo horizontal, y, a los 13 meses, sufrió una regresión aguda de los hitos del desarrollo. La RM craneal mostró una restricción en la difusión a nivel de los ganglios basales. Se objetivó una hipocitrulinemia [6 µmol/L (23 ± 9)], con niveles normales en plasma del resto de aminoácidos y de acilcarnitinas. Los ácidos orgánicos en orina fueron normales, con un aumento de la excreción del ácido 2,3-diOH-2-Me butírico [63 mmol/mol creat (< 7)]. Se realizó estudio molecular, detectándose dos mutaciones en heterocigosis compuesta en el gen *ECHS1* [p.A238V (c.713 C>T)/p.G42Efs*2 (c.123_124delCT)], responsables de la deficiencia de hidratación mitocondrial de los enoil-CoA de cadena corta, compatible

con el fenotipo clínico y bioquímico de la paciente. A los 24 meses se inició dieta baja en valina (aportes de valina: 847,9 mg/día), sin observarse variación en los niveles séricos de valina. Actualmente, con 30 meses, presenta buen contacto visual, hipotonía central y reflejos aumentados. Caso 2: niño con retraso madurativo grave y espasmos desde el nacimiento. La RM craneal mostró una restricción en la difusión a nivel de los ganglios basales. Presentaba niveles normales en plasma de aminoácidos y acilcarnitinas, y de ácidos orgánicos en orina con valores de 2,3-diOH-2-Me butírico de 63 mmol/mol creat. Se detectaron dos variantes patogénicas en el gen *HIBCH*, responsables de la deficiencia de 3-OH-isobutiril-CoA hidrolasa [c.488G>T (p. C163F)/c.353T>C (p.F118S)]. Se inició dieta baja en valina a los 20 meses (aportes: 624,8 mg/día), observándose descenso en los niveles plasmáticos al mes siguiente (de 138 a 76 $\mu\text{mol/L}$). Actualmente, con 22 meses, mantiene un contacto visual pobre, con marcada hipotonía y ausencia prácticamente total de reflejos.

Discusión: Los errores innatos del metabolismo han de tenerse en cuenta en la evaluación de pacientes con afectación cognitiva y regresión psicomotriz. Particularmente, se deberían descartar estas dos entidades en los pacientes con síndrome de Leigh-like. Hay una gran variabilidad fenotípica y bioquímica en los casos descritos, incluso dentro de la misma deficiencia. La respuesta a la dieta pobre en valina es, por el momento, inconcluyente en nuestros pacientes. Es necesario un seguimiento a más largo plazo y la descripción de casos adicionales.

03. FENILCETONURIA EN UNA UNIDAD DE ADULTOS

Miriam Cózar¹, Elena Dios¹, Ainara Madrazo², Rosa Benítez¹, Carmen Delgado¹, María del Amor Bueno³, Alfonso Soto¹, Eva Venegas¹

¹Unidad de Gestión Clínica Endocrinología y Nutrición; ²Instituto de Biomedicina de Sevilla; ³Unidad de Pediatría, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla.

Objetivos: La fenilcetonuria (PKU) es una enfermedad autosómica recesiva con una incidencia de 1/15.000 nacidos vivos, cuya detección está incluida dentro del programa de cribado neonatal. Nuestro objetivo es analizar la cohorte de seguimiento de pacientes adultos.

Métodos: Estudio descriptivo retrospectivo de tipo transversal que analiza nuestra casuística de pacientes adultos afectados de PKU, con especial atención al grado de control metabólico y evolución de composición corporal para poder correlacionar con prevalencia de síndrome metabólico.

Resultados: De un total de 52 pacientes, 5 fueron excluidos por pérdida de seguimiento y 8 se encuentran en tratamiento con sapropterina, por lo que finalmente fueron analizados 39 pacientes, los cuales realizan tratamiento con dieta y fórmula. 20 (51,3%) son varones y 19 (48,7%) mujeres, con mediana de edad 32 (19-56) años. La mediana de fenilalanina (Phe) en los últimos 3 años fue de 11,3 (1,7-22,9) mg/dl y de tirosina 44 (19-74) $\mu\text{mol/L}$. Respecto al grado de control metabólico –considerando mal control Phe > 10 mg/dl- n = 15 (38,5%) presentan buen control y n = 24 (61,5%) mal control. Sólo 15 pacientes se han realizado densitometría a lo largo del seguimiento, n = 9 (60%) son normales y n = 6 (40%) presentan osteopenia de cadera, en columna lumbar n = 5 (33,3%) presentan osteopenia y n = 4 (26,7%) osteoporosis. N = 3 (7,9%) presentan hipertensión arterial, todos en tratamiento, y ninguno diabetes. La mediana de colesterol total fue de 166 (103-243) mg/dl, de triglicéridos 88 (51-318) mg/dl y de homocisteína 10,3 (5-78,4) $\mu\text{mol/L}$. De los 21 pacientes que tienen realizada impedanciometría cumplen criterios de obesidad n = 5 (23,8%) varones y n = 3 (37,5%) mujeres, con mediana de IMC 28,3 (17,9-41,5) Kg/m² en varones y 26,5 Kg/m² en mujeres.

Conclusiones: El grado de control metabólico es aún insuficiente en nuestra muestra de pacientes adultos con tratamiento nutricional, lo

que incluye dieta restringida en proteínas y suplementos. Deben monitorizarse de forma estrecha los factores de riesgo cardiovascular, ya que, aunque presentan niveles de colesterol y triglicéridos óptimos, el incremento en la esperanza de vida trae consigo nuevos retos respecto al control y seguimiento.

Estudio patrocinado por Nutricia Metabólicos (PKU-2018).

04. BUROSUMAB EN EL RAQUITISMO HIPOFOSFATÉMICO LIGADO AL X

Virginia Roldán Cano, Ana Castellano Martínez

Unidad de Nefrología Pediátrica, UGC Pediatría, Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz.

Introducción y objetivos: El raquitismo hipofosfatémico ligado al X (XLH) es la forma más frecuente de raquitismo hereditario, causado por mutaciones inactivantes en el gen *PHEX* (*phosphate regulating endopeptidase analog, X-linked*), que conducen a un incremento de los niveles del factor de crecimiento fibroblástico (FGF)-23, responsable de la pérdida renal de fosfato. Cursa con afectación de la mineralización esquelética, hiperfosfatemia e hipofosfatemia, en ausencia de deficiencia de vitamina D. El tratamiento clásico consiste en la suplementación de fosfato y de formas bioactivas de vitamina D. En febrero de 2018, la Agencia Europea del Medicamento ha aprobado burosumab, un anticuerpo monoclonal anti FGF-23 como tratamiento del XLH con signos radiográficos de enfermedad ósea en niños mayores de un año. Presentamos el caso de un paciente varón de 7 años, con XLH, mala respuesta analítica y radiológica al tratamiento clásico, en el que se inicia burosumab. Mostramos los resultados obtenidos tras 14 semanas de tratamiento.

Caso clínico: Valorado por primera vez en consulta a los 21 meses de edad por *genu varum* y signos radiográficos de raquitismo. Presentaba normocalcemia y normomagnesemia, con hipofosfatemia (2,2 mg/dl; 3,8-7,5), hiperfosfatemia (539 U/l; 40-462) y RTP disminuido en orina de 24 horas (70%; > 85%), sin hipercalciuria (3 mg/kg/día; < 4 mg/kg/día). Niveles elevados de PTH intacta (77 pg/ml; 15-65) y de 1,25 (OH) vitamina D (106 pg/ml; 16-56) y normales de 25 (OH)-vitamina D (24,9 ng/dl; 21-100). FGF-23 superior a 427 RU/ml (< 145 RU/ml). Densitometría ósea lumbar, Z score -0,1 DE. El estudio genético confirmó la mutación en hemizigosis en el exón 6 de gen *PHEX*. Recibió terapia clásica durante 4 años sin respuesta (fosforemia < 2,5 mg/dl, hiperfosfatemia 576 U/l, RTP 60%), requiriendo hemiepifisiodesis temporal de fémur distal y tibia proximal bilateral por la importante deformidad, con mal resultado quirúrgico. Tras retirada de grapas y suspensión de medicación, se inició burosumab, en dosis de 10 a 40 mg subcutáneo cada 15 días. Tras 72 semanas de tratamiento y sin haber registrados efectos adversos, locales ni sistémicos, se obtuvo una mejoría en fosforemia (3,5 mg/dl), en hiperfosfatemia (326 U/L) con RTP de hasta un 98%, y corrección del hiperparatiroidismo, así como menor angulación de miembros inferiores, aumento en percentil de talla y ganancia de densidad ósea (Z score > +0,1 DE). Subjetivamente, el paciente refiere desaparición del dolor osteoarticular, sin limitación física para su vida diaria.

Discusión: En nuestro paciente, burosumab ha supuesto una mejoría no sólo bioquímica y radiológica, sino en calidad de vida, con mayor movilidad y menor esfuerzo para el ejercicio, lo que manifiesta unos resultados muy esperanzadores para estos pacientes.

05. AVANCES EN LA TERAPIA DE REEMPLAZO EN MPS: MORQUIO A

José Víctor Álvarez González¹, Francisco Otero Espinar², M^a José de Castro López³, Asteria Luzardo Álvarez², Pablo Crujeiras Barral², Cristóbal Colón Mejera^{1,3}, Daniel Caiola Rodrigues¹, Susana Bravo López¹, M^a Luz Couce Pico^{1,2,3}

¹Fundación Instituto de Investigación Sanitaria de Santiago de Compostela (FIDIS), A Coruña. ²Universidad de Santiago de Compostela, A Coruña. ³Unidad de Diagnóstico y Tratamiento de Enfermedades Metabólicas Congénitas, Hospital Clínico de Santiago de Compostela, A Coruña.

Objetivos: Las enzimas de reemplazo enzimático son el tratamiento principal disponible a día de hoy para tratar algunas de las enfermedades lisosomales, y su eficacia es susceptible de mejora. En este trabajo se pretende inmovilizar la enzima de reemplazo enzimático usada para el tratamiento de la mucopolisacaridosis IV-A (síndrome de Morquio A) con el fin de mejorar la internalización celular en tejidos poco vascularizados y con ello favorecer una mejora para el tratamiento de esta patología.

Métodos: Se ha desarrollado un sistema lipídico nanoestructurado (NLC) caracterizando su tamaño, estructura, estabilidad y la actividad enzimática que es inmovilizada, se han realizado estudios metabólicos, proteómicos y el empleo de diferentes técnicas de imagen para cuantificar, evaluar y observar la internalización y la eficacia de las nanoestructuras en las diferentes células y tejidos humanos, tanto sanos como patológicos.

Resultados: La enzima inmovilizada en este vehículo lipídico ha sido comparada con la enzima libre. Los resultados obtenidos por los estudios realizados para esta comparativa, han demostrado que el uso de este vehículo, mejora la internalización en las células y tejidos tratados ya sean sanos o patológicos, como hemos demostrado también en las imágenes realizadas. La dosis empleada para estos ensayos es hasta 2.000 veces menor que la enzima libre. Estudios *in vivo* demuestran que estos vehículos lipídicos son capaces de atravesar todas las barreras biológicas estudiadas poco vascularizadas como el cartílago y el hueso e incluso atravesar la barrera hematoencefálica.

Conclusiones: Los resultados obtenidos han demostrado un gran potencial para la aplicación del uso de nanopartículas que permitan conseguir mejoras en la terapia de reemplazo de las enfermedades lisosomales. Ello puede suponer un importante avance en el tratamiento de estos pacientes, son necesarios estudios ulteriores en animales *knock out* que permitan demostrar también esta eficacia.

06. EVOLUCIÓN DE LA TIROSINEMIA TIPO 1 EN ESPAÑA TRAS EL TRATAMIENTO CON NITISINONA

Paula Sánchez-Pintos¹, Luis Aldámiz-Echevarría², Isidro Victoria³, Víctor Navas⁴, Elena Martín-Hernández⁵, Camila García-Volpe⁶, Guillem Pintos⁷, Luis Peña-Quintana⁸, Tomás Hernández⁹, David Gil¹⁰, Félix Sánchez-Valverde¹¹, María Bueno¹², Encarna López Ruzafa¹³, Carmen Díaz Fernández¹⁴, María Luz Couce¹⁵

¹Unidad de Diagnóstico y Tratamiento de Enfermedades Metabólicas Congénitas, Hospital Complejo Universitario de Santiago de Compostela, IDIS, CIBERER, A Coruña. ²Hospital de Cruces, Baracaldo. ³Hospital Universitario La Fe, Valencia. ⁴Hospital Carlos Haya, Málaga. ⁵Hospital 12 de Octubre, Madrid. ⁶Hospital San Joan de Déu, Barcelona. ⁷Hospital Vall d'Hebron, Barcelona. ⁸Complejo Hospital Universitario Insular-Materno Infantil, CIBEROBN, Universidad de Las Palmas de Gran Canaria, Las Palmas. ⁹Hospital General de Albacete. ¹⁰Hospital Virgen de la Arrixaca, Murcia. ¹¹Hospital Virgen del Camino, Pamplona. ¹²Hospital Virgen del Rocío, Sevilla. ¹³Hospital Torrecárdenas, Almería. ¹⁴Hospital Universitario La Paz, Madrid. ¹⁵Unidad de Diagnóstico y Tratamiento de Enfermedades Metabólicas Congénitas, Hospital Universitario de Santiago, IDIS, CIBERER, Universidad de Santiago de Compostela, A Coruña

Objetivos: El tratamiento con nitisinona (NTBC) ha supuesto una mejoría drástica en el pronóstico de los pacientes con tirosinemia tipo 1 (TH1). Efectuamos un estudio observacional multicéntrico retrospectivo en los pacientes españoles con TH1 tratados con NTBC para evaluar la evolución clínica y bioquímica a largo plazo.

Métodos: Se evaluaron las siguientes variables en la población de estudio (52 pacientes, 7 adultos y 45 niños tratados con NTBC): edad al diagnóstico, tipo de diagnóstico (clínico/por cribado), fenotipo (agudo, subagudo o crónico), sintomatología al diagnóstico y evolución clínica y antropométrica, evaluación neurocognitiva, marcadores bioquímicos, genotipo, dosis de NTBC y adherencia terapéutica.

Resultados: Los pacientes recibieron NTBC desde el diagnóstico con una dosis media de 0,82 mg/kg/día y un tiempo medio de seguimiento de 6,1 ± 4,9 y 10,6 ± 5,4 años en los casos de diagnóstico precoz y tardío respectivamente. Todos los pacientes diagnosticados mediante cribado (n = 8) estaban asintomáticos excepto uno con fallo hepático agudo, y todos permanecieron libres de afectación renal y hepática en el seguimiento. En las formas agudas el fallo hepático fue la manifestación hepática más frecuente (75%) seguida de hepatomegalia (25%) y nódulos hepáticos (20,8%). Sin embargo, entre los casos de diagnóstico clínico la afectación renal y hepática fue notablemente más frecuente al diagnóstico en aquellos de fenotipo tardío (p < 0,001 y 0,03 respectivamente), siendo la evolución posterior al tratamiento favorable a nivel hepático en el 86,4% y a nivel renal en el 93,2% del total de casos de diagnóstico clínico, aunque una paciente con buen control metabólico desarrolló hepatocarcinoma. Entre las manifestaciones renales destacan: disfunción tubular renal (17/44), nefromegalia (7/44), nefrocalcinosis (7/44) y síndrome de Fanconi (1/44), con mayor frecuencia de tubulopatía y nefrocalcinosis en las formas agudas y de nefromegalia en las subagudas/crónicas. Otras manifestaciones objetivadas en el grupo de diagnóstico clínico fueron: raquitismo hipofosfatémico (9%), crisis neurológicas al debut (6%), vómitos (18%), hipoglucemia (15,9%), sepsis (9%) y fallo de crecimiento (6,8%). Entre las doce variantes identificadas en el gen *FAH*, una de ellas nueva (H63D), la más prevalente en la población española fue la c.554-1 G>T. Pese a que la evolución nutricional global fue satisfactoria, el 46,1% de los pacientes presentan sobrepeso/obesidad. Llamativamente el índice de masa corporal fue menor en aquellos con buena adherencia dietética (20,40 ± 4,43 frente a 24,30 ± 6,10; p: 0,08) y farmacológica (21,19 ± 4,68 frente a 28,58 ± 213,79). Todos los pacientes de cribado y el 68,75% de los de diagnóstico clínico evaluados tienen un CI ≥ 85, 15% de los mismos precisaron apoyo pedagógico y el 6,8% (3/44) sufrieron fracaso escolar. Tras el tratamiento se observó una disminución en los niveles de tirosina y alfafetoproteína en todos los grupos de estudio, significativa para la alfafetoproteína en el grupo de diagnóstico clínico (p: 0,03), especialmente en las formas subagudas/crónicas (p: 0,018).

Conclusiones: Este estudio confirma que el tratamiento con NTBC ha mejorado notablemente el pronóstico y la calidad de vida de los pacientes con TH1, pero nuestra serie muestra disfunción cognitiva y dificultades de aprendizaje a medio plazo en un número considerable de pacientes, así como, de forma novedosa un alto porcentaje de obesidad/sobrepeso.

07. TRATAMIENTO CON 2-HIDROXIPROPIL-β-CICLODEXTRINA EN ENFERMEDAD DE NIEMANN PICK TIPO C. ESTUDIO MULTICÉNTRICO DE PACIENTES ESPAÑOLES

Rocío Rodríguez Díaz¹, Mireia del Toro Riera², Elena Martín Hernández³, Montserrat Morales Conejo⁴, Amaya Belanger Quintana⁵, Luis González Gutierrez -Solana⁶, Isidro Vitoria Miñana⁷, Paula Bellas Lamas⁸, Antonio Muñoz Hoyos⁹, Pilar Quijada Fraile³, Pilar Chumillas³, M^a José Rivero Martín¹, Cristina Elipe Maldonado¹, Andrea Taboas¹, Nuria Villora¹

¹Servicio de Pediatría, Hospital Universitario de Fuenlabrada, Madrid.

²Servicio de Neuropediatría, Hospital Vall d'Hebron, Barcelona.

³Servicio de Pediatría; ⁴Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid. ⁵Servicio de Pediatría, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid. ⁶Servicio de Neuropediatría, Hospital Universitario, Niño Jesús, Madrid. ⁷Servicio de Pediatría,

Hospital Universitario La Fe, Valencia. ⁸Servicio de Neurología, Hospital Universitario Álvaro Cunqueiro, Vigo. ⁹Servicio de Pediatría, Hospital Universitario San Cecilio, Granada.

Introducción y objetivos: La enfermedad lisosomal de Niemann-Pick tipo C (NPC), debida al acúmulo de colesterol no esterificado en los lisosomas, provoca una neurodegeneración con deterioro cognitivo y motor. De amplio espectro fenotípico y variable edad de aparición, hace difícil el desarrollo de una medida de resultados clínica y universalmente aceptada para evaluar terapias. Datos recientes pero escasos, comunican que la 2-hidroxiopropil- β -ciclodextrina, disminuye la neurodegeneración de NPC. El objetivo del estudio es comunicar nuestra experiencia del tratamiento con ciclodextrina en los pacientes con NPC de hospitales españoles, analizando los efectos sobre la evolución de la enfermedad y efectos adversos.

Métodos: Estudio multicéntrico descriptivo retrospectivo de los 9 pacientes NPC tratados con 2-hidroxiopropil- β -ciclodextrina en hospitales españoles. Se recogieron: características epidemiológicas, clínicas y analíticas de la enfermedad antes del tratamiento; dosis, vías de administración, edades de inicio y final del tratamiento, efectos adversos y motivos de finalización. Se evaluó la progresión clínica mediante la escala de discapacidad modificada para NPC (EDM-NPC), marcadores, pruebas neuropsicológicas y auditivas.

Resultados: De los 9 pacientes tratados, la forma más frecuente fue la infantil tardía (4), seguido de la infantil precoz (3) y juvenil (2). La edad al diagnóstico osciló entre 1 y 13 años con una mediana de 3,5. Todos tenían mutación en gen NPC 1 y recibían miglustat. La edad de inicio del tratamiento abarcó desde 2 a 26 años y los valores (EDM-NPC) desde 2 a 21, mediana de 14. Todos recibieron ciclodextrina quincenalmente vía intratecal, con dosis iniciales desde 150 a 350 mg, aumentando hasta 350-400 mg a los 6-12 meses, siendo la dosis máxima administrada 550 mg. Al inicio, 7 mediante punción lumbar y 2 dispositivo intratecal. Posteriormente todos dispositivo intratecal excepto 2 que fue suspendida. La duración total del tratamiento fue de 2 a 102 meses con una mediana de 18 meses. Finalizaron el tratamiento: 2 por fallecimiento y 2 por empeoramiento. En los primeros 6 meses de tratamiento: 3/9 mostraron mejoría clínica, mejorando todos las puntuaciones de manipulación, 2 deambulaban y epilepsia y 1 lenguaje, persistiendo a los 2 años en todos y en uno a los 5 años; 4/9 estabilización y 2/9 empeoramiento (formas infantil precoz y tardía). Marcadores: estables tras el tratamiento y disminución en todos los pacientes que mejoran su clínica, en quitotriosidasa- LCR y Lyso-SM-50 sérica. Efectos adversos: al inicio fiebre 3 casos (los 3 de > 300 mg) y al año 2 ventriculitis/meningitis química.

Conclusiones: La administración de la 2-hidroxiopropil- β -ciclodextrina supone a los 6 meses, la estabilización de la progresión de la enfermedad en más de un tercio de los pacientes y una mejoría clínica en otro tercio, mantenida a los 2 años de su administración. Los pacientes en los que se describe un empeoramiento de la enfermedad a pesar del tratamiento, son pacientes con formas infantil precoz y tardía. -Si no existe mejoría a los 6 meses del tratamiento es poco probable que se produzca. Los fallecidos tenían mayor discapacidad al inicio del tratamiento. No se encuentra asociación entre los distintos fenotipos y la respuesta al tratamiento con ciclodextrina. Los efectos adversos son escasos y leves.

08. GENOTIPADO DEL CITOCROMO CYP2D6 EN PACIENTES ESPAÑOLES CON ENFERMEDAD DE GAUCHER TIPO 1

Laura López de Frutos^{1,2}, Carlos Lahoz², Eva Mora-Hernández², Pilar Alfonso¹, Ralf Köhler^{2,3}, Pilar Irún^{1,4}, Pilar Giraldo^{1,2,5}

¹Grupo de Investigación en enfermedad de Gaucher (GIIS-012), Instituto de Investigación Sanitaria Aragón. ²Fundación Española para el Estudio y Terapéutica de la enfermedad de Gaucher y otras Lisosomales (FEETEG). ³Fundación Agencia Aragonesa para la

Investigación y el Desarrollo (ARAID). ⁴Centro de Investigación Biomédica en Red Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD). ⁵Servicio de Hematología, Hospital QuirónSalud, Zaragoza.

Objetivos: CYP2D6 (EC:1,14,14,1) es la principal vía de metabolización para aproximadamente el 20% de los fármacos más comunes pero, a causa de la gran variabilidad presente en su gen codificante (CYP2D6; MIM*608902) presenta cuatro fenotipos diferentes: ultrarrápido, normal, intermedio y lento (MU, MN, MI, ML respectivamente). Además, es la enzima utilizada mayoritariamente para la metabolización de la última terapia de reducción de sustrato (TRS), aprobada para el tratamiento de adultos con enfermedad de Gaucher tipo 1 (EG-1; MIM#230800) y en ensayo para pacientes pediátricos. La EG es una enfermedad de depósito lisosomal caracterizada por un déficit enzimático que provoca la acumulación de glucosilceramida en el lumen del lisosoma; se clasifica, según la gravedad, en tres tipos siendo la EG-1 la forma más frecuente, a pesar de su baja incidencia en la población general. Para poder administrar la TRS y ajustar la dosis de la misma correctamente, es necesario identificar el fenotipo metabolizador de cada paciente, por eso el objetivo del presente trabajo es analizar la distribución fenotípica y genotípica de CYP2D6 en población española afecta de EG-1.

Métodos: Se analiza el genotipo, se realiza la asignación del fenotipo y el cálculo de la puntuación de actividad (PA) en 142 sujetos diagnosticados previamente de EG-1 mediante estudio enzimático y genético. El sistema utilizado, xTAG (Luminex®) permite identificar 19 variantes genéticas puntuales así como deleciones y duplicaciones gen, mediante una PCR múltiple y una reacción de elongación alelo específica, seguida de una lectura selectiva de microesferas. Los resultados obtenidos se compararon, mediante el test chi-cuadrado, con los genotipos de un grupo control (GC) previamente publicado y un grupo de EG-1 panétnico previamente publicado en los resultados del ensayo clínico (EC), considerándose un $p < 0,05$ como significativo.

Resultados: La población analizada presentó la siguiente distribución fenotípica: 114 MN (80,2%), 17 MI (12,0%), 8 ML (5,66%) y 3 UM (2,14%), mostrándose diferencias estadísticamente significativas en el fenotipo IM: muestra frente a GC, $p = 0,001$; y EC frente a GC, $p = 0,001$, pero no entre los dos grupos de EG-1 muestra frente a EC, $p = 0,617$. Las PA obtenidos correspondientes al fenotipo NM fueron: 32 PA = 1 (28,1%), 23 PA = 1,5 (20,2%) y 60 PA = 2 (52,7%), no observándose diferencias en la distribución. Se observan diferencias estadísticamente significativas en la frecuencia del alelo *9 (4,6% frente a 1,5%; $p = 0,001$).

Conclusiones: La distribución fenotípica y genotípica de CYP2D6 en nuestra muestra presenta diferencias significativas respecto a la población general. Estas diferencias no se observan respecto a otro grupo de pacientes EG-1 por lo que consideramos que es algo característico de los sujetos con esta patología. Esta relación debe estudiarse en mayor profundidad, ya que es importante conocerla para administrar de forma segura la TRS o tratamientos concomitantes para paliar enfermedades puntuales en estos sujetos.

09. LOS ESTUDIOS DE TRANSCRIPTÓMICA MEJORAN EL RENDIMIENTO DIAGNÓSTICO DE ENFERMEDADES METABÓLICAS HEREDITARIAS

Fátima Leal¹, Alejandro Soriano-Sexto¹, Rosa Navarrete¹, Ana I. Vega¹, Begoña Merinero¹, Elena Martín-Hernández², Pilar Quijada², Patricia Correcher-Medina³, Isidro Vitoria³, Mari Luz Couce⁴, Lourdes R. Desviat¹, Celia Pérez-Cerda¹, Magdalena Ugarte¹, Pilar Rodríguez-Pombo¹, Belén Pérez¹

¹CEDEM, CIBERER, Universidad Autónoma de Madrid, Madrid. ²Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid. ³Hospital La Fe, Valencia.

⁴Complejo Hospitalario Santiago de Compostela, A Coruña.

Introducción: Aunque la secuenciación masiva ha revolucionado el diagnóstico de patologías genéticamente muy heterogéneas, el rendimiento diagnóstico es aún inferior al 70%. Una de las causas es que el sistema empleado de forma rutinaria no es capaz de detectar variantes que afecten a la expresión génica. Así, la aplicación de la transcriptómica permite evaluar los niveles de expresión y la presencia de transcritos aberrantes complementando la secuenciación de DNA. En este trabajo describimos los estudios realizados en células de cuatro pacientes con diagnóstico clínico y/o bioquímico de una enfermedad metabólica hereditaria sin diagnóstico genético concluyente.

Métodos: El trabajo incluye el estudio de cuatro pacientes: MSUD (P1), galactosemia (P2), mucopolisacaridosis (P3) y deficiencia en PTPS periférica (P4). Los cuatro casos fueron inicialmente analizados por secuenciación masiva de DNA y posterior análisis de los genes causantes de las correspondientes patologías. Para completar el diagnóstico se realizó un estudio transcriptómico, cualitativo y cuantitativo, mediante secuenciación masiva. Además se realizaron análisis enzimáticos, ensayos de metilación de DNA o ensayos funcionales *ad hoc* para validar el efecto de los hallazgos.

Resultados: Los estudios de DNA no permitieron detectar ninguna variante en los genes causantes de MSUD o HPA en los casos P1 y P4 respectivamente. En P2 se detectó una variante de significado clínico incierto c.284G>A (p.Gly95Asp) en *GALE* y en P3 una variante previsiblemente patogénica c.1524+2T>A en *IDUA*. La actividad enzimática BCKDH, *GALE* o *IDUA* fue indetectable en eritrocitos/fibroblastos de P1, P2 y P3, respectivamente. Para intentar completar el estudio se procedió a un análisis de la expresión de los genes causantes de las correspondientes patologías. Los resultados indicaron, en todos los casos, una alteración en los niveles de expresión o presencia de transcritos aberrantes. En P1 se detectó una disminución del 80% de los niveles de expresión de *DBT* mientras que en P2 y P3 se detectó una expresión desbalanceada de los transcritos. Específicamente, en P2 el cambio c.284G>A estaba en el 86% de los transcritos derivados del gen *GALE* y en P3 se detectó una inserción de 4 nucleótidos en el 78% de los transcritos debido a la activación de un sitio críptico intrónico producido por la mutación c.1524+2T>A en *IDUA*. Para evaluar la posible causa de las diferentes alteraciones se ha procedido al análisis de la secuencia y el grado de metilación de los correspondientes promotores. Los resultados han permitido identificar un defecto de metilación en *DBT* en P1 y una variante en el promotor de *GALE* en P2 que segrega con la enfermedad. Hasta el momento no hemos identificado la causa de la expresión desbalanceada en el gen *IDUA*. En P4 los estudios de RNA permitieron a la detección de transcritos aberrantes con la inserción de un nuevo pseudoexón entre los exones 1 y 2 producido por dos variantes en la región intrónica interna de *PTPS* que activaban sinérgicamente la inserción. No se ha detectado el segundo evento patogénico en *PTPS*.

Conclusiones: Los análisis de transcriptómica permiten completar los estudios genéticos de pacientes con fenotipo clínico y/o bioquímico contribuyendo a identificar nuevos defectos patológicos.

010. MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y CALIDAD DE VIDA EN PACIENTES ADULTOS CON ENFERMEDAD DE MORQUIO EN ESPAÑA: ESTUDIO MULTICÉNTRICO

Montserrat Morales Conejo¹, Pilar Quijada Fraile¹, Elena Arranz Canales¹, M^a Juliana Ballesta², Encarna Guillén Navarro², Guillem Pintos Morell³, Marc Moltó Abad³, Salvador García Morillo⁴, Javier Blasco Alonso⁵, M^a Luz Couce Pico⁶, Ricardo Gil Sánchez⁷, Mónica López Rodríguez⁸, Víctor Julián Moreno Cuerda⁹, Elena Martín Hernández¹, Silvia Chumillas Calzada¹, Marcello Bellusci¹, M^a Teresa García Silva¹

¹Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid. ²Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia. ³Hospital Universitario Vall d'Hebron,

Barcelona. ⁴Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla. ⁵Hospital Regional Universitario Carlos Haya, Málaga. ⁶Hospital Universitario de Santiago, Santiago de Compostela. ⁷Hospital Universitario La Fe, Valencia. ⁸Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid. ⁹Hospital Universitario de Móstoles, Madrid.

Objetivos: Describir las características clínicas de los pacientes adultos (mayores de 16 años) que presentan mucopolisacaridosis IV A (MPS IVA) en España y su calidad de vida para establecer necesidades de mejora para su manejo óptimo.

Métodos: Estudio multicéntrico observacional descriptivo retrospectivo con corte transversal. Se ha realizado un cuestionario enviado a médicos especialistas de todos los centros en los que se conocía que se realizaba seguimiento a algún paciente, se solicitaban variables clínicas, exploratorias y de pruebas complementarias. Para valorar la calidad de vida se ha utilizado la versión española del Health Assessment Questionnaire (HAQ).

Resultados: Se recogieron un total de 30 pacientes, recibiendo respuesta de todos los profesionales a los que se consultó. La edad media es de 33,5 años (mediana), rango intercuartil (21-42,25). La edad al diagnóstico fue de 5,5 años (mediana), rango (2-12). El 50% presentan un fenotipo grave, 36,7% moderado y el 11,3% leve. Sólo el 50% había sido valorado en unidades específicas para su enfermedad en la infancia. Las manifestaciones clínicas más frecuentes son displasia del odontoides (76,7%), opacidad corneal (60%), mielopatía (57%), hepatomegalia (13%) y esplenomegalia (13%). El 73,3 % de los casos presentan hipoacusia, siendo leve en 17 pacientes, moderada en 4 y grave en 1. Seis pacientes (20%) han precisado drenajes transtimpánicos y 8 portan audífonos. Presentan laxitud articular 23 pacientes y precisan ortopedia 18 casos. Dentro de las manifestaciones cardiacas 12 presentan displasia valvular. Las intervenciones quirúrgicas son muy frecuentes (33% cervical, 30% de rodilla, 26% de ORL y 20% de cadera). Se han realizado pruebas de función respiratoria a 20 pacientes. La saturación de oxígeno basal recogida en 19 pacientes muestra niveles normales en todos ellos. El 33,3% (10 casos) presentan síndrome de apnea/hipoapnea del sueño, precisando ventilación no invasiva en 9 (BIPAP nocturna en 4 y CPAP nocturna en 5). Un caso es portador de traqueostomía. El test de 6 minutos marcha es 263,5 metros (mediana), rango (140-436) (n = 8). Sólo siete de los 30 pacientes reciben actualmente tratamiento enzimático con elosulfasa alfa. En cuanto a las actividades para la vida diaria el 80% presentan problemas para caminar, el 63% necesitan silla de ruedas y un 30% son dependientes. El 83% refieren dolor y el 20% ansiedad. En cuanto a los estudios realizados, 10 han cursado estudios de bachillerato y 5 estudios universitarios sin embargo no trabajan 23 casos. Sólo viven de forma independiente 3. La encuesta de calidad HAQ fue contestada por 21 pacientes mostrando un valor de 2,12 (mediana), (rango de 1,62-3) siendo el valor de 3 el que indica peor calidad de vida.

Conclusiones: Los pacientes adultos con MPSIVA presentan gran afectación de la movilidad, dolor y deterioro de su calidad de vida. El tratamiento multidisciplinar y precoz en centros con experiencia y la terapia con elosulfasa alfa podría mejorar su calidad de vida y la evolución a largo plazo de estos pacientes.

011. IDENTIFICACIÓN Y CARACTERIZACIÓN DE NUEVAS VARIANTES EN EL GEN *FOXRED1* ASOCIADAS A DEFECTOS CONGÉNITOS DEL COMPLEJO I MITOCONDRIAL

Sofía Barbosa Gouveia¹, Emiliano González¹, Luis Gutiérrez Solana², Liesbeth Wintjes³, Richard Rodenburg³, M^a Luz Couce Pico¹

¹Unidad de Diagnóstico y Tratamiento de Enfermedades Metabólicas Congénitas, Pediatría, Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela, A Coruña. ²Unidad de Neurología Infantil, Departamento de Pediatría, Hospital Infantil Universitario Niño Jesús de Madrid,

Madrid. ³Department of Paediatrics, Radboud Centre for Mitochondrial Medicine, Radboud U,M,C, Nijmegen, Países Bajos.

Objetivos: Las enfermedades mitocondriales, causadas por defectos en el sistema de fosforilación oxidativa mitocondrial (OXPHOS), son uno de los errores innatos más comunes del metabolismo con una prevalencia de nacimientos de 1/5.000. Entre ellos, la deficiencia de complejo I es el defecto más común que representa 1/3 de todos los casos. Hasta la fecha, solo se han descrito cinco pacientes con deficiencia del complejo I mitocondrial debido a mutaciones en FOXRED1. En este trabajo se pretende demostrar el mecanismo molecular que apoya la patogenicidad de las variantes de FOXRED1 encontradas en heterocigosis compuesta en nuestro paciente. Además, comparamos la presentación clínica particular del caso índice y su hermano también afectado con los casos descritos anteriormente, expandiendo el espectro de fenotipo asociado con defectos en FOXRED1.

Métodos: Fue realizada la secuenciación simultánea de 106 genes nucleares que codifican subunidades del complejo de la cadena respiratoria utilizando tecnología de hibridación en solución (Sure Select XT de Agilent) y secuenciación posterior en la plataforma MiSeq (Illumina). La tasa de consumo de oxígeno (OCR), para permitir la cuantificación de la respiración mitocondrial, y la tasa de acidificación extracelular (ECAR), se midieron en fibroblastos del paciente y de un control, con Agilent Seahorse XF Cell Mito Stress Test Kit. Las actividades enzimáticas de los complejos I-V se analizaron espectrofotométricamente, y los resultados se normalizaron sobre la actividad del citrato sintasa (CS). Con el fin de identificar la proteína FOXRED1 y los complejos I y II del OXPHOS se realizaron electroforesis por SDS-PAGE y Blue Native, respectivamente.

Resultados y conclusiones: La caracterización molecular con fibroblastos del paciente demostró claramente una disfunción mitocondrial debida a una respiración mitocondrial anormal con una disminución significativa de la relación OCR/ECAR, la actividad de OXPHOS y reducción del complejo I. Los resultados genéticos de todos los casos descritos hasta ahora, incluidos los presentados en este trabajo, son consistentes con un modo recesivo de herencia. Todas las variantes de FOXRED1 identificadas conducen a la pérdida de la actividad del complejo I y a la enfermedad mitocondrial.

O12. HEPATOPATÍA MITOCONDRIAL POR TRMU: MEJORÍA CLÍNICO-ANALÍTICA ASOCIADA A TRATAMIENTO CON L-CISTINA

Lucía Dougherty¹, Julia Sala, Mireia del Toro¹, Vanesa Cabello², Ana Felipe¹, José Antonio Arranz³, Inés Jimenez⁴, Lidia Carreño⁵, Elena Garcia-Arumí⁵

¹Servicio de Neurología Pediátrica; ²Servicio de Nutrición; ³Laboratorio de metabólicas; ⁴Servicio de Farmacia; ⁵Laboratorio de mitocondriales, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona.

Introducción y objetivos: Las mutaciones de tRNA 5-metilamino-metil-2-tiouridilato metiltransferasa (TRMU) se asocian a enfermedad mitocondrial potencialmente reversible de aparición precoz (1-4 meses de edad) que se presenta con insuficiencia hepática aguda. Cuando el paciente sobrevive al momento agudo, generalmente no presenta recurrencia. Una hipótesis respecto a la reversibilidad de esta patología se basa en la biodisponibilidad reducida de la L-cisteína durante los primeros meses de vida. El tratamiento ha demostrado mejorar la disfunción hepática en la insuficiencia aguda. Describimos una paciente con un fenotipo leve-moderado de deficiencia de TRMU suplementada con L-cistina con una normalización completa de la función hepática y una mejora en el estado clínico.

Caso clínico: La paciente es una niña, segunda hija de padres sanos, no consanguíneos sin antecedentes perinatales de interés. Su hermana mayor había fallecido a los 5 meses de edad debido a fallo hepático agudo asociado a enfermedad de Leigh, diagnosticándose posteriormente 2 mutaciones patogénicas en heterocigosis en TRMU

(c.160_161delTG y c.680G>C). En la primera semana de vida se realizó un estudio de orina que mostró una aciduria dicarboxílica no acudiendo la paciente a control hasta los 14 meses. En ese momento presentaba un estancamiento ponderal (peso y talla < -2DE) y leve retraso psicomotor. No se objetivó hepatomegalia. El análisis bioquímico mostró acidosis láctica y disfunción hepática leve (AST 192 UI/L, ALT 134 UI/L), con un perfil de ácidos orgánicos compatible con disfunción mitocondrial y un aminograma con deficiencia de cisteína. El estudio genético confirmó las mismas mutaciones en TRMU que su hermana. Se inició suplementación con L-cistina a 120 mg/kg/día, con una clara mejoría clínica (del desarrollo psicomotor) y bioquímica (normalización de las enzimas hepáticas y función metabólica).

Discusión: Los fenotipos mitocondriales pueden ser diferentes en familiares con la misma mutación. El tratamiento con L-cistina parece ser efectivo en mejorar la función hepática en diferentes formas de la enfermedad. Pensamos que debe ser considerado como un tratamiento inicial en fallo hepático agudo de posible origen mitocondrial.

O13. UTILIDAD DE LOS MARCADORES LISOSOMALES EN EL SEGUIMIENTO DE LOS AFECTOS DE DÉFICIT DE LIPASA ÁCIDA LISOSOMAL EN TRATAMIENTO ENZIMÁTICO SUSTITUTIVO

Jorge J. Cebolla^{1,2,3}, Laura López de Frutos^{1,2}, Carlos Lahoz^{1,2}, Eva Mora-Hernández^{1,2}, Pilar Irún⁴, Inmaculada García-Jiménez⁵, David Gil Ortega⁶, Jesús Quintero Bernabeu⁷, Luis Aldámiz-Echevarría⁸⁻¹¹, Javier de las Heras⁸⁻¹¹, Ángel Brea-Hernando¹², Nuria Plana^{13,14}, Daiana Ibarretxe^{13,14}, Elena Balmaseda-Serrano¹⁵, Tomás Hernández-Bertó¹⁵, Carolina Almohalla¹⁶, Lourdes Sastre¹⁶, Javier Blasco-Alonso¹⁷, Cristina Iglesias-Blázquez¹⁸, Pilar Giraldo^{1,2}

¹Unidad de Investigación Traslacional, Instituto de Investigación Sanitaria Aragón (IIS Aragón), Zaragoza. ²Fundación Española para el Estudio y Terapéutica de la Enfermedad de Gaucher y Otras Lisosomales (FEETEG), Zaragoza. ³Departamento de Bioquímica, Biología Molecular y Celular, Facultad de Ciencias, Universidad de Zaragoza, Zaragoza. ⁴Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas, CB06/04/0066 (CIBEREHD, ISCIII), Zaragoza. ⁵Unidad de Neuropediatría y Metabolismo, Servicio de Pediatría, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza. ⁶Unidad de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica, Servicio de Pediatría, Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia. ⁷Unidad Funcional de Hepatología y Trasplante Hepático Pediátrico, Servicio de Pediatría, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona. ⁸Unidad de Metabolismo Infantil, Servicio de Pediatría, Hospital Universitario de Cruces, Bilbao. ⁹Departamento de Pediatría, Facultad de Medicina y Odontología, Universidad del País Vasco (UPV/EHU), Bilbao. ¹⁰Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras, GCV14/ER/10 (CIBERER, ISCIII), Bilbao. ¹¹Centro, Servicio y Unidad de Referencia del Sistema Nacional de Salud (CSUR), Centro de Referencia Europeo (metabERN), Bilbao. ¹²Unidad de Lípidos, Servicio de Medicina Interna, Hospital San Pedro, Logroño. ¹³Unidad de Medicina Vasculosa y Metabolismo, Unidad de Investigación en Lípidos y Arteriosclerosis, Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitari Sant Joan, Tarragona. ¹⁴Centro de Investigación Biomédica en Red de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas, CB07/08/0028 (CIBERDEM, ISCIII), Tarragona. ¹⁵Unidad de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica, Servicio de Pediatría, Hospital General Universitario de Albacete, Albacete. ¹⁶Unidad de Hepatología, Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Río Hortega, Valladolid. ¹⁷Unidad de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica, Servicio de Pediatría, Hospital Universitario Regional de Málaga, Málaga. ¹⁸Unidad de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica, Servicio de Pediatría, Complejo Asistencial Universitario de León, León.

Objetivos: El déficit de lipasa ácida lisosomal (DLAL, MIM#278000) es una metabolopatía lisosomal, en el que se produce depósito pato-

lógico y progresivo de ésteres de colesterol y/o triglicéridos al estar menoscabada la actividad de la lipasa ácida lisosomal (LAL, EC:3.1.1.13). Existen dos fenotipos: la forma severa e incluso letal cuya presentación es neonatal-infantil, denominándose enfermedad de Wolman (EW), y la enfermedad por depósito de ésteres de colesterol (EDEC) de gravedad variable, y que puede presentarse desde la infancia hasta la edad adulta. Desde el año 2015, se encuentra aprobada la primera terapia enzimática sustitutiva (TES) para el DLAL. Entre los criterios de seguimiento de los pacientes DLAL en tratamiento con TES, existe una ausencia de conocimiento de la utilidad de los marcadores lisosomales. El objetivo de este trabajo fue valorar la respuesta a la TES de los niveles plasmáticos de la actividad quitotriosidasa (QT), concentraciones de quimiocina CCL18/PARC, de quitinasa-3-like protein 1 (YKL-40) y de oxisteroles (7-cetocolesterol, 7-CC), así como su efecto en la resistencia osmótica eritrocitaria (ROE).

Métodos: Se incluyeron pacientes afectos del DLAL de diversos centros españoles, que recibían dosis de TES quincenal (EDEC) o semanal (EW). Se recibieron muestras de sangre venosa en EDTA antes del inicio de la TES y cada tres meses una vez iniciada ésta. Se cuantificó la actividad QT con el sustrato 4-metilumbeliferil- β -D-N,N',N"-triacetilquitotriósido a concentración no saturante mediante fluorimetría, la concentración de CCL18/PARC e YKL-40 mediante inmunoensayo, la concentración de 7-CC mediante cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masas y la ROE evaluada mediante fluorimetría utilizando una solución salina de concentración 0,49% (p/v). La evolución de los niveles de cada marcador en todos los pacientes fue analizada mediante un modelo estadístico lineal generalizado mixto, considerando un nivel de significancia bilateral de $\alpha = 0,050$.

Resultados: Diez pacientes EDEC (edad mediana de inicio de TES = 11,0 años; 90% NP_000226:p.delSer275_Gln298) y un paciente EW (edad mediana de inicio de TES = 0,2 años; NM_000235:c.675+1G>A) tratados con TES fueron incluidos en el estudio. Se les siguió los niveles de marcadores plasmáticos durante tiempo mediano de seguimiento de TES = 14 meses. En todos los pacientes se redujo los niveles de 7-CC de manera significativa ($p = 0,005$) hasta su completa normalización; en los pacientes EDEC además de reducirse significativamente el nivel de 7-CC ($p = 0,014$), lo hicieron la concentración de CCL18/PARC ($p = 0,028$) y la actividad QT ($p = 0,023$). La reducción de la ROE y de la concentración de YKL-40 no fue significativa a pesar de que ésta última mostró tendencia a la reducción ($p = 0,065$).

Conclusiones: Los resultados obtenidos en ese trabajo apoyan la utilidad del seguimiento de los niveles de 7-CC plasmáticos en todos los pacientes DLAL bajo TES. También demuestra efectividad en el seguimiento de la TES, la concentración de CCL18/PARC y actividad QT tan solo en pacientes EDEC.

014. USO DE ÁCIDO CARGLÚMICO EN PACIENTES CON HIPERAMONEMIA: EXPERIENCIA EN UN HOSPITAL DE REFERENCIA PARA ENFERMEDADES METABÓLICAS

Francisco Arrieta¹, Jorge Fernández², Laura Montañez³, Álvaro Díaz², Patricia Benavent³, Almudena Arrieta⁴, Sinziana Stanescu¹, Mercedes Martínez-Pardo⁴, Rosario Pintor², Amaya Belanger-Quintana⁴

¹Endocrinología y Nutrición, IRYCIS, Centro de investigación Biomédica en Red, Fisiología de la obesidad y Nutrición (Ciberobn), Madrid.

²Servicio de Farmacia; ³Servicio de Endocrinología y Nutrición; ⁴Servicio de Pediatría, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid.

Introducción: Los niveles elevados de amoniaco pueden tener síntomas neurológicos agudos graves derivados de un edema cerebral (encefalopatía hiperamoniémica) que incluso puede conducir a la muerte (Jiménez Parrilla et al. Rev Neurol. 2009;48:613-4; Grupo de Unidades de Diagnóstico y Seguimiento de Enfermedades Metabólicas de la Comunidad de Madrid, 2017). Puede presentarse tanto en pacientes con patología crónica como en intoxicaciones agudas por al-

teración hepática aguda fulminante y/o farmacológica como el uso de ácido valproico que puede ser responsable de un cuadro de encefalopatía similar al de origen hepático en ausencia de insuficiencia hepatocelular. La hiperamonemia sintomática es, por lo tanto, una emergencia médica que debe reconocerse en sus primeras etapas y tratarse de manera agresiva para mejorar el pronóstico inmediato ya largo plazo. El tratamiento estándar de la hiperamoniemia incluye: utilización de quelantes de amonio y L-carnitina, reducción de aporte proteico-calórico, suplementación de aminoácidos esenciales y diálisis (Valayannopoulos et al. Orphanet J Rare Dis .2016;11:32). El ácido carglúmico (AC) carbaglu es un análogo estructural del N-acetilglutamato, activador natural de la CPS-I, de administración oral y cada comprimido es de 200 mg. Está indicado en el tratamiento de la hiperamoniemia por deficiencia de N-acetilglutamato-sintetasa (NAGS), a dosis de 100-250 mg/kg/día. Se ha mostrado útil en las hiperamoniemias secundarias a acidemias orgánicas, puesto que la acumulación de ácido inhibe la NAGS. Sabemos que tradicionalmente los defectos del ciclo de la urea son una causa bien conocida de hiperamonemia. Sin embargo, las causas secundarias de hiperamonemia, ya sea de origen genético o no, son cada día más prevalentes, especialmente en etapas posteriores de la vida (Arrieta et al. 2019).

Objetivos: Analizar el uso de ácido carglúmico (carbaglu) en pacientes tratados en un hospital de tercer nivel con una unidad de enfermedades metabólicas de referencia para niños y adultos.

Métodos: Estudio observacional retrospectivo que incluyó a todos los pacientes tratados con ácido carglúmico entre enero de 2013 y octubre de 2018. Se revisaron las historias clínicas de los pacientes y el registro de prescripciones y dispensaciones del Servicio de Farmacia. Se recogieron variables demográficas (edad, sexo) y clínicas (patología de base y niveles de amonio antes y después del tratamiento con ácido carglúmico).

Resultados: Se incluyeron 20 pacientes (la mitad hombres), con una edad media de 27,52 años (rango 1-66). El ácido carglúmico se empleó en 8 pacientes (40%) para el tratamiento de hiperamonemia debida a fallo hepático no filiado. En 6 pacientes (30%) se utilizó en el tratamiento de acidemia propiónica. Otras indicaciones incluyeron: hiperamonemia secundaria al tratamiento con ácido valproico (2), hiperamonemia secundaria a encefalopatía hipóxica (1), acidemia metil-malónica (1), hiperamonemia secundaria a déficit múltiple de acil-CoA-deshidrogenasas (1) e hiperamonemia en contexto de leucemia linfoblástica aguda (1).

Conclusiones: En nuestro centro, el ácido carglúmico se emplea principalmente en el tratamiento de hiperamoniemias secundarias a fallo hepático, a errores congénitos del metabolismo y al uso de fármacos antiepilépticos.

015. EFECTO DEL TRATAMIENTO DE FENILCETONURIA CON BH4 A LARGO PLAZO Y SU INFLUENCIA EN EL PERFIL DE AMINOÁCIDOS Y ÁCIDOS GRASOS ESENCIALES EN PACIENTES AFECTOS DE LA COMUNIDAD AUTÓNOMA DE ARAGÓN

Ricardo González Tarancón, Yolanda González Irazabal, Guillermo Hernández de Abajo, M^a Concepción García Jiménez, Eva Melendo Lapuente, Dafne Melendo Villanueva

Servicio de Bioquímica y Metabolismo, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza.

Introducción: La fenilcetonuria (PKU) es un trastorno metabólico en el que el tratamiento dietético precoz puede prevenir el daño neurológico. Desde que en 1953 Bickel demostrase la efectividad de una dieta restrictiva en fenilalanina (Phe), éste ha sido clásicamente el tratamiento empleado pero por la restricción dietética se detectan carencias nutricionales de vitaminas, oligoelementos, aminoácidos y ácidos grasos esenciales, que obligan a la suplementación con preparados farmacológicos. El uso de análogos sintéticos de BH4 mejora la

actividad residual del enzima PAH, aumentando la tolerancia a Phe y por tanto, reduciendo las restricciones dietéticas evitando así las carencias nutricionales.

Métodos: Se realiza un análisis retrospectivo y longitudinal de los datos de las analíticas de control realizadas a los pacientes con PKU en el seguimiento rutinario de su enfermedad. Se incluyen un total de 24 pacientes en tratamiento con dihidrocloruro de sapropterina y en seguimiento por la Unidad de Enfermedades Metabólicas del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza. Se analizan los niveles de aminoácidos y ácidos grasos esenciales medidos en plasma antes de iniciar el tratamiento y a los 6, 12, 24 y 48 meses. La cuantificación de aminoácidos se realiza mediante cromatografía líquida de alta resolución de intercambio catiónico (HPLC) en el equipo automatizado Biochrom 30⁺ de GomersoTM y la de ácidos grasos mediante cromatografía de gases en columna capilar de alta resolución en el equipo automatizado Hewlett Packard HP6890 de GC SystemTM. El análisis estadístico de los datos se realiza con el programa PASW Statistics v.18.

Resultados: Tras el tratamiento con BH4 se observa una disminución de los niveles plasmáticos de todos los aminoácidos medidos, a excepción de Phe, Val e His. Este descenso es leve en la Tre, Val, Ile, Leu y Lis ($p < 0,05$) y más acusado en Met y Tyr ($p < 0,01$). La aparición de estas variaciones es mayor en los primeros meses tras el inicio del tratamiento. Al analizar los ácidos grasos, no existen variaciones significativas en los ácidos grasos mayoritarios (palmítico, oleico y linoleico) y minoritarios (a-Lin y EPA). En cambio, se evidencia un aumento de todos los ácidos grasos esenciales DHA (*omega3*), AA (*omega6*) y NER (*omega9*). Cuando se compara el efecto del tratamiento diferenciando por el tipo de restricción dietética, únicamente se encuentran diferencias significativas entre los dos grupos (dieta libre frente a dieta controlada) en los niveles de nervónico, metionina y triptófano ($p < 0,05$) y muy significativas en los niveles de Phe (232,71 - 498,99, $p < 0,01$).

Conclusiones: En términos de control bioquímico, el principal beneficio del tratamiento de las HPA con BH4 es el aumento de los niveles de ácidos grasos esenciales (DHA, AA) y un adecuado control de los niveles del resto de ácidos grasos y aminoácidos esenciales. Para la mayoría de los pacientes, el beneficio a largo plazo del tratamiento con BH4 es la posibilidad de aligerar las restricciones dietéticas a las que de otro modo están sujetos, con la consiguiente mejora en la calidad de vida.

Viernes, 18 de octubre de 2019

O16. TRAS LA IMPLANTACIÓN DEL CRIBADO METABÓLICO AMPLIADO EN LA COMUNIDAD DE MADRID

Álvaro Martín Rivada¹, Laura Palomino Pérez¹, Celia Pérez-Cerdá², Belén Pérez González², Begoña Merinero², Pilar Quijada Fraile³, Elena Martín-Hernández³, María Teresa García Silva³, Ana Morais López⁴, Amaya Bélanger-Quintana⁵, Miguel Fernández Ruano⁶, Elena Dulín Íñiguez⁶, Ana Cambra Conejer⁶, Magdalena Ugarte², Silvia Chumillas Calzada³, Ana Bergua Martínez⁴, Elvira Cañedo Villarroya¹, Sinziana Stanescu⁵, Mercedes Martínez-Pardo Casanova⁵, Consuelo Pedrón Giner¹

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

en Enfermedades Metabólicas, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid. ⁶Laboratorio de Cribado Neonatal, Hospital Universitario Gregorio Marañón, Madrid.

Objetivos: Describir nuestra experiencia en el diagnóstico de errores innatos del metabolismo (EIM) desde la implantación del cribado neonatal metabólico ampliado en nuestra Comunidad Autónoma en el año 2011.

Métodos: Estudio observacional descriptivo retrospectivo, desde marzo de 2011 hasta diciembre de 2018. Las muestras en sangre seca se obtuvieron a las 48 horas de vida. Se llevó a cabo la determinación de aminoácidos y acilcarnitinas mediante espectrometría de masas en tándem. Los niños con cribado positivo fueron derivados a las Unidades Clínicas para seguimiento. La confirmación bioquímica y el estudio molecular se realizaron en el laboratorio de referencia.

Resultados: Durante el periodo de estudio el cribado se realizó en un total de 533.471 recién nacidos. De ellos, 836 fueron derivados para seguimiento. Se confirmó un EIM en 200: el 54,5% eran niñas, el 7% tenía historia de consanguinidad. La mediana de tiempo hasta la consulta en las Unidades fue de 11 días (rango intercuartílico: 8-18). Los EIM encontrados fueron: aminoacidopatías: 80 hiperfenilalaninurias (45 hiperfenilalaninurias benignas, 30 fenilcetonurias clásicas, 3 defectos en DNAJC12, 2 primapterinurias), 6 hipermetioninurias, 3 tirosinurias tipo 1 (TIR-1), 1 tirosinuria tipo 3 (TIR-3), 2 enfermedades de la orina con olor a jarabe de arce (MSUD), 2 deficiencias de BCAT-2, 2 homocistinurias, 1 cistinuria, 1 deficiencia de OTC y 1 citrulinemia; defectos en la beta-oxidación de los ácidos grasos: 37 alteraciones de cadena media (MCAD), 2 de cadena larga (LCHAD), 13 de cadena muy larga (VLCAD), 1 deficiencia múltiple en acil-CoA deshidrogenasa, 10 defectos del transportador de carnitina, 2 deficiencias de CPT-II y 1 deficiencia de CPT-I; Acidemias orgánicas: 12 acidurias glutáricas tipo 1, 3 acidemias metilmalónicas [AMM: 2 Mut, 1 CblB], 7 acidemias metilmalónicas con homocistinuria (6 CblC, 1 CblD), 5 acidemias propiónicas (AP), 7 metilcrotónilglicinurias y 1 deficiencia de HMG-CoA liasa. Sólo 14 pacientes (7%) presentaban síntomas clínicos en el momento en que se recibió el resultado del cribado (1 déficit de MCAD, 1 déficit de LCHAD, 4 AP, 1 déficit de CPT-II, 3 AMM, 2 MSUD, 1 deficiencia de OTC, 1 TIR-1). No se han detectado falsos negativos hasta la fecha. Se solicitó estudio molecular en todos los casos confirmados bioquímicamente, siendo concluyente en 192; en 7 está aún pendiente y en 1 caso con hiperfenilalaninemia benigna no se encontraron mutaciones. Tres pacientes fallecieron debido a su patología metabólica (1 déficit de LCHAD, 1 AP, 1 déficit de OTC).

Conclusiones: Las enfermedades con mayor incidencia fueron las hiperfenilalaninurias y la deficiencia de MCAD. La mayoría de los casos se beneficiaron del diagnóstico en fase presintomática. El cribado ha permitido nuevos diagnósticos como la hiperfenilalaninemia debida a mutaciones en DNAJC12 y la deficiencia de BCAT-2.

O17. DEFICIENCIA DE VITAMINA B12 NEONATAL Y MATERNA DETECTADOS EN EL PROGRAMA DE CRIBADO NEONATAL

Aida Ormazabal Herrero¹, Mercedes Casado Río¹, Cristina Sierra March¹, Camila García-Volpe¹, Mariela Mercedes los Santos¹, Carlos José Ruiz¹, Ángels García Cazorla¹, Rosa López², José Luis Marín², Sonia Pajares², Laura Gort², Delia Yubero Siles¹, Rafael Artuch

¹Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona, ²Hospital Clínic de Barcelona.

Introducción: En el año 2013 se amplió el cribado neonatal en Cataluña incluyendo 20 enfermedades congénitas del metabolismo (ECM). Desde entonces se han analizado muestras de más de 415.000 recién nacidos. Para ello se monitorizan mediante espectrometría de masas en tándem (MS/MS) una serie de metabolitos, alguno de los cuales no son específicos de una sola enfermedad, por lo que es fundamental una vez detectado en el cribado, llegar al diagnóstico defi-

nitivo en los centros de referencia. Entre las enfermedades cribadas, se encuentran los defectos del metabolismo de la homocisteína y la metionina (acidemia metilmalónica (Cbl A, CblB, Cbl C, CblD, Mut) y homocistinuria), cuyos marcadores pueden alterarse de forma secundaria en situaciones de déficit nutricional (tanto del neonato como de su madre).

Objetivos: Descripción retrospectiva de los resultados de los últimos 6 años procedentes del cribado neonatal.

Resultados: Desde el año 2013 se ha remitido a nuestro centro de referencia 113 neonatos procedentes del cribado neonatal con alteración de alguno de los parámetros del metabolismo de la homocisteína y la metionina (C3, C3/C2, C17y metionina como primeros marcadores, y homocisteína, ácido metilmalónico y ácido metilcátrico como segundos marcadores). De estos 113 pacientes, 11 fueron diagnosticados de un ECM (4 CBS, 1 MUT, 2 CBL-C, 1 CBL-A, 1 receptor de la transcobalamina, 1 SUCLA2 sólo una mutación, 1 pacientes con bioquímica y clínica positiva pero genética negativa hasta el momento). Los 102 pacientes restantes fueron diagnosticados de un déficit nutricional transitorio. 88 presentaron un déficit de vitamina B12, 82 un aumento de ácido metilmalónico y 94 un aumento de homocisteína. A todos ellos se les suministró una dosis intramuscular de 1 mg de hidroxocobalamina. En todos ellos los parámetros se normalizaron una semana después de la administración de cobalamina. Así mismo se analizaron muestras de 75 madres de estos pacientes, encontrándose un déficit de vitamina B12 en 70 de ellas y un aumento de homocisteína en 64.

Conclusiones: La deficiencia infantil de vitamina B12 puede manifestarse como un trastorno neurodegenerativo grave y generalmente está causada por una deficiencia materna debido a una dieta vegetariana, anemia perniciosa o simplemente aumento de los requerimientos. Su reconocimiento y tratamiento tempranos pueden prevenir daños neurológicos potencialmente graves e irreversibles. Bioquímicamente, la deficiencia de vitamina B12 conduce a una acumulación de ácido metilmalónico, homocisteína y propionilcarnitina. A pesar de que no es uno de los objetivos del programa de cribado, la detección de forma temprana de estos defectos nutricionales ha permitido evitar posibles descompensaciones en estos pacientes. La frecuencia de estos déficits nutricionales es mucho más elevada de lo que cabía esperar, y supone un riesgo tanto para los recién nacidos como para sus madres, por lo que desde el Servicio Catalán de Salud se ha modificado el protocolo de seguimiento de las embarazadas, añadiendo la suplementación con vitamina B12 al resto de suplementos que ya existían previamente a lo largo de la gestación.

O18. CASOS DE 3-METILCROTONILGLICINURIA PRIMARIOS Y MATERNOS DETECTADOS EN EL PROGRAMA DE CRIBADO NEONATAL

Mercedes Casado¹, Aida Ormazabal¹, Cristina Sierra¹, Camila García-Volpe², Mariela Los Santos², Carlos Ruiz², Àngels García-Cazorla³, Ana Argudo³, José Manuel González de Aledo⁵, Judith García Villoria⁵, Antonia Ribes⁵, Delia Yubero⁴, Rafael Artuch¹

¹Laboratorio de Bioquímica-Metabolopatías, Hospital Sant Joan de Déu, CIBERER, Esplugues de Llobregat. ²Gastroenterología-Nutrición, Hospital Sant Joan de Déu, Esplugues de Llobregat. ³Neurología, Hospital Sant Joan de Déu, CIBERER, Esplugues de Llobregat.

⁴Hospital Clínic de Barcelona, CIBERER, IDIBAPS, Barcelona.

⁵Genética, Hospital Sant Joan de Déu, CIBERER, Esplugues de Llobregat.

Introducción: La 3-metilcrotonilglicinuria es una aciduria orgánica de la vía de degradación de la leucina consecuencia de la deficiencia del enzima mitocondrial 3-metilcrotonil-CoA carboxilasa, codificada en los genes *MCCC1* y *MCCC2*. Esta deficiencia provoca un acúmulo de metabolitos derivados del 3-metilcrotonil-CoA, principalmente 3-hidroxiisovalerilcarnitina (C5-OH) en plasma y 3-hidroxiisovalérico (3-

HIVA) y 3-metilcrotonilglicina (3-MCG). Está caracterizada por un cuadro clínico muy variable, que va desde afectación neurológica grave hasta casos asintomáticos. Es una de las acidurias más prevalentes detectadas mediante los programas de cribado neonatal ampliado, generalmente en niños asintomáticos. Además, se están detectando casos de 3-metilcrotonilglicinuria en madres a partir de resultados positivos del programa de diagnóstico precoz en sus hijos sanos.

Métodos: Descripción retrospectiva que resume la experiencia de nuestro centro en los casos de 3-metilcrotonilglicinuria detectados a través del programa de cribado neonatal ampliado, desde su implantación en febrero de 2013, incluyendo casos de 3-metilcrotonilglicinuria materna.

Resultados: Recibimos un total de 19 casos del centro de cribado neonatal con sospecha de 3-metilcrotonilglicinuria. De éstos, 1 no se estudió por cambio de domicilio del paciente a otra comunidad. De los 18 restantes, 12 fueron casos primarios, 1 fue un caso materno y 5 se normalizaron (falsos positivos). Dentro de los 12 casos primarios hay 1 con estudio genético pendiente, 8 con genética positiva (6 con mutaciones en *MCCC1* y 2 en *MCCC2*) y los 3 restantes tienen estudio genético negativo para ambos genes, aunque bioquímicamente mantienen una alta excreción de 3-HIVA y 3-MCG. A partir de un caso primario sin genética concluyente se detectó también la alteración en la madre y en su hermano mayor, que había sido negativo en el diagnóstico precoz. Clínicamente todos los casos se mantienen asintomáticos, con dieta normoproteica y suplemento de carnitina en aquellos casos que haya deficiencia o sean altos excretores. Según protocolo, se les informa de normas de conducta en episodios catabólicos y se les sigue semestralmente hasta los 2 años y bianualmente hasta los 10.

Conclusiones: La 3-metilcrotonilglicinuria es una entidad generalmente benigna, en la que es importante transmitir un mensaje de normalidad a los progenitores, con el fin de no generar una angustia innecesaria. Aunque es mayoritariamente asintomática, es necesario un seguimiento mínimo de los pacientes e instruir a los padres en cómo actuar frente a descompensaciones, que aunque sean poco probables, pudieran suceder.

O19. PRIMER REGISTRO EUROPEO E INTERNACIONAL PARA TODAS LAS ENFERMEDADES METABÓLICAS HEREDITARIAS: "THE UNIFIED REGISTRY U-IMD"

Natalia Juliá Palacios¹, Àngels García-Cazorla¹, Florian Gleich², Thomas Opladen², Carlo Dionisi Vici³, Viktor Kožich⁴, Maurizio Scarpa⁵, Katherine Jeltsch², Stefan Kolker²

¹Unidad de Enfermedades Metabólicas, Servicio de Neurología, Hospital Sant Joan de Déu, IPR, CIBERER y metabERN, Barcelona.

²Universitätsklinikum Heidelberg, Heidelberg, Alemania. ³Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma, Italia. ⁴General Faculty Hospital in Prague, Praga, República Checa. ⁵University Hospital Udine, Udine, Italia.

Objetivos: Hasta ahora se han identificado más de 1.200 enfermedades metabólicas hereditarias. Existe un gran interés en la elaboración de diversos registros en este tipo de enfermedades. No obstante, no es raro que finalmente se acabe con un número repetido de éstos para una misma enfermedad o categoría de enfermedades, mientras que en muchas otras no existe ninguno. De igual modo, la capacidad de continuidad y utilidad posterior de éstos es limitada. El objetivo de este proyecto es sentar las bases para crear un gran registro europeo e internacional en el que cualquier enfermedad metabólica tenga cabida.

Métodos: Partiendo de la estabilidad y estructura que ofrece la red europea de referencia de enfermedades metabólicas hereditarias (metabERN), adherida a los estándares de la plataforma europea de registros de enfermedades raras (EU RD Platform) e implementando las herramientas de la infraestructura ERDRI (European Rare Di-

sease Registry Infrastructure), se desarrolla el registro unificado de enfermedades metabólicas hereditarias U-IMD desarrollado gracias a la beca CHAFAE HP-PJ-06.

Resultados: El registro U-IMD está ya operativo y los profesionales pueden acceder a través de un código personalizado en una página web. Los datos se recogen sobre la base de unos términos estandarizados para la descripción de fenotipos clínicos, los cuales se hallan en la Human Phenotype Ontology (HPO), la World Health Organization Anatomical Therapeutic Chemical (WHO ATC) classification system, la Nomenclature of the Inborn Errors of Metabolism Knowledgebase (IEM base), la Orphanet nomenclature of rare diseases (códigos ORPHA), el Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM) y el Human Metabolome Database (HMDB). Se ha trabajado en la interoperabilidad del modelo de recogida de datos con el objetivo de hacerlo compatible para cualquier enfermedad metabólica.

Conclusiones: El registro U-IMD ha iniciado la recogida de datos junto a miembros de la red y otros colaboradores europeos e internacionales que han mostrado interés en participar. De este modo se establecerá una importante fuente de datos para futuros estudios de historia natural en diversas enfermedades metabólicas.

O20. INCORPORACIÓN DE LA ENFERMERA GESTORA DE CASOS EN EL EQUIPO DE CRIBADO NEONATAL

Laura González¹, Ana Felipe¹, José Antonio Arranz², Clara Carnicer², Susana Redecillas³, Raquel Lorite³, Mireia del Toro¹

¹Servicio de Neurología Pediátrica; ²Laboratorio de Metabolopatías;

³Servicio de Nutrición Pediátrica, Hospital Vall d'Hebron, Barcelona.

Introducción y objetivos: En los últimos años los programas de cribado neonatal de los errores congénitos del metabolismo (ECM) están en fase de expansión, tanto en una ampliación de la implantación en las diferentes comunidades autónomas como en el incremento de las enfermedades cribadas. Esto conlleva un aumento en el número de pacientes y en la complejidad del manejo diagnóstico y terapéutico de algunos casos implicando a un mayor número de profesionales en los equipos de atención multidisciplinar. Presentamos el papel de la Enfermera gestora de casos (EGC) recientemente incorporada a nuestra unidad como figura referente para las familias participando en su acompañamiento y actuando como eje de coordinación entre el médico especialista y los distintos escenarios sanitarios.

Métodos: Revisión retrospectiva de la actividad de la EGC en el equipo de cribado neonatal de nuestro centro desde junio de 2018 a mayo 2019.

Resultados: Desde su incorporación la EGC ha participado en la atención a 68 pacientes y familias. Las funciones de la EGC se inician con la llamada desde el centro de cribado de un nuevo caso positivo. Se revisa la sospecha diagnóstica con el médico y se planea la entrevista telefónica siguiendo los protocolos establecidos tanto de signos de alarma como de nivel de urgencia y la información a suministrar. La EGC contacta telefónicamente con la familia y, desde ese momento, la familia tiene el teléfono y email de contacto para cualquier duda o problema que surja hasta el momento de la visita. Una vez contactada, gestiona el traslado del paciente si lo requiere y la asistencia en urgencias o consulta externa. La media de tiempo invertido es de 2h (30 min a 5h) por caso en el primer contacto. Participa en la primera visita realizando visita de enfermería y coordina los procedimientos necesarios en función de la situación incluyendo el acompañamiento de la familia a las pruebas y el control de las muestras y los resultados. Si el paciente no requiere ingreso ni tratamiento la EGC de casos se encarga de comunicar los resultados iniciales, programar la fecha de la siguiente cita, hacer educación sanitaria y mantener contacto frecuente con las familias. También es la figura referente de contacto entre el centro de salud y el especialista. La media de llamadas en pacientes falsos positivos o transitorios es de 8 (4-12). La EGC com-

pleta la base de datos de pacientes, realiza educación sanitaria a familias, coordina con el departamento de nutrición, participa en las reuniones multidisciplinares y supervisa el ingreso de los pacientes cuando lo requieren.

Conclusiones: La incorporación de la EGC ha supuesto una mejora sustancial en el equipo de cribado neonatal permitiendo una delegación de tareas con una optimización de las funciones y del tiempo de los demás profesionales y una mejor atención a los pacientes y familias.

O21. PROYECTO "IDENTIFY: LOOKING FOR POMPE"

Daniel Rodrigues, Pablo Crujeiras, José Cocho, Mariluz Couce, Cristóbal Colón

Unidad de Diagnóstico y Tratamiento de las Enfermedades Metabólicas Congénitas, Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela, A Coruña.

Objetivos: La enfermedad de Pompe (EP). MIM #232300, también conocida como glucogenosis tipo II, es una enfermedad minoritaria englobada dentro de las enfermedades lisosomales. Está causada por el defecto de la enzima alfa-glucosidasa lisosomal (GAA), MIM *606800 y es de herencia autosómica recesiva. Clásicamente se clasifica en dos formas clínicas o tipos, basándose en su gravedad: una forma infantil, más grave, debida a la total ausencia de actividad enzimática GAA y otra forma de comienzo tardío, debida a una reducción de la actividad enzimática GAA. El principal objetivo de este proyecto es ofrecer una herramienta analítica para intentar acortar el tiempo que transcurre desde la aparición de los primeros signos o síntomas hasta la confirmación del diagnóstico de EP. Con este fin, hemos iniciado un programa de cribado selectivo de EP a nivel nacional sobre toda la población susceptible, basado en criterios clínicos.

Métodos: Con la ayuda de reuniones científicas y la industria farmacéutica se han distribuido kits con el material necesario: papel analítico para la toma de muestras de sangre, consentimiento informado y una guía clínica con los signos y síntomas a considerar: síntomas musculoesqueléticos (fatiga muscular inexplicable y debilidad de cinturas), síntomas respiratorios (dificultad respiratoria e infecciones respiratorias frecuentes) y síntomas gastroesofágicos (dificultad para masticar y tragar y reflujo gastroesofágico). Como método de cribado se determinan los niveles de actividad de GAA empleando un método fluorimétrico y en LC-MS/MS. Además, se determinan los niveles de actividad de beta-galactosidasa (GLB1) como control de calidad de la muestra. Como test de segundo nivel se mide la actividad de GAA en linfocitos. La confirmación se realiza mediante secuenciación del gen GAA.

Resultados: Durante el año 2018 y los primeros 4 meses de 2019, se han recibido muestras de 457 pacientes desde toda España. A todas ellas se les determinaron los niveles de actividad de GAA y GLB1. Se solicitó el envío de una nueva muestra en 26 casos. Hemos podido detectar 5 casos con edades comprendidas entre los 3 meses y los 61 años.

Conclusiones: El cribado de EP basado en síntomas clínicos ha demostrado ser un método simple y fiable para el diagnóstico temprano de EP, ofrece evidencia de la presencia de esta enfermedad en nuestra población, haciéndola candidata a su inclusión en el cribado neonatal.

O22. PROYECTO LINCE: "UN DIAGNÓSTICO VELOZ" DE CLN2

Pablo Crujeiras, Daniel Rodrigues, José Cocho, Mariluz Couce, Cristóbal Colón

Unidad de Diagnóstico y Tratamiento de las Enfermedades Metabólicas Congénitas, Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela, A Coruña.

Objetivos: La lipofuscinosis neuronal ceroida (CLN) es un conjunto heterogéneo de enfermedades neurodegenerativas hereditarias. Se han descrito 14 tipos, clasificados numéricamente, caracterizados por el acúmulo intracelular de un lipopigmento autofluorescente conocido como lipofuscina. La lipofuscinosis tipo 2 (CLN2), MIM #204500, es una enfermedad ultra rara de herencia autosómica recesiva, causada por la deficiencia de la enzima lisosomal tripeptidil peptidasa (TPP1), MIM *607998. Clínicamente se caracteriza por un rápido deterioro psicomotor, epilepsia, ataxia, ceguera y muerte prematura. La terapia de reemplazo enzimático parece modificar su curso natural mejorando el pronóstico de los pacientes. El principal objetivo de este Proyecto es ofertar una herramienta que permita disminuir el tiempo que transcurre desde la aparición de los primeros síntomas hasta el diagnóstico de CLN2.

Métodos: En marzo de 2017, iniciamos un programa de cribado de CLN2 a nivel nacional sobre población pediátrica, basado en criterios clínicos. Con la ayuda de reuniones científicas y la industria farmacéutica se han distribuido kits con el material necesario: papel analítico para la toma de muestras de sangre, consentimiento informado y una guía clínica con los signos y síntomas a considerar: retraso en el lenguaje, epilepsia, ataxia, deterioro visual y deterioro de la función motora. Como método de cribado se mide la actividad enzimática de TPP-1 y PPT-1 (palmitoil-proteína tioesterasa- 1, para el diagnóstico diferencial con CLN1). Además, se mide la actividad de beta-galactosidasa (GLB1) como control de calidad de la muestra.

Resultados: Hemos recibido un total de 49 muestras. Presentaron niveles de actividad TPP1 inferiores a los valores de referencia 4 de las muestras analizadas. Finalmente, hemos podido confirmar dos casos de CLN2: una niña de 5 años de edad y un niño de 4 años. Este método de cribado muestra una precisión del 96%, una especificidad del 96% y, debido a la ausencia hasta el momento de falsos negativos, un 100% de sensibilidad. El valor predictivo positivo es del 50%. No hemos detectado ningún caso positivo de CLN1.

Conclusiones: El Proyecto LINCE ha demostrado ser una herramienta simple y fiable para el diagnóstico precoz de CLN2. La existencia de casos en nuestro entorno implica evaluar la posibilidad de su inclusión en los programas de cribado neonatal.

023. REVISIÓN DE CASOS DE ACIDURIA FORMIMINOGLUTÁMICA DETECTADOS EN EL CRIBADO NEONATAL

Raquel Yahyaoui¹, M^a Teresa de Haro², Ilham Sadik³, Rocío Jiménez Machado¹, Juliana Serrano Nieto¹, Javier Blasco Alonso¹, Isabel Castro Vega¹, Celia Pérez Cerdá⁴, Pedro Ruiz Sala⁴

¹Hospital Regional Universitario de Málaga. ²Hospital Virgen de las Nieves, Granada. ³Hospital La Línea de la Concepción, Cádiz. ⁴Centro Diagnóstico de Enfermedades Moleculares (CEDEM), Madrid.

Objetivos: La aciduria formiminoglutámica es un trastorno autosómico recesivo que constituye el segundo error congénito más frecuente asociado al metabolismo del folato. Con una incidencia aproximada de 1 caso por cada 46.000 habitantes se ha relacionado con mutaciones del gen FTCD, que codifica para la enzima glutamato formiminotransferasa, la cual participa en el metabolismo de la histidina y del folato. Los primeros casos fueron descritos en Japón y presentaron como característica clínica principal el retraso mental, hallándose también niveles elevados de ácido formiminoglutámico (FIGLU) en orina y anemia megaloblástica. Con el cribado neonatal ampliado en sangre seca han salido a la luz casos de recién nacidos con elevación de FIGLU, que no presentan síntomas clínicos y sugieren que podría existir un fenotipo suave de la enfermedad. El objetivo de este trabajo ha sido realizar un estudio retrospectivo de los casos detectados a través del programa de cribado neonatal ampliado de nuestro centro.

Métodos: La sangre seca procedente del cribado neonatal fue obtenida en la mayoría de los casos de sangre capilar de talón extraída al tercer día de vida. El perfil de aminoácidos, acilcarnitinas y FIGLU fueron analizados empleando un kit comercial con derivatización (MassChrom, Chromsystems, Munich) en un espectrómetro de masas en tándem API3200 (Sciex, US). Los resultados positivos posteriormente confirmados bioquímicamente (acilcarnitinas/FIGLU y aminoácidos en plasma, homocisteína total en plasma, vitamina B12 y ácido fólico en suero, y ácidos orgánicos en orina).

Resultados: Los resultados corresponden al periodo que va desde la implantación del cribado neonatal ampliado en abril de 2010 hasta diciembre de 2018, durante el cual se ha realizado el cribado a 362.152 recién nacidos. Se detectaron 7 casos con aumento de FIGLU, en todos ellos fue confirmada la presencia de FIGLU en plasma. En 4 de ellos se observó un aumento de histidina. En 2 recién nacidos se detectó la presencia de FIGLU en orina, mientras en el resto hubo una excreción elevada de ácido hidantoín-5-propiónico, su compuesto de degradación. No se evidenciaron alteraciones de los niveles del fólico plasmático. Se hallaron elevaciones de ácido metilmalónico en 3 de los casos y una deficiencia de vitamina B12. No se realizaron estudios genéticos para identificar la presencia de variantes en el gen FTCD. Durante el seguimiento no se observaron alteraciones en el desarrollo neurológico de los pacientes.

Conclusiones: Este estudio sugiere que la prevalencia de aciduria formiminoglutámica ronda los 1/51.736 recién nacidos en nuestra población. El hecho de que desconozcamos la historia natural de este trastorno metabólico y que los casos detectados a través del cribado neonatal están asintomáticos, nos plantea dudas acerca de cuál debe ser el manejo y el seguimiento de estos pacientes. Creemos necesaria la realización de estudios genéticos del gen FTCD con el fin de poder establecer un diagnóstico definitivo y la patogenidad de las variantes encontradas así como el seguimiento de estos pacientes para prevenir posibles complicaciones y conocer mejor la historia natural de este trastorno metabólico en nuestro entorno.

024. POLIMORFISMOS DE CPT2 EN POBLACIÓN CAUCÁSICA Y RIESGO DE ENCEFALITIS ASÉPTICA EN PROCESOS FEBRILES

Olatz Villate¹, Fernando Andrade¹, María Teresa Amigo², Carlos Alcalde³, Iñaki Irastorza¹, Luis Aldámiz-Echevarría¹, Domingo González-Lamuño²

¹Unidades de Gastroenterología Infantil y Metabolismo, Hospital Universitario Cruces, Instituto de Investigación de Bizkaia Biocruces, GCV-CIBER de Enfermedades Raras CIBERER, Barakaldo. ²Laboratorio de Pediatría, Universidad de Cantabria. Servicio de Pediatría, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander. ³Servicio de Pediatría, Hospital del Río Hortega, Valladolid.

Introducción: La deficiencia de carnitina palmitoiltransferasa II (CPT II) es una de las causas más comunes de trastornos en la beta oxidación de los ácidos grasos. Varios estudios realizados en población asiática han relacionado la presencia de diferentes polimorfismos comunes en el gen CPT2 con el riesgo de presentar encefalitis aguda asociada a infección por *influenza* (Yao et al., 2008, Shinohara et al., 2011). De acuerdo a diferentes estudios funcionales publicados (Yao et al. 2015), determinadas variantes de CPT II en condiciones de inestabilidad térmica, ejercerían un efecto dominante negativo en las proteínas homotetramérica de CPTII, reduciendo su actividad enzimática y acortando su vida media. En estas situaciones, estudios *in vitro* demuestran una disminución significativa de la beta oxidación y de la generación de ATP, combinada con una reducción del potencial de membrana mitocondrial, resultando en muerte celular. Los principales polimorfismos implicados en la termolabilidad del enzima están localizados en los exones 4 [c.1055 T>G (p.Phe352Cys) y c.1102

G>A (p.Val368Ile)] y 5 [c.1939 A>G (p.Met647Val)] del gen *CPT2*, con diferente prevalencia en población europea y asiática. La variante polimórfica Cys352 no se describe en población europea y la isoforma Val647 es poco prevalente en la población asiática.

Objetivos y métodos: Genotipamos a 8 individuos con antecedentes de al menos un episodio de encefalitis aguda aséptica (n = 5), o con afectación del estado general (afectación del sensorio, ataxia) y raddomiolisis (n = 3), en el contexto de un proceso febril por influenza o virus respiratorio sincitial (VRS) o de exposición a altas temperaturas (n = 1). Se excluyeron los casos de encefalitis infecciosa y los etiquetados de miositis vírica por ausencia de afectación sistémica. Con el fin de determinar la distribución en nuestra población de los haplotipos comunes para los polimorfismos Val368Ile y Met647Val de *CPTII*, hemos genotipado 250 sujetos controles sanos.

Resultados: En todos los sujetos se detecta la presencia de al menos un alelo mutado para Val368Ile y en todos excepto en uno para Met647Val. Dos de los sujetos presentan un haplotipo homocigoto mutado para ambos polimorfismos. Así, dos de los afectados tenían el haplotipo [c.1102 G>A (p.Val368Ile)] (homocigoto) + [c.1939 A>G (p.Met647Val)] (homocigoto), tres [c.1102 G>A (p.Val368Ile)] (homocigoto) + [c.1939 A>G (p.Met647Val)] (heterocigoto), dos [c.1102 G>A (p.Val368Ile)] (heterocigoto) + [c.1939 A>G (p.Met647Val)] (heterocigoto) y por último uno [c.1102 G>A (p.Val368Ile)] (heterocigoto) + [c.1939 A>G (p.Met647Val)] (normal). En dos de los casos pudimos disponer de muestra de sangre recogida durante la fase aguda del proceso, mostrando el análisis de acilcarnitinas un perfil altamente sugestivo de defecto de *CPTII* [(C16:0 + C18:1)/C2] elevado. Los estudios de acilcarnitinas en situación basal fueron normales en todos los casos. La frecuencia alélica para la variante Val647 es significativamente mayor entre los afectados (0,56) que en el grupo control (0,24) (p < 0,05). La distribución de los haplotipos es significativamente diferente en el grupo de afectados respecto al grupo control, con el 88% de los afectados con al menos una copia de ambos polimorfismos, frente al 44% de los controles.

Conclusiones: No es desdeñable el potencial impacto que tiene la presencia de variantes termolábiles de *CPTII* en nuestra población. Ante una encefalopatía aguda que se presenta en un contexto infeccioso (especialmente *influenza*), debe considerarse la posibilidad de un defecto transitorio de beta oxidación de ácidos grasos por defecto de *CPTII*. Conocer esta condición genéticamente determinada permite establecer sencillas medidas terapéuticas y de prevención específicas.

025. HIPERFENILALANINEMIA POR DEFECTOS DE *DNAJC12*: CARACTERIZACIÓN FUNCIONAL DE VARIANTES Y CORRELACIÓN FENOTIPO-GENOTIPO

Diana Gallego¹, Fátima Leal¹, Margarita Castro¹, Isidro Vitoria², M^a Bueno-Delgado³, Amaya Belanger-Quintana⁴, Ana Morais⁵, Consuelo Pedrón⁶, Inmaculada García⁷, Jaume Campistol⁸, Rafael Artuch⁸, Carlos Alcaide⁹, Valerie Hamilton¹⁰, Alejandra Gámez¹, Lourdes Ruiz Desviat¹, Magdalena Ugarte¹, Belén Pérez¹

¹CEDEM, Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, ²Hospital Universitario La Fe, Valencia, ³Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, ⁴Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, ⁵Hospital Universitario La Paz, Madrid, ⁶Hospital Universitario Niño Jesús, Madrid, ⁷Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, ⁸Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona, ⁹Hospital Universitario Río Hortega, Valladolid. ¹⁰INTA, Santiago de Chile, Chile.

Objetivos: Recientemente, se han descrito defectos en un nuevo gen, *DNAJC12*, en pacientes con hiperfenilalaninemia y sintomatología neurológica y en pacientes adultos con Parkinson de aparición temprana. *DNAJC12* es una cochaperona que asiste en el plegamiento de las tres hidroxilasas de aminoácidos aromáticos, PAH de expresión

hepática y TH y TPH de expresión neurológica. En este trabajo describimos el análisis de *DNAJC12* de 32 casos con hiperfenilalaninemia sin confirmación genética así como la caracterización funcional de las nuevas variantes encontradas con el objetivo de determinar su patogenicidad y para explicar la correlación fenotipo-genotipo en los casos detectados.

Métodos: Se analizó por secuenciación Sanger la región exónica del gen *DNAJC12* en 32 casos con HPA (122-442 µM) todos con diagnóstico diferencial que indicaba un defecto en *PAH* pero sin mutaciones en la región exónica. Dos de los casos presentaban problemas neurológicos. Sólo en dos casos se mantenía un tratamiento sintomático con BH4 en períodos febriles. Los estudios funcionales incluyen el análisis de los niveles de mRNA y proteína *DNAJC12* por qPCR y *western blot* respectivamente utilizando fibroblastos derivados de tres pacientes. Se evaluó el efecto de las variantes sobre el plegamiento de la PAH, TH y TPH mediante la sobreexpresión de dichas proteínas en los fibroblastos. Como medida indirecta de alteración de la neurotransmisión se evaluaron los niveles de prolactina y melatonina.

Resultados: Se han identificado variantes bialélicas en *DNAJC12* en 19 casos con HPA, hallándose cuatro nuevos cambios nucleotídicos: dos variantes patogénicas que afectan previsiblemente al proceso de *splicing* (c.298-2A>C y c.502+1G>C) y dos variantes c.309G>T (p.Trp103Cys) y c.524G>A (p.Trp175Ter) de significado clínico incierto. El cambio p.Trp175Ter, presente en el 0,1% de la población control española, se detectó en el 80% de los alelos, siendo 9 casos homocigotos. Los niveles de mRNA estaban ligeramente disminuidos en las células de los pacientes y no se detectó proteína *DNAJC12* inmunorreactiva en ninguno. La sobreexpresión de las tres hidroxilasas en los fibroblastos de pacientes reflejó una disminución en la estabilidad de la PAH y la TH y una reducción significativa de la actividad PAH, mientras que no se observaron cambios en el caso de la TPH. Los niveles de prolactina estaban elevados en algunos de los pacientes.

Conclusiones: Los estudios genéticos deben incluirse como prueba confirmatoria de los casos de hiperfenilalaninemia detectados en el cribado neonatal para una mejor implementación terapéutica y una planificación personalizada del seguimiento clínico de los casos.

026. MUTACIONES EN *FARS2*. ESPECTRO CLÍNICO DE ENFERMEDAD MITOCONDRIAL EN EDAD PEDIÁTRICA

Noelia Rivera Sánchez¹, Ana Fernández-Marmiesse², Delia Yubero³, Leticia Pías¹, Raquel Montero¹, Juan Darío Ortigoza-Escobar¹, Judith Armstrong³, Rafael Artuch⁸, Àngels García-Cazorla⁴, María del Mar O'Callaghan⁴

¹Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona. ²Centro de Investigación en Enfermedades Crónicas (CIMUS)-Grupo de Genomas y Enfermedad P2L9, Universidad de Santiago de Compostela, A Coruña. ³Unidad de Genética; ⁴Unidad de Neurometabólicas, Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona.

Introducción: Las mutaciones en gen *FARS2* (OMIM #611592) causan disfunción en la translación mitocondrial debido a la deficiencia en la codificación de la fenilalanil-tRNA sintetasa (mtPheRS), responsable de transferir la fenilalanina al tRNA específico mitocondrial produciendo deficiencia secundaria de la fosforilación oxidativa mitocondrial. Se han descrito diferentes fenotipos clínicos con severidad variable en función de la cantidad residual de actividad de mtPheRS.

Métodos: Descripción clínica, bioquímica, radiológica y genética de 3 pacientes portadores de mutaciones en *FARS2* no reportadas previamente en la bibliografía.

Resultados: Paciente 1: varón de 10 años, fenotipo paraparesia espástica. Padres sanos no consanguíneos. Seguimiento desde los 3 años de edad por retraso psicomotor y dificultades en la motricidad

fina, aumento del tono distal e hipotonía axial. Exámenes complementarios: Analítica: elevación de lactato y alanina (LCR, suero). PEATC: normales. Biopsia muscular: normal. Estudio periférico: normal. RM cerebral: normal. Evolución: episodio de descompensación a los 5 años de edad con deterioro brusco de las funciones motoras y pérdida progresiva de la deambulación a los 7 años. Ante sospecha de patología mitocondrial, se inicia tratamiento (cofactores-vitaminas): escaso efecto. Estudio panel génico de genes nucleares mitocondriales: mutación c.1256G>A en homocigosis en *FARS2*. Paciente 2: mujer de 1 mes de vida que ingresa por cuadro de vómitos y pérdida de peso. Padres sanos no consanguíneos. No antecedentes perinatólogicos de interés. Examen físico: falta de contacto ocular con hipotonía axial severa e hipertonia distal. Exámenes complementario: Analíticas: lactato elevado (LCR, suero), aminoácidos en suero: alanina y glutamina elevadas. RM cerebral: hiperintensidad en T2 en sustancia blanca posterior supratentorial, espectroscopia: pico de lactato. Biopsia de piel y muscular: normal. Presenta crisis epilépticas refractarias con patrón de brote-supresión en EEG. Fallece por estatus epiléptico refractario a los 5 meses de edad. Estudio genético exoma dirigido a genes nucleares mitocondriales: mutación c.503T>C y c.1128delC en heterocigosis en *FARS2*. Paciente 3: varón 18 años en seguimiento por epilepsia mioclónica juvenil. Padres sanos consanguíneos. Sin antecedentes perinatólogicos de interés. Hermano y hermana fallecidos a los 10 años y 6 años de edad por estatus epiléptico refractario. Desarrollo psicomotor y neurológico normales hasta los 11 años cuando inicia epilepsia mioclónica progresiva refractaria a tratamiento. Analíticas: lactato normal, piruvato elevado (LCR, suero). Aminoácidos en sangre: normales PEATC: hipoacusia neurosensorial. RM cerebral: leve atrofia cerebelosa. Estudio periférico: neuropatía axonal. EEG: lentificación de actividad de base con frecuentes descargas epileptiformes bilaterales y fotosensibilidad. Estudio genético exoma dirigido a genes nucleares mitocondriales: mutación c.503T>C en homocigosis en *FARS2*.

Conclusiones: Presentamos 3 pacientes confirmando la amplia variabilidad fenotípica reportada en la bibliografía: 1) Paraparesia espástica infantil. 2) Encefalopatía epiléptica precoz. 3) Epilepsia mioclónica progresiva juvenil. El fenotipo de epilepsia mioclónica de debut juvenil no ha sido reportado en la literatura, nuestro paciente no presentaba clínica neurológica hasta los 11 años. Los hallazgos reportados en neuroimagen presentan amplia variabilidad, no relacionada con el fenotipo clínico. Esta descripción subraya la variabilidad fenotípica asociada con esta mutación y muestra la utilidad de los estudios genéticos en patologías sin patrón clínico establecido.

O27. ACIDOSIS LÁCTICA CONGÉNITA: EL PRIMER SIGNO PARA NUMEROSAS ENFERMEDADES

Silvia Chumillas Calzada, Pilar Quijada Fraile, Elena Martín Hernández, Delia Barrio Carreras, María Teresa García Silvia, Marcello Bellusci, Montserrat Morales Conejo, Elena Arranz Canales

Unidad de Enfermedades Metabólicas y Mitocondriales, Servicio de Pediatría, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid.

Objetivos: Conocer las características clínicas, bioquímicas, etiología y evolución en niños diagnosticados de acidosis láctica congénita en los últimos 10 años en un hospital terciario.

Métodos: Estudio descriptivo longitudinal retrospectivo de una serie de casos con diagnóstico de acidosis metabólica con aumento de láctico en periodo neonatal entre 2008 y 2018. Se han extraído los datos requeridos a través de su historia clínica. Se analizaron diferentes variables demográficas, características clínicas, analíticas, evolución de los pacientes, diagnóstico genético y tratamientos usados. Se excluyeron del estudio aquellos pacientes con causa secundaria conocida de acidosis láctica.

Resultados: Se presenta una serie de 15 casos con acidosis láctica en los primeros días de vida. La mediana de edad al debut fue 1 (0-4) días. El 53% eran varones. El 47%, presentaban algún antecedente perinatal de interés, el más frecuente fue la prematuridad. Existía consanguinidad en un 20% de los progenitores. Con respecto a los datos bioquímicos el pH medio al diagnóstico fue 7,14 (\pm 0,16), láctico de 11,6 (\pm 4,5) mmol/L, el exceso de bases de -14,2 (\pm 5,3) mmol/L, CPK de 754 (\pm 594) UI/L y amonio 85 (\pm 79) μ mol/L. Los estudios metabólicos mostraron aminoácidos plasmáticos alterados en el 80% de los casos, apareciendo elevación de alanina en 74% de ellos. Se objetivó eliminación de ácido láctico y 2-OH-bútrico en orina en todos los pacientes, en 6 de ellos aparecieron metabolitos de cetosis. La actividad enzimática de biotinidasa y PDH estaba disminuida en el 30% y 20% de la muestra respectivamente. El 80% de los pacientes presenta algún tipo de alteración neurológica. La alteración en EEG más frecuente fue brote-supresión en 3 pacientes. Doce pacientes presentaban alteraciones en la neuroimagen siendo la más prevalentes la afectación de sustancia blanca (41%) y las lesiones talámicas (33%). También se objetivó afectación hepática (50%), cardíaca (47%), renal (47%), hematológica (47%) y ocular (20%). Se realizó estudio de cadena respiratoria en músculo en 10 pacientes, apareciendo déficit de complejos en 3 de ellos (c.I, c.I+III y c.I+IV). Se consiguió diagnóstico genético en el 67% de la muestra. De ellos, el 89% de las enfermedades encontradas fueron debidas a los genes: *RMND1*, *COX15*, *ACAD9*, *COQ2*, *PDHA1*, *MRPS16*, *NDUFB3*, *G6PC*, *MTO1*. Un caso presentó un síndrome de Pearson. Los tratamientos usados fueron coenzima Q (67%, dosis media 118 \pm 116 mg/día), carnitina (87%, dosis media 69 \pm 29 mg/Kg/día), tiamina (87%, dosis media 275 \pm 54 mg/día), biotina (53%, dosis media 23 \pm 5 mg/día), riboflavina (53%, 140 \pm 22 mg/día), vitamina C (13%, 550 \pm 70 mg/día) y L-arginina (27%, 250 \pm 270 mg/Kg/día). El 60% fallecieron, con una mediana de edad de 4 (1,5-4) días.

Conclusiones: La acidosis láctica congénita es una entidad clínica y bioquímica relacionada frecuentemente con enfermedades graves y potencialmente letales. No obstante, es un signo de alarma para reconocer de manera temprana otras enfermedades tratables. Las nuevas tecnologías permiten el diagnóstico genético y la realización de consejo genético familiar.

O28. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, BIOQUÍMICAS, HISTOLÓGICAS Y MOLECULARES DE PACIENTES PEDIÁTRICOS CON ENFERMEDADES MITOCONDRIALES

Abraham J. Paredes-Fuentes¹, Cristina Jou¹, Juan D. Ortigoza-Escobar¹, María M. O'Callaghan¹, Andrés Nascimiento¹, Alejandra Darling¹, Leticia Pias-Peleiteiro¹, Belén Pérez-Dueñas¹, Mercedes Pineda¹, Anna Codina¹, César Arjona¹, Judith Armstrong¹, Francesc Palau¹, Antonia Ribes², Laura Gort², Frederic Tort², Plácido Navas³, Eduardo Ruiz-Pesini⁴, Sonia Emperador⁴, Ester López-Gallardo⁴, Pilar Bayona-Bafaluy⁴, Raquel Montero¹, Cecilia Jimenez-Mallebrera¹, Àngels Garcia-Cazorla¹, Julio Montoya⁴, Delia Yubero¹, Rafael Artuch¹

¹Institut de Recerca Sant Joan de Déu y CIBERER-ISCIII, Esplugues de Llobregat. ²Secció d'Errors Congènits del Metabolisme-IBC, Servei de Bioquímica i Genètica Molecular, Hospital Clínic, IDIBAPS y CIBERER-ISCIII, Barcelona. ³Centro Andaluz de Biología del Desarrollo, Universidad Pablo de Olavide y CIBERER-ISCIII, Sevilla. ⁴Departamento de Bioquímica, Biología Molecular y Celular, Instituto de Investigación Sanitaria de Aragón y CIBERER-ISCIII, Universidad de Zaragoza, Zaragoza.

Objetivos: Reportar las características de una cohorte numerosa de pacientes pediátricos con enfermedades mitocondriales y diagnóstico molecular definitivo, haciendo especial énfasis en la afectación muscular, en las características bioquímicas, histopatológicas y genéticas.

Métodos: Cohorte de 95 pacientes pediátricos, con rango de edad entre 1 día y 16 años (edad media: 4 años), siendo 40 de ellos mujeres y 55 varones. Los datos recogidos incluyeron edad de presentación, sexo, supervivencia, signos y síntomas musculares específicos, análisis bioquímicos (lactato, piruvato, aminoácidos, FGF-21/GDF-15, CPK, ácidos orgánicos en orina), análisis histopatológicos y análisis genéticos.

Resultados: Presentamos una de las cohortes más numerosas de pacientes pediátricos con diagnóstico molecular de enfermedad mitocondrial (defectos de fosforilación oxidativa y vías metabólicas relacionadas). Del total de pacientes, 51 presentaban mutaciones en el DNA nuclear (nDNA), y 44 en el DNA mitocondrial (mtDNA). Comparando por edad, se observó que la edad era significativamente menor en el grupo nDNA (media: 2,7 años) respecto al grupo mtDNA (media: 5,4 años). Respecto a los marcadores bioquímicos en sangre y orina, no se encontraron diferencias entre ambos grupos. También se observó que la afectación muscular era frecuente en toda la cohorte de pacientes, y en especial en aquellos pacientes que presentaban mutaciones en genes mtDNA. Histopatológicamente, el rasgo más frecuente fue el de la presencia de fibras COX pálidas/negativas y tinción positiva para SDH en vasos sanguíneos. La aplicación de técnicas de secuenciación de nueva generación (NGS) ha aumentado la eficacia diagnóstica, especialmente en pacientes con mutaciones de nDNA.

Conclusiones: El estudio de las enfermedades mitocondriales implica un enfoque multidimensional que incluye la evaluación clínica, cribado metabólico, pruebas de imagen y análisis histopatológicos, bioquímicos y funcionales para guiar el análisis genético molecular. Nuestros resultados demuestran que aunque las técnicas NGS han mejorado sustancialmente el rendimiento diagnóstico, especialmente para mutaciones nDNA, todavía sigue siendo necesaria una investigación clínica y fenotípica completa.

029. FRECUENCIA DE LA ENFERMEDAD DE NIEMANN PICK TIPO C EN PACIENTES CON COLESTASIS NEONATAL Y SOSPECHA DE ENFERMEDAD DE DEPÓSITO LISOSOMAL

Laura López de Frutos^{1,2}, Jorge J. Cebolla¹⁻³, Pilar Irún^{1,4}, Carlos Lahoz², Eva Mora-Hernández², Pilar Alfonso¹, Isabel de Castro-Orós³, Miriam Ley-Martos⁵, Fernando Santos-Simarro⁶, Raquel M. Simó-Jordà⁷, Carlos Sierra-Salinas⁸, Pilar Quijada-Fraile⁹, Inmaculada García-Jiménez¹⁰, Marcelo Belluscí⁹, Silvia Chumillas-Calzada⁹, Ángela de la Vega-Bueno¹¹, Pilar Giraldo^{1,2,12}

¹Grupo de Investigación en enfermedad de Gaucher (GIIS-012), Instituto de Investigación Sanitaria Aragón, Zaragoza. ²Fundación Española para el Estudio y Terapéutica de la enfermedad de Gaucher y otras Lisosomales (FEETEG), Zaragoza. ³Departamento de Bioquímica, Biología Molecular y celular, Facultad de Ciencias, Universidad de Zaragoza, Zaragoza. ⁴Centro de Investigación Biomédica en Red (CIBER), Zaragoza. ⁵Servicio de Neurología Pediátrica, Hospital Puerta del Mar, Cádiz. ⁶Sección de Genética Clínica, Instituto de Genética Médica y Molecular (IdiPaz-CIBERER), Hospital Universitario La Paz, Madrid. ⁷Servicio de Pediatría, Hospital Dr. Peset, Valencia. ⁸Unidad de Gastroenterología, Hospital Materno-Infantil-Hospital Regional de Málaga, Málaga. ⁹Unidad Pediátrica de Enfermedades Mitocondriales y Enfermedades Metabólicas Hereditarias, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid. ¹⁰Unidad de Neuropediatría y Metabolismo, Hospital Materno-Infantil-Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza. ¹¹Servicio de Hepatología Pediátrica, Hospital Universitario La Paz, Madrid. ¹²Servicio de Hematología, Hospital QuirónSalud Zaragoza, Zaragoza.

Objetivos: Las enfermedades de depósito lisosomal (EDL) son patologías metabólicas caracterizadas por una alteración del funcionamiento del lisosoma. Una de ellas, es la enfermedad de Niemann Pick tipo

C (NPC; MIM#257220) caracterizada por una disfunción del tráfico lipídico que provoca una acumulación de colesterol libre y otros glicolípidos en el lisosoma. NPC es de herencia autosómica recesiva, caracterizada por mutaciones en los genes NPC1 (MIM*607623) o NPC2 (MIM*601015), y según múltiples estudios es la patología responsable del 8-10% de las colestasis neonatales (CN) no filiadas. Los recién nacidos con CN, la cual se define como una alteración en el flujo biliar, caracterizada por la hiperbilirrubinemia conjugada presente en el nacimiento o primeros meses de vida, se consideran un nicho de riesgo para padecer NPC. La incidencia aproximada de CN es de 1/2.500 nacimientos y se considera que un 4% de los casos son secundarios a enfermedades metabólicas. El objetivo del presente trabajo es analizar la incidencia de NPC en pacientes pediátricos con colestasis neonatal (CN), remitidos para estudio de despistaje de enfermedad de depósito lisosomal (EDL).

Métodos: De forma retrospectiva se revisaron las muestras recibidas durante los últimos 8 años en nuestro laboratorio, con elevada sospecha de EDL. En el estudio se incluyeron únicamente aquellas que presentaban CN y una edad inferior a 2 años en el momento del diagnóstico. El estudio realizado en todas ellas incluye la secuenciación Sanger de los genes NPC1 y NPC2 como método de despistaje de NPC, y siempre que se dispusiera de muestra se completó el estudio con el análisis de biomarcadores plasmáticos relacionados con EDL: actividad quitotriosidasa (QT) analizada mediante fluorimetría, concentración de CCL18/PARC medida con técnica de inmunoensayo y de 7-cetocolesterol (7-CC) determinado por cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masas. En función de estos resultados, y si se consideraba necesario se despistaron otras EDL como el déficit de lipasa ácida lisosomal, el déficit de esfingomielinasa ácida (DEMA) o la enfermedad de Gaucher.

Resultados: Un total de 14 sujetos cumplían los criterios de inclusión, presentando una distribución de género con mayor frecuencia masculina (11/3). Todos ellos presentaban visceromegalia como sintomatología concomitante, y uno de los pacientes además padecía una severa afectación neurológica. El estudio de despistaje de NPC identificó la presencia de la enfermedad en 3 sujetos (22%) todos ellos con niveles de biomarcadores plasmáticos superiores al rango de normalidad establecido en el laboratorio. Además otros dos sujetos (14%) presentaron, en heterocigosidad, una variante asociada a patogenicidad resultando portadores de la enfermedad. Uno de éstos, presentaba unos biomarcadores elevados por lo que se estudiaron otras patologías lisosomales, resultando afecto de DEMA.

Conclusiones: La incidencia de NPC en pacientes con CN en nuestro estudio es del 21%, muy superior a la esperada en base a las publicaciones existentes (8-10%), reforzando así la importancia de cribar esta patología en aquellos pacientes pediátricos que presenten CN en combinación con visceromegalias.

030. CARACTERIZACIÓN DE LAS BASES FISIOPATOLÓGICAS DE LA ENFERMEDAD MITOCONDRIAL CAUSADA POR MUTACIONES EN TIMM50

Frederic Tort¹, Olatz Ugarteburu¹, Laura Texidó¹, Sabrina Gea-Sorlí², Judit García-Villoria¹, Xènia Ferrer-Cortès¹, Ángela Arias¹, Leslie Matalonga¹, Laura Gort¹, Isidre Ferrer³, Mariona Guitart-Mampel⁴, Glòria Garrabou⁴, Frederick M Vaz⁵, María Isabel Esteban Rodríguez⁶, Sergi Beltran⁷, Francesc Cardellach⁴, Ronald J.A. Wanders⁵, Cristina Fillat², María Teresa García-Silva⁸, Antonia Ribes¹

¹Servei de Bioquímica i Genètica Molecular, Hospital Clínic, IDIBAPS, CIBERER, Barcelona. ²Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), CIBERER, Universitat de Barcelona, Barcelona. ³Departamento de Patología y Terapias Experimentales, CIBERNED, Universitat de Barcelona, Barcelona. ⁴Cellex-IDIBAPS, Servei de Medicina Interna, Hospital Clínic de Barcelona, CIBERER, Barcelona. ⁵Departments of Clinical Chemistry and Pediatrics, University

of Amsterdam, Amsterdam, Países Bajos. ⁶Servicio de Anatomía Patológica, Hospital La Paz, Madrid. ⁷CNAG-CRG, Centre for Genomic Regulation (CRG), Barcelona Institute of Science and Technology (BIST), Universitat Pompeu Fabra, Barcelona. ⁸Servicio de Pediatría, Hospital 12 de Octubre, Universidad Complutense, Madrid, CIBERER, Madrid.

Objetivos: La aciduria 3-metilglutacónica es un marcador de disfunción mitocondrial que comprende un grupo heterogéneo de enfermedades generalmente asociadas a alteraciones de la membrana mitocondrial. Recientemente se han descrito mutaciones en *TIMM50* asociadas a aciduria 3-metilglutacónica, pero las bases moleculares de la enfermedad no se conocen completamente. El objetivo de este trabajo es la caracterización detallada de las bases moleculares y fisiopatológicas de la enfermedad en un paciente con mutaciones en *TIMM50*.

Métodos: El análisis genético fue realizado mediante la secuenciación del exoma celular. La morfología mitocondrial fue analizada por microscopía confocal y microscopía electrónica. La expresión de proteínas y mRNA se determinó mediante *western blot* y qPCR, respectivamente. El ensamblaje de los complejos del sistema OXPHOS fue analizado por BN-PAGE. La línea celular deficiente en *TIMM50* se generó usando CRISPR/Cas9. El consumo de oxígeno fue evaluado mediante respirometría de alta resolución.

Resultados: En este estudio describimos un paciente de 17 años que presenta encefalopatía asociada a síndrome de West y posterior síndrome de Leigh, atrofia óptica, neutropenia y aciduria 3-metilglutacónica. En la infancia presentó miocardiopatía dilatada que evolucionó favorablemente. Mediante la secuenciación del exoma se identificaron dos mutaciones *missense* en heterocigosis compuesta en *TIMM50* (c.[341G>A];[805G>A]). El estudio de *TIMM50* en fibroblastos del paciente mostró ausencia prácticamente total de expresión proteica, a pesar de los niveles normales de expresión de mRNA. El análisis mediante microscopía confocal evidenció importantes alteraciones, tanto en la morfología como en el grado de ramificación de la red mitocondrial. Además, mediante microscopía electrónica se detectaron alteraciones en la ultraestructura mitocondrial. El estudio del ensamblaje de los complejos de la cadena respiratoria mitocondrial demostró una reducción generalizado de los complejos OXPHOS tanto en fibroblastos como en biopsia muscular del paciente. Además, los niveles de los supercomplejos OXPHOS de alto peso molecular estaban claramente reducidos. El impacto de estas alteraciones sobre la función mitocondrial se demostró mediante respirometría de alta resolución, observándose una importante reducción de la capacidad respiratoria máxima en fibroblastos del paciente en comparación con individuos control. Además, un modelo celular deficiente en *TIMM50* generado en células HEK293T mimetizó este defecto respiratorio, recuperándose el fenotipo al transfectar con un plásmido codificante para la proteína *TIMM50 wild type*.

Conclusiones: En este trabajo demostramos que las mutaciones en *TIMM50* causan una enfermedad mitocondrial severa alterando aspectos fundamentales de la fisiología mitocondrial, como el mantenimiento de la morfología mitocondrial y el ensamblaje del sistema OXPHOS, provocando una reducción de la capacidad respiratoria máxima.

031. HIPERHOMOCISTEINEMIA DE CAUSA METABÓLICA, NUESTRA EXPERIENCIA

M^a Concepción García Jiménez¹, Víctor Fernández Ventureira¹, Juan Hidalgo Sanz¹, Raquel Pérez Delgado¹, Yolanda González Irazábal², Guillermo Hernández de Abajo², Pilar Guallar Serrano², Francisco Javier López Pisón¹

¹Servicio de Pediatría, Unidad de Neurometabolismo; ²Servicio de Bioquímica, Unidad de Metabolopatías, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza.

Introducción: Las homocistinurias abarcan un grupo de errores congénitos del metabolismo de los aminoácidos azufrados con una gran heterogeneidad etiológica y clínica, que poseen sin embargo una serie de características comunes que justifican la revisión conjunta de su diagnóstico y tratamiento. Se trata de una patología para la que se dispone de posibilidades terapéuticas muy efectivas cuando se aplican de forma precoz. El cribado neonatal permite el diagnóstico precoz de algunas formas de homocistinuria y aciduria metilmalónica que también puede presentar hiperhomocisteinemia además de en otros defectos metabólicos y aciduria metilmalónica y aciduria metilmalónica que también puede presentar hiperhomocisteinemia además de en otros defectos metabólico y aciduria metilmalónica que también puede presentar hiperhomocisteinemia además de en otros defectos metabólico que también pueden presentar hiperhomocisteinemia además de en otros defectos metabólicos.

Objetivos: Presentar la experiencia en el diagnóstico y manejo de las homocistinurias en una Unidad de Neurometabolismo de un hospital terciario. Incluir la determinación de la homocisteína en todos aquellos protocolos clínicos de nuestro Servicio que contemplen patología compatible con una homocistinuria.

Métodos: Estudio retrospectivo de los pacientes afectados de homocistinuria, revisando la historia clínica de los pacientes. Los casos se han obtenido de la base de datos de la Unidad de Neurometabolismo.

Resultados: Se presentan 16 casos de pacientes afectados de hiperhomocisteinemia. De estos, tres son pacientes afectados de defectos de remetilación, ocho son afectados de homocistinuria clásica, 2 casos son afectados de aciduria metilmalónica y 3 son malabsorción hereditaria de folato. De estos, 2 casos se detectaron por cribado neonatal: una homocistinuria clásica y una aciduria metilmalónica; la otra aciduria metilmalónica se diagnosticó previamente a la implantación del cribado ampliado. De estos, 2 casos se detectaron por cribado neonatal: una homocistinuria clásica y una aciduria metilmalónica; la otra aciduria metilmalónica se diagnosticó previamente a la implantación del cribado ampliado. De estos, 2 casos se detectaron por cribado neonatal: una homocistinuria clásica y una aciduria metilmalónica; la otra aciduria metilmalónica se diagnosticó previamente a la implantación del cribado ampliado. Las manifestaciones neurológicas principales son discapacidad intelectual, encefalopatía aguda, neuropatía y trastornos psiquiátricos. Destaca la frecuencia de la patología vascular como la manifestación clínica inicial más importante en el adulto y el retraso en el diagnóstico en estos pacientes adultos. Cinco pacientes han fallecido. Se presenta el algoritmo diagnóstico de la hiperhomocisteinemia y el manejo terapéutico de la homocistinuria.

Conclusiones: La homocistinuria debe excluirse en pacientes con deficiencia intelectual y/o alteraciones psiquiátricas y/o tromboembolismo. Sus presentaciones clínicas son variables. En los defectos de la remetilación puede aparecer anemia megaloblástica (puede haber megaloblastosis únicamente en médula). CblD y CblC son a menudo formas muy graves desde el inicio (más raras en adultos de presentación). El defecto de Cbl C es el más frecuente de ellos. Su diagnóstico precoz permite un abordaje terapéutico efectivo y un adecuado manejo de estos pacientes. El cribado neonatal ampliado permite identificar la homocistinuria clásica de forma precoz (marcador metionina) y aciduria metilmalónica (marcador C3) y la aciduria metilmalónica (marcador C3). La difusión y divulgación de claves para el diagnóstico en atención primaria y especializada de esta patología, permitirá la identificación de pacientes, niños o adultos, de riesgo para esta patología. La hiperhomocisteinemia es un marcador de diferentes patologías metabólicas.

032. DEFICIENCIAS HEREDITARIAS DE GLICOFOSFATIDILINOSITOL: NUEVO FENOTIPO

Lucy Dougherty de Miguel¹, Ana Felipe Rucían¹, Laura Costa Comellas¹, Mireia Álvarez¹, Anna Baró Serrano¹,

Mireia del Toro¹, Alfons Macaya¹, Irene Valenzuela²,
Margarida Gratacós³, Francina Munell¹

¹Servicio de Neuropediatría; ²Servicio de Genética; ³Servicio de Neurofisiología, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona.

Introducción y objetivos: Las deficiencias hereditarias de glicosilfosfatidilinositol incluyen varios síndromes genéticos derivados de la alteración en la unión de glicosilfosfatidilinositol a proteínas en el retículo endoplasmático y aparato de Golgi. El fenotipo más común cursa con afectación del SNC en forma de epilepsia, rasgos dismórficos y ocasionalmente se puede manifestar como síndrome polimalformativo. Presentamos 3 nuevos pacientes con mutaciones en PIGA, PIGN y PIGG, el último de los cuales manifestó una neuropatía axonal sensorial neonatal no descrita previamente.

Casos clínicos: Paciente 1: niño varón de 3 años, hijo de padres sanos, con un embarazo sin complicaciones. A partir de la tercera semana de vida se objetiva encefalopatía epiléptica grave refractaria a farmacoterapia y con escaso neurodesarrollo. La RM muestra atrofia cerebral y afectación de la sustancia blanca. El estudio genético da como resultado una mutación en c.356G>A en el gen PIGA. Paciente 2: niño varón, hijo de padres consanguíneos marroquíes con diagnóstico prenatal de hernia diafragmática congénita e hidronefrosis bilateral. Presenta clínica de hipotonía severa, epilepsia, malformación cerebral y fenotipo de síndrome de Fryns. Fallece a los 3 meses de edad, confirmándose posteriormente una mutación homocigótica para c.2655del gen PIGN. Paciente 3: niño varón, primer hijo de padres consanguíneos marroquíes. Presenta hipotonía, disfagia, sordera neurosensorial y neuropatía axonal sensorial desde el nacimiento y un grave retraso del neurodesarrollo que empeora de forma significativa a los 6 meses de edad. Fallece a la edad de 8 meses. La RM revela atrofia cerebral y cerebelosa. Se identifican dos variantes homocigotas que se predicen como patogénicas (c.1298A>G, c.1911C>T) en gen PIGG. Los perfiles bioquímicos y metabólicos fueron normales en todos los pacientes.

Discusión: La deficiencia hereditaria de glicosilfosfatidilinositol debe descartarse en pacientes con encefalopatías neonatales, especialmente si cursan con epilepsia, características dismórficas y atrofia cerebral rápidamente progresiva. Aunque el aumento de la fosfatasa alcalina sugiere el diagnóstico, ninguno de nuestros pacientes lo presentó. Según nuestro conocimiento, la neuropatía axonal no se ha descrito previamente en pacientes con PIGG.

O33. PATRONES FENOTÍPICOS EN EL SÍNDROME DE SMITH LEMLI-OPITZ TRAS 8 AÑOS DE TRATAMIENTO

Mercedes Gil Campos¹, Katherine Flores Rojas², Marisa Girós³

¹Unidad de Metabolismo e Investigación Pediátrica, Servicio de Pediatría, Hospital Universitario Reina Sofía, IMIBIC, CIBEROBN, Córdoba. ²Instituto Maimónides de Investigación Biomédica, IMIBIC, CIBEROBN, Córdoba. ³Instituto de Bioquímica Clínica, CIBERER, Barcelona.

Introducción y objetivos: El síndrome de Smith Lemli Opitz presenta unas características clínicas típicas que establecen un fenotipo con dismorfia facial con microcefalia, facies peculiar con pabellones de implantación baja, boca de pez con fisura palatina intervenida, sindactilia, hipotonía global, talla baja e hipospadias, además de retraso madurativo severo. Con el tratamiento se pretende mejorar la producción de colesterol y disminuir el acúmulo de precursores tóxicos. El objetivo de esta comunicación es valorar la evolución en el fenotipo en relación a la respuesta diferencial al tratamiento, sin ser bien conocida la relación con el genotipo.

Casos clínicos: Se presentan dos casos de pacientes con este síndrome y diagnóstico genético confirmado con mutaciones en el gen DHCR con respuestas extremas al tratamiento con colesterol. Caso 1: adulto de 20 años, con fenotipo muy grave, que presenta dismorfia

facial con microcefalia, paladar ojival muy pronunciado, así como talla baja. Presenta una evolución muy desfavorable con retraso mental sin lenguaje, con conexión sólo a través de pictogramas, desequilibrio afectivo grave y conductas autolesivas continuas. En el seguimiento bioquímico desde hace 12 años, tras el diagnóstico, presenta niveles de colesterol bajos y metabolitos como el 7 y 8 dehidrocolesterol, en niveles estables en torno a 500 uM/L en suero, que no bajan a pesar de tratamiento con colesterol a altas dosis, y en formulaciones diferentes, además de la suplementación con alimentos naturales con una ingesta adecuada sin trastornos alimentarios. En un estudio funcional, la síntesis inicial de colesterol está activada, pero parece existir un bloqueo impide la síntesis final. Además, parece asociar una malabsorción intestinal, produciendo pocas LDL, asociado además a una ferropenia persistente. El tratamiento con simvastatina tampoco ha tenido efecto. Caso 2: Niño de 8 años con fenotipo típico que fue intervenido de fisura palatina y mantiene un paladar ojival. Tras el diagnóstico a los 9 meses de vida, fue alimentado con gastrostomía en los primeros años por anorexia pertinaz y reflujo gastroesofágico grave, además de infecciones frecuentes. Posteriormente ha tenido muy buena evolución, presentando aún talla en P2 y peso en P10. Presentó hipotonía severa que ha ido mejorando así como microcefalia, sindactilia en pies e hipoplasia genital. Tiene atrofia cerebral e hipoplasia del cuerpo calloso aunque la evolución cognitivo-motora está siendo muy favorable. Tiene un lenguaje normal con voz nasal, buena expresión y comprensión, aunque presenta dificultades para la lectoescritura. En el seguimiento bioquímico tras el diagnóstico y el comienzo del tratamiento, presenta niveles de colesterol normales y metabolitos como el 7 y 8 dehidrocolesterol, en niveles estables en torno a 100 uM/L en suero, que descendieron al comienzo con la suplementación con colesterol, y han ido en descenso progresivamente asociándose a la evolución clínica.

Discusión: El genotipo en el síndrome de Smith-Lemli-Opitz puede condicionar la forma de presentación clínica, y las posibilidades de éxito en el tratamiento dietético con suplementación de colesterol. Por tanto, se debe individualizar este atendiendo al control bioquímico del colesterol en suero y del perfil de esteroides, y valorar la respuesta.

O34. SECUENCIACIÓN DEL EXOMA EN EL DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LAS ENFERMEDADES METABÓLICAS HEREDITARIAS DETECTADAS A TRAVÉS DEL CRIBADO NEONATAL

Laura Gort¹, Judit García-Villoria¹, Rosa M^a López-Galera¹, Sonia Pajares¹, José Antonio Arranz², Mireia del Toro², Aida Ormazabal³, Delia Yubero³, Rafael Artuch³, Camila García Volpe³, Ana Argudo-Ramírez¹, José Manuel González de Aledo¹, José Luís Marín¹, Antonia Ribes¹

¹Sección de Errores Congénitos del Metabolismo-IBC, Servicio de Bioquímica y Genética Molecular, Hospital Clínic de Barcelona, CIBERER, IDIBAPS, Barcelona. ²Laboratorio de Metabolopatías y Servicio de Neuropediatría, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona. ³Laboratorio de Metabolopatías y Servicio de Endocrinología, Hospital Sant Joan de Déu, Esplugues de Llobregat, Barcelona.

Introducción: En Cataluña, el programa ampliado de cribado se implementó en 2013. Actualmente el programa incluye la detección de 20 enfermedades metabólicas hereditarias (EMH). Un total de 96 parámetros incluyendo acilcarnitinas y aminoácidos se monitorizan por espectrometría de masas en tándem (MS/MS). Sin embargo, algunos de los biomarcadores no son exclusivos de una única EMH. Además, diferentes genes candidatos pueden dar lugar a la misma alteración de metabolitos. Cuando la relación biomarcador-gen es clara, se procede a secuenciación Sanger del gen concreto. Sin embargo, si no

es así, utilizamos la secuenciación masiva para llegar al diagnóstico final.

Métodos: Se realizó secuenciación masiva en 33 casos positivos, en 11 muestras se utilizó el kit TruSight One® y en 22 el kit de exoma de ADN Nextera® (ambos Illumina). Las variantes se filtraron por un panel de genes informáticos auto-diseñado, con todos los genes susceptibles de ser potencialmente responsables de las alteraciones bioquímicas detectadas en el programa de cribado neonatal (PCN).

Resultados: En 11 de ellos. Mientras se realizaba este estudio, 9 de estos 11 recién nacidos fueron clasificados como falsos positivos, ya que las alteraciones bioquímicas se normalizaron o bien se demostró que dichas alteraciones eran debidas a un defecto materno. Así pues, de los 26 casos verdaderos positivos, alcanzamos el diagnóstico completo en 24 de ellos, lo que representa una eficacia del 92,3%. De los 24 casos resueltos, encontramos mutaciones en genes incluidos en el PCN en 8: *ASL*, *ASS1*, *CBS*, *HADHB*, *MMAA*, *MMACHC* y *MUT*. En 16 casos, identificamos mutaciones en genes no incluidos en el programa: *ACAD8*, *ACADS*, *ACSF3*, *BCKDK*, *ECHS1*, *MAT1A*, *MCCC1*, *MCCC2* y *TMEM70*. Las acilcarnitinas alteradas para este último grupo de pacientes fueron: C4 (*ACAD8*, *ACADS*), C4DC/C5:OH (*MCCC1* y *MCCC2*), C2 y C5:1 (*ECHS1*) y C6 (*TMEM70*). Respecto a los dos casos no resueltos, en uno identificamos una mutación en el gen *SUCLA2*, por ello estamos realizando el análisis del cDNA para identificar la segunda mutación. En el otro, no identificamos mutaciones en ningún gen candidato, pero en este caso se utilizó el kit TruSight One® y, como este kit identifica un número limitado de genes (cerca de 4.800), es posible que la causa de la enfermedad pueda estar en un gen no incluido en este panel, por ello se procederá al estudio del exoma celular para tratar de encontrar el gen alterado.

Conclusiones: La implementación de la secuenciación masiva nos ha permitido identificar el defecto genético en el 92,3% de los casos bioquímicamente positivos. Nuestros resultados confirman que la combinación de análisis genómicos y metabolómicos, es una estrategia muy útil para diagnosticar pacientes con enfermedades incluidas en el PCN. Además ofrece un beneficio secundario para el diagnóstico de otros pacientes cuyas enfermedades no están incluidas en el programa. Esta estrategia brinda a las familias la oportunidad de tener un diagnóstico que, de lo contrario, no se hubiera alcanzado tan pronto. Asimismo, las familias tienen la oportunidad de obtener asesoramiento genético.

O35. CRIBADO NEONATAL DE GALACTOSEMIA A PARTIR DE LAS MUESTRAS DE SANGRE Y ORINA IMPREGNADAS EN PAPEL. NUEVO PROTOCOLO

José A. Cocho de Juan, M^a Dolores Bóveda Fontán, Daisy E. Castiñeiras Ramos, A. Javier Iglesias Rodríguez, Paula Sánchez Pintos, Cristóbal Colón Mejas, M^a Luz Couce Pico

Unidad de Diagnóstico y Tratamiento de Enfermedades Metabólicas Congénitas, Hospital Clínico Universitario, Santiago de Compostela, A Coruña.

Introducción: Las galactosemias son errores congénitos del metabolismo en donde falla la vía de transformación de galactosa en glucosa; engloban 3 déficits enzimáticos diferentes: galactosa-1-fosfato-uridil-transferasa (GALT), galactoquinasa (GK) y galactosa-4-epimerasa (GALE). El programa gallego incluye el cribado neonatal de galactosemia, GALT y GK en el panel primario y GALE a partir del diagnóstico diferencial de las primeras. El laboratorio recibe las muestras de sangre y orina en papel *Whatman 903* tomadas a las 48h de vida y en junio de 2000 implanta el cribado ampliado por espectrometría de masas en tándem (MS/MS); desde entonces se analiza la galactosa-1-fosfato (gal-1-P) en sangre como marcador para detección de galactosemia. Presentamos aquí el protocolo actualizado empleado en

nuestro laboratorio con el fin de disminuir la tasa de repeticiones (mejor PPV) y mejorar la capacidad diagnóstica.

Métodos: El protocolo para el cribado de galactosemia en nuestro centro incluye: medida de gal-1-P (hexosas monofosfato) en todas las muestras de sangre (*API 4000* de *AB Sciex*) y de galactosa (gal) en orina por cromatografía en capa fina de azúcares, detección con monovanadato amónico, en las muestras de orina con resultado de reductores positivo. Ante gal-1-P > 0,5 mM (p 99), reanálisis en la misma muestra de sangre y gal-1-P > 0,7 mM (p 99,5), se solicita nueva muestra, al igual que si gal elevada en orina. Interpretación y enfoque diagnóstico: Si gal-1-P en sangre y gal en orina elevadas, sospecha de galactosemia (GALT), si gal-1-P en sangre elevada y gal en orina normal sospecha de galactosemia variante Duarte o bien GALE y si gal-1-P en sangre normal y gal en orina elevada, sospecha de galactosemia (GK). Con el fin de disminuir la tasa de repeticiones de muestra, desde mayo de 2018, ante gal-1-P > 0,5 y < 0,7 mM en sangre y también ante gal elevada en orina y gal-1-P normal en sangre, se analiza como prueba de segundo nivel la galactosa total (galT) en sangre mediante un método colorimétrico (*Quantasa*, *Bio-Rad*).

Resultados: Se presentan los resultados del análisis retrospectivo de galT en las muestras de cribado de pacientes diagnosticados de los tres tipos de galactosemia (incluyendo variante Duarte) que combinados con la gal-1-P permite clasificar los pacientes de forma segura. Además, de 21 resultados de gal-1-P entre 0,5 y 0,7 mM. La combinación con análisis de galT permitiría una disminución de la tasa de repeticiones de muestra del 43%. GALT: gal-1-P (1,9-4,1 mM) y galT (209-339 mg/dL); GK: gal-1-P < 0,5 mM y galT (60-350 mg/dL); GALE: gal-1-P (1,77-2,88 mM) y galT (48-58 mg/dL). Duarte: gal-1-P (0,99-1,54 mM) y galT (20-28 mg/dL). Desde junio de 2000 a diciembre 2018, se analizaron las muestras de 389.316 recién nacidos; en este período se han diagnosticado 14 casos de galactosemia GALT (incluyendo variante Duarte), 8 de GK y 3 de GALE.

Conclusiones: Estos resultados confirman que el protocolo presentado permite un enfoque diagnóstico más ajustado de los diferentes tipos de galactosemia, ya a partir de las primeras muestras de sangre y orina del cribado neonatal, y una importante mejora del PPV.

O36. PRIMER PROGRAMA DE CRIBADO NEONATAL DE INMUNODEFICIENCIA COMBINADA GRAVE EN EUROPA. DOS AÑOS DE EXPERIENCIA EN CATALUÑA

Ana Argudo Ramírez¹, Andrea Martín Nalda², José Luis Marín Soria¹, Rosa M^a López Galera¹, Sonia Pajares García¹, Jose Manuel González de Aledo¹, Mónica Martínez Gallo³, Marina García Prat², Roger Colobran³, Jacques Rivier², Yania Quintero¹, Tatiana Collado¹, Judit García Villoria¹, Pere Soler Palacín², Antonia Ribes¹

¹Sección de Errores Congénitos del Metabolismo, Servicio de Bioquímica y Genética Molecular, Hospital Clínic, Barcelona. ²Unidad de Enfermedades Infecciosas e Inmunodeficiencias Pediátricas; ³Servicio de Inmunología; ⁴Servicio de Genética Clínica y Molecular, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Jeffrey Modell Diagnostic and Research Center for Primary Immunodeficiencies, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona.

Introducción: Las inmunodeficiencias combinadas graves (IDCG) son la forma más grave de inmunodeficiencia de linfocitos T y es posible realizar su cribado neonatal mediante la cuantificación de los círculos de escisión generados en la recombinación de los segmentos genéticos del receptor de los linfocitos T (TRECs, *T cell receptor excision circles*) en sangre seca en papel. La detección temprana de esta enfermedad permite acelerar la instauración del tratamiento curativo, aumentando la esperanza de vida de los niños que la padecen. El cribado neonatal de las IDCG en Cataluña comenzó el 1 de enero de 2017,

convirtiéndose en la primera región de España y de Europa en incluirla universalmente en su programa.

Objetivos: Evaluar los resultados obtenidos durante los dos primeros años de experiencia del Programa de Cribado Neonatal de las IDCG en Cataluña.

Métodos: Se analizaron prospectivamente las muestras de sangre seca en papel de todos los recién nacidos de Cataluña recibidas entre enero de 2017 y diciembre de 2018. La cuantificación de TRECs en sangre seca en papel (discos de 1,5 mm diámetro) se realizó con el kit Enlite™ Neonatal TREC de PerkinElmer® (Turku, Finlandia).

Resultados: De los 130.903 niños cribados, 30 fueron detecciones positivas, de los cuales 15 fueron de sexo masculino. Se diagnosticó un caso de IDCG durante este periodo, estableciéndose una incidencia en Cataluña de 1:130.903 nacimientos. Trece casos fueron linfopenias no-IDCG clínicamente significativas con una incidencia de 1:10.069 recién nacidos (43% de las detecciones positivas). Nueve pacientes fueron considerados falsos positivos debido a la normalización del recuento de linfocitos junto con la normalización de los TRECs entre los 3 y 6 meses de vida; cuatro casos presentaron una linfopenia transitoria debido a un bajo recuento de linfocitos en primera visita que se normalizó durante los siguientes meses; y tres pacientes se encuentran todavía en seguimiento. En 2018 se cambió el *cutoff* de repetición del algoritmo de detección de 34 a 24 copias/ μ L, disminuyendo la tasa de repetición de un 3,34% a un 1,4% (2,4% tasa de repetición global). Las tasas de solicitud de segunda muestra y de detección positiva fueron de 0,23% y 0,02%, respectivamente. Los pacientes detectados fueron estudiados en la Unidad Clínica de Referencia Diagnóstica, y se les realizó el recuento de linfocitos T, B y células NK, marcadores de diferenciación y activación (CD45RA/RO, HLA-DR+, TCR $\alpha\beta/\gamma\delta$ TCR) y proliferación linfocitaria frente a mitógenos mediante citometría de flujo.

Conclusiones: El cribado de las IDCG se ha consolidado en el Programa de Cribado Neonatal de Cataluña. Después de la actualización del algoritmo, las tasas de repetición, de solicitud de segundas muestras y de detección son óptimas y comparables a las publicadas por otros programas. Los resultados obtenidos apoyan la inclusión de este grupo de enfermedades en los programas de cribado neonatal en otras regiones o países. Es necesario un seguimiento más amplio para definir la incidencia exacta de las IDCG en Cataluña.

037. CRIBADO NEONATAL DE LA DEFICIENCIA DE BIOTINIDASA: 32 AÑOS DE EXPERIENCIA

Daisy E. Castiñeiras Ramos, M^a Dolores Bóveda Fontán, Cristóbal Colón Mejeras, A. Javier Iglesias Rodríguez, Paula Sánchez Pintos, M^a Luz Couce Pico, José A Cocho de Juan

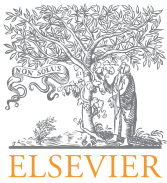
Unidad de Diagnóstico y Tratamiento de Enfermedades Metabólicas Congénitas, Hospital Clínico Universitario, Santiago de Compostela, A Coruña.

Objetivos: La biotinidasa es el enzima responsable del reciclaje de la biotina. La deficiencia de biotinidasa es un trastorno hereditario autosómico recesivo que se caracteriza por daños neurológicos y cutáneos incluyendo pérdida auditiva neurosensorial, que pueden prevenirse con tratamiento con biotina si los pacientes son detectados precozmente. La deficiencia de biotinidasa puede ser total, se define como menor del 10% de la actividad media en suero y parcial entre el 10-30% de actividad. El cribado neonatal de biotinidasa se inicia en Galicia en abril de 1987, presentamos los resultados de 32 años de detección precoz de esta enfermedad.

Métodos: Se determina la actividad de biotinidasa en las muestras de sangre impregnadas en papel recibidas en nuestro laboratorio mediante un ensayo colorimétrico cualitativo que se basa en la reacción que la biotinidasa produce sobre un sustrato, el n-biotinil-para-aminobenzóico, provocando desprendimiento del grupo ácido para-aminobenzóico, cromógeno que produce el color rosa púrpura, método descrito por Heard y cols. (Clin Chem. 1984;30:125-71) con algunas modificaciones. Ante una sospecha de deficiencia, se pasa a una segunda etapa realizando un ensayo cuantitativo sobre la muestra de sangre impregnada en papel, según el método de Dunkel y cols (J Inher Metab Dis. 1989;12:138) con adaptación propia, realizando lectura de absorbancia en el fotómetro Cobas Mira (Roche). Este ensayo está acreditado por la norma UNEN-EN ISO15189.

Resultados: En Galicia se introduce el cribado de biotinidasa en abril de 1987 y hasta el 1 de mayo del 2019 llevamos analizados 644.844 recién nacidos. Se han detectado 8 deficiencias totales, (1:80.605) y 17 parciales (1:37.932), la incidencia total es de 1:25.794. Con una tasa de repetición de 0,00441 una sensibilidad del 1,00000, una especificidad de 0,999935 y un coste estimado por muestra de 0,90 euros. Todos los pacientes presentan un desarrollo psicomotor normal, manteniéndose asintomáticos. Sólo un caso de deficiencia parcial desarrolló convulsiones mioclónicas a los tres años de vida, que cesaron tras la administración de biotina. La necesidad de tratar los niños con deficiencias parciales es un tema controvertido. A todos los pacientes se les realizó el estudio genético. El informe elaborado por las Agencias de Evaluación de Tecnología Sanitaria publicado en el 2013, "Análisis de coste-efectividad del cribado neonatal de la deficiencia de biotinidasa", considera este cribado coste-efectivo, generando tanto una mejora en la calidad de vida de la población como un ahorro de costes cuando se tienen en cuenta los beneficios de la detección precoz de la enfermedad a largo plazo.

Conclusiones: A la vista de los resultados consideramos que el cribado neonatal de biotinidasa debe introducirse en todos los programas de cribado neonatal en España.



Ponencias

XIII Congreso Nacional de Errores Congénitos del Metabolismo

Santander, 16-18 de octubre de 2019

MESA REDONDA. MEDICINA PERSONALIZADA: LA ERA DE LA POST-NUTRICIÓN EN LOS EIM

NUTRICIÓN EN PACIENTES EN TRATAMIENTO ENZIMÁTICO/ GENÉTICO

Julio C. Rocha

NOVA Medical School, Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Nova de Lisboa. CINTESIS, Center for Health Technology Services Research, Porto, Portugal.

Inborn errors of metabolism are individually rare but collectively affect an important group of individuals. These diseases may give rise to intoxication episodes, may involve energy metabolism or even may impair the pathways of the complex molecules. Both the disorders which give rise to intoxication and also that involving energy metabolism usually affect or modulate energy and nutrient needs. The tandem mass spectrometry (tandem MS) used in newborn screening programs resulted in a pre-symptomatic diagnosis, allowing the early treatment implementation. The standard of care proposed by several organizations includes a multidisciplinary team composed by different professionals. Although the main treatment goal is a life-saving approach, additional objectives emerge. Improving growth and nutritional status is one important objective when patients are already recovered from acute phase and have achieved their optimal/target metabolic control. The main role of nutritionist/dietician should be directed to the nutritional status evaluation protocol. A detailed food history is crucial in order to match actual nutritional intake with metabolic control markers. In addition, data obtained from anthropometry, body composition and biochemical parameters, will help to define nutrient and energy needs, according to guidelines or recommendations, when available. When this approach is maintained during follow-up, it is possible to understand the impact of dietary treatment in order to globally adjust all treatment approaches towards a better clinical outcome. Some aspects of the nutritional management will be addressed for patients under enzyme replacement therapy and enzyme substitution therapy.

NUTRICIÓN EN PACIENTES EN TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

Isidro Vitoria, Patricia Correcher

Hospital Universitario La Fe, Valencia.

El tratamiento nutricional ha sido una herramienta básica para el manejo de diversos errores innatos del metabolismo intermediario. En las acidemias orgánicas, la nutrición inicialmente aumentó la supervivencia, aunque con el tiempo se observan limitaciones con el empleo de dietas restrictivas en los aminoácidos implicados en el bloqueo enzimático.

Desde el primer tratamiento dietético por Nyhan et al (1973), tanto en la acidemia propiónica como en la acidemia metilmalónica por déficit de metilmalonil-CoA mutasa se han empleado preparados completos en principios inmediatos y micronutrientes pero exentos en metionina, treonina, valina e isoleucina, junto con carnitina, cofactores y antibióticos intestinales. Este enfoque nutricional se acompaña con frecuencia de deficiencias en aminoácidos ramificados (valina o isoleucina sobre todo), por lo que se dan suplementos de aminoácidos evitando un aporte excesivo de proteínas naturales que pudiese producir descompensación metabólica.

Con esta estrategia, mayoritaria en muchos centros metabólicos, se ha constatado un crecimiento inadecuado, sobre todo de la talla, y ausencia de mejoría de la condición neurológica. Estudios recientes demuestran un desequilibrio de los preparados comerciales por un aporte relativo superior de leucina, que competiría en el transportador LAT-1 con valina e isoleucina a nivel intestinal, lo que explicaría los déficits. A nivel cerebral competiría con tirosina, triptófano y metionina, con lo que habría menor síntesis de neurotransmisores y menor formación de S-Adomet, principal donador de metilos al cerebro. A nivel periférico, la leucina estimularía el keto-isocaproato, aumentando la capacidad oxidativa de los aminoácidos ramificados, lo que agravaría el déficit de valina e isoleucina. Por otro lado, tanto propionil-CoA como AMM-CoA inhiben la NAGS, etapa previa de síntesis de NAG, necesaria para la activación de CPS-1, del ciclo de la urea. Por ello, el empleo de ácido carginómico, análogo de NAG, podría ayudar a aumentar el aporte de proteínas naturales sin el riesgo de hiperamoniemia.

Así pues, la estrategia nutricional actual se ha demostrado insuficiente pero puede mejorarse con la ayuda de un fármaco (ácido carginómico) al permitir más proteínas naturales. Asimismo, debe revisarse la composición de los preparados especiales, para disminuir el ratio de leucina con los otros aminoácidos.

Indudablemente, se ha dado un paso cualitativo pero quedan otros aspectos implicados en la acidemias orgánicas como la alteración de la cadena respiratoria mitocondrial, el estrés oxidativo y el papel de la microbiota intestinal, fuente de hasta un 25 % de propionato en el organismo.

Por ello, se intentan nuevas aproximaciones terapéuticas mediante antioxidantes (como vitamina E o resveratrol), moléculas para la cadena respiratoria (como la coenzima Q10), fármacos anapleróticos (como el citrato) o determinados prebióticos y probióticos, que modulen la microbiota intestinal. En este campo, será imprescindible contar con las nuevas tecnologías científicas (metabolómica, transgenómica, proteómica y transcriptómica).

En resumen, se presenta la evolución del abordaje terapéutico nutricional de las acidemias orgánicas como paradigma de una estrategia que inicialmente evitaba la muerte y que ahora pretende aumentar la calidad de vida, para lo que se recurre al empleo de fármacos, aunque se deberá avanzar en nuevas armas terapéuticas que contemplan todo el complejo bioquímico alterado.

NUTRICIÓN EN PACIENTES EN TRATAMIENTO CON COFACTORES (TETRAHIDROBIOPTERINA/ FENILCETONURIA)

María Bueno Delgado, Antonio González-Meneses López, Elena Dios Campos, Eva Venegas Moreno

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

Introducción

La fenilcetonuria (PKU) es una enfermedad metabólica, autosómica recesiva, debida a una alteración en la hidroxilación del aminoácido fenilalanina (Phe) a tirosina (Tyr), catalizada por la fenilalanina hidroxilasa (PAH), requiriendo tetrahydrobiopterina (BH₄) como cofactor¹. La incorporación de la BH₄ como tratamiento liberador de dieta en algunos pacientes afectados de fenilcetonuria (PKU) ha supuesto un hito en la calidad de vida de los mismos, no obstante, con el paso del tiempo se han detectado que si bien el aporte de proteínas naturales era muy superior al anterior al inicio del tratamiento farmacológico, en algunas ocasiones se apreciaban déficits de aminoácidos, vitaminas y oligoelementos, lo que nos ha llevado a realizar este trabajo orientado a valorar el perfil nutricional de los individuos objeto del estudio y la forma de afrontar dichas alteraciones.

Objetivos

Valorar el estado nutricional de los pacientes PKU en tratamiento con BH₄. Definir conductas orientadas a la normalización de las alteraciones detectadas.

Material y método

Diseño: estudio observacional descriptivo retrospectivo de una serie de casos para la evaluación del perfil nutricional de la población PKU en tratamiento con BH₄. Estudio de intervención (antes-después) de la población PKU en tratamiento con BH₄ en los que se ha modifi-

cado la nutrición por detectarse alteraciones en el perfil nutricional en los que se han analizado aminoácidos, vitaminas y oligoelementos. Sujetos: pacientes PKU en tratamiento con BH₄ atendidos en la Unidad de Metabolopatías del Hospital Universitario Virgen del Rocío. Se excluyeron aquellos pacientes PKU atendidos en la misma área que no realizaban tratamiento con BH₄. Método: Se determinaron los niveles de proteínas nutricionales, aminoácidos, vitaminas y oligoelementos en los pacientes al inicio del tratamiento con BH₄ y 6 meses después de la intervención nutricional, en los casos que fue precisa.

Resultados

De los 57 pacientes en tratamiento con BH₄ se detectaron 12 en los que estaba alterado el perfil nutricional, afectando principalmente a los niveles de tirosina, vitamina B12, homocisteína, ácidos fólico y vitamina D3. Se administró a dichos pacientes módulo de 10 g de equivalente proteico exento de fenilalanina y aporte de tirosina y enriquecido con vitaminas, apreciándose normalización de las alteraciones detectadas a los 6 meses de la intervención nutricional.

Discusión

La restricción proteica en la dieta de los pacientes fenilcetonúricos, orientada a mantener los niveles de Phe en el rango previsto según tolerancia individual, tiene como contrapunto la aparición de deficiencias nutricionales^{2,3}, de ahí la importancia de realizar una monitorización exhaustiva desde el punto de vista clínico, dietético y analítico. Al estandarizarse el tratamiento con BH₄ se consideró inicialmente que el cambio en la alimentación mejoraría el estado nutricional de los pacientes con PKU que dejaban de realizar una dieta restringida en Phe por presentar una respuesta positiva a BH₄ y que ese control exhaustivo no sería tan necesario. Sin embargo, más de una década después de haberse iniciado el tratamiento con el cofactor seguimos observando la necesidad que realizar controles periódicos que nos permitan adaptar la alimentación del paciente, para que el estado nutricional del mismo sea el adecuado.

Conclusiones

La valoración nutricional del paciente con enfermedades congénitas del metabolismo sigue siendo la piedra angular para un adecuado tratamiento de estos pacientes a pesar de recibir apoyo farmacológico.

Bibliografía

1. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/612349>
2. Aldámiz-Echevarría L, Bueno M, Couce ML, et al. Anthropometric characteristics and nutrition in a cohort of PAH-deficient patients. *Clin Nutr.* 2013;33(4):702-17.
3. Aldámiz-Echevarría L, Bueno M, Couce ML, et al. 6R-tetrahydrobiopterin treated PKU patients below 4 years of age: Physical outcomes, nutrition and genotype. *Mol Gen Metab.* 2015;115(1):10-6.



Ponencias

XIII Congreso Nacional de Errores Congénitos del Metabolismo

Santander, 16-18 de octubre de 2019

MESA REDONDA. MEDICINA PERSONALIZADA EN ENFERMEDADES GENÉTICAS HEREDITARIAS

NUCLEÓSIDOS COMO TRATAMIENTO DE LOS SÍNDROMES DE DEPLECIÓN Y DELECCIONES DEL DNA MITOCONDRIAL

Ramón Martí

Grupo de investigación en enfermedades neuromusculares y mitocondriales, Vall d'Hebron Institut de Recerca (VHIR), Universitat Autònoma de Barcelona y CIBERER, Barcelona.

Los síndromes de depleción y delecciones múltiples del DNA mitocondrial (MDDS) son enfermedades graves, de herencia autosómica recesiva o dominante, causadas por mutaciones en genes cuyos productos son necesarios para la correcta replicación del DNA mitocondrial (mtDNA)¹. Estos genes codifican proteínas que forman parte de la maquinaria replicativa del mtDNA (*POLG*, *POLG2*, *TWINK*, *MGME1*, *DNA2*, *RNAseH1*, *TFAM*), o enzimas que participan en el metabolismo de los desoxirribonucleósidos trifosfato (dNTPs) (*TK2*, *DGUOK*, *RRM2B*, *TYMP*). Existe un tercer grupo de genes relacionados con los MDDS que codifican proteínas de función desconocida, o cuya función no guarda relación conocida con la replicación del mtDNA. Como consecuencia de la replicación defectuosa del genoma mitocondrial, estos pacientes presentan reducción del número de copias (depleción), delecciones múltiples, o incluso mutaciones somáticas, en el mtDNA de uno o más tejidos¹.

Cuando la causa de la enfermedad es una disfunción en el metabolismo de dNTPs, el defecto bioquímico se traduce en un déficit de uno o más dNTPs necesarios para replicar el mtDNA². Por tanto, hace años propusimos la administración de nucleósidos para intentar paliar este déficit^{1,3}. Esta aproximación ha demostrado su potencial en varios estudios preclínicos llevados a cabo en un modelo murino deficiente en TK2⁴⁻⁶, y su efectividad se ha confirmado recientemente en un estudio clínico de pacientes con mutaciones en este gen tratados con los nucleósidos timidina y desoxicitidina bajo uso compasivo⁷. En una cohorte de 16 pacientes con déficit de TK2, el tratamiento mejoró claramente la función motora, la función respiratoria, hizo que ganasen peso, y mejoró la supervivencia de los pacientes, todo ello sin efectos secundarios importantes. En estos momentos se está llevando a cabo un ensayo clínico prospectivo con el objetivo de complementar y consolidar los resultados obtenidos en el estudio retrospectivo.

Por otra parte, resultados preclínicos adicionales sugieren que el tratamiento con nucleósidos podría resultar también efectivo en pa-

cientes con mutaciones en otros genes⁸. Por tanto, la administración oral de nucleósidos se presenta como una estrategia novedosa y efectiva para el tratamiento del déficit de TK2 y probablemente otras formas de MDDS, enfermedades minoritarias y graves sin tratamiento efectivo hasta la fecha.

Palabras clave

Mitocondria. Depleción. Delecciones. Tratamiento. Replicación. TK2.

Bibliografía

1. Camara Y, Gonzalez-Vioque E, Scarpelli M, Torres-Torronteras J, Martí R. Feeding the deoxyribonucleoside salvage pathway to rescue mitochondrial DNA. *Drug Discov Today*. 2013;18:950-7.
2. Gonzalez-Vioque E, Torres-Torronteras J, Andreu AL, Martí R. Limited dCTP availability accounts for mitochondrial DNA depletion in mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy (MNGIE). *PLoS Genet*. 2011;7:e1002035.
3. Camara Y, Gonzalez-Vioque E, Scarpelli M, Torres-Torronteras J, Caballero A, Hirano M, Martí R. Administration of deoxyribonucleosides or inhibition of their catabolism as a pharmacological approach for mitochondrial DNA depletion syndrome. *Hum Mol Genet*. 2014;23:2459-67.
4. Blazquez-Bermejo C, Molina-Granada D, Vila-Julia F, Jimenez-Heis D, Zhou X, Torres-Torronteras J, et al. Age-related metabolic changes limit efficacy of deoxynucleoside-based therapy in thymidine kinase 2-deficient mice. *EBioMedicine*. 2019;46:342-55.
5. Garone C, Garcia-Diaz B, Emmanuele V, Lopez LC, Tadesse S, Akman HO, et al. Deoxyuridine monophosphate bypass therapy for thymidine kinase 2 deficiency. *EMBO Mol Med*. 2014;6:1016-27.
6. Lopez-Gomez C, Hewan H, Sierra C, Akman HO, Sanchez-Quintero MJ, Juanola-Falgarona M, et al. Bioavailability and cytosolic kinases modulate response to deoxynucleoside therapy in TK2 deficiency. *EBioMedicine*. 2019;46:356-67.
7. Dominguez-Gonzalez C, Madruga-Garrido M, Mavillard F, Garone C, Aguirre-Rodriguez FJ, Donati MA et al. Deoxynucleoside Therapy for Thymidine Kinase 2-Deficient Myopathy. *Ann Neurol*. 2019;86:293-303.
8. Blazquez-Bermejo C, Carreno-Gago L, Molina-Granada D, Aguirre J, Ramon J, Torres-Torronteras J et al. Increased dNTP pools rescue mtDNA depletion in human POLG-deficient fibroblasts. *FASEB J*. 2019:fj201801591R.

CHAPERONAS FARMACOLÓGICAS: UNA PROMETEDORA TERAPIA PARA ENFERMEDADES METABÓLICAS HEREDITARIAS

Belén Pérez

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

El uso de chaperonas farmacológicas (PCs) ha surgido como una posibilidad terapéutica prometedoras en aquellas enfermedades cuyas mutaciones afectan al plegamiento de la proteína diana. Este me-

canismo patogénico está detrás de muchos trastornos neurometabólicos. Las PCs, moléculas químicas pequeñas capaces de atravesar la barrera hematoencefálica, se unen de forma específica y reversible a la proteína mal plegada para promover su estabilización conformacional, evitando su agregación o degradación acelerada y por tanto recuperando la actividad enzimática de la proteína diana. La terapia con PCs, es específica de mutación por lo que una vez identificadas en los pacientes las correspondientes variantes, estas deben ser estudiadas funcional y estructuralmente para determinar el posible uso de las PCs. Mediante estos estudios se han descrito como enfermedades conformacionales varios errores innatos del metabolismo como la PKU, algunos defectos lisosomales, la aciduria metilmalónica tipo *cbIB* o la PMM2-CDG etc. Para algunas de ellas ya existen fármacos disponible para el tratamiento de pacientes¹.

Nuestro grupo ha descrito potenciales fármacos para dos enfermedades metabólicas hereditarias: deficiencia en fosfomanomutasa 2 (OMIM#601785, PMM2-CDG o CDG tipo Ia) enfermedad para la que no hay tratamiento y para la deficiencia en adenosilcobalamina transferasa causante de aciduria metilmalónica tipo *cbIB* (MMA *cbIB*, OMIM#607568) para la que no existe un tratamiento del todo eficaz. En ambos casos se ha desarrollado una estrategia de búsqueda de fármacos que podría ser aplicado a otras patologías conformacionales. Este proceso comienza con la búsqueda de posibles fármacos rastreando una librería de compuestos químicos y continúa con la validación del efecto de los compuestos candidatos en modelos preclínicos adecuados, tanto celulares como animales. En el caso de la PMM2-CDG una vez descrita como una enfermedad conformacional² se rastreó una librería de 10.000 compuestos de bajo peso molecular utilizando un sistema de alto rendimiento. Se identificaron ocho compuestos que aumentaban la estabilidad térmica de la proteína PMM2 normal de los cuales, uno se seleccionó como potencial PC ya que además de aumentar significativamente la estabilidad y la actividad de PMM2 de varios mutantes los estudios de farmacodinámica indicaron su posible aplicación terapéutica³. En el caso de la aciduria metilmalónica tipo *cbIB*, se han identificado dos potenciales PCs con capacidad de atravesar la barrera hematoencefálica en un modelo murino⁴. Estos dos compuestos son capaces de mejorar la actividad de numerosas mutaciones desestabilizantes causantes de la aciduria metilmalónica, entre las que se encuentra la mutación más frecuente p.R186W⁵. El efecto de las PCs es significativamente mayor en combinación con la hidroxocobalamina, incluso en mutaciones descritas como no respondedoras de B12 por lo que podría administrarse en combinación con esta vitamina. En el caso de la MMA los estudios preclínicos en hepatocitos diferenciadas a partir de iPS reprogramadas de pacientes y en organoides hepáticos murinos han permitido seleccionar una ventana de actuación diferente a la descrita en fibroblastos evidenciando la necesidad de evaluar el efecto de las PCs en los tejidos diana. Todos estos resultados, tanto en PMM2-CDG como en MMA, han proporcionado la primera prueba de concepto de un posible tratamiento con chaperonas farmacológicas.

Agradecimientos: Este trabajo se ha realizado con la financiación del Fondo de Investigaciones Sanitarias (PI16/00573), con un proyecto de la Fundación Isabel Gemio y la Fundación La Caixa (LCF/PR/PR16/11110018) y con un proyecto del CIBERER ER18TRL746.

Palabras clave

Enfermedades conformacionales. Trastornos congénitos de glicosilación. Errores innatos del metabolismo. Chaperonas farmacológicas. Plegamiento de proteínas.

Bibliografía

1. Gamez A, Yuste-Checa P, Brasil S, Briso-Montiano A, Desviat LR, Ugarte M, et al. Protein misfolding diseases: Prospects of pharmacological treatment. *Clin Genet*. 2018;93(3):450-8.

2. Yuste-Checa P, Gamez A, Brasil S, Desviat LR, Ugarte M, Perez-Cerda C, et al. The Effects of PMM2-CDG-Causing Mutations on the Folding, Activity, and Stability of the PMM2 Protein. *Hum Mutat*. 2015;36(9):851-60.
3. Yuste-Checa P, Brasil S, Gamez A, Underhaug J, Desviat LR, Ugarte M, et al. Pharmacological Chaperoning: A Potential Treatment for PMM2-CDG. *Hum Mutat*. 2017;38(2):160-8.
4. Jorge-Finnigan A, Brasil S, Underhaug J, Ruiz-Sala P, Merinero B, Banerjee R, et al. Pharmacological chaperones as a potential therapeutic option in methylmalonic aciduria *cbIB* type. *Hum Mol Genet*. 2013;22(18):3680-9.
5. Brasil S, Briso-Montiano A, Gamez A, Underhaug J, Flydal MI, Desviat L, et al. New perspectives for pharmacological chaperoning treatment in methylmalonic aciduria *cbIB* type. *Biochim Biophys Acta*. 2018;1864(2):640-8.

TERAPIAS AVANZADAS EN LA ATROFIA MUSCULAR ESPINAL: MODIFICACIÓN DEL SPLICING DEL GEN *SMN2*

Eduardo F. Tizzano

Área de Genética Clínica y Molecular, Grupo Medicina Genética, VHIR, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona.

La atrofia muscular espinal (AME) cursa con degeneración y pérdida de las neuronas motoras de la médula espinal, produciéndose denervación y debilidad muscular. Está causada en un 95% por la ausencia del gen "Survival Motor Neuron 1" (*SMN1*) con un patrón de herencia autosómico recesivo. El resto pueden tener mutaciones puntuales¹. Se ha clasificado en tres tipos: las formas más graves, tipo-I, empiezan antes de los 6 meses de vida, nunca llegan a sentarse y la mayoría fallece por problemas respiratorios antes de los dos años de vida; las formas tipo-II se manifiestan después de los 6 meses y los pacientes nunca llegan a deambular independientemente y las formas tipo-III los pacientes deambulan aunque pueden perderla más tarde². Afecta a uno de cada 6.000-10.000 recién nacidos con aproximadamente 60 casos nuevos por año en España, la mitad de los cuales serán formas tipo-I. Además del *SMN1*, existe un gen homólogo *SMN2* presente en todos los pacientes cuyo número de copias está en relación con el fenotipo. Cuantas más copias, menos grave aunque esta correlación no es absoluta³. El gen *SMN1* da lugar a una proteína SMN completa y funcional. El exón 7 del *SMN2* se diferencia del *SMN1* por una transición citosina (C) a timina (T) que lo excluye del RNA mensajero por lo que la mayoría de proteína SMN del *SMN2* es incompleta y rápidamente degradada. A partir de estos conocimientos se desarrolló un oligonucleótido antisentido de 18 pares de bases (Nusinersen) que al unirse a una región inhibitoria del intrón 7 del pre-mRNA (llamada ISS-1), incluye el exón 7 y da lugar a una proteína SMN completa a partir del *SMN2*². Luego de haberse comprobado su efectividad por inyección intratecal en ensayos clínicos tanto en las formas tipo-I (ENDEAR)⁴ como en las tipo-II, III que no deambulaban (CHERISH)⁵, el fármaco se aprobó por la FDA y la EMA (2016-2017). Existe otro ensayo (NURTURE), todavía activo, en pacientes detectados de manera presintomática tratados en las 2 o 3 primeras semanas de vida mostrando resultados sorprendentes de eficacia, con evolución cercana a la normalidad⁶. Dada la alta incidencia de AME dentro de las enfermedades raras, y que un 95% puede detectarse con una prueba genética sencilla, los beneficios de una intervención temprana en el período presintomático cambiaría radicalmente su curso. Es necesario considerar la AME en programas de cribado neonatal y, en un futuro, estudiar también la instauración de programas de detección de portadores (1 de cada 40 de la población general)⁷. La terapia génica con AAV9-*SMN1* en una sola inyección endovenosa también se ha mostrado efectiva en pacientes tipo-I⁸ y se ha aprobado recientemente por la FDA (mayo de 2019). También se están llevando a cabo en la AME otros ensayos clínicos con compuestos vía oral que también aumentan la inclusión del exón 7, neuroprotectores, estabilizadores de la unión neuromuscular y activadores de la función muscular (www.clinicaltrials.gov). En un futuro próximo se podrían establecer protocolos de tratamiento combinados para lograr una mayor eficacia.

Agradecimientos

Fundación Daniel Bravo Andreu, Instituto de Salud Carlos III, Fondo de Investigaciones Sanitarias, fondos ERDF (FIS PI18/000687).

Bibliografía

1. Alías L, Bernal S, Fuentes-Prior P, Barceló MJ, Also E, Martínez-Hernández R, et al. Mutation update of spinal muscular atrophy in Spain: Molecular characterization of 745 unrelated patients and identification of four novel mutations in the SMN1 gene. *Hum Genet.* 2009;125:29-39.
2. Talbot K, Tizzano EF. The clinical landscape for SMA in a new therapeutic era. *Gene Ther.* 2017;24:529-33.
3. Calucho M, Bernal S, Alías L, March F, Venceslá A, Rodríguez-Álvarez FJ, et al. Correlation between SMA type and SMN2 copy number revisited: An analysis of 625 unrelated Spanish patients and a compilation of 2834 reported cases. *Neuromuscul Disord.* 2018;28:208-15.
4. Finkel RS, Mercuri E, Darras BT, Connolly AM, Kuntz NL, Kirschner J, et al., ENDEAR Study Group. Nusinersen versus sham control in infantile-onset spinal muscular atrophy. *N Engl J Med.* 2017;377:1723-32.
5. Mercuri E, Darras BT, Chiriboga CA, Day JW, Campbell C, Connolly AM, et al., CHERISH Study Group. Nusinersen versus sham control in later-onset spinal muscular atrophy. *N Engl J Med.* 2018;378:625-35.
6. Bertini E, Hwu W-L, Reyna SP, Farwell W, Gheuens S, Sun P, et al. Efficacy and safety of nusinersen in infants with presymptomatic spinal muscular atrophy (SMA): Interim results from the NURTURE study. *Eur J Paediatr Neurol.* 2017;21 Suppl. 1:e14.
7. Serra-Juhe C, Tizzano EF. Perspectives in genetic counseling for spinal muscular atrophy in the new therapeutic era: early pre-symptomatic intervention and test in minors. *Eur J Hum Genet.* 2019 doi: 10.1038/s41431-019-0415-4. [Epub ahead of print].
8. Mendell JR, Al-Zaidy S, Shell R, Arnold WD, Rodino-Klapac LR, Prior TW, et al. Single-dose gene-replacement therapy for spinal muscular atrophy. *N Engl J Med.* 2017;377:1713-22.



Ponencias

XIII Congreso Nacional de Errores Congénitos del Metabolismo

Santander, 16-18 de octubre de 2019

MESA DEBATE. TOMA DE DECISIONES Y EVIDENCIAS SOBRE ENFERMEDAD DE FABRY

TOMA DE DECISIONES Y EVIDENCIAS SOBRE ENFERMEDAD DE FABRY

Montserrat Morales Conejo

Unidad CSUR de Errores Congénitos del Metabolismo, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid.

La enfermedad de Fabry-Anderson es una enfermedad de depósito lisosomal, secundaria a la deficiencia de la enzima B-galactosidasa. Este defecto enzimático ocasiona la acumulación progresiva de glucoesfingolípidos en el interior de diversos tipos celulares. Generalmente, la deficiencia enzimática es completa, lo que ocasiona participación multisistémica, con afección predominante en piel, corazón, riñón, sistema nervioso central y periférico. Sin embargo, en algunos pacientes la deficiencia enzimática puede ser parcial (sobre todo en mujeres al estar ligada al cromosoma X), lo cual puede traducirse en una variedad de expresiones clínicas que confieren mayor dificultad a su diagnóstico y manejo. Hay gran variabilidad fenotípica incluso en miembros de la misma familia. En los últimos años ha aumentado el interés por esta enfermedad dada la aparición de nuevas terapias y su carácter hereditario y aunque se ha mejorado notablemente en su conocimiento, sigue habiendo controversias sobre varios aspectos de la enfermedad que precisan de mayor investigación. El despistaje de la enfermedad en sujetos con familiar afecto ha quedado establecido hace años como una buena práctica clínica. Más dudas surgen al establecer la eficacia de ese despistaje en el neonato o en pacientes con síntomas aislados de enfermedad renal, cardíaca cerebral de forma indiscriminada, sin antecedente familiar conocido. En los últimos años estas prácticas han aumentado la detección de mutaciones de importancia clínica dudosa, donde es difícil establecer con seguridad un diagnóstico y un pronóstico y generan gran incertidumbre en los pacientes y en el propio médico. Es importante además determinar

cuales es el papel de las diversas herramientas diagnósticas con las que contamos y cuales nos pueden ayudar mejor a establecer la presencia o no de enfermedad de Fabry. Asentar la utilidad del biomarcador LisoGB3 y otros biomarcadores en el diagnóstico y en el pronóstico de la enfermedad y en qué casos es recomendado obtener una muestra histológica para detectar la presencia tisular de depósito de lisoGB3. En cuanto al tratamiento, sabemos que actualmente contamos con dos tipos de terapia enzimática sustitutiva (agalsidasa-alfa y la agalsidasa-beta) y una chaperona (migalastat) y que en breve aparecerán nuevas terapias (reducción de sustrato y terapia génica), pero seguimos teniendo grandes desafíos en el campo del tratamiento, como determinar el momento óptimo de iniciar un tratamiento y la molécula a utilizar. La enfermedad de Fabry es una enfermedad crónica, lenta y progresiva, con una historia natural de 4 décadas y aunque cada vez es mayor la evidencia científica, los principales ensayos clínicos se han llevado a cabo durante corto espacio de tiempo y con diferentes criterios de valoración. Es difícil establecer diferencia entre moléculas y subyace una relativa falta de eficacia, no teniendo actualmente un tratamiento completamente curativo. Si parece ser evidente que en pacientes con enfermedad de Fabry establecida, cuanto antes se inicie la terapia, mejores serán los resultados. Otro tema importante es la producción de anticuerpos frente a la terapia enzimática y la significación clínica o no de estos. Futuras investigaciones ofrecerán mayor claridad sobre estos y otros múltiples aspectos.

Bibliografía

1. Schiffmann R, Hughes D, Linthorst G, Ortiz A, Svarstad E, David G, et al. Screening, diagnosis, and management of patients with Fabry disease: conclusions from a "Kidney Disease: Improving Global Outcomes" (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int*. 2017;91(2):284-93.
2. Niemann M, Rolfs A, Störk S, Bijnens B, Breunig F, Beer M, et al. Gene mutations vs clinically relevant phenotypes: lyso-Gb3 defines Fabry disease. *Circ Cardiovasc Genet*. 2014;7:8-16.
3. Mechtler TP, Stary S, Metz TF, De Jesús VR, Greber-Platzer S, Pollak A, Herkner KR. Neonatal screening for lysosomal storage disorders: feasibility and incidence from a nationwide study in Austria. *Lancet*. 2012;379:335-41.
4. Cairns T, Müntze J, Gernert J, Spingler L, Nordbeck P, Wanne C. Hot topics in Fabry disease. *Postgrad Med J*. 2018;94(1118):709-71.



Ponencias

XIII Congreso Nacional de Errores Congénitos del Metabolismo

Santander, 16-18 de octubre de 2019

MESA REDONDA. NUEVOS TRATAMIENTOS PARA VIEJAS ENFERMEDADES

RAQUITISMO HIPOFOSFATÉMICO

Guillem Pintos Morell

Unidad de Enfermedades Minoritarias, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Universidad Autónoma de Barcelona.

El raquitismo hipofosfatémico ligado al cromosoma X (XLH) es la causa genética más frecuente de hipofosfatemia, siendo, a pesar de ello, una enfermedad de baja frecuencia o minoritaria, con una incidencia aproximada de 1:20.000. XLH representa más del 80% de las causas de raquitismo hipofosfatémico, familiar o esporádico, antes llamado también raquitismo resistente a la vitamina D. La causa molecular de XLH son variantes genéticas en el gen *PHEX* (*phosphate-regulating endopeptidase homolog X-linked*) que condicionan un aumento de la producción de FGF23 (*fibroblast growth factor 23*), que a su vez determina hiperfosfatemia e hipofosfatemia.

El fosfato, elemento crítico en la formación de hueso, está primariamente regulado por el riñón. La homeostasis del fósforo se realiza por la absorción intestinal y la excreción renal, que vienen reguladas por la concentración sérica de fosfato, vitamina D, hormona paratiroidea (PTH), y las fosfatoninas. La reabsorción tubular de fosfato (RTP), que se realiza a nivel del túbulo proximal mediante 3 transportadores de fósforo acoplados con sodio, es el principal mecanismo regulador del balance de fósforo. La PTH y el FGF23 son las hormonas fosfatúricas más importantes. La desregulación de los niveles de FGF23 constituye un elemento clave en la pérdida aumentada de fosfato y la hipofosfatemia en la XLH. El efecto de FGF23 se produce tanto en el metabolismo del calcio como en el del fosfato. Por una parte, disminuye los niveles de 1,25-[OH]₂-vit D disminuyendo así la absorción de calcio, y por otra parte disminuye la RTP inhibiendo los transportadores de fósforo de las células tubulares proximales.

Las alteraciones del metabolismo del fosfato y calcio determinan la aparición de raquitismo, con retraso de crecimiento, deformidades óseas y del esmalte dental en los pacientes pediátricos, y osteomalacia con dolores óseos, pseudofracturas, entesopatías, además de talla baja, en adultos. El diagnóstico combina los hallazgos clínicos y radiológicos con datos de laboratorio como la hipofosfatemia, disminución del TmP/GFR y RTP (indicando una disminución de la reabsorción tubular renal de fosfato), disminución de los niveles de calcitriol, y aumento de las concentraciones de FGF23 (o valores inapropiada-

mente normales). Los análisis del gen *PHEX* pueden contribuir a confirmar el diagnóstico en una elevada proporción de casos, pero puede ser necesario descartar otras causas de raquitismo hipofosfatémico como la forma genética autosómica dominante o la osteomalacia inducida por tumores.

El tratamiento convencional se ha basado en los suplementos de fosfato inorgánico asociados a calcitriol con el objetivo de mejorar la mineralización ósea e intentar evitar las deformidades óseas y mejorar el crecimiento, especialmente en pacientes pediátricos, con el riesgo de producir efectos secundarios como hipercalciuria, nefrocalcinosis e hiperparatiroidismo, sin llegar a evitar las intervenciones de cirugía ortopédica correctora. En 2018, se aprobó el tratamiento con burosumab, anticuerpo monoclonal IgG1 humano que neutraliza FGF23. Los ensayos clínicos realizados en niños/as han tenido como objetivo primario la normalización de la fosfatemia, mientras que en adultos se ha valorado la mejoría de la osteomalacia con criterios radiológicos e histomorfométricos. El uso en la población pediátrica está autorizado a partir de 1 año.

Bibliografía

1. Haffner D, Emma F, Eastwood DM, Biosse Duplan M, Bacchetta J, Schnabel D, et al. Clinical practice recommendations for the diagnosis and management of X-linked hypophosphatemia. *Nat Rev Nephrol*. 2019;15(9):577-89.

HIPOFOSFATASIA: MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS Y OPCIONES DE TRATAMIENTO

Leyre Riancho-Zarrabeitia

Servicio de Reumatología, Hospital Sierrallana, Torrelavega. Universidad de Cantabria, IDIVAL.

La hipofosfatasa se debe a una mutación del gen *TNSALP*, que codifica la enzima fosfatasa alcalina no específica de tejido (FA), la cual se expresa en hueso, hígado y otros tejidos. La FA hidroliza diversos compuestos fosforilados, como el piridoxal fosfato o la fosfoetanolamina, entre otros. La FA es también esencial para degradar el pirofosfato, un inhibidor de la mineralización de la matriz ósea. En los pacientes con hipofosfatasa se produce una acumulación de este producto, con la consiguiente alteración de la estructura y la resistencia del esqueleto. Así, en las formas graves que aparecen en los niños se producen deformidades raquílicas, fracturas ante traumatismos leves y alteraciones dentarias. Pueden existir también alteraciones neurológicas. En las formas más leves, manifestadas en jóvenes y

adultos, a menudo aparecen otras manifestaciones como dolores musculoesqueléticos, condrocalcinosis y alteraciones tendinosas (entesopatía).

La sospecha clínica se ve reforzada ante la presencia de niveles bajos de FA en el suero, un hallazgo característico de la enfermedad. No obstante, hay que tener en cuenta que la FA puede encontrarse también disminuida por otros procesos (p.ej. hipotiroidismo, celiaquía, tratamiento con fármacos antirresortivos, etc.). El acúmulo de piridoxal-fosfato en el suero confirma la deficiencia de fosfatasa alcalina. Otras determinaciones, como las de pirofosfato o fosfoetanolamina, tiene menor aplicabilidad clínica. El análisis genético confirma generalmente el diagnóstico y establece la mutación concreta de TNSALP responsable del cuadro. Existe una gran heterogeneidad alélica y hay más de 390 mutaciones descritas.

El tratamiento incluye medidas generales para mantener la homeostasis esquelética (nutrición correcta, aporte suficiente de calcio y vitamina D, ejercicio). La asfotasa es un tratamiento de reemplazo enzimático que ha demostrado mejorar la mineralización ósea, el crecimiento y otros parámetros clínicos en niños con hipofosfatasa. También parece tener efectos favorables en adolescentes y jóvenes, aunque la experiencia es limitada. La terapia génica, dirigida a promover la expresión de TNSALP o inhibir el gen ENPP (que genera pirofosfato), y los anticuerpos anti-esclerostina son otros tratamientos en fase experimental. Por otro lado, hay que tener en cuenta que los pacientes con hipofosfatasa pueden ser más propensos a los efectos secundarios de los antirresortivos, fármacos frecuentemente utilizados en otros pacientes con osteoporosis y fracturas por fragilidad.

NUEVAS OPCIONES DE TRATAMIENTO EN FENILCETONURIA

Amaya Belanger Quintana

CSUR *Enfermedades metabólicas, Hospital Ramón y Cajal, Madrid.*

El tratamiento de la fenilcetonuria tradicionalmente ha consistido en una terapia nutricional en la que se restringen las proteínas naturales y se equilibra en la medida de lo posible la dieta con el aporte de unos compuestos de aminoácidos hidrolizados y oligoelementos. El objetivo fundamental de este tratamiento es evitar la acumulación de fenilalanina en sangre y sobre todo en sistema nervioso central que se produce dada la disminución de actividad de la fenilalanina hidroxilasa hepática, y que conduce a alteraciones en el desarrollo y funcionamiento neuronal. Es una dieta muy restrictiva que puede dar lugar a halitosis, pirosis, alteraciones en el crecimiento, sobrepeso por el exceso de hidratos de carbono y grasas, cambios en el metabolismo óseo, e incluso se especula que pueda dar lugar a insuficiencia renal por la sobrecarga de aminoácidos hidrolizados. Sin embargo, los efectos secundarios más importantes de esta dieta restringida son los psicosociales: depresión, ansiedad, peleas con los padres, etc. Debido a ellos, el cumplimiento terapéutico a partir de la adolescencia cae en ocasiones hasta el abandono completo, aumentan los niveles de fenilalanina y aparecen o empeoran los síntomas. Algunos pacientes pueden mejorar su dieta gracias al tratamiento con diclorhidrato de sapropterina, un análogo del cofactor de la fenilalanina hidroxilasa que mejora su actividad y que supuso una revolución en la terapia de la fenilcetonuria. Sin embargo, para la mayoría de los pacientes no ha habido otras alternativas a la dieta en los últimos 50 años.

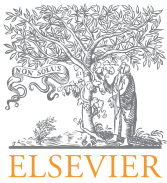
Sin embargo, este año se han empezado a comercializar dos alternativas prometedoras. Por un lado están los productos especiales de glicomacroproteína. Se trata de una proteína natural extraída durante la fabricación de quesos que contiene muy bajas cantidades de fenilalanina. Estos productos pueden sustituir a los productos tradicionales de aminoácidos hidrolizados. Para conseguir que sean nutricionalmente completos las nuevas presentaciones todavía contienen un porcentaje de aminoácidos hidrolizados, pero el que contengan proteína entera hace que tengan mejor palatabilidad y tengan una digestión más fisiológica^{1,2}.

Por otro lado, la Agencia Europea del Medicamento ha aprobado el uso de la fenilalanina liasa pegilada en pacientes mayores de 16 años. Se trata de una terapia de sustitución enzimática en la que se inyecta un enzima de origen bacteriano que consume fenilalanina en una reacción independiente de la fenilalanina hidroxilasa del huésped y que por lo tanto puede ser útil para cualquier paciente, independiente de su gravedad. Este fármaco ha demostrado su eficacia en los estudios pre-comercialización llevados a cabo en Estados Unidos, consiguiendo una disminución e incluso normalización de los niveles de fenilalanina a pesar del aumento en la ingesta proteica³⁻⁶. Durante dichos estudios también se ha observado una reacción inmune al fármaco, responsable de la mayoría de sus efectos secundarios, que en la mayor parte de los casos son leves o moderados (reacciones locales, exantemas, artralgias) pero ocasionalmente fueron graves (hipotensión, pérdida de conocimiento). Una escalada de dosis progresiva y el uso de analgésicos y corticoides parecen mejorar esta sintomatología, que por otra parte disminuye drásticamente a partir de los primeros meses de tratamiento⁵⁻⁷.

Estas nuevas opciones terapéuticas ayudarán a individualizar el tratamiento en los pacientes con fenilcetonuria y así mejorar su control metabólico y cumplimiento terapéutico con el objetivo final de conseguir un funcionamiento psiconeurológico óptimo y mejorar su calidad de vida.

Bibliografía

1. Pena MJ, Pinto A, Daly A, MacDonald A, Azevedo L, Rocha JC, Borges N. The Use of Glycomacropeptide in Patients with Phenylketonuria: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*. 2018;10(11).
2. Daly A, Evans S, Chahal S, Santra S, Pinto A, Gingell C, et al. The Effect of Glycomacropeptide versus Amino Acids on Phenylalanine and Tyrosine Variability over 24 Hours in Children with PKU: A Randomized Controlled Trial. *Nutrients*. 2019;11(3).
3. Harding CO, Amato RS, Stuy M, Longo N, Burton BK, Posner J, et al; PRISM-2 Investigators. Pegvaliase for the treatment of phenylketonuria: A pivotal, double-blind randomized discontinuation Phase 3 clinical trial. *Mol Genet Metab*. 2018;124(1):20-6.
4. Zori R, Thomas JA, Shur N, Rizzo WB, Decker C, Rosen O, et al. Induction, titration, and maintenance dosing regimen in a phase 2 study of pegvaliase for control of blood phenylalanine in adults with phenylketonuria. *Mol Genet Metab*. 2018;125(3):217-27.
5. Thomas J, Levy H, Amato S, Vockley J, Zori R, Dimmock D, et al; PRISM investigators. Pegvaliase for the treatment of phenylketonuria: Results of a long-term phase 3 clinical trial program (PRISM). *Mol Genet Metab*. 2018;124(1):27-38.
6. Longo N, Zori R, Wasserstein MP, Vockley J, Burton BK, Decker C, et al. Long-term safety and efficacy of pegvaliase for the treatment of phenylketonuria in adults: combined phase 2 outcomes through PAL-003 extension study. *Orphanet J Rare Dis*. 2018;13(1):108.
7. Hausmann O, Doha M, Longo N, Knol E, Müller I, Northrup H, Brockow K. Pegvaliase: Immunological profile and recommendations for the clinical management of hypersensitivity reactions in patients with phenylketonuria treated with this enzyme substitution therapy. *Mol Genet Metab*. 2019; pii: S1096-7192(19)30216-1.



Ponencias

XIII Congreso Nacional de Errores Congénitos del Metabolismo

Santander, 16-18 de octubre de 2019

MESA REDONDA. MEDICINA PERSONALIZADA DE PRECISIÓN. PANELES GENÉTICOS Y SECUENCIACIÓN NGS

RELEVANCIA DEL CRIBADO SELECTIVO GENÉTICO EN NEONATOLOGÍA

M^a Luz Couce Pico

Unidad de Diagnóstico y Tratamiento de Enfermedades Metabólicas Congénitas. Servicio de Neonatología, Facultad de Medicina, Hospital Clínico Universitario de Santiago, Universidad de Santiago de Compostela.

La aplicación de las nuevas tecnologías de secuenciación masiva (NGS) a la clínica ha tenido un gran éxito en la última década, pero no hay disciplina de la Medicina en la que la aplicación de las herramientas genómicas actuales pueda tener un mayor impacto que en el campo de la Neonatología ya que un elevado porcentaje de las aproximadamente 5.500 enfermedades monogénicas de causa conocida se presentan en los primeros meses de vida. Las escasas aproximaciones que existen hasta el momento actual en la literatura sobre la aplicación de un cribado selectivo genético en Neonatología han sido consideradas muy satisfactorias de cara al tratamiento y pronóstico de las enfermedades de base genética. Destacar en este sentido, los estudios de J.E. Petrikin y L.K. Willig obteniendo un diagnóstico rápido mediante estudio de genoma (WGS) en el 57% de los neonatos con sospecha de enfermedad de base genética frente a un 9% con pruebas estándar y además de estos diagnosticados supuso mejoría en el manejo clínico agudo en el 65%. Estudios en la misma línea de H. Daoud con exoma obtienen una tasa de diagnóstico del 40%.

En nuestro Centro hemos puesto en marcha un proyecto piloto de cribado selectivo genético neonatal en pacientes de ≤ 2 meses con sospecha de un trastorno de base genética no filiado fenotípicamente o con patología metabólica no definida por estudios bioquímicos. El objetivo es explorar el potencial del exoma clínico adaptado (1.870 genes) de tríos (niño y padres) como herramienta diagnóstica de precisión precoz en neonatos críticamente enfermos con sospecha de enfermedad genética, teniendo una respuesta en 96 horas como herramienta de cribado selectivo. Con 27 casos analizados, hemos tenido un rendimiento diagnóstico del 40,7%, siendo el mayor porcentaje con diagnóstico de enfermedad mitocondrial (27%) y encefalopatía epiléptica (36%). De estos resultados positivos: en 5 casos se han

identificado dos variantes en heterocigosis compuesta en genes asociados a un patrón de herencia autosómico recesivo, en 4 una variante *de novo* y en 2 se han identificado variantes asociadas a un patrón de herencia dominante. Además se descartó la patogenicidad de variantes de herencia dominante heredadas de padres sanos en 2 casos.

Si bien las técnicas de NGS con genoma no selectivo para todos los recién nacidos actualmente aún no se percibe como factible, los pediatras y genetistas creen/creemos que el WGS selectivo podría fortalecer los programas actuales de cribado neonatal (NBS). El WGS selectivo abarca el mismo concepto que el NBS: ser predecible, preventivo y personalizado. Esta actividad representará un aumento gradual en el NBS, lo que dará lugar a oportunidades de detección temprana, mejor manejo y tratamiento efectivo a lo largo de la vida de una persona, incluidos los trastornos de aparición tardía.

Bibliografía

- Willig LK, Petrikin JE, Smith LD, Saunders CJ, Thiffault I, Miller NA, et al. Whole-genome sequencing for identification of Mendelian disorders in critically ill infants: a retrospective analysis of diagnostic and clinical findings. *Lancet Respir Med*. 2015;3:377-87.
- Daoud H, Luco SM, Li R, Bareke E, Beaulieu C, Jarinova O, et al. Next-generation sequencing for diagnosis of rare diseases in the neonatal intensive care unit. *CMAJ*. 2016;188:E254-60.
- Petrikin JE, Willig LK, Smith LD, Kingsmore SF. Rapid whole genome sequencing and precision neonatology. *Semin Perinatol*. 2015;39:623-31.
- Iskrov G, Ivanov S, Wrenn S, Stefanov R. Whole-genome sequencing in newborn screening—attitudes and Opinions of Bulgarian Pediatricians and geneticists. *Front Public Health*. 2017;5:308.

MEDICINA DE PRECISIÓN EN ENFERMEDADES MITOCONDRIALES OXPPOS Y MIOPATÍAS METABÓLICAS

M.A. Martín Casanueva

Servicio de Bioquímica Clínica, Laboratorio Enfermedades mitocondriales y neurometabólicas. Hospital Universitario 12 de Octubre e Instituto de Investigación i+12; CIBER de Enfermedades Raras (CIBERER), Madrid.

Las enfermedades mitocondriales del sistema de fosforilación oxidativa (EM-OXPPOS) son un conjunto complejo y heterogéneo de patologías metabólicas hereditarias que afectan mayoritariamente al músculo esquelético y al SNC. Son causadas por mutaciones en genes codificados por el ADN mitocondrial (mtDNA) o el genoma nuclear (nDNA). La prevalencia estimada es \approx 1:5000¹. The study of animal models has proven critical for deep mechanistic exploration that pro-

vides guidance for focused and hypothesis driven discovery in humans. Hypotheses underlying molecular mechanisms of disease, and gene/tissue function can be tested in rodents in order to generate sufficient evidence to resolve and progress our understanding of human biology. Here we provide examples of three alternative uses of rodent models that have been applied successfully to advance knowledge that bridges our understanding of the connection between exercise capacity and health status. Firstly we review the strong association between exercise capacity and all-cause morbidity and mortality in humans through artificial selection on low and high exercise performance in the rat and the consequent generation of the “energy transfer hypothesis”. Secondly we review specific transgenic and knock-out mouse models that replicate the human disease condition and performance. This includes human glycogen storage diseases (McArdle and Pompe

Las EM-OXPPOS pueden debutar a cualquier edad y la mayoría son multiorgánicas, aunque se conocen enfermedades órgano-específicas como la neuropatía óptica hereditaria de Leber². Algunas características clínicas prominentes son ptosis, PEO, miopatía e intolerancia al ejercicio, miocardiopatía, sordera neurosensorial, atrofia óptica, retinitis pigmentosa y diabetes mellitus. Los signos centrales más frecuentes son encefalopatía, convulsiones, demencia, migraña, episodios similares a ictus, ataxia y espasticidad³.

La expresión clínica de los defectos del mtDNA (> 300 mutaciones) está condicionada por sus peculiaridades genéticas - herencia materna, poliplasmia, segregación mitótica, efecto umbral, cuello de botella mitocondrial -, lo que complica el diagnóstico genético. Existen síndromes característicos (MELAS, KSS, etc.), pero normalmente hay gran variabilidad: una cierta mutación expresa diferentes fenotipos, características clínicas solapadas o pacientes con rasgos clínicos más difusos⁴.

Diferentes rutas biológicas pueden estar implicadas en los trastornos nDNA-OXPPOS (> 300 nDNA genes “mitonucleares” asociados a enfermedad) que conducen a un amplísimo espectro clínico⁵.

La creciente aplicación de métodos genómicos, principalmente basados en el uso de “next-generation sequencing” (NGS) está cambiando la estrategia de diagnóstico genético en EM-OXPPOS, aunque un porcentaje elevado de pacientes aún permanecen sin una caracterización genética definitiva o adecuada⁶. Recientemente se han propuesto diversas aproximaciones que tienen como eje central la secuenciación profunda del mtDNA, la aplicación de paneles genéticos y secuenciación de exoma (WES)^{7,8} con el fin de lograr un diagnóstico más certero, mejor manejo clínico y realizar investigación traslacional terapéutica. Existen muy pocos tratamientos para las EM-OXPPOS. La elevada heterogeneidad fenotípica y genética complica la identificación de posibles dianas de intervención. Se encuentran en marcha varios ensayos clínicos basados en moléculas pequeñas, aproximaciones biología molecular y terapia génica⁹. En ese sentido la caracterización molecular es crucial para permitir la participación de los pacientes en investigación clínica. Como ejemplo de medicina de precisión (MP) hemos participado en la identificación y tratamiento de pacientes con mutaciones en el gen *TK2*¹⁰, un gen implicado en el metabolismo de nucleótidos intramitocondriales cuyo fenotipo molecular se manifiesta por depleción y/o deleciones múltiples del mtDNA en músculo. Mutaciones en *TK2* fueron identificadas en miopatías infantiles y posteriormente en miopatías de jóvenes y adultos (forma tardía)¹¹. Estos pacientes están siendo tratados compasivamente con desoxinucleósidos, cuyos resultados preliminares muestran claros beneficios en parámetros clínicos objetivos, aunque con respuestas variables¹².

Las miopatías metabólicas son un grupo de trastornos que afectan a diferentes enzimas del metabolismo del glucídico y del metabolismo lipídico. Ejemplos de MP son la enfermedad de McArdle (glucogenosis tipo V) que cursa con intolerancia al ejercicio y puede ser intervenida con programas controlado de ejercicio físico¹³, o pacientes con

mutaciones en el gen *ETFDH* que pueden ser tratados con riboflavina¹⁴.

Palabras clave

Genómica Clínica. Medicina de Precisión. Enfermedades Mitocondriales. OXPPOS Miopatías Metabólicas. Secuenciación masiva.

Bibliografía

- Gorman GS, Chinnery PF, DiMauro S, Hirano M, Koga Y, McFarland R, et al. Mitochondrial diseases. Nat Rev Dis Primers. 2016;2:16080.
- Yu-Wai-Man P, Turnbull DM, Chinnery PF. Leber hereditary optic neuropathy. J Med Genet. 2002;39(3):162-9.
- Parikh S, Goldstein A, Koenig MK, Scaglia F, Enns GM, Saneto R, et al. Diagnosis and management of mitochondrial disease: a consensus statement from the Mitochondrial Medicine Society. Genet Med. 2015;17(9):689-701.
- Parikh S, Goldstein A, Karaa A, Koenig MK, Anselm I, Brunel-Guitton C, et al. Patient care standards for primary mitochondrial disease: a consensus statement from the Mitochondrial Medicine Society. Genet Med. 2017;19(12).
- Legati A, Reyes A, Nasca A, Invernizzi F, Lamantea E, Tiranti V, et al. New genes and pathomechanisms in mitochondrial disorders unraveled by NGS technologies. Biochim Biophys Acta. 2016;1857(8):1326-35.
- Taylor RW, Pyle A, Griffin H, Blakely EL, Duff J, He L, et al. Use of whole-exome sequencing to determine the genetic basis of multiple mitochondrial respiratory chain complex deficiencies. JAMA. 2014;312(1):68-77.
- Witters P, Saada A, Honzik T, Tesarova M, Kleinle S, Horvath R, et al. Revisiting mitochondrial diagnostic criteria in the new era of genomics. Genet Med. 2018;20(4):444-51.
- Paiva Coelho M, Martins E, Vilarinho L. Diagnosis, management, and follow-up of mitochondrial disorders in childhood: a personalized medicine in the new era of genome sequence. Eur J Pediatr. 2019;178(1):21-32.
- Hirano M, Emmanuele V, Quinzii CM. Emerging therapies for mitochondrial diseases. Essays Biochem. 2018;62(3):467-81.
- Camara Y, Carreno-Gago L, Martin MA, Melia MJ, Blazquez A, Delmiro A, et al. Severe TK2 enzyme activity deficiency in patients with mild forms of myopathy. Neurology. 2015;84(22):2286-8.
- Dominguez-Gonzalez C, Hernandez-Lain A, Rivas E, Hernandez-Voth A, Sayas Catalan J, Fernandez-Torron R, et al. Late-onset thymidine kinase 2 deficiency: a review of 18 cases. Orphanet J Rare Dis. 2019;14(1):100.
- Dominguez-Gonzalez C, Madruga-Garrido M, Mavillard F, Garone C, Aguirre-Rodriguez FJ, Donati MA, et al. Deoxynucleoside Therapy for Thymidine Kinase 2-Deficient Myopathy. Ann Neurol. 2019;86(2):293-303.
- Santalla A, Nogales-Gadea G, Encinar AB, Vieitez I, Gonzalez-Quintana A, Serrano-Lorenzo P, et al. Genotypic and phenotypic features of all Spanish patients with McArdle disease: a 2016 update. BMC Genomics. 2017;18(Suppl 8):S19.
- Cornelius N, Frerman FE, Corydon TJ, Palmfeldt J, Bross P, Gregersen N, et al. Molecular mechanisms of riboflavin responsiveness in patients with ETF-QO variations and multiple acyl-CoA dehydrogenation deficiency. Hum Mol Genet. 2012;21(15):3435-48.

APLICACIÓN DEL EXOMA AL DIAGNÓSTICO: IMPORTANCIA DE LA VALIDACIÓN FUNCIONAL

Frederic Tort Escalé, Laura Gort Mas, Antonia Ribes Rubió

Hospital Clínic, IDIBAPS, CIBERER, Barcelona.

En la última década, el desarrollo de las tecnologías basadas en “next generation sequencing” (NGS) ha revolucionado el campo de la genética y, en particular, ha supuesto una importante mejora en el diagnóstico de las enfermedades metabólicas hereditarias (EMH). La progresiva implementación de estas tecnologías, especialmente de la secuenciación del exoma (WES), ha permitido la identificación de un número importante de nuevas variantes genéticas causantes de enfermedad así como de nuevas entidades patológicas^{1,2}. Además, los enfoques diagnósticos basados en WES son especialmente apropiados para aquellas enfermedades que presentan un amplio abanico de síntomas clínicos y una gran variedad de posibles genes causantes de la patología, como es el caso de las EMH^{3,4}. Actualmente la secuenciación WES se está convirtiendo en una aproximación rutinaria en las primeras etapas del flujo diagnóstico de estas enfermedades. Sin embargo, a pesar de la mejora sustancial que supone el uso de NGS, en muchos casos no se consigue alcanzar un diagnóstico genético definitivo. Es importante destacar que si bien la implementación de las tecnologías NGS ha aumentado el rendimiento diagnóstico, también

ha incrementado de forma importante el número de variantes genéticas de significado incierto que deben ser priorizadas e interpretadas en cada caso. En el caso particular de las EMH, el uso de biomarcadores y el conocimiento del fenotipo bioquímico de los pacientes son de particular importancia, ya que pueden orientar la priorización de las variantes identificadas.

El "American College of Medical Genetics" y la "Association for Molecular Pathology" han proporcionado directrices para interpretar las variantes genéticas identificadas mediante NGS y clasificarlas según la predicción de su patogenicidad⁵. Sin embargo, en la mayoría de los casos, los estudios de validación funcional son fundamentales para determinar con seguridad si las variantes identificadas son o no causantes de la enfermedad. En nuestra opinión, y en la de otros autores, cuando las variantes priorizadas corresponden a nuevas mutaciones en genes conocidos previamente asociados a patología, o corresponden a posibles nuevos genes causantes de enfermedad, la patogenicidad de las variantes debe ser demostrada mediante estudios funcionales específicos diseñados según el tipo de mutación identificada, el material biológico disponible y de la función fisiológica en la que está implicado el gen mutado. En resumen, a menos que las variantes identificadas hayan sido descritas previamente y reportadas como patogénicas la determinación del impacto funcional de éstas será la única forma de lograr un diagnóstico genético definitivo. Recientemente, se han propuesto diferentes enfoques de genómica funcional para demostrar la patogenicidad de variantes priorizadas en estudios NGS. Estos se basan en estudios metabolómicos y de aná-

lisis de biomarcadores, experimentos de complementación funcional en modelos celulares y fibroblastos de pacientes, edición genética mediante CRISPR/Cas9 o generación de organismos modelo⁶.

Palabras clave

Exoma. Diagnóstico. Enfermedades metabólicas hereditarias. Estudios funcionales. Variantes genéticas de significado incierto.

Bibliografía

1. Baynam G, Pachter N, McKenzie F, Townshend S, Slee J, Kiraly-Borri C, et al. The rare and undiagnosed diseases diagnostic service-application of massively parallel sequencing in a state-wide clinical service. *Orphanet J Rare Dis.* 2016;11(1):77.
2. Doherty ES, Lacbawan F, Hadley DW, Brewer C, Zalewski C, Kim HJ, et al. Muenke syndrome (FGFR3-related craniosynostosis): expansion of the phenotype and review of the literature. *Am J Med Genet A.* 2007;143A(24):3204-15.
3. Timal S, Hoischen A, Lehle L, Adamowicz M, Huijben K, Sykut-Cegielska J, et al. Gene identification in the congenital disorders of glycosylation type I by whole-exome sequencing. *Hum Mol Genet.* 2012;21(19):4151-61.
4. Wortmann SB, Koolen DA, Smeitink JA, van den Heuvel L, Rodenburg RJ. Whole exome sequencing of suspected mitochondrial patients in clinical practice. *J Inherit Metab Dis.* 2015;38(3):437-43.
5. Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med.* 2015;15(5):405-24.
6. Rodenburg RJ. The functional genomics laboratory: functional validation of genetic variants. *J Inherit Metab Dis.* 2018;41(3):297-307.



Ponencias

XIII Congreso Nacional de Errores Congénitos del Metabolismo

Santander, 16-18 de octubre de 2019

MESA REDONDA. NUEVAS OPCIONES DE TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES METABÓLICAS

TERAPIAS INNOVADORAS EMERGENTES PARA EL TRATAMIENTO DE UNA ENFERMEDAD METABÓLICA HEPÁTICA: LA PORFIRIA AGUDA INTERMITENTE

A. Fontanellas Romá, A. Sampedro Pascual, K.M. Córdoba Quiñones, I. Serrano Mendioroz, D. Jericó Asenjo

Área de Hepatología, Centro para la Investigación Médica Aplicada (CIMA), Universidad de Navarra; Instituto de Investigación Sanitaria de Navarra (IDISNA), Pamplona. Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd).

La porfiria aguda intermitente (PAI) es una haploinsuficiencia de la porfobilinógeno desaminasa (PBGD) hepática, tercera enzima de la ruta de síntesis del hemo. Esta enfermedad huérfana se caracteriza clínicamente por crisis abdomino-psíquico-neurológicas intermitentes asociadas a la acumulación de precursores del hemo en suero y orina. Las terapias encaminadas a restaurar la concentración hepática de la enzima afectada son una opción atractiva para la PAI y otras enfermedades metabólicas. Las terapias de reemplazo enzimático representan un hito importante en medicina, sin embargo un ensayo clínico con PBGD recombinante humana (Porphozym®, Zymenex) resultó fallido por la necesidad de dosis repetidas frecuentes y la ausencia de direccionamiento al hígado. Nuestro grupo de investigación ha desarrollado una proteína recombinante humana de PBGD conjugada con apolipoproteína-AI (rhApoAI-PBGD) que aumenta su tiempo de permanencia en suero y la vehiculiza y focaliza en hígado y cerebro, compartimentos fisiológicos relevantes para el ataque agudo de porfiria. Los datos experimentales proporcionan la prueba de concepto para la aplicación de rhApoAI-PBGD como tratamiento etiológico de PAI (datos no publicados). La expectativa de un tratamiento

de larga duración con una única dosis, estimuló el interés por la terapia génica con vectores no integrativos como los vectores derivados de virus adenoasociados (AAVs) (D'Avola et al. J Hepatol. 2016). Sin embargo, la inmunoreactividad cruzada con los serotipos de AAV salvajes ha limitado los éxitos clínicos a su aplicación en órganos inmunofavorecidos en enfermedades de la retina o el sistema nervioso. Actualmente se están desarrollando optimizaciones en el casete terapéutico específicas para la PAI, nuevos serotipos ingenierizados que reduce la reactividad cruzada con los virus salvajes o su administración en combinación con inmunomoduladores. Recientemente demostramos que la administración sistémica de ARN mensajero en nanopartículas lipídicas es un prometedor tratamiento para la PAI (Jiang et al. Nat Med. 2019). El hepatotropismo de las nanopartículas favorece el desarrollo de la tecnología del ARNm para enfermedades metabólicas cuya indicación es el trasplante hepático y la PAI es un candidato ideal por su presentación en episodios agudos. Esta terapia actúa en pocas horas y mantiene la eficacia tras administraciones repetidas en animales de experimentación. En la exposición se presentará la prueba de concepto de estas terapias emergentes desarrolladas para la PAI y el estado actual en su aplicación en clínica.

Palabras clave

Enfermedad de baja prevalencia. Porfiria aguda intermitente. Terapia de reemplazo enzimático. Vehiculización de productos terapéuticos al hígado. Conjugados de apolipoproteína. Terapia génica. ARN mensajero encapsulados en nanopartículas lipídicas.

Bibliografía

1. D'Avola D, López-Franco E, Sangro B, Pañeda A, Grossios N, Gil-Farina I, et al. Phase I open label liver-directed gene therapy clinical trial for acute intermittent porphyria. J Hepatol. 2016;65(4):776-83.
2. Jiang L, Berraondo P, Jericó D, Guey LT, Sampedro A, Frassetto A, et al. Systemic messenger RNA as an etiological treatment for acute intermittent porphyria. Nat Med. 2018;24(12):1899-909.



Ponencias

XIII Congreso Nacional de Errores Congénitos del Metabolismo

Santander, 16-18 de octubre de 2019

TALLERES

APROXIMACIÓN CLÍNICA DE LOS EIM. CASOS CLÍNICOS COMPLEJOS

Carlos Alcalde Martín¹, Inmaculada García Jiménez²¹Servicio de Pediatría, Hospital Universitario Río Hortega, Valladolid.²Servicio de Pediatría, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza.

Introducción

Los errores innatos del metabolismo pueden debutar en cualquier época de la vida. El campo de las enfermedades metabólicas hereditarias ha cambiado de un grupo limitado de trastornos raros, no tratables y a menudo fatales, a una causa importante de enfermedades con debut agudo que amenazan la vida, pero en las que cada vez hay más opciones de tratamiento. En la mayor parte de estos trastornos las manifestaciones clínicas y bioquímicas iniciales son en su mayoría relativamente inespecíficas.

El paciente no acude al médico con el diagnóstico; el paciente presenta antecedentes, síntomas y signos. El objetivo de este taller es la aproximación al diagnóstico a través de algoritmos, preguntas y respuestas. Se hace hincapié en los trastornos de presentación aguda y las situaciones de emergencia mediante un enfoque basado en los síntomas clínicos y las manifestaciones bioquímicas de las enfermedades metabólicas hereditarias.

Principales patrones de presentación aguda

- **Emergencia metabólica.** En el neonato que se presentará principalmente con clínica tipo "intoxicación" con deterioro neurológico, dificultad para la succión e alimentación, vómitos, alteraciones en la respiración, hipotonía, convulsiones y/o coma inexplicado. Los EIM fuera del periodo neonatal se pueden presentar como vómitos recurrentes y letargia, sin signos de focalidad neurológica o patrones típicos de disfunción orgánica.
- **Epilepsia de inicio temprano.** Los pacientes con epilepsia y otros síntomas como fallo de medro, discapacidad intelectual, fenotipo dismórfico, o anomalías neurológicas deben de ser estudiados desde el punto de vista metabólico.
- **Cardiomiopatía.** La cardiomiopatía es una manifestación impor-

tante de algunos EIM. A menudo es miocardiopatía hipertrófica dilatada asociada a arritmias graves.

- **Fallo hepático.** Los patrones de afectación pueden ser disfunción hepatocelular aguda y/o crónica, hepatomegalia o colestasis.
- Episodio agudo amenazante para la vida y/o muerte súbita.

Principios básicos para el diagnóstico clínico de una enfermedad metabólica hereditaria (EMH)

- Considerar la EMH en paralelo con otros procesos más comunes.
- Estar atentos a síntomas que persisten y permanecen inexplicados.
- Una muerte en periodo neonatal de causa inexplicada puede ser debida a una EMH.
- No confundir síntoma o síndrome con etiología.
- Una EMH se puede presentar a cualquier edad.
- La mayoría son hereditarios, pero pueden aparecer de forma esporádica.
- Considerar inicialmente las EMH asequibles al tratamiento.

Conclusiones

Una EMH debe ser considerada ante:

- Neonatos con enfermedad devastadora, inexplicada, especialmente tras embarazo y parto normal.
- Todo niño con deterioro agudo del estado general y/o disminución del nivel de conciencia, especialmente si precedido de vómitos, fiebre o ayuno.
- Todo niño con síntomas y signos de acidosis o hipoglucemia. Se deben de iniciar las mediadas diagnósticas y terapéuticas iniciales tan pronto como sea posible para evitar la muerte o el daño a largo plazo.

Es importante incluir el diagnóstico diferencial de los EIM en los protocolos clínicos, para una adecuada recogida de muestras y aproximación diagnóstica inicial que permita el inicio de las medidas terapéuticas adecuadas.

Bibliografía

1. General Clinical situations. En: Zschocke J, Hoffman G, eds. Vademecum Metabolicum, Diagnosis and treatment of Inborn Errors of Metabolism, 3rd ed. Alemania: Schattauer; 2011. p. 3-29.
2. Approach to the Patient with Metabolic Disease. En: Introduction to Inborn Errors of Metabolism. En: Zschocke J, Hoffman G, Nyhan W, eds. Inherit Metabolic Diseases. Alemania: Springer-Verlag; 2010. p. 13-25.

APROXIMACIÓN A LOS EIM DESDE EL LABORATORIO: CASOS INSÓLITOS EN CRIBADO NEONATAL AMPLIADO

Raquel Yahyaoui Macías

Laboratorio de Metabolopatías, Hospital Regional Universitario de Málaga.

Sin duda, el avance tecnológico más importante aplicado al cribado neonatal en las últimas décadas ha sido la introducción de la espectrometría de masas en tándem para la detección de enfermedades metabólicas hereditarias. Esta tecnología permite la medición simultánea de aminoácidos y acilcarnitinas e identificar a los recién nacidos con riesgo de padecer ciertas aminoacidopatías, algunas acidurias orgánicas y los defectos de la beta-oxidación de los ácidos grasos. Es lo que se conoce como cribado neonatal "ampliado" y se estima que potencialmente se pueden detectar hasta 70 enfermedades metabólicas y otras situaciones clínicas.

- Clásicamente, el objetivo de los programas de cribado neonatal ha sido prevenir la morbi-mortalidad y las discapacidades asociadas a las enfermedades que se cribaban instaurando un tratamiento eficaz de manera precoz. Sin embargo, en el cribado neonatal ampliado no se cumple ese objetivo para la todas las enfermedades detectables. Algunas de estas enfermedades pueden debutar en los primeros días de vida (antes de que el resultado del cribado esté disponible), amenazando la vida de los recién nacidos. Algunas formas de enfermedad son letales o para algunas de ellas no existe un tratamiento eficaz disponible. La historia natural no es aún bien conocida para todas las enfermedades y se están descubriendo nuevos fenotipos suaves. Para el laboratorio de cribado neonatal ha supuesto cambios importantes en la interpretación de los resultados así como la necesidad de implantar pruebas de segundo nivel y algoritmos diagnósticos para reducir la tasa de falsos positivos inherente a la detección de más patologías.

Este nuevo modelo de cribado neonatal es tan controvertido que ha suscitado durante años un debate ético y moral a nivel internacional, hasta el punto de que en la actualidad, aún muchos centros de cribado del mundo, incluso de nuestro país, solo informan un número limitado de patologías a las que se les ha otorgado un mayor nivel de evidencia científica para ser incluidas en los programas. Por otro lado, hay que recordar que todas las enfermedades cribadas son raras, siendo difícil generar evidencias científicas y que es prácticamente imposible que un solo centro de cribado neonatal pueda detectar muchos casos de cada patología y adquirir suficiente experiencia, siendo necesaria la colaboración internacional. Por último, es preciso tener en cuenta también que el pronóstico de un paciente concreto no viene sólo determinado por la rapidez de la disponibilidad del resultado del cribado o de la patología en cuestión sino por otros factores relacionados con las actuaciones terapéuticas, la educación e implicación por parte de la familia, la cobertura y la accesibilidad a los servicios sanitarios, etc.

Por todo ello, cada caso detectado a través del cribado neonatal ampliado es un caso insólito. La adecuada detección precoz de estas patologías y la obtención de un diagnóstico preciso constituyen un gran reto para los profesionales de laboratorio así como el óptimo seguimiento clínico/manejo terapéutico para los pediatras especialistas en EIM. El cribado neonatal de precisión es ya una realidad, ha venido para quedarse y está permitiendo ampliar el conocimiento sobre estas enfermedades.

APROXIMACIÓN DESDE EL LABORATORIO A LAS ENFERMEDADES METABÓLICAS. METABOLÓMICA Y CASOS DE CRIBADO SINTOMÁTICO

Fernando Andrade

Plataforma de Metabolómica, Instituto Biocruces Bizkaia. Barakaldo, Bizkaia.

La metabolómica comprende diversas técnicas de análisis que permiten obtener el conjunto de metabolitos de un organismo (intermedios metabólicos, hormonas, moléculas de bajo peso molecular) en un momento dado. La comparación de los metabolomas entre el grupo control y el grupo testado puede arrojar diferencias en sus perfiles, que pueden asociarse a una determinada condición biológica, pudiendo determinar qué metabolitos se asocian con dicha condición y cuáles pueden actuar como biomarcador de diagnóstico o evolutivo de la misma, en el caso de que se investigue una enfermedad.

La metabolómica tiene una aplicación crucial en la búsqueda de biomarcadores de diagnóstico y evolución en caso de enfermedad rara o metabólica. Se utiliza también para observar qué perturbaciones metabólicas se producen por la modificación o delección de un determinado gen. A su vez, se utiliza para el estudio del destino final de los nutrientes y ver cómo afecta al metabolismo, o en el campo toxicológico y farmacéutico. Para estudios de metabolómica es necesaria la adquisición de potentes herramientas informáticas que puedan realizar tanto el análisis estadístico (búsqueda de marcadores), como su posterior identificación mediante bases de datos y espectroscopías.

Esta ciencia ha permitido profundizar en enfermedades como la neuropatía óptica isquémica anterior no-arterítica, estableciendo posibles biomarcadores en plasma en comparación con población control. Establecer una huella metabolómica en este tipo de enfermedades multifactorial de localización no clarificada, permite profundizar en la fisiopatología de la enfermedad y valorar u optimizar un posible tratamiento de mayor eficacia.

A su vez, la aplicación metabolómica en orina seca en papel tiene como finalidad la determinación de marcadores definidos en los errores congénitos del metabolismo, tanto de diagnóstico como de pronóstico, que permiten un mejor entendimiento de las patologías metabólicas y otros trastornos del metabolismo intermediario. De esta manera se han podido diagnosticar diferentes pacientes a través de un cribado metabólico ampliado.

Seahorse es una nueva y poderosa tecnología clave para conocer la función mitocondrial y entender la activación celular, a través de la glicólisis y fosforilación oxidativa en células. Con los ensayos de estrés se obtiene un perfil mitocondrial completo, revelando información crítica que no se obtiene en medidas de metabolismo basales basada en la respiración basal, respiración máxima y la capacidad adicional respiratoria. Esta técnica se ha aplicado a pacientes afectos de aciduria metilmalónica con resultados prometedores.

Palabras clave

Metabolómica. Neuropatía óptica. Seahorse.



Ponencias

XIII Congreso Nacional de Errores Congénitos del Metabolismo

Santander, 16-18 de octubre de 2019

MESA REDONDA. MEDICINA PREVENTIVA. NUEVOS CRIBADOS

MEDICINA PREVENTIVA. NUEVOS CRIBADOS

M^a. Dolores Bóveda Fontán

¹Laboratorio de Metabolopatías, Unidad de Diagnóstico y Tratamiento de Enfermedades Metabólicas Congénitas, Hospital Clínico Universitario, Santiago de Compostela; Grupo de Trabajo de Cribado Neonatal de AECOM.

Los programas de cribado neonatal, como actividad de medicina preventiva, son clave en las estrategias de salud pública de la población para prevenir los daños asociados a las enfermedades cribadas.

Desde los primeros programas de cribado neonatal a mediados del siglo pasado y los principios de Wilson y Junger publicados por la OMS en 1968, hasta el momento actual, el panorama ha cambiado enormemente. El avance tecnológico con el desarrollo de nuevas pruebas de laboratorio y, especialmente, la introducción de la Espectrometría de Masas en Tándem en los laboratorios de cribado en la década de los noventa, ha permitido la detección de un importante número de enfermedades a partir de una única muestra de sangre en papel del recién nacido. Este avance es continuo y, por tanto, la posibilidad de cribar nuevas enfermedades es una realidad que, además, se ve incrementada con la introducción de la genética; a esto se añade el número creciente de trastornos en los que diferentes organismos de evaluación han demostrado el beneficio de su detección precoz para el recién nacido. Todo ello obliga a una constante discusión y actualización de los programas de cribado neonatal.

La evolución en el panorama internacional ha sido diferente, y así en algunos países europeos, incluida España, la uniformidad entre los paneles de cribado de las diferentes comunidades continúa siendo un reto, pues es fuente de desigualdades en materia de salud.

Es imprescindible que los profesionales que trabajan en los distintos ámbitos del cribado neonatal, las sociedades científicas y las administraciones sanitarias implicadas, hagan un esfuerzo para actualizar los programas e incluir aquellas enfermedades en las que el avance del conocimiento y las posibilidades terapéuticas mejoren la calidad de vida de los pacientes. No se debe olvidar además la repercusión que esta actividad tiene sobre las familias y en la sociedad.

SITUACION ACTUAL DEL CRIBADO NEONATAL (PCN) EN ESPAÑA

José Luis Marín Soria

Hospital Clínic, Barcelona.

Los PCN nacen en España en los años 60 por la visión de futuro, tesón, voluntad y capacidad de trabajo de personas como Federico Mayor Zaragoza, Magdalena Ugarte Pérez, Juan Sabater Tobella, Antonio Maya Victoria, José Antonio Lozano Teruel, Asunción Fernández Sánchez, José Peña Guitián, José M^a Fraga Bermúdez, José Ramón Alonso... a los que seguirían muchos otros repartidos por toda la geografía española. En las dos décadas siguientes los programas fueron consolidándose de forma asimétrica alrededor del Plan Nacional de Prevención de la Subnormalidad creado en 1977.

En 1982 los PCN fueron transferidos a las CCAA y en 1984 los profesionales se asociaron en la Comisión de Enfermedades Metabólicas Congénitas de la Sociedad Española de Bioquímica Clínica (SEQC). En estos años se incrementaron el número de centros para obtener la máxima cobertura territorial.

En 2005 un grupo de la Comisión de la SEQC se escinden y crean la Asociación Española de Cribado Neonatal (AECNE). En el primer informe de 2006 documentan que existen 20 centros de cribado que dan una cobertura del 100% a los RN de las 17 CCAA para HFA y HC; 6 centros realizan la detección de FQ; 5 centros realizan HAC, 1 centro realiza la biotinidasa y 1 centro utiliza tecnología de espectrometría de masas en tándem (MS/MS) que detecta hasta 30 enfermedades.

En ese primer informe se puso de manifiesto la gran heterogeneidad y diferencia existente entre los PCN de las distintas CCAA.

La incorporación de la MS/MS a los Programas de Cribado Neonatal aumentó la diferencia entre ellos. En julio del 2013 el Consejo interterritorial de Sanidad propuso incluir 3 enfermedades realizadas por MS/MS en un panel de 7 enfermedades que deberán realizar todos los PCN de España y lo incluye en la cartera básica del sistema Nacional de Salud. Un paso "corto" pero importante, porque por primera vez en España se iniciaba un intento de armonización institucional de los PCN.

En el informe de AECNE del 2016 se constata la diferencia existente entre un grupo de CCAA realizan la detección de 7 enfermedades y otro entre 10 y 23 enfermedades. En el informe del Ministerio de Sanidad del 2018, los PCN declaran la detección de hasta 44 enfermedades distintas: algunas CCAA declaran detectar 8 y otras 40.

Los resultados que nos ofreció AECNE son casos diagnosticados "agrupados" del territorio español y el ministerio comparativa de los indicadores de calidad. Ambas cosas son de gran utilidad, pero desde

el Grupo de Cribado Neonatal de AECOM queremos avanzar y proponer:

- Un formato inequívoco de recogida de datos para que todos informemos de forma equivalente: cuales son las enfermedades que “buscamos” o “panel principal” y que “otras” enfermedades hemos encontrado como consecuencia de la primera búsqueda (hallazgos incidentales o panel secundario).
- Poder conocer las enfermedades encontradas en las distintas CCAA, con el objetivo de realizar un “mapa” con las prevalencias de las enfermedades metabólicas hereditarias de España.
- Conocer, con la mayor exactitud posible, la situación actual de los distintos PCN de España.

HACIA UN PANEL EUROPEO DE CRIBADO. MODELO ITALIANO

Giancarlo la Marca

Newborn Screening, Clinical Biochemistry and Pharmacology Laboratory, Meyer Children's University Hospital; University of Florence, Italy.

Tandem mass spectrometry (MS/MS) has become a leading technology used in clinical chemistry and has shown to be particularly sensitive and specific when used in newborn screening (NBS) tests. The success of tandem mass spectrometry is due to important advances in hardware, software and clinical applications during the last 25 years. MS/MS permits a very rapid measurement of many metabolites in different biological specimens by using filter paper spots or directly on biological fluids. Its use in NBS give us the chance to identify possible treatable metabolic disorders even when asymptomatic and the benefits gained by this type of screening is now recognized worldwide. Today the use of MS/MS for second-tier tests^{1,2} and confirmatory testing is promising especially in the early detection of new disorders such as some lysosomal storage disorders^{3,4}, ADA and PNP SCIDs^{5,6}, X-adrenoleucodystrophy (X-ALD)⁷, Wilson disease, guanidinoacetate methyltransferase deficiency (GAMT)⁸, and Duchenne muscular dystrophy. The new challenge for the future will be reducing the false positive rate by using second-tier tests, avoiding false negative results by using new specific biomarkers and introducing new treatable disorders in NBS programs. Following this direction Italy ruled the newborn screening program releasing a national law (n. 167/2016) and expanding the panel up to 40 disorders. To date the coverage of the Italian population is about 95% with the exception of 1 out of 20 regions. Moreover the law has ruled the informative booklet for parents, the pre-analytical and analytical procedures, the confirmatory testing up to the diagnosis and follow up. An integrative legislative act has just been released for an additional expansion of the national panel to some LSDs, SCIDs (by TREC analysis) and Spinal Muscular Atrophy.

Key words

Expanded Newborn Screening. Mass Spectrometry. Second Tier Test.

Bibliography

1. la Marca G, Malvagía S, Pasquini E, Innocenti M, Donati MA, Zammarchi E. Rapid 2nd-tier test for measurement of 3-OH-propionic and methylmalonic acids on dried blood spots: reducing the false-positive rate for propionylcarnitine during expanded newborn screening by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Clin Chem.* 2007;53(7):1364-9.
2. Poggiali S, Ombrone D, Forni G, Malvagía S, Funghini S, Mura M, et al. Reducing the False-Positive Rate for Isovalerylcarnitine in Expanded Newborn Screening: The Application of a Second-Tier Test. *J Inborn Errors Metab Screen.* 2016;4:1-7.
3. la Marca G, Casetta B, Malvagía S, Guerrini R, Zammarchi E. New strategy for the screening of lysosomal storage disorders: the use of the online trapping-and-cleanup liquid chromatography/mass spectrometry. *Anal Chem.* 2009;81(15):6113-21.

4. Scolamiero E, Casetta B, Malvagía S, Tanigawa T, Forni G, Funghini S, et al. Development of a fast LC-MS/MS protocol for combined measurement of six LSDs on dried blood spot in a newborn screening program. *J Pharm Biomed Anal.* 2019;165:135-40.
5. 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(6):1394-9.
6. la Marca G, Canessa C, Giocliere E, Romano F, Malvagía S, Funghini S, et al. Diagnosis of immunodeficiency caused by a purine nucleoside phosphorylase defect by using tandem mass spectrometry on dried blood spots. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;134(1):155-9.
7. Huffnagel IC, van de Beek MC, Showers AL, Orsini JJ, Klouwer FCC, Dijkstra IME, et al. Comparison of C26:0-carnitine and C26:0-lysophosphatidylcholine as diagnostic markers in dried blood spots from newborns and patients with adrenoleukodystrophy. *Mol Genet Metab.* 2017;122(4):209-15.
8. Pasquali M, Schwarz E, Jensen M, Yuzyuk T, DeBiase I, Randall H, Longo N. Feasibility of newborn screening for guanidinoacetate methyltransferase (GAMT) deficiency. *J Inherit Metab Dis.* 2014;37(2):231-6.

SECUENCIACIÓN GENÓMICA Y MEDICINA DE PRECISIÓN EN RECIÉN NACIDOS

Francisco Palau

Instituto Pediátrico de Enfermedades Raras (IPER), Hospital Sant Joan de Déu e Institut de Recerca Sant Joan de Déu, Barcelona. Centro de Investigación Biomédica en red de Enfermedad Raras (CIBERER), ISCIII.

El cribado neonatal constituye una acción en salud pública en el ámbito de la prevención secundaria de las enfermedades de debut en la época neonatal. La cartera básica común del Programa de Cribado Neonatal del SNS en España aborda 7 enfermedades metabólicas o endocrinológicas. En base a este programa, las Comunidades Autónomas han establecido diferentes carteras complementarias con un número variable de enfermedades adicionales, las cuales abarcan trastornos metabólicos, endocrinológicos o hematológicos, mayoritariamente de base genética.

La secuenciación del genoma mediante tecnología NGS (*next generation sequencing*) permite el análisis del genoma en el ámbito del diagnóstico genético y determinar la variante patogénica que constituye la causa primera de las enfermedades raras monogénicas. El cribado neonatal es un procedimiento que se aplica de manera estandarizada a la población diana de recién nacidos, en el que la prueba biológica es fundamental. Actualmente, la prueba es de carácter bioquímico (metabolitos, hormonas, proteínas) y permite la detección de un biomarcador en sangre y/u orina. Muchas de las enfermedades raras genéticas no tienen un biomarcador específico que pueda ser utilizado en un programa de cribado. Por otro lado, el número de enfermedades ‘accionables o intervenibles’, en las que una intervención precoz en el nacimiento o infancia temprana puede modificar el pronóstico y la acción terapéutica, va en aumento.

La secuenciación genómica ha de permitir resolver la cuestión de disponer de un amplio abanico de biomarcadores específicos de enfermedad (los genes y sus variantes genéticas) y un sistema/tecnología única de aplicación a todas ellas (NGS), que sea abordable desde el punto de vista coste-beneficio. En la actualidad se han puesto en marcha proyectos sobre la aplicación de la secuenciación genómica en recién nacidos¹, como es el proyecto *BabySeq*².

En este sentido, es importante desarrollar proyectos piloto de investigación con el objetivo de explorar cómo la información genómica puede ayudar a conocer y comprender mejor las enfermedades identificadas en la época neonatal e infantil de modo que se puedan implementar acciones para mejorar el curso de la enfermedad y su pronóstico, y modificar su historia natural. El objetivo de un proyecto de esta índole ha de ser, pues, explorar el impacto médico-asistencial, familiar y social, así como económico, de la secuenciación genómica en la atención sanitaria de los recién nacidos y lactantes, con una visión integral que aúne los aspectos médicos, de asesoramiento genético, bioéticos, psicológicos y sociales, con participación inclusiva de

los diversos actores implicados, esto es, padres, pediatras de atención primaria, asesores genéticos, genetistas de laboratorio, bioinformáticos, médicos genetistas, neonatólogos, obstetras y eticistas.

Palabras clave

Secuenciación genómica. Neonato. Salud pública. Medicina de precisión.

Bibliografía

1. Berg JS, Agrawal PB, Bailey DB Jr, Beggs AH, Brenner SE, Brower AM, et al. Newborn Sequencing in genomic medicine and public health. *Pediatrics*. 2017;139(2):e20162252.
2. Holm IA, Agrawal PB, Ceyhan-Birsoy O, Christensen KD, Fayer S, Leslie A, Frankel LA, et al. The BabySeq project: implementing genomic Sequencing in newborns. *BMC Pediatr*. 2018;18:225.



Ponencias

XIII Congreso Nacional de Errores Congénitos del Metabolismo

Santander, 16-18 de octubre de 2019

MESA REDONDA. HACIA LA EXCELENCIA EN EL MANEJO DE LOS EIM

CENTROS DE REFERENCIA ESPAÑOLES Y EUROPEOS

M^a Luz Couce Pico

Unidad de Diagnóstico y Tratamiento de Enfermedades Metabólicas Congénitas, Servicio de Neonatología, Facultad de Medicina, Hospital Clínico Universitario de Santiago, Universidad de Santiago de Compostela

CSUR indica Centros, Servicios y Unidades de Referencia del Sistema Nacional de Salud. Un Centro de Referencia Nacional es un Centro sanitario que dedica fundamentalmente su actividad a la atención de determinadas patologías o grupos de patologías con criterios RD 1302/2006. En España en enero de 2015 siete centros fueron designados de referencia en enfermedades metabólicas congénitas (EMC) y un octavo en 2018, para niños y adultos excepto uno que es solo para niños. Para esta designación se ha pasado un proceso de auditoría de cumplimiento de determinados criterios en los 3 años previos y cada año se lleva a cabo una reevaluación. Entre los requisitos, destacan los de actividad asistencial con al menos 35 casos nuevos y el seguimiento de al menos 250 pacientes por año con el diagnóstico de EMC; y de calidad asistencial disponiendo de protocolos de actuación en caso de descompensación metabólica, protocolos de evaluación de la calidad del control clínico (coeficiente de inteligencia, índice de control de la dieta, n^o de descompensaciones/año), encuestas de satisfacción de pacientes y de centros remitores. Se precisa asimismo un equipo multidisciplinar y disponer de determinados fármacos de forma inmediata. Además y de forma conjunta con otros centros muy implicados en el seguimiento de estas enfermedades se elaboran protocolos conjuntos muy significativos, como los realizados por si precisan actuación inmediata en colegios en alguna de estas enfermedades muy susceptibles de descompensación ante un proceso intercurrente. Destacar igualmente la importancia del papel docente con formación de otros profesionales y de los propios pacientes y familias, e investigador con publicaciones científicas periódicas y participación en proyectos y ensayos clínicos.

Un valor añadido es el pertenecer a las Redes de Referencia Europea, en particular a la MetabERN en las enfermedades metabólicas hereditarias, donde desde marzo de 2017 hay 69 centros de 18 estados de Europa, de los cuales 5 son de España. La admisión en esta Red

fue igualmente después de un proceso de auditoría bastante similar al CSUR de la Unidad Metabólica que lo solicitaba y de condiciones del Hospital con servicios de 3^{er} nivel, siendo requisito previo en España el ser CSUR. MetabERN agrupa 7 subgrupos de trabajo ("subnetworks") de los principales grupos de EMC y otros 8 grupos de tareas muy importantes en cada una de las "subnetworks": diseminación; evaluación; guías y estandarización de vías y cuidados para la transición; investigación, actividades traslacionales y ensayos clínicos...

Todo ello implica un nivel de conocimientos y competencias adecuados en las patologías de referencia, actitud colaborativa y abierta a otros profesionales, procedimientos sólidos, conocidos y evaluables, medicamentos en stock disponibles para situaciones de urgencia, infraestructura y equipo humano adecuado a los requerimientos, e investigación a ser posible con Unidad de Ensayos acreditada.

Bibliografía

1. Heard JM, Bellettato C, van Lingen C, Scarpa M; MetabERN collaboration group. Research activity and capability in the 3 European Reference Network MetabERN. *Orphanet J Rare Dis.* 2019;14:119.
2. López-Pérez J, Ceberio- Hualde L, García Morillo JS, Grau-Junyent JM, Hermida Ameijeiras A, López-Rodríguez M, et al. Proceso de transición de la asistencia pediátrica a la adulta en pacientes con errores congénitos del metabolismo: documento de consenso *Med Clin.* 2016;147:506.e1-e7.

ENSAYO CLÍNICO BASADO EN EL PACIENTE

Luis Aldamiz-Echevarria

Unidad de Metabolismo del Hospital Universidad Cruces; Instituto de Investigación Sanitaria Biocruces, Bizkaia.

El ensayo clínico da lugar a la máxima evidencia en el tratamiento de los pacientes con enfermedades raras metabólicas.

Podemos diferenciar diferentes fases.

- Fase I, cuyo objetivo es valorar si es seguro el fármaco, y determinar la dosis mayor que puede darse de modo seguro. Aunque el tratamiento se ha probado en el laboratorio y en estudios en animales, no siempre se puede predecir los efectos secundarios en las personas. Los puntos clave son:
 - Usualmente, el primer grupo pequeño de persona recibe una dosis baja del fármaco y es observada muy detalladamente. Si solo surgen efectos secundarios menores, el próximo grupo pequeño de participantes pudiera recibir una dosis más alta.

- El enfoque en la fase I es observar el efecto que tiene el fármaco sobre el cuerpo, así como el efecto que el cuerpo tiene sobre con el medicamento.
- En este punto la seguridad es la inquietud principal, debido al reducido número de personas en esta fase, es posible que los efectos secundarios que sean poco comunes no sean observados sino después.
- Los placebos no toman parte de esta fase.
- Fase II: ¿es eficaz el tratamiento? Si se determina en la fase I que el tratamiento es razonablemente seguro, entonces se puede someter a un estudio clínico en fase II para determinar si el tratamiento funciona. En muchos estudios se espera que las personas que están recibiendo el nuevo tratamiento vivan más tiempo de lo que se esperaba sin él. Los puntos clave son:
 - Se administra el tratamiento de acuerdo con la dosis y el método que se determinaron ser los más seguros y efectivos en la fase I del estudio.
 - En algunos estudios en fase II, los participantes son asignados aleatoriamente a distintos grupos, y puede que se administren distintas dosis.
 - No se usa un placebo.
 - En muchas ocasiones las fases I y II se unen en las enfermedades raras.
- Fase III: ¿es mejor el nuevo tratamiento bajo estudio que el tratamiento convencional? El tratamiento se ha demostrado que funciona en la fase II, en esta fase comparan la seguridad y eficacia del nuevo tratamiento con el tratamiento estándar actual. Los puntos clave son:
 - Tienen un número mayor de pacientes.
 - Suelen tomar más tiempo que las anteriores fases.
 - Puede que se incluyan placebos.
 - Al igual que en otras fases se observan los efectos secundarios y se detienen los estudios si estos efectos son muy dañinos.

Trámite para la aprobación por la agencia

Cuando los estudios clínicos reportan que un medicamento nuevo es más eficaz y/o seguro que el tratamiento actual estándar, se somete a una solicitud del nuevo fármaco para su aprobación. Se realiza una revisión de los resultados de los estudios clínicos y otra información pertinente.

Como la agencia puede solicitar más información o incluso requiera que realice más estudios, puede extender el proceso de aprobación a más de cinco años.

En caso de valoración positiva da lugar la decisión de que el tratamiento es adecuado para usarse en pacientes con un tipo de enfermedad con el que el fármaco fue aprobado, el tratamiento generalmente se convierte ahora en el tratamiento estándar. Pero en algunas casos, los estudios clínicos aún no acaben y se prosigue con estudios en la fase IV.

Aprobación y comercialización del fármaco por las agencias nacionales. Una vez aprobado por la agencia europea viene la aproba-

ción por parte de la agencia Española, cuyo resultado en caso de ser positivo establece la indicación y coste.

A nivel europeo, existe gran diversidad de medicamentos huérfanos aprobados y del tiempo medio de una valoración.

Para su aprobación se valora la farmacoeconomía en la que emplean para evaluación económica complejas como el coste-utilidad como la Unidad de efectividad ajustada por calidad de vida (AVAC), más recientemente el empleo de Análisis de decisión multicriterio (MCDA) marco EVIDEM, Real-World Evidence.

Fase IV de los ensayos clínicos: ¿qué más debemos saber? Los medicamentos aprobados tras los estudios de fase III a menudo se mantienen bajo observación durante un largo tiempo en los estudios fase IV, para responder preguntas como ¿Significa que aquellos que reciben el nuevo tratamiento van a vivir más tiempo?, ¿Existen efectos secundarios que no se han evidenciado aún? Los puntos clave son:

- Estos estudios clínicos se consideran los más seguros.
- Puede que estos estudios además observen otros aspectos del tratamiento, como calidad de vida y eficacia en los costes.
- Están diseñados para evaluar la seguridad y eficacia del fármaco a largo plazo.

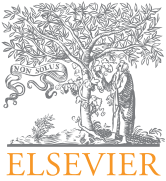
Prescripción del tratamiento, a la hora de indicar un fármaco a un paciente no solo debemos asegurarnos el diagnóstico, sino que debemos valorar la situación real y lo esperado en nuestro paciente con el tratamiento, para ello ayuda prácticas en la medicina basada en la evidencia como la técnica mediante preguntas PICO (Paciente, Intervención, comparación y resultado o *outcome*).

Adherencia al tratamiento, es evidente que las enfermedades crónicas tienen un gran riesgo de no adhesión al tratamiento, lo que da lugar a una peor evolución y resultados más pobres. En las enfermedades raras no existe muchos estudios, pero recientemente se ha publicado uno es pacientes con afectación del ciclo de la urea en la relación a la adhesión al fenilbutirato. La valoración de este aspecto indica la necesidad de modificar el modo con que los fármacos orales son dispensados a los pacientes, indicando técnicas como SPD y dispensadores electrónicos.

Futuro, acabamos de asistir en la SSEIM en la que muchas comunicaciones se basaban en la relevancia del empleo de modelos de la enfermedad que permitían una personalización del paciente en base a su fenotipo, omico y genotipo, y que pueden predecir de un modo mejor el efecto del fármaco sobre el mismo.

Bibliografía

1. Pearson I, Rothwell B, Olaye A, Knight C. Economic Modeling Considerations for Rare Diseases. *Value Health*. 2018;21:515-24.
2. Lee D, Brereton N, Dhanasiri S, Kulasekararaj A. The Role of Real-World Evidence in UK Reimbursement: Case Study of Lenalidomide in Myelodysplastic Syndrome Deletion 5q. *Pharmacoecon Open*. 2019;3:351-8.
3. Roldán UB, Badia X, Marcos-Rodríguez JA, de la Cruz-Merino L, Gómez-González J, Melcón-de Dios A, et al. Multi-criteria decision analysis as a decision-support tool for drug evaluation: A pilot study in a pharmacy and therapeutics committee setting. *Int J Technol Assess Health Care*. 2018;34:519-26.
4. Guarga L, Badia X, Obach M, Fontanet M, Prat A, Vallano A, et al. Implementing reflective multicriteria decision analysis (MCDA) to assess orphan drugs value in the Catalan Health Service (CatSalut). *Orphanet J Rare Dis*. 2019;14:57.



Ponencias

XIII Congreso Nacional de Errores Congénitos del Metabolismo

Santander, 16-18 de octubre de 2019

MESA REDONDA. ABORDAJE MULTIDISCIPLINAR DE LA ENFERMEDAD DE GAUCHER

HALLAZGOS Y TRATAMIENTO EN LA ENFERMEDAD DE GAUCHER: EL PAPEL DEL HEMATÓLOGO

Jesús Villarrubia Espinosa

Servicio de Hematología, CSUR de Enfermedades Metabólicas, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid.

La enfermedad de Gaucher es una enfermedad genética autosómica recesiva debida a un déficit funcional de la enzima lisosomal beta glucosidasa ácida lo que provoca un acúmulo de glucosilceramida en los lisosomas, especialmente en los macrófagos, que es donde se degrada esta macromolécula. Los órganos más afectados son el bazo, el hígado, la médula ósea y los huesos, aunque se puede afectar cualquier otro órgano. Las manifestaciones clínicas más frecuentes son citopenias, diátesis hemorrágicas, hepatoesplenomegalia, dolores óseos y, en los tipos 2 y 3, afectación neurológica.

En la mayoría de los casos, existe un gran retraso desde el comienzo de los primeros síntomas hasta el diagnóstico definitivo, debido a que es una enfermedad ultrarara, con un comienzo insidioso y con una clínica inespecífica que durante mucho tiempo hace que los pacientes lleven una vida casi normal y a que la gran mayoría de los médicos no han visto ningún caso en su vida profesional. Este retraso en el diagnóstico, que puede llegar a ser de más de 10 años, lleva al paciente a un periplo de especialistas y pruebas diagnósticas que retrasan considerablemente el diagnóstico pudiendo tener unas consecuencias irreversibles.

La presencia de citopenias, problemas hemostáticos y esplenomegalia, hace que la mayoría de estos pacientes sean diagnosticados por hematólogos. Además, aunque no es necesario, a día de hoy, casi el 70% de los nuevos casos de enfermedad de Gaucher, se diagnostican por biopsia de médula ósea, y lo que es peor, todavía se diagnostican casos en esplenectomías, con las consiguientes complicaciones derivadas de este procedimiento. Solo en el 10% de los casos, salvo en pacientes con antecedentes familiares, el diagnóstico se hace con estudios enzimáticos o genéticos.

En la actualidad, existen dos tipos de tratamiento para la enfermedad de Gaucher en primera línea: el tratamiento para la reducción de sustrato, TRS, (eliglustat) y la terapia de sustitución enzimática, TSE, (imiglucerasa y velaglucerasa). La TRS tiene la gran ventaja de que es

oral y los resultados reportados en los 10 años de experiencia hasta ahora son superponibles a los de la TSE. Para su prescripción, necesitamos saber el estudio del citocromo CYP2D6 y no puede ser prescrito en el embarazo. La TSE tiene más de 20 años de experiencia con excelentes resultados, pudiéndose utilizar en el embarazo. Se administra de forma intravenosa cada 2 semanas y sus dosis deben ajustarse según la gravedad del cuadro y el peso del paciente. Ninguna de las dos terapias atraviesa la barrera hematoencefálica por lo que no es útil para disminuir las alteraciones neurológicas de los tipos 2 y 3. En casos muy seleccionados se ha realizado trasplante de médula ósea para las formas más severas. El tratamiento más esperanzador a medio plazo será la terapia génica, que ya se está realizando de forma experimental.

TERAPIA CELULAR EN LA ENFERMEDAD DE GAUCHER

Lucrecia Yáñez San Segundo

Servicio de Hematología, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, IDIVAL, Universidad de Cantabria, Santander.

Dentro de las diferentes modalidades de terapia celular, el trasplante con células madres hematopoyéticas y la terapia génica son las utilizadas para el tratamiento de las enfermedades congénitas.

En la enfermedad de Gaucher, los tratamientos de reemplazo enzimático y la reducción de sustrato han relegado en la actualidad la práctica del trasplante hematopoyético (TPH) a circunstancias muy particulares. Por otro lado, la terapia génica está en auge y su avance está ya presente en la práctica clínica de varias enfermedades congénitas.

En esta presentación se hace una revisión del TPH en la enfermedad de Gaucher y sus indicaciones, así como del estado de la terapia génica en esta enfermedad de depósito.

El trasplante hematopoyético en las enfermedades de depósito

En el año 2017, se registraron en Europa 169 TPH en enfermedades de depósito, lo que supone un 6% del total de trasplantes en enfermedades no malignas y un 0,4% del total de los TPH realizados ese año. El 94% de los trasplantes registrados procedieron de un donante alogénico y el 47% de los mismos se realizaron con células madre procedentes de la médula ósea. Sin embargo, y aunque desde el año 2016 se ha observado un incremento del 6% en el número de trasplantes en estas patologías, el número de procedimientos ha disminuido de un

2,8% del total de trasplantes alogénicos en el año 2007 a un 0,9% en el año 2017¹, motivado por las toxicidades inherentes al procedimiento y los nuevos tratamientos². En la actualidad hay registrados en la actualidad 1.830 pacientes con enfermedades de depósito en la base de datos de la sociedad europea de trasplante hematopoyético (EBMT)³.

¿Por qué el TPH en la enfermedad de Gaucher?

La enfermedad de Gaucher (EG) se caracteriza por la disfunción o ausencia de la enzima glucocerebrosidasa de manera congénita^{4,5}. Esta proteína es necesaria para la destrucción de la glucosilceramida dentro del lisosoma, por lo que, en su ausencia, el esfingolípido se acumula en el interior de las células del sistema macrofágico dando una morfología de "células espumosas". Los macrófagos, que de manera fisiológica están situadas fundamentalmente a nivel hepático y esplénico así como en el hueso y en la médula ósea, se van acumulando dando lugar a la aparición de visceromegalias, dolores óseos y en ocasiones deformidades y alteraciones del crecimiento, y citopenias progresivas, fundamentalmente anemia y trombopenia⁴. Asimismo, el metabolismo anómalo de la glucosilceramida genera metabolitos tóxicos como la glucoesfingosina, capaces de depositarse a nivel del SNC dando lugar a alteraciones neurológicas que pueden estar presentes ya desde el nacimiento⁶, y que afectan a los pacientes con EG de tipo 2 y 3.

Teniendo en cuenta el papel fundamental de los macrófagos en la fisiopatología de la enfermedad, el TPH se pensó como una opción razonable para estos pacientes cuando el tratamiento sintomático era la única terapia disponible.

Los inicios de TPH en la enfermedad de Gaucher

El primer trasplante alogénico en la EG se publicó en 1984⁷. El paciente falleció en el noveno mes de trasplante por una complicación infecciosa, sin embargo, y aunque a nivel medular se seguían detectando células de Gaucher y clínicamente no se observó mejoría, el hecho de que los niveles de glucocerebrosidasa se normalizaran en sangre llevó a pensar que el procedimiento pudiese ser más eficaz cuanto más temprano se realizara⁷. Por ello, en los años siguientes se continuaron realizando TPH en estos pacientes.

En un inicio, los trasplantes se realizaron con la médula ósea procedente de un hermano HLA idéntico, sin embargo, los avances en el campo del TPH han favorecido el uso de otras fuentes de progenitores hematopoyéticos como la sangre periférica movilizada y la sangre de cordón umbilical, así como de otro tipo de donantes como los no emparentados o los familiares "parcialmente" compatibles o haploidénticos.

Resultados del TPH en la enfermedad de Gaucher

Los resultados del TPH en la enfermedad de Gaucher dependen de aspectos relacionados con el procedimiento y el estado de la enfermedad. Asimismo, los datos referentes a resultados del TPH en la EG provienen exclusivamente de series de casos, con una marcada heterogeneidad de pacientes^{7,8}.

Entre los factores relacionados con el trasplante es importante que los niveles de la glucocerebrosidasa del donante sean correctos, así como el grado de quimerismo y el control de las complicaciones post trasplante. Asimismo, el acondicionamiento ha de ser inmunosupresor y al mismo tiempo mieloablativo, para evitar fallos de prendimiento como ocurre en otras enfermedades no malignas como las eritropatías congénitas o las insuficiencias medulares. Debido al escaso número de pacientes a los que se ha realizado este procedimiento, no hay un acondicionamiento estándar y se desconoce el papel que puede tener fármacos más recientes como la fludarabina y el treosulfán en el mismo.

Por otro lado, el beneficio del TPH varía entre los diferentes órganos afectados. La recuperación de las citopenias es rápida y persistente, así como la mejora del estado funcional. Las visceromegalias y los cambios óseos disminuyen en los siguientes meses del trasplante⁸. Sin embargo, la mejoría de la clínica del SNC es variable y parece ser dependiente de la edad del paciente, la gravedad de la enfermedad y afectación neurológica en el momento de la enfermedad⁹.

Indicaciones de TPH en la enfermedad de Gaucher en el año 2019

Las indicaciones para el TPH, pueden dividirse en dos grandes grupos: Indicaciones para reponer la enzima deficitaria o por el desarrollo de una neoplasia hematológica.

Reposición de enzima deficitaria

Los resultados obtenidos con la suplementación intravenosa de la proteína glucocerebrosidasa deficiente y la terapia de reducción de sustrato han relegado la práctica del TPH a aquellos casos en los que no se obtiene respuesta o son intolerantes a estas medicaciones².

Desarrollo de neoplasia hematológica

Sin embargo, hay una complicación para la cual los pacientes con enfermedad de Gaucher sí pudieran precisar la realización de un trasplante, en este caso autólogo, y es el desarrollo de un mieloma múltiple.

La asociación entre el mieloma múltiple y la EG se remonta al año 1968¹⁰. Estudios recientes han estimado que la probabilidad de padecer un mieloma en pacientes adultos con EG tipo 1 es de 6 a 50 veces superior a la población normal^{11,12}. Los mecanismos por los cuales, los pacientes tienen un mayor riesgo de desarrollar un síndrome linfoproliferativo aún están en estudio pero parece que está relacionada por un lado con un incremento de citocinas proinflamatorias, en particular IL-6 e IL-10, así como de la disfunción de parte del sistema inmune y de la osteogénesis promovida por los metabolitos tóxicos producidos¹³.

Terapia génica en la Enfermedad de Gaucher

Los primeros intentos de terapia génica en la EG se realizaron a finales del siglo 20 con el intento de, a través de las células stem hematopoyéticas a las que previamente se había introducido un vector para la expresión del gen de la glucocerebrosidasa, poder alcanzar niveles correctos de la enzima en pacientes afectados¹⁴. Sin embargo, los resultados iniciales fueron desalentadores ya que las células transducidas no presentaban ventaja proliferativa frente a las no transducidas y la producción enzimática no parecía incrementarse^{14,15}.

Posteriormente se ha estudiado la posibilidad de, a través de un adenovirus, poder sintetizar a nivel hepático la glucocerebrosidasa y así evitar la acumulación de la glucosilceramida y el daño tisular¹⁶, con resultados positivos. Siguiendo la estrategia utilizada en otras enfermedades congénitas¹⁷, el ensayo fase 1/2, AVR-RD-02, que utiliza un lentivirus como vector del gen deficitario, está pendiente de apertura para pacientes con EG tipo 1². Finalmente, la terapia génica aplicada a etapas muy tempranas de las formas con afectación neurológica, puede ser una alternativa de futuro¹⁸.

Conclusiones

La terapia celular expresada como trasplante hematopoyético solo tiene indicación en la actualidad en la enfermedad de Gaucher en aquellos casos que no respondan a los tratamientos convencionales o si es necesario por el desarrollo de una neoplasia hematológica. Sin

embargo, la utilización de células autólogas como parte de la terapia génica es un área en desarrollo y que puede modificar las opciones terapéuticas en un futuro.

Palabras clave

Enfermedad de Gaucher. Terapia celular. Trasplante hematopoyético. Terapia génica.

Bibliografía

1. Passweg JR, Baldomero H, Basak GW, Chabannon C, Corbacioglu S, Duarte R, et al. The EBMT activity survey report 2017: a focus on allogeneic HCT for nonmalignant indications and on the use of non-HCT cell therapies. *Bone Marrow Transplant*. 2019; doi: 10.1038/s41409-019-0465-9.
2. Pastores GM, Hughes DA. Gaucher Disease. 2000 Jul 27 [Updated 2018 Jun 21]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2019.
3. Working Party: Inborn Errors [Internet]. Disponible en: <https://www.ebmt.org/working-parties/inborn-errors-working-party-iewp>
4. Brady RO, Kanfer JN, Shapiro D. Metabolism of glucocerebrosides II. Evidence of an enzymatic deficiency in Gaucher's disease. *Biochem Biophys Res Commun*. 1965;18(2):221-5.
5. Groen J. The hereditary mechanism of Gaucher's disease. *Blood*. 1948;3(11):1238-49.
6. Orvisky E, Park JK, LaMarca ME, Ginns EI, Martin BM, Tayebi N, et al. Glucosylsphingosine accumulation in tissues from patients with Gaucher disease: correlation with phenotype and genotype. *Mol Genet Metab*. 2002;76(4):262-70.
7. Rapoport JM, Ginns EI. Bone-marrow transplantation in severe Gaucher's disease. *N Engl J Med*. 1984;311(2):84-8.
8. Hoogerbrugge PM, Brouwer OF, Bordigoni P, Cornu G, Kapaun P, Ortega JJ, et al. Allogeneic bone marrow transplantation for lysosomal storage diseases. *Lancet*. 1995;345(8962):1398-402.
9. Sirrs S, Hannah-Shmouni F, Nantel S, Neuberger J, Yoshida EM. Transplantation as disease modifying therapy in adults with inherited metabolic disorders. *J Inher Metab Dis*. 2018;41(5):885-96.
10. Pratt PW, Kochwa S, Estren S. Immunoglobulin abnormalities in Gaucher's disease. Report of 16 cases. *Blood*. 1968;31(5):633-40.
11. Rosenbloom BE, Weinreb NJ, Zimran A, Kacena KA, Charrow J, Ward E. Gaucher disease and cancer incidence: a study from the Gaucher Registry. *Blood*. 2005;105(12):4569-72.
12. de Fost M, Vom Dahl S, Weverling GJ, Brill N, Brett S, Häussinger D, et al. Increased incidence of cancer in adult Gaucher disease in Western Europe. *Blood Cells Mol Dis*. 2006;36(1):53-8.
13. Witek M, Piktel E, Wollny T, Durna B, Fiedoruk K, Lech-Mara da E, et al. Defective sphingolipids metabolism and tumor associated macrophages as the possible links between gaucher disease and blood cancer development. *Int J Mol Sci*. 2019;20(4).
14. Dunbar CE, Kohn DB, Schiffmann R, Barton NW, Nolte JA, Esplin JA, et al. Retroviral transfer of the glucocerebrosidase gene into CD34+ cells from patients with Gaucher disease: in vivo detection of transduced cells without myeloablation. *Hum Gene Ther*. 1998;9(17):2629-40.
15. Enquist IB, Nilsson E, Ooka A, Månsson J-E, Olsson K, Ehinger M, et al. Effective cell and gene therapy in a murine model of Gaucher disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006;103(37):13819-24.
16. McEachern KA, Nietupski JB, Chuang W-L, Armentano D, Johnson J, Hutto E, et al. AAV8-mediated expression of glucocerebrosidase ameliorates the storage pathology in the visceral organs of a mouse model of Gaucher disease. *J Gene Med*. 2006;8(6):719-29.
17. Thompson AA, Walters MC, Kwiatkowski J, Rasko JEJ, Ribeil J-A, Hongeng S, et al. Gene Therapy in Patients with Transfusion-Dependent β -Thalassemia. *N Engl J Med*. 2018;378(16):1479-93.
18. Massaro G, Mattar CNZ, Wong AMS, Sirka E, Buckley SMK, Herbert BR, et al. Fetal gene therapy for neurodegenerative disease of infants. *Nat Med*. 2018;24(9):1317-23.



Ponencias

XIII Congreso Nacional de Errores Congénitos del Metabolismo

Santander, 16-18 de octubre de 2019

CONFERENCIA DE CLAUSURA

PARTICIPACIÓN DE LOS AFECTADOS Y SUS FAMILIAS EN LA TOMA DE DECISIONES

Jaume Campistol Plana

Catedrático de Pediatría, Universidad de Barcelona. Coordinador Unidad PKU, Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona.

Los avances en las intervenciones diagnósticas y terapéuticas para niños con errores innatos del metabolismo (IEM) preservan y mejoran la vida de los niños afectados. Sin embargo, el impacto de estas intervenciones en las experiencias y la vida cotidiana de estos niños y sus familias no se cuantifican y nunca se llegan a comprender bien. Esto tiene particular importancia en enfermedades raras como los IEM, donde existe una considerable heterogeneidad clínica. Una mejor comprensión de la experiencia del niño y la familia que vive con un IEM es importante para garantizar que la atención médica y otros servicios sociales estén preparados para apoyar adecuadamente a los niños y las familias afectadas.

Los grupos y asociaciones de pacientes se han convertido en las principales voces y en sus defensores. A menudo iniciados por los propios pacientes y familias, han sido fundamentales para definir y promover las necesidades y prioridades de las comunidades de pacientes con EIM. Es importante pues conocer las experiencias de las familias que viven con un IEM pediátrico. Además de informar los servicios de atención médica y de apoyo centrados en el paciente, nuestro objetivo tiene que ser enriquecer y avanzar en la comprensión de las experiencias de los niños y las familias con el fin de mejorar el pronóstico de la enfermedad y apoyar la investigación.

A pesar de ser enfermedades raras y de la heterogeneidad entre los distintos EIM se han identificado tres puntos clave que tienen relevancia para el conjunto y que debemos intentar corregir/mejorar: 1) afrontar la incertidumbre y lo desconocido 2) los desafíos que acompañan las principales transiciones de la vida de un niño y 3) la lucha colectiva para mejorar resultados e intervenciones en los EIM en general muchos de los cuales aún sin tratamiento.

La demora prolongada para pruebas/confirmar diagnóstico o de diagnósticos erróneos, después la incertidumbre sobre el pronóstico y el futuro del niño es una experiencia común. Existen algunas estrategias para manejar la incertidumbre y lo desconocido, incluida la autoinformación, reunirse con otras familias afectadas para recibir apoyo e información y educar a otros sobre la enfermedad.

Las experiencias y los desafíos en el manejo diario de la salud y el bienestar de un niño afectado, en particular las que rodean las transiciones de la vida del niño son constantes. Durante la transición al adolescente, los desafíos del desarrollo social y emocional a menudo son más acusados, con limitaciones impuestas por la afección y el autocontrol que debe ser adoptado activamente para integrarse a la sociedad. A medida que los adolescentes crecen, disminuye la atención médica pediátrica y deben navegar por los sistemas de salud que a menudo creen están "menos preparados" para manejar el IEM.

Un tercer aspecto es la lucha colectiva que las familias que viven en busca de mejores intervenciones y resultados. El acceso a los recursos de atención médica se percibe siempre deficitario o irregular. Otros grupos por contra logran importantes progresos en la información, asociación, la investigación y disponibilidad de tratamiento. Son notables los avances en la comunicación, especialmente mediante charlas y reuniones periódicas, Internet (páginas web como por ejemplo Guía metabólica HSJD). *Guiametabolica.org* ha sido pionera para personas involucradas en enfermedades metabólicas hereditarias, tratando de facilitar el acceso a la información y el contacto con profesionales y otros pacientes, ofreciendo una plataforma para desarrollar grupos de apoyo. Las evaluaciones preliminares muestran cambios en sus hábitos, disminución en sus sentidos de aislamiento y mejora en la autoeficacia. Los sitios web participativos y específicos para enfermedades metabólicas, deben considerarse como un complemento de los enfoques clínicos más tradicionales.

Las intervenciones basadas en la web son efectivas para el empoderamiento del paciente y las redes sociales, y a menudo constituyen una herramienta importante para impulsar el progreso en la lucha por la información y la interconexión.

Así pues, la experiencia con grupos de pacientes/asociaciones permite mejorar la atención mediante formas concretas de proporcionar el apoyo, por ejemplo una mejor coordinación de la atención médica y un enfoque más práctico para la comunicación entre médicos y pacientes/familias.

ANÁLISIS DE COMPOSICIÓN CORPORAL EN PEDIATRÍA. UNA NUEVA HERRAMIENTA PARA LA TERAPÉUTICA NUTRICIONAL

Los métodos de análisis de la composición corporal se dividen en tres grupos: el directo, los indirectos y los doblemente indirectos o métodos de campo. El método directo tiene que ver con la disección de cadáveres y por más que cuente con una excelente fiabilidad, su aplicación y utilidad es muy limitada.

Métodos indirectos

Son métodos que se realizan en vivo y se validan por método directo o por la densitometría. Su mayor inconveniente es el costo financiero.

Tomografía axial computarizada

Junto con la RMN, la TAC es considerada el método más preciso para medir la cantidad y distribución del músculo y del tejido adiposo en el cuerpo. Una de las mayores ventajas de esta técnica es que permite medir la grasa infiltrada en el músculo esquelético. Además, tiene gran precisión ($r^2 = 0,99$) y repetitividad (coeficiente de variación entre 1,2% y 4,3%). Su mayor desventaja es la radiación y el coste.

Resonancia magnética nuclear

La RMN es una técnica que puede proporcionar imágenes de los componentes corporales y la composición química de los tejidos. Así mismo, puede utilizarse para conocer la composición corporal total o de un área concreta.

Las ventajas de este método son la validez para medir la grasa visceral y la capacidad de establecer inferencias sin someter al sujeto a las radiaciones de la TAC. Su precisión es muy elevada, con un $r^2 = 0,99$ y un coeficiente de variación entre 2,1 y 6,5%. Se considera este método como *gold standard* a la hora de medir la masa muscular o AST y a la hora de medir la cantidad y el volumen de tejido adiposo abdominal.

Absorciometría dual de rayos X (DXA)

La DXA es un instrumento utilizado para medir diferentes parámetros de la composición corporal como la masa muscular, la masa grasa y la densidad mineral ósea (DMO), pudiéndose detectar posibles enfermedades. Se considera el método de referencia en investigación clínica. Las ventajas de este método tienen que ver con ser una técnica no invasiva, fácilmente aplicable y con una radiación muy pequeña ($< 0,1 \text{ #mGy}$). Posee una elevada precisión y fiabilidad ($r^2 = 0,996$) y baja variabilidad de medida (coeficiente de variación menor que 4%). No proporciona una buena fiabilidad para ser considerada *gold standard* en personas con un peso inferior a 40 kg. Debe ser utilizada con cuidado para medir la masa grasa en niños.

Pletismografía

En niños este método es poco aplicable por su dificultad y porque tiende a sobreestimar la masa grasa en sujetos con mayor proporción de grasa corporal y subestimar en aquellos con menor proporción de grasa.

Existen otros métodos como la densitometría, medida del potasio corporal, dilución isotópica y activación de neutrones que solo se aplican en algunos trabajos de investigación específicos.

Métodos doblemente indirectos de análisis de la composición corporal o métodos de campo

Los más destacables en el momento actual son: antropometría, infrarrojo cercano y bioimpedancia (BIA).

Antropometría

La medida de los perímetros y los pliegues cutáneos se han utilizado ampliamente en la valoración del status nutricional e incorporado a ecuaciones de predicción para la estimación de compartimentos. Es el más universal pero tiene varios defectos como que el IMC no distingue entre tejido graso y musculoso. En definitiva es sencillo, accesible y barato pero no nos da información clínica precisa.

Infrarrojo cercano

Este método ha tenido algunos problemas de validación y es difícil su aplicación en Pediatría sobre todo en lactantes y niños pequeños. No es una técnica muy utilizada, ni válida en Pediatría por el momento.

Bioimpedancia eléctrica (BIA)

Se trata de un método rápido, portátil, no invasivo, barato y con poca dificultad técnica. Existe experiencia en Pediatría y algún trabajo incluso en neonatología. Su aplicación en la clínica diaria de valoración de la composición corporal ha ido aumentando en los últimos años aunque no se dispone todavía de datos ajustados a la edad ni a diversas patologías de interés en el seguimiento nutricional.

La fiabilidad y precisión de este método puede sufrir influencia de varios factores como el tipo de instrumento, puntos de colocación de los electrodos, nivel de hidratación, alimentación, ciclo menstrual, temperatura del ambiente y la ecuación de predicción utilizada y en general es cercana a $r^2 = 0,84$ en comparación con la DXA. Es necesario tener en cuenta algunos cuidados antes de la realización de la impedancia bioeléctrica, para evitar la producción de errores, como no comer o beber cuatro horas antes de la prueba, no hacer ejercicios 12 horas antes y orinar 30 minutos antes.

Conclusiones

La incorporación del análisis de composición corporal en pediatría en el seguimiento de pacientes con patologías crónicas en general y en particular en los que presentan Enfermedades Metabólicas Hereditarias es un nuevo reto para las Unidades de Nutrición y Metabolismo, tanto de niños como de adultos. El conocimiento de la realidad nutricional compartimental en este tipo de pacientes, y su evolución, constituye una herramienta fundamental que nos va a permitir realizar un tratamiento más preciso, basado en biomarcadores nutricionales más objetivos que los que ahora disponemos.

Bibliografía

1. Costa Moreira O, et al. Métodos de evaluación de la composición corporal: una revisión actualizada de descripción, aplicación, ventajas y desventajas. Arch Med Deporte. 2015;32(6):387-94.
2. Pileggi VN, Monteiro JP, Margutti AV, Camelo JS Jr. Prevalence of child malnutrition at a university hospital using the World Health Organization criteria and bioelectrical impedance data. Braz J Med Biol Res. 2016;49(3).
3. Fosbøl MØ, Zerahn B. Contemporary methods of body composition measurement. Clin Physiol Funct Imaging. 2015;35(2):81-97.



Pósteres

XIII Congreso Nacional de Errores Congénitos del Metabolismo

Santander, 16-18 de octubre de 2019

Sesión 1

P1. 50 ANIVERSARIO DEL PROGRAMA DE CRIBADO NEONATAL DE CATALUÑA

José Luis Marín Soria¹, Rosa M^a López Galera¹, Sonia Pajares García¹, Ana Argudo Ramírez¹, José Manuel González de Aledo¹, Laura Gort Mas¹, Judith García Villoria¹, Aleix Navarro Sastre¹, Jose M^a Hernández Pérez¹, Antonio Maya Victoria^{1†}, Maria Pulio¹, Frederc Borja¹, Teresa Pampols Ros¹, Silvia Gartner Tizano², Sandra Rovira Amigo², Nicolás Cobos², Óscar Asensio de la Cruz³, Montserrat Bosque³, Maria Cols Roig⁴, J. Costa⁴, José Luis Seculi Palacios⁴, Celia Badenas Orquin⁵, Diego Yeste Fernandez⁶, Marian Albusu Aparicio⁶, Antonio Carrascosa Lezcano⁶, Ariadna Campos Martorell⁶, Maria Clemente León⁶, Eduardo Mogas⁶, Jaume Campistol Planas⁸, Maria Ángeles García Cazorla⁸, David Beneitez Pastor⁹, Pablo Velasco Puyo¹⁰, José Luis Dapena Díaz¹⁰, Thais Murciano Carrillo¹⁰, Cristina Díaz de Heredia Rubio¹⁰, M^a del Mar Mañú Pereira¹¹, Josep Lluís Vives Corrons¹¹, Antonio Arranz Amo¹², Clara Carnicer Cáceres¹², Mireia del Toro Riera¹², Aida Ormazabal Herrero¹³, Rafael Artuch Iriberrí¹³, M^a Antonia Vilaseca Buscà¹³, Camila García-Volpe¹⁴, Mariela de los Santos Mercedes¹⁴, Cristina Sierra¹⁴, Jose Carlos Ruiz Hernández¹⁴, Silvia Meavilla Olivias¹⁴, Andrea Martin Nalda¹⁵, Pere Soler Palacín¹⁵, Teresa Casal Senent¹⁶, Joan Sabater Tobella¹⁷, Mireia Jané Checa¹⁸, Antonia Ribes Rubio¹, Rosa M^a Fernández Bordón¹⁸

¹Programa de Cribado Neonatal de Cataluña, Sección de Errores Congénitos del Metabolismo, Servicio de Bioquímica y Genética Molecular, Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona. ²Unidad de fibrosis quística, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona. ³Unidad de fibrosis quística: Hospital Universitario Parc Taulí, Sabadell. ⁴Sección de Neumología Infantil i Unidad de Fibrosis Quística, Servicio de Pediatría, Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona. ⁵Sección de Genética Molecular, Servicio de Bioquímica y Genética Molecular, Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona. ⁶Servicio de Endocrinología pediátrica, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona. ⁸Servicio de Neuropediatría, Hospital Sant Joan de Déu, Esplugues. ⁹Unidad de eritropatología, Departamento de Hematología, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona. ¹⁰Servicio de Oncología y Hematología pediátrica, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona. ¹¹Laboratorio de Eritropatología, Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona. ¹²Laboratorio de

Metabolopatías y Servicio de Neuropediatría, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona. ¹³Laboratorio de Metabolopatías, Hospital Sant Joan de Déu, Esplugues. ¹⁴Servicio de Gastroenterología y endocrinología pediátrica, Hospital Sant Joan de Déu, Esplugues. ¹⁵Unidad de Enfermedades Infecciosas e Inmunodeficiencias Padiátricas, Hospital Vall d'Hebron, Barcelona. ¹⁶IDIBELL, Hospital Duran i Reynals, Barcelona. ¹⁷Instituto de Bioquímica Clínica, Diputación de Barcelona, Barcelona. ¹⁸Agencia de Salut Pública, Departamento de Salut de la Generalitat de Catalunya, Barcelona.

Introducción y objetivos: El Programa de Cribado Neonatal de Cataluña comenzó a mediados del año 1969 en el Instituto Provincial de Bioquímica Clínica (IBC). El ideólogo del proyecto fue el Dr. Joan Sabater Tobella y encargó al Dr. Antonio Maya Victoria (†) la dirección del Programa que se inició con la detección de la fenilcetonuria para los recién nacidos (RN) de la provincia de Barcelona.

Métodos: En 1982 se introdujo en el Programa la detección del hipotiroidismo congénito y ambas detecciones se hicieron extensivas a todos los RN de Cataluña. En 1999 se amplió la detección a la fibrosis quística y en el 2013 se incluyeron 19 nuevas enfermedades relacionadas con el metabolismo intermediario: 6 aminoacidopatías (hiperfenilalaninemia/fenilcetonuria, enfermedad de jarabe de arce, tirosinemia tipo I, citrulinemia, homocistinurias clásica y por defecto de remetilación); 5 acidemias orgánicas (acidemia glutárica tipo I, acidemia isovalérica, acidemia metilmalonica (mut, CblA, CblB), acidemia metilmalonica con homocistinuria (CblC, CblD), deficiencia 3-hidroxil-3-metilglutaril-coa liasa, acidemia propiónica); 9 deficiencias relacionadas con la beta-oxidación de los ácidos grasos (deficiencia de carnitina palmitoiltransferasa 1, deficiencia de carnitina palmitoiltransferasa 2, deficiencia de carnitina-acilcarnitina translocasa, deficiencia en la captación celular de la carnitina, deficiencia de Acil-CoA deshidrogenasa de cadena media, deficiencia de Acil-CoA deshidrogenasa de cadena muy larga, deficiencia de 3-OH-Acil-CoA deshidrogenasa de cadena larga, deficiencia de proteína trifuncional mitocondrial, deficiencia múltiple de Acil-CoA deshidrogenasas. En enero de 2015 se incorporó la detección de la enfermedad de células falciformes y en 2017 las inmunodeficiencias combinadas graves.

Resultados y conclusiones: Desde el inicio del Programa se han analizado un total de 2.787.807 muestras para la detección de la hiperfenilalaninemia y/o fenilcetonuria, diagnosticándose 145 y 170 casos respectivamente. Para la detección de hipotiroidismo congénito se han analizado un total de 2.411.090 muestras y se han diagnosticado 1.046 casos. Para la detección de FQ se analizaron 1.458.059 muestras y se han diagnosticado 205 casos. Para la detección del resto de enfermedades metabólicas se analizaron 403.261, diagnosticándose 71

casos del panel principal y 223 del panel secundario, de las cuales 174 fueron deficiencias de vitamina B12, 116 maternas, 15 del RN y 43 mixtas (maternas y RN). Para la detección de la ECF se analizaron 271.381 y se han diagnosticado 86 casos; otras hemoglobinopatías diagnosticadas han sido 5 casos de beta-talasemia mayor, 2 casos de alfa-talasemia mayor y 9 casos de hemoglobina C en homocigosis. Analizamos 130.884 muestras para la detección de Inmunodeficiencias combinadas graves (SCID) y se ha diagnosticado 1 caso de SCID y 13 linfopenias no-SCID clínicamente significativas.

Conclusiones: El Programa de Cribado Neonatal de Cataluña incluye un panel de 24 enfermedades, es pionero en algunas iniciativas a nivel nacional e internacional, presenta una estructura organizativa y funcional consolidada, compuesta en la actualidad por un equipo de más de 40 profesionales implicados y estrechamente relacionados, y ha permitido diagnosticar, entre 1969 y 2018, a 1,963 RN.

P2. ACIDEMIA METILMALÓNICA COMBINADA CON HOMOCISTINURIA TIPO CBLD (CBLD-MMA/HC): 3ER. CASO DE ETNIA GITANA DETECTADO EN NUESTRO LABORATORIO

Tomeu Oliver Tormo¹, Mireia Calvo Vega², Valentín Cadenas García³, Albert Torrents Romeu¹, Irina Royo Boronat², Cristina Camprubí Sánchez²

¹Departamento de Enfermedades metabólicas; ²División Genetics, Reference Laboratory, Barcelona. ³Hospital Rafael Méndez, Lorca.

Introducción y objetivos: La vitamina B12 (cobalamina) adquirida en su totalidad con la dieta es metabolizada a metilcobalamina y adenosilcobalamina, dos coenzimas esenciales para mantener la homeostasis intracelular de la homocisteína (HC) y el ácido metilmalónico (MMA). Desajustes adquiridos o heredados en el metabolismo de la cobalamina (Cbl) pueden dar lugar a acúmulos de HC y/o MMA en plasma y orina. Desórdenes en su metabolismo intracelular son clasificados de la A a la J de acuerdo al fenotipo clínico y a los análisis genéticos y de complementación. La deficiencia de CblD es uno de los desórdenes más raros (menos de 20 casos publicados) y complejos del metabolismo de la cobalamina ya que puede dar lugar a pacientes con diferente variabilidad bioquímica dependiendo de la naturaleza y la localización de las mutaciones presentes. CblD-MMA/HC está causada por variantes patogénicas en el gen *MMADHC* (2q23.2) que se transmite siguiendo un patrón de herencia autosómico recesivo. Los pacientes afectados presentan clínica variable como retraso en el desarrollo, convulsiones, hipotonía, graves dificultades en el aprendizaje, trastornos del comportamiento y anomalías en la marcha. El trastorno puede presentarse desde la primera infancia hasta la edad adulta.

Casos clínicos: Se describe el caso de una paciente de 18 años hija de padres consanguíneos con un desarrollo psicomotor inicial normal aunque a los 17 años es institucionalizada por retraso mental moderado-grave no filiado con alteraciones de conducta y heteroagresividad. Es ingresada en hospital al producirse un deterioro progresivo del estado general en probable relación con ITU y negativa a la ingesta. Presenta tendencia al sueño, escasa colaboración, no obedece órdenes, mutismo. Tendencia a mantenerse hipocinética, con escasa movilización de extremidades. Hipertonía a la movilización pasiva. Encamamiento prolongado, déficit funcional global. Bioquímica: aumento del VCM (91,2 fl), homocisteína elevada: 219; ácido metilmalónico elevado. Trombosis en vena yugular. Estudio genético por NGS: identificada en homocigosis la variante patogénica c.748C>T (p.Arg250Ter) en el gen *MMADHC*. Es un cambio del tipo *nonsense* que predice la sustitución de un aminoácido arginina por un codón de parada prematura en la posición 250, dando lugar a una proteína trunca.

Discusión: La CblD-MMA/HC es una entidad clínica poco frecuente, grave y de difícil diagnóstico. En nuestro laboratorio hemos detecta-

do 9 casos de desórdenes relacionados con el metabolismo intracelular de la cobalamina: 6 casos de trastorno CblC (el más común de todos ellos) y 3 casos de CblD-MMA/HC. Dentro de éste último identificamos a 2 hermanas en 2017 y éste tercer caso en 2019. En los tres se encontró la misma variante patogénica, dándose la circunstancia de que se trata de dos familias de etnia gitana asentadas en 2 comunidades autónomas españolas diferentes. Considerando que en las tres pacientes diagnosticadas de CblD-MMA/HC con herencia autosómica recesiva en nuestro laboratorio, se ha identificado la misma causa genética, y teniendo en cuenta la consanguinidad que suelen presentar las familias de etnia gitana, se plantea la hipótesis que dicha variante pueda ser una variante prevalente en población gitana en nuestro país. No obstante, para profundizar en esta hipótesis serían necesarios estudios poblacionales.

P3. ALTERACIÓN EN CRIBADO NEONATAL DEBIDO A ACIDEMIA GLUTÁRICA MATERNA NO DIAGNOSTICADA

Helena Méndez del Sol¹, Olaia Rodríguez Fraga¹, Ana Morais López², Ana Bergua Martínez²

¹Servicio de Análisis Clínicos; ²Servicio de Nutrición, Hospital La Paz, Madrid.

Introducción y objetivos: La acidemia glutárica tipo-1 (AG1) es un error congénito del metabolismo producido por la deficiencia de la enzima glutaril Co-A deshidrogenasa (CGDH), que participa en el catabolismo de los aminoácidos L-lisina, L-hidroxilisina y L-triptófano. Como consecuencia de este defecto se produce acumulación de ácidos glutárico, 3-hidroxi-glutárico y, en menor proporción, ácido glutacónico y glutarilcarnitina, con la consecuente depleción de carnitina. Los síntomas de la enfermedad son debidos a la toxicidad de estos compuestos, especialmente en los ganglios basales del sistema nervioso central. Clínicamente se manifiesta como un trastorno neurológico caracterizado por macrocefalia, atrofia cerebral progresiva y distonía. Los síntomas suelen aparecer en los primeros meses o años a partir de una ingesta excesiva de proteínas o una situación que produzca un estrés metabólico, pudiendo producirse una crisis encefalopática en la infancia. El tratamiento es dietético evitando el exceso de aminoácidos no tolerados y aportando suplementos, siempre se administra carnitina para evitar su deficiencia.

Caso clínico: Lactante de 10 días de vida que presenta alteración del cribado neonatal con niveles bajos de carnitina libre: CO 1,99 $\mu\text{mol/L}$ (6,29-50,9 $\mu\text{mol/L}$). Antecedentes personales: embarazo controlado, parto eutócico a las 39-4 semanas, vaginal, no requiere reanimación, exploración neonatal normal y lactancia materna cada 2-3 horas con buen desarrollo ponderoestatural. Tío materno con AG1 (antecedente de crisis encefalopática en la infancia, secuelas motrices), dos tías maternas portadoras, la madre refiere no haberse realizado el estudio. Los hallazgos del cribado neonatal se consideraron compatibles con déficit de transportador de carnitina en la paciente o en su madre, o bien, secundarios a una deficiencia nutritiva materna. Se solicita estudio metabólico específico tanto para la lactante como para la madre y ambas inician tratamiento con carnitina oral. En el estudio para diagnóstico diferencial se confirmaron niveles muy bajos de carnitina libre en la lactante, con niveles normales de excreción urinaria de ácidos orgánicos. En la madre se encontraron niveles muy bajos de carnitina libre con niveles de glutarilcarnitina en el límite superior del intervalo de referencia y excreción urinaria muy elevada de ácido glutárico y ácido 3-OH glutárico. Ante la sospecha de AG1 la madre aportó los resultados de un estudio genético que en un principio no recordó haberse realizado, en el que se establece que es heterocigota compuesta para las mutaciones R161W/1209-1210insG en el gen de la CGDH. Se confirma el diagnóstico de AG1, refiere no haber tenido nunca crisis encefalopáticas características, aunque si presenta alteraciones en la marcha y en el habla, su desarrollo intelectual es nor-

mal. La lactante siguió en tratamiento con carnitina oral, normalizándose los niveles de carnitina libre a los dos meses del inicio, estableciéndose que los hallazgos del cribado fueron debidos a la patología materna.

Discusión: La AG1 es susceptible de manejo nutricional por lo que es importante realizar un diagnóstico temprano que permita iniciar el tratamiento precozmente, y así evitar las complicaciones. Siempre debe considerarse al realizar la historia clínica tras una alteración en cribado neonatal los antecedentes familiares y una posible alteración del cribado por patología materna.

P4. CARTERA BÁSICA DE SERVICIOS EN CRIBADO NEONATAL Y LA REALIDAD DEL PROGRAMA GALLEGO

M. Dolores Bóveda Fontán, José A. Cocho de Juan, Daisy E. Castiñeiras Ramos, A. Javier Iglesias Rodríguez, Paula Sánchez Pintos, Cristóbal Colón Mejas, M^a Luz Couce Pico

Unidad de Diagnóstico y Tratamiento de Enfermedades Metabólicas Congénitas, Hospital Clínico Universitario, Santiago de Compostela, A Coruña.

Introducción: El programa de cribado metabólico neonatal en Galicia abarca, en la actualidad, 6 de las 7 enfermedades de la cartera básica común para todo el territorio nacional (no incluye la anemia falciforme) y además, otras 22 enfermedades como objetivo primario. Se realiza sobre las muestras de sangre y orina de los recién nacidos tomadas a las 48 h de vida y 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.

Métodos: Desde junio de 2000 a diciembre 2018, se analizaron las muestras de 389.316 recién nacidos. Se reciben las muestras de sangre y orina impregnadas en papel *Whatman 903*. La metodología empleada incluye: medida en sangre de aminoácidos, acilcarnitinas y galactosa-1-fosfato (equipos *API 4000* y *API 2000* de *AB Sciex*). Además, análisis de la actividad de biotinidasa (ensayo colorimétrico), TSH e IRT (*Autodelfia*[®]) y en orina la excreción de cistina y galactosa por métodos cromatográficos. 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 muestras, enfocando el diagnóstico con mayor rapidez a partir de las primeras muestras del cribado. En el proceso de confirmación diagnóstica, con los estudios complementarios de diagnóstico diferencial, se amplía el panel a otras enfermedades que no son objetivo primario del programa.

Resultados: Entre junio de 2000 y diciembre de 2018 se han diagnosticado 543 casos de las enfermedades objetivo primario del programa gallego. De ellas, 267 corresponden a las enfermedades incluidas en la cartera básica común. Cartera básica: fenilcetonuria 36, hipotiroidismo congénito 172, acidemia glutárica I 7, déficit 3-OH-Acil-CoA-deshidrogenasa de cadena larga 4, déficit Acil-CoA-deshidrogenasa de cadena media 21, fibrosis quística clásica 27. Total: 267 casos. Otras enfermedades objetivo primario del programa gallego: hiperfenilalaninemia 68, tirosinemia I 3, leucinosi 11, galactosemia (déficit Gal-1-P-uridil-transferasa) 14, galactosemia (déficit galactosaquinasa) 8, déficit de biotinidasa 4, homocistinuria 1, acidemia metilmalónica 18, citrulinemia I 2, aciduria arginosuccínica 2, argininemia 1, hipermetioninemia 16, acidemia propiónica 3, acidemia isovalérica 1, déficit primario de carnitina 2, 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 107. Total: 276 casos. En las pruebas de confirmación, se amplía a los siguientes diagnósticos: alkaptonuria 4, tirosinemia III 1, déficit de acil-CoA-deshidrogenasa cadena corta 19, galactosemia (déficit epi-

meras) 3, déficit parcial de biotinidasa 7, aciduria mevalónica 1, déficit ornitina transcarbamilasa 2, déficit del cofactor de molibdeno 1, aciduria piroglutámica 1, acidemia formoiminoglutámica 6, hidroxiprolinemia 2, hiperprolinemia 6, sialidosis 4, xantínuria 1, acidosis láctica congénita 3, fibrosis quística incierta y mild 9, otras asociadas a CFTR 23.

Conclusiones: Los resultados aquí mostrados son un claro ejemplo de que, con la misma infraestructura, se pueden beneficiar del diagnóstico precoz, un importante número de individuos afectados de enfermedades no incluidas en la cartera básica común para el cribado neonatal en España.

P5. CDG TIPO II ASOCIADO A VARIANTES EN EL GEN SLC39A8: DESCRIPCIÓN DE 2 CASOS FAMILIARES CON FENOTIPO VARIABLE

Noelia Rivera Sánchez¹, Frederic Tort², Raquel Montero¹, Delia Yubero¹, Judith Armstrong¹, Mercedes Serrano¹, Antonio Ribes², Àngels García-Cazorla¹, Alejandra Darling¹, Mar O'Callaghan¹

¹Hospital Sant Joan de Dèu, Barcelona. ²Instituto de Recerca, Hospital Clínic, Barcelona.

Introducción: El gen *SLC39A8* codifica el transportador de manganeso y zinc localizado en la membrana celular y mitocondrial. Su defecto ha sido reportado como causa de CDG tipo II, que se explicaría debido a la actividad reducida de la enzima β -galactosidasa, que requiere manganeso como cofactor.

Casos clínicos: Hermanos de 13 y 27 años, hijos de padres consanguíneos. Caso 1: niño con retraso psicomotor desde los primeros meses de edad. Seguimiento posterior por déficit cognitivo severo asociado a trastorno conductual, ataxia y neuropatía periférica. Examen físico: fenotipo peculiar con distribución ginecoide del tejido adiposo. Ataxia con ausencia de marcha autónoma. Caso 2: niña con síntomas iniciales de retraso psicomotor y catarata congénita. Seguimiento por déficit cognitivo leve y ataxia. Marcha autónoma preservada hasta su última valoración. Examen físico: fenotipo peculiar con hendiduras palpebrales pequeñas y piel con cicatrices queloides. En ambos la RM cerebral mostró una atrofia de cerebelo progresiva. El perfil de sialotransferrinas mostró aumento de la forma trisialidada. Inicialmente el exoma dirigido a ataxias y mutaciones asociadas a CDG fue negativo. El estudio ampliado detectó la variante en homocigosis del gen *SLC39A8* (c.113G>A).

Discusión: Reportamos el caso de dos hermanos con un fenotipo donde predomina el compromiso cognitivo y la ataxia con distintos grados de severidad, asociada a atrofia de cerebelo. Si bien no pueden excluirse otras variantes no identificadas que puedan explicar las diferencias, la disfunción del transportador *SLC39A8* explicaría la clínica, basándonos en casos recientemente reportados.

P6. DEFICIENCIA DE 3-METILCROTONIL-COA CARBOXILASA: NO SIEMPRE ES UNA CONDICIÓN BENIGNA

Maria Sigatullina¹, Mireia del Toro¹, Susana Redecillas², Raquel Lorite², Guillem Pintos⁴, Ana Felipe¹, Clara Carnicer³, Rosa López⁵, Sonia Pajares⁵, Judith García⁵, Maria Rovira⁶, Elisenda Cortés⁶, José Antonio Arranz³

¹Servicio de Neurología Pediátrica; ²Unidad de Nutrición; ³Bioquímica Clínica; ⁴Unidad de Enfermedades Raras, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona. ⁵Centro Diagnóstico de Biomedicina, Hospital Clínic, Barcelona. ⁶Servicio de Pediatría, Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona.

Introducción: La deficiencia de 3-metilcrotonil CoA carboxilasa (3MCCC) es un error innato del metabolismo de la leucina, uno de los más frecuentes diagnosticados por el cribado neonatal (CNN). Si bien la mayoría de los recién nacidos identificados con CNN parecen estar

clínicamente asintomáticos, estudios recientes sugieren un posible aumento del riesgo de anomalías metabólicas o del desarrollo psicomotor.

Métodos: Revisión retrospectiva de las historias clínicas de 14 pacientes diagnosticados de deficiencia de 3MCCC en nuestro centro del 2013 a 2019 con datos de seguimiento clínico bioquímico.

Resultados: 12 de 14 casos fueron detectados por cribado, 5 de los cuales resultaron portadores debido a deficiencia materna confirmada genéticamente. De los otros 7 neonatos, 4 mostraron hiperamonemia: 2 en el período neonatal (máx.153 $\mu\text{mol/L}$) y 2 casos con hiperamonemia mantenida después de 2 meses (máx 124 $\mu\text{mol/L}$). El análisis de ácidos orgánicos en orina mostró un elevado contenido de ácido 3-hidroxi isovalérico y 3-metilcrotonilglicina. En 4 casos se detectó la deficiencia de carnitina. 3 pacientes presentaron retraso ponderoestatural (1 con déficit MCCC1 y 2 con déficit MCCC2). Los 2 pacientes mayores se diagnosticaron tras presentar descompensaciones metabólicas con hiperamonemia y acidosis metabólica, uno de ellos tiene deterioro cognitivo y el otro retraso del crecimiento ponderoestatural. En los 7 pacientes con anomalías bioquímicas o clínicas, se inició una dieta baja en proteínas y se añadió suplemento de carnitina por vía oral en 4 casos. La mayoría de los pacientes neonatales son asintomáticos en el seguimiento, excepto uno con bajo peso, mientras que otros 2 pacientes con retraso previo en el desarrollo han presentado una buena evolución clínica. Los estudios genéticos fueron positivos en todos los casos con mutaciones en el gen MCCC1 en 5 (4 pacientes y 1 madre) y en el gen MCCC2 en 7 casos (3 pacientes y 4 madres). 2 pacientes con solo una mutación en el gen MCCC1 y con estudios adicionales en curso. En 1 caso la mutación en el gen MCCC2 fue un heterocigoto compuesto (c.883A>G/p.N295D + c.1A>G/p.M1V) que no se ha descrito hasta la fecha.

Conclusiones: La deficiencia de 3MCCC no es siempre una condición benigna y los casos positivos deben monitorizarse clínica y bioquímicamente durante los primeros meses de vida, iniciando la dieta especial y carnitina si es necesario. No existe una correlación clara genotipo-fenotipo en pacientes con mutaciones MCCC1 y MCCC2, aunque en nuestra serie los pacientes con mutaciones en MCC1 fueron más sintomáticos.

P7. ESTUDIO DE AMINAS BIÓGENAS, PTERINAS Y FOLATO EN LÍQUIDO CEFALORRAQUÍDEO DE PACIENTES CON ENFERMEDADES MITOCONDRIALES

Cristina Sierra March¹, Marta Batllori Tragant¹, Marta Molero Luis¹, Aida Ormazabal Herrero¹, Raquel Montero Sánchez¹, Antonia Ribes², Eduardo Eduardo Ruiz-Pesini³, Mar O'Callaghan⁴, Leticia Pías⁴, Andrés Nascimento⁴, Judith Armstrong⁵, Delia Yubero Siles⁵, Juan D Ortigoza-Escobar⁴, Àngels García Cazorla⁴, Rafael Artuch Iriberrí¹

¹Laboratorio de Bioquímica-Metabolopatías; ⁴Servicio de Neurología;

⁵Departamento de Genética, Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona.

²Institut de Bioquímica Clínica-Corporació Sanitària Clínic, Barcelona.

³Departamento de Bioquímica y Biología Molecular y Celular, Universidad de Zaragoza, Zaragoza.

Introducción: Las enfermedades mitocondriales son un grupo heterogéneo de trastornos genéticos que resultan de mutaciones en los genes del DNA mitocondrial (ADNmt) o nuclear, lo que provoca una alteración del metabolismo mitocondrial.

Objetivos: El objetivo ha sido evaluar el fenotipo clínico y los perfiles de aminas biógenas en líquido cefalorraquídeo (LCR) de pacientes diagnosticados de diferentes enfermedades mitocondriales.

Métodos: Se han estudiado 29 pacientes con enfermedades mitocondriales confirmadas genéticamente con mutaciones en el ADN nuclear o mitocondrial (ADNmt). Se han valorado signos y síntomas de una alteración en la neurotransmisión y datos neurorradiológicos.

Las concentraciones de monoaminas, pterinas y 5-metiltetrahidrofolato (5-MTHF) en LCR se analizaron mediante HPLC con detección electroquímica y de fluorescencia. Las mutaciones del ADNmt se estudiaron mediante la secuenciación Sanger, Southern blot o PCR en tiempo real y el ADN nuclear se evaluó mediante la secuenciación Sanger o por paneles génicos (NGS).

Resultados: Cinco de los 29 casos, con mutaciones en diferentes genes nucleares, mostraron síntomas de deficiencia dopaminérgica no atribuibles a lesiones en los ganglios basales. Se ha encontrado una relación estadísticamente significativa entre las concentraciones altas de ácido homovanílico (HVA) y las concentraciones bajas de 5-MTHF en LCR (chi cuadrado = 10,916; p = 0,001). Siete de los ocho pacientes con concentraciones elevadas de HVA en LCR mostraron deficiencia de folato cerebral. Cinco de ellos presentaban deleciones en el ADNmt asociadas con el síndrome de Kearns-Sayre (KSS), uno tenía una mutación mitocondrial puntual en el gen mtDNA ATPase6 y otro presentaba una mutación POLG.

Conclusiones: En conclusión, los síntomas clínicos de deficiencia de dopamina estaban presentes en algunos pacientes con enfermedades mitocondriales. En pacientes con KSS y en otros síndromes con mutaciones en ADNmt se han observado concentraciones elevadas de HVA en LCR, junto con una deficiencia grave de folato cerebral.

P8. EVALUACIÓN DE UN PROTOCOLO DE CRIBADO GENÉTICO EN UNIDADES DE CUIDADOS INTENSIVOS NEONATALES

Sofía Gouveia¹, Paula Sánchez-Pintos¹, Filipa Borges¹, Olalla López-Suárez¹, Alejandro Pérez-Muñuzuri¹, Belén Fernández-Colomer², Segundo Rite³, Enrique Salguero⁴, Emiliano González-Vioque¹, Mari Luz Couce¹

¹Unidad de Diagnóstico y Tratamiento de Enfermedades Metabólicas Congénitas, Servicio de Neonatología, Hospital Clínico Universitario de Santiago, IDIS, CIBERER. Santiago de Compostela, A Coruña. ²Unidad de Neonatología, Hospital Central de Asturias, Oviedo. ³Unidad de Neonatología, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza. ⁴Servicio de Neonatología, Hospital Regional Universitario de Málaga, Málaga.

Introducción: Los recientes avances tecnológicos aplicados a la secuenciación de ADN han abierto una nueva era en el campo del diagnóstico genético al permitir obtener, en un plazo corto de tiempo y con un coste limitado, estudios a nivel de exoma e incluso genoma. El presente proyecto pretende evaluar la utilidad clínica de un protocolo de diagnóstico genético basado en el exoma trío en una Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN).

Métodos: Durante 15 meses se evaluaron pacientes provenientes de 4 centros hospitalarios españoles. Los criterios de inclusión fueron: pacientes graves menores de 3 meses de edad que cumplieran uno de los siguientes criterios, a) malformaciones congénitas en ausencia de diagnóstico de síndrome genético; b) sospecha de enfermedad metabólica no fácilmente identificable por criterios clínicos o bioquímicos; c) epilepsia o defectos del neurodesarrollo con potencial origen genético. En todos los casos, tras obtención del consentimiento informado por parte de los padres, se secuenció la región codificante (exones y regiones intrónicas adyacentes) de más de 1.870 genes asociados con enfermedad neuropediátrica utilizando un panel de diseño propio (panel NPD) basado en la tecnología SureSelect de Agilent. Para el análisis bioinformático se utilizaron herramientas estándar y de diseño propio.

Resultados: Hasta la fecha se han estudiado 19 pacientes y sus respectivos progenitores. Se ha podido identificar una potencial causa genética de enfermedad en 8 de los pacientes (42,1%). En cuatro de ellos se ha identificado dos variantes en heterocigosis compuesta en genes asociados a un patrón de herencia autosómico recesivo. En dos de los pacientes se ha identificado una variante *de novo*, mientras que en otros dos se han identificado variantes asociadas a un patrón de

herencia dominante. Ninguno de los diagnósticos genéticos alcanzados pudieron ser sospechados clínicamente basándose en el uso del Human Phenotype Ontology (HPO) y la herramienta Phenomizer.

Conclusiones: El objetivo del presente proyecto es analizar 40 exomas trío cumpliendo los criterios de tiempo de respuesta (menos de una semana) y coste (menos de 1.500 euros) necesarios para valorar su potencial uso en una Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales. Hasta la fecha se han completado 19 tríos, con un rendimiento diagnóstico del 42,1%. Los diagnósticos genéticos más frecuentes han sido la encefalopatía epiléptica, con un 21% de los casos, y la enfermedad mitocondrial, con un 16% de los casos. Aunque los resultados preliminares del proyecto que presentamos aquí son prometedores, es necesario completar el estudio, así como valorar proyectos semejantes, con el fin de establecer la utilidad de un protocolo de esta naturaleza.

P9. MARCADORES BIOQUÍMICOS CARACTERÍSTICOS DE DOS DEFECTOS ULTRARRAROS DEL METABOLISMO DE VALINA. ESTUDIO DE DOS PACIENTES

Pedro Ruiz-Sala¹, Isaac Ferrer-López¹, Manuel Garrido¹, Marina Fernández¹, Mercedes del Valle¹, Laura Palomino Pérez², Álvaro Martín Rivada², Elvira Cañedo Villarroya², Luis González-Gutiérrez Solana³, Consuelo Pedrón Giner², Celia Pérez-Cerdá¹, Magdalena Ugarte¹

¹Centro de Diagnóstico de Enfermedades Moleculares, Universidad Autónoma de Madrid, CIBERER, IdiPaz, Madrid. ²Sección de Gastroenterología y Nutrición; ³Sección de Neurología, Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, Madrid.

Objetivos: Las deficiencias en 3-hidroxiisobutiril-CoA-hidrolasa (HIBCHD #250620) y enoil-CoA hidratasa de cadena corta (ECHS1D #616277) son dos defectos hereditarios del metabolismo de la valina que se asocian a enfermedad de Leigh, con regresión psicomotora y discapacidad cognitiva. Estos defectos pueden ser difíciles de reconocer ya que clínicamente son similares a enfermedades mitocondriales u otros defectos, como el del complejo piruvato deshidrogenasa, y sus marcadores bioquímicos son de reciente descripción y no se analizan habitualmente. En este trabajo se describe el perfil bioquímico que permite la confirmación del diagnóstico en dos pacientes genotipados, y que podría ser utilizado para el seguimiento bioquímico de los pacientes con estas deficiencias.

Métodos: En orina, se analizaron los ácidos orgánicos y acilglucosaminas por GC/MS, y los derivados de cisteína (carboxietilcisteína CEC, carboxipropilcisteína CPC, acetilcarboxipropilcisteína ACPC y carnitina-carboxipropilcisteína CCPC) por HPLC/MS/MS. En suero, las acilcarnitinas por MS/MS.

Resultados: El paciente 1 presentaba a los 4m retraso grave del desarrollo, afectación motriz, hipertensión, mirada fija, episodios paroxísticos y alteración de la RMN. En ese momento no se detectaron alteraciones en los análisis bioquímicos realizados. A 1a7m se identificaron dos variantes probablemente patogénicas en *HIBCH*. El análisis de los ácidos orgánicos mostró la elevación de ácido 2,3-dihidroxi-2-metilbutírico (DHMB 76 mmol/mol creat., VN < 2) y no se detectó metacrililglucosamina. Hubo aumento de CPC (2,47 mmol/mol creat. < 0,36), ACPC (0,33 < 0,02), y CCPC (3,60 < 0,02). En suero sólo se detectó la presencia en trazas de 3-hidroxiisobutirilcarnitina (C4OH < 0,02 µmol/L). Retrospectivamente se revisaron los ácidos orgánicos de la orina de los 4m, encontrándose DHMB 60 mmol/mol creat., y no se detectó C4OH en suero. Actualmente, el paciente (1a9m) está en tratamiento con restricción de aminoácidos ramificados y suplemento de isoleucina, y presenta buena evolución. La excreción de DHMB es 70, CPC 1,25, ACPC 0,17 y CCPC 1,07 mmol/mol creat. En suero, C4OH 0,13 µmol/L. El paciente 2, con 1a2m, presentaba enfermedad de Leigh-like, retraso en el desarrollo, nistagmus horizontal, hipotonía y espasticidad, con variantes probablemente patogénicas en *ECHS1*. En orina

se observó una excreción aumentada de DHMB (40 mmol/mol creat.) junto a ligero aumento de los ácidos 3-OH-isovalérico, 3-Me-glutárico y 3-Me-glucosámico (por posible afectación del metabolismo de leucina) sin metacrililglucosamina. También se elevaron CPC y CCPC (0,76 y 0,30 mmol/mol creat.). En suero no se detectó C4OH. A los 1a9m, DHMB fue 29, CPC 2,87, ACPC 0,10 y CCPC 1,50 mmol/mol creat. Con 2a3m, actualmente está en tratamiento con restricción de aminoácidos. La excreción de DHMB es 63 mmol/mol creat., CPC 0,73, ACPC 0,10 y CCPC 0,70. Persiste un ligero aumento de 3-Me-glutárico y 3-Me-glucosámico.

Conclusiones: El análisis de estos marcadores (DHMB, metacrililglucosamina, derivados de cisteína y C4OH) ha permitido la confirmación de los defectos en *HIBCH* y *ECHS1* en los dos pacientes estudiados. En pacientes con clínica susceptible se debería realizar el análisis de estos metabolitos. El seguimiento bioquímico en estos pacientes podría contribuir a mejorar el tratamiento y su evolución.

P10. PROGRAMA DE CRIBADO NEONATAL AMPLIADO EN CATALUÑA: EXPERIENCIA TRAS 6 AÑOS DE IMPLANTACIÓN

Rosa M^a López Galera¹, Jose Luis Marín Soria¹, Sonia Pajares García¹, Ana Argudo Ramírez¹, Judith García-Villoria¹, Jose Manuel González de Aledo Castillo¹, Carmen Martínez Carreira¹, Judith Pérez Fernández¹, Laura Gort Mas¹, José Antonio Arranz Amo², Clara Carnicer Cáceres², Aida Ormazabal Herrero³, Rafa Artuch Iriberrí³, Mireia del Toro Riera⁴, Àngels García-Cazorla⁵, Camila García Volpe⁶, Mariela de los Santos de Pelegrin³, Mercedes Casado Río³, Rosa M^a Fernández Bordón⁷, Antonia Ribes Rubió¹

¹Sección de Errores Congénitos del Metabolismo, Servicio de Bioquímica y Genética Molecular, Hospital Clínic, Barcelona. ²Laboratorio de Metabolopatías, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona. ³Laboratorio de Metabolopatías; ⁴Servicio de Neuropediatría; ⁵Servicio de Endocrinología, Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona. ⁶Servicio de Neuropediatría, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona. ⁷Agència de Salut Pública, Departament de Sanitat, Generalitat de Catalunya, Barcelona.

Introducción: En 2013 se amplió el Programa de Cribado Neonatal (PCN) de nuestra comunidad autónoma (CCAA) con la detección de 19 enfermedades metabólicas hereditarias (EMH) además de la fenilcetonuria (PKU). El objetivo de este trabajo es analizar los resultados obtenidos tras 6 años de su implantación y calcular la incidencia en nuestra población.

Métodos: Se analizaron muestras de sangre impregnada en papel de 403.261 recién nacidos (RN) en el periodo estudiado. Los niveles de aminoácidos y acilcarnitinas se cuantificaron mediante espectrometría de masas en tándem (MS/MS). Los resultados alterados fueron confirmados bioquímicamente y genéticamente.

Resultados: En esta ampliación se detectaron 417 casos positivos, de los cuales 71 fueron confirmados para alguno de las 19 EMH incluidas en el PCN clasificándose en 10 casos del trastorno del metabolismo de los aminoácidos: 1 enfermedad de jarabe de arce (MSUD), 3 tirocinemias tipo 1, 2 citrulinemias tipo 1, 4 homocistinurias clásicas (CBS); 21 casos del trastorno del metabolismo de los ácidos orgánicos: 3 acidurias glutáricas tipo 1, 2 acidemias isovaléricas, 7 acidemias metilmalónicas (5 Mut, 1 CblA, 1 CblB), 4 acidemias metilmalónicas con homocistinuria (Cbl C), 1 deficiencia de 3-OH-3-metilglutaril-CoA liasa, 4 acidemias propiónicas y 40 casos del trastorno del metabolismo de la beta oxidación mitocondrial: 5 deficiencias del transportador de carnitina (CUD), 22 deficiencias de acil-CoA deshidrogenasa de cadena media (MCAD), 9 deficiencias de acil-CoA deshidrogenasa de cadena muy larga (VLCAD), 1 deficiencia múltiple de acil-CoA deshidrogenasas (MADD), 2 deficiencias de proteína trifuncional mitocondrial (TFP) y 1 deficiencia de carnitina-acilcarnitina

translocasa (CACT). Otros 223 casos fueron confirmados para patologías no incluidas en el PCN pero identificadas mediante diagnóstico diferencial, de las cuales destacan 174 alteraciones por deficiencias de vitamina B12: 116 maternas, 15 del RN y 43 maternas y del RN. Por otro lado se han identificado: 1 defecto del receptor de transcobalamina del RN, 1 deficiencia del factor intrínseco, 21 deficiencias de 3-metilcrotonil CoA Carboxilasa (3-MCC) (15 del RN y 6 maternas), 9 deficiencias de acil-CoA deshidrogenasa de cadena corta (SCAD) (8 del RN y 1 materna), 7 CUD maternas, 2 tirosinemias tipo II, 1 aciduria arginínsuccínica, 1 hipermetioninemia (MAT), 1 deficiencia Branched Chain Ketoacid Dehydrogenase Kinase, 2 acidemias 3-metilglutacónicas, 1 SUCLA2, 1 deficiencia de Isobutiril CoA deshidrogenasa y 1 deficiencia de ECHS1. La incidencia de estos 19 ECM en el período analizado es de 1:5.680, siendo de 1:40.326 para las EMH de aminoácidos (excluyendo la PKU), de 1:19.202 para las EMH de ácidos orgánicos y de 1:10.081 para las EMH de la beta oxidación mitocondrial. Para las otras patologías no incluidas en nuestro PCN como la deficiencia de vitamina B12 materna y del RN, la incidencia fue de 1:2.318.

Conclusiones: Gracias al PCN ampliado en nuestra CCAA, se logra el diagnóstico y el tratamiento precoz de 19 EMH además de la PKU lo que permite mejorar el pronóstico y la calidad de vida de las personas afectadas por estas enfermedades, contribuyendo además a poner de manifiesto la elevada incidencia de deficiencias maternas de vitamina B12 en nuestra población.

P11. RECIÉN NACIDO CON SÍNDROME DE LEIGH ASOCIADO A MUTACIONES EN *ECHS1*, DETECTADO MEDIANTE EL CRIBADO NEONATAL AMPLIADO

Sonia Pajares¹, Rosa María López¹, Laura Gort¹, Ana Argudo¹, José Luís Marín¹, José Manuel González de Aledo-Castillo¹, Judit García-Villoria¹, José Antonio Arranz², Míreia del Toro², Maria Dolors Casellas³, Rosa Fernández⁴, Antonia Ribes¹

¹Sección de Errores Congénitos del Metabolismo, Servicio de Bioquímica y Genética Molecular, Hospital Clínic, IDIBAPS, CIBERER, Barcelona.

²Laboratorio de Metabolopatías y Servicio de Neuropediatría, Hospital Universitario Vall de Hebron, Barcelona. ³Servicio de Pediatría, Hospital Universitario Dr. Josep Trueta, Girona. ⁴Agencia de Salut Pública, Departamento de Salut de la Generalitat de Catalunya, Barcelona.

Introducción y objetivos: La enoil-CoA hidratasa de cadena corta (ECHS1) es una enzima de la beta-oxidación mitocondrial implicada en el metabolismo de los ésteres de acil-CoA de ácidos grasos. Además, interviene en el catabolismo de isoleucina y valina, convirtiendo metacrilil-CoA a 3-hidroxiisobutiril-CoA, y acriloil-CoA a 3-hidroxi-propionil-CoA. Se han descrito elevaciones del ácido 2-metil-2,3-dihidroxi-butírico en orina de pacientes con esta enfermedad y alteraciones del perfil de acilcarnitinas, incluyendo la elevación de metacrilil-carnitina. Los pacientes con deficiencia de ECHS1 presentan síndrome de Leigh o Leigh-like. La edad de aparición de los síntomas suele ser temprana al nacimiento o en la edad infantil y suele tener mal pronóstico, incluso con fallecimiento en los primeros días de vida. El objetivo es presentar el caso de un recién nacido con mutaciones en *ECHS1* detectado a través del programa de Cribado Neonatal en el transcurso del diagnóstico diferencial debido a una elevación de metacrililcarnitina.

Caso clínico: Recién nacido varón de 3 días de vida, peso al nacer 4.085 g, embarazo a término, de padres magrebis consanguíneos. En la prueba del cribado neonatal, se observó una elevación de 3-hidroxi-butiril/malonilcarnitina (C4OH/C3DC) (0,73 $\mu\text{mol/L}$ (valor discriminante < 0,5). Ante dicha elevación se procedió a la solicitud de una muestra de orina en papel para descartar las acidurias orgánicas relacionadas. El perfil de ácidos orgánicos en orina mostró un leve aumento del ácido 2-metil-2,3-dihidroxi-butírico, por lo que se deci-

dió remitir al recién nacido a la unidad de referencia clínica para su estudio. A la exploración inicial destacaba poca respuesta a estímulos auditivos y una hipertonia leve de extremidades. El estudio de confirmación bioquímica en orina mostró la persistencia del ácido 2-metil-2,3-dihidroxi-butírico, por lo que se procedió al estudio del exoma celular, el cual mostró 1 mutación en homocigosis en el gen *ECHS1* ([c.404A>G]; [c.404A>G]). Posteriormente, a los 4 meses de vida el niño ingresó en urgencias por disminución del estado de consciencia con rechazo del alimento de 24 horas de evolución y deposiciones con restos hemáticos. En el TC craneal se observó una hipointensidad gangliobasal bilateral. A los 8 días de ingreso presentó una miocarditis aguda con disfunción cardíaca izquierda moderada-grave. La RMN mostró signos de atrofia cerebral, lesiones malácicas en gangliobasales bilaterales y marcada alteración de señal de sustancia blanca de hemisferios cerebelosos, sugestivo de síndrome de Leigh. Posteriormente presentó irritabilidad, no fijación ni seguimiento visual, hipotonía axial e hipertonia de predominio en extremidades inferiores con hiperreflexia. Presentó una nueva infección respiratoria con empeoramiento progresivo, siendo exitus a los 5 meses de vida.

Discusión: C4OH/C3DC son biomarcadores incluidos en el panel de acilcarnitinas en la mayoría de Programas de Cribado Neonatal. Metacrililcarnitina, encontrada en pacientes con mutaciones en *ECHS1*, comparte la misma masa molecular que C4OH/C3DC. De ahí, que al realizar el diagnóstico diferencial se hayan encontrado mutaciones patogénicas en *ECHS1*. Este es el primer caso reportado de un recién nacido con esta deficiencia detectado a través del Programa de Cribado Neonatal. Este hallazgo secundario ha permitido el diagnóstico de una grave enfermedad y su acceso al consejo genético.

P12. TRATAMIENTO CON ÁCIDO LIPOICO Y COQ10 EN PACIENTE CON HIPOGLUCEMIAS HIPOCETÓICAS, FENOTIPO CORNELIA DE LANGE-LIKE Y TRASTORNO OXPHOS

Lucía Pérez Gómez¹, Raquel López Oceja², Andrea Sariago Jamaro³, María Socorro Pérez Poyato³, Domingo González-Lamuño⁴

¹Unidad de Endocrinología infantil; ²Unidad de Neuropediatría;

³Unidad de Nefrología-Metabolismo Infantil, Servicio de Pediatría, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander. ⁴Facultad de Medicina, Universidad de Cantabria, Santander.

Introducción: En ausencia de daño hepático, los mecanismos favorecedores de hipoglucemia de ayuno en pacientes con déficits en fosforilación oxidativa (OXPHOS) no están bien establecidos, pudiendo esta deberse a una deficiencia de cofactores derivados de los mecanismos OXPHOS. El déficit de estos co-factores favorecería tanto la hipoglucemia por anomalías en la liberación de hormonas contrareguladoras o de glucogenolisis, como alteraciones en gluconeogénesis o deficiencias en la betaoxidación de ácidos grasos, con hipoglucemia hipocetósica y elevación de ácidos grasos no esterificados.

Caso clínico: Presentamos el caso de un paciente de 3 años de edad con un fenotipo dismórfico tipo Cornelia de Lange, en el que no se detectan mutaciones ni variaciones en el número de copias en genes implicados en este síndrome. En el contexto de infecciones intercurrentes presenta crisis leves de acidosis láctica con hipoglucemia hipocetósica, y en estado basal se documentan situaciones frecuentes de hipoglucemia hipocetósica. Se identifican niveles disminuidos de GH, y aunque el perfil de acilcarnitinas descarta defectos en beta oxidación de ácidos grasos, se detecta una discreta elevación de ácidos grasos libres. El perfil de aminoácidos en sangre es normal y en el perfil de ácidos orgánicos urinarios se detecta un aumento discreto de la excreción de 3 metilglutacónico, lactato y malato que sugiere un posible defecto OXPHOS. En la literatura se describe un paciente similar con fenotipo Cornelia de Lange-like y defectos OXPHOS, en el que se identifica una mutación en un gen nuclear que codifica para una proteína ribosomal mitocondrial (Smits et al. 2011). En nuestra

paciente, el estudio de genes candidatos implicados en OXPHOS, identifica la presencia de dos mutaciones en LRPPRC. Este gen codifica para una proteína que forma parte de un complejo proteico que regula la expresión génica post-transcripcional en mitocondrias, y ha sido asociado a deficiencia de citocromo c-oxidasa y al síndrome de Leigh francocanadiense. Este trastorno neurológico de tipo autosómico recesivo, se manifiesta por un grave retraso del desarrollo, dismorfias leves y lesiones cerebrales. Los afectados tienden a tener crisis episódicas metabólicas (acidosis lácticas) y/o neurológicas en la primera infancia, que a menudo conducen a muerte prematura. En este contexto se inicia tratamiento con co-factores (acetil L-carnitina, ácido alfa-lipoico y CoQ10), consiguiéndose una mejoría significativa del estado general, con desaparición de las crisis metabólicas, normalización de la homeostasis glucídica y presencia de cetosis en situación de ayuno prolongado.

Discusión: Los defectos de la cadena respiratoria mitocondrial deben ser considerados en el diagnóstico diferencial de las hipoglucemias. Proponemos que la hipoglucemia puede ser la manifestación inicial de un defecto de la cadena respiratoria mitocondrial, por reducción de los co-factores resultantes de los mecanismos OXPHOS. Además, en presencia de un fenotipo dismórfico de causa no determinada es recomendable la realización de un cribado metabólico básico (lactato, piruvato, aminoácidos y ácidos orgánicos) para despistar un defecto OXPHOS y ensayar medidas de tratamiento con co-factores. La presencia de 3-metilglutacónico urinario puede ser un marcador de disfunción mitocondrial.

Sesión 2

P13. ACIDEMIA PROPIONICA CON PRESENTACIÓN ATÍPICA

Maria Unceta Suárez¹, Itxaso Martí Carrera², Luis Aldámiz-Echevarria³, Arantza Arza Ruesga¹, Otilia Martínez-Múgica Barbosa², Javier de las Heras Montero³, Borja Laña Ruíz², Belén Pérez⁴

¹Servicio de Bioquímica; ²Servicio de Metabolismo Pediátrico, Hospital Universitario Cruces, Barakaldo, Vizcaya. ³Servicio de Neuropediatría, Hospital Universitario Donostia, San Sebastián. ⁴Centro de Diagnóstico de Enfermedades Moleculares. CEDEM. Madrid.

Introducción y objetivos: La acidemia propiónica (AP) por deficiencia de propionil-CoA carboxilasa (PCCA/B) se inicia más comúnmente en la etapa neonatal con acidosis metabólica, hiperamonemia y deterioro agudo, aunque existen formas de presentación más heterogénea que pueden ocurrir a cualquier edad. Estas formas "late-onset" pueden pasar desapercibidas debido a la inespecificidad de los síntomas. Se describe un caso de una lactante que debuta con un cuadro tipo "stroke-like" con afectación de los ganglios basales, sin otros síntomas típicos de la enfermedad.

Caso clínico: Paciente de 9 meses que ingresa por crisis convulsiva en contexto de fiebre (cuadro catarral en los días previos) que inicialmente cede y presenta a las pocas horas nuevos episodios de desconexión, fijación de la mirada y sacudidas de extremidades inferiores. Antecedentes: RNT. 1ª hija de padres sanos no consanguíneos. A los 7 m presenta un cuadro desconexión con pérdida de tono y desviación de la mirada afebril que cede espontáneamente con electroencefalograma (EEG) normal. En la analítica inicial se objetivó una PCR elevada y PCT normal, ligera acidosis metabólica, ligeros aumento de amonio, lactato, CK y leucocitos, cultivo de Rinovirus positivo. En la resonancia magnética (RM) cerebral se observó una alteración de la sustancia blanca difusa bilateral con afectación de los ganglios basales que sugirieron enfermedad mitocondrial o leucodistrofia por lo que se iniciaron estudios metabólicos. En el perfil de los aminoácidos en

plasma, orina y líquido cefalorraquídeo (Lcr) se observó un aumento de Glicina y en el perfil de las acilcarnitinas en plasma aumento de C3. En el estudio de los ácidos orgánicos en orina se constató un aumento marcado de ácidos del metabolismo del lactato (ácido láctico, 2-hidroxiisobutírico, 2-hidroxiisobutírico e intermediarios del ciclo de Krebs), metabolitos del propionato por defecto de PCC (ácidos 3-hidroxiisobutírico, propionilglicina, tigilglicina y metilcitrónico) y aumentos marcados de metabolitos del defecto de metilcrotonil-CoA carboxilasa (MCC) (3-hidroxiisovalérico, 3-metilcrotonilglicina e isovalerilglicina) por lo que se sugirió en el contexto clínico un defecto de la Deficiencia múltiple de carboxilasas (HLCS) por afectación de las tres enzimas afectadas PC (piruvato carboxilasa), PCC y MCC. Se inició tratamiento con dieta limitada en proteína natural, aportes elevados de biotina, tiamina, piridoxina, riboflavina, carnitina, ácido fólico y coenzima Q y se procedió a determinar biotinidasa en suero y estudio genético del gen HLCS resultando negativos. Al mismo tiempo de descartar la sospecha inicial y al cumplir el año de edad presentó nueva crisis convulsiva que fue tratada con levetiracetam por lo que se desvió la sospecha hacia una acidemia propiónica, asociándose a la dieta limitada en proteínas suplemento de aminoácidos para acidemia propiónica. La acidemia propiónica (PCCB) se confirmó con la presencia de las variantes c.502G>A, c. (? -70) _ (654+1_655-1) del, presentes en el estudio de los padres.

Discusión: Se presenta un caso de acidemia propiónica que debuta con una presentación tipo stroke-like con afectación de los ganglios basales. Estos episodios normalmente suelen ir asociados a las descompensaciones metabólicas en acidemias metilmalónicas y propiónicas que en el caso de nuestra paciente no presentó, simulando una forma más puramente neurológica y que dificultó al mismo tiempo la aproximación diagnóstica inicial que se realizó con interpretación del estudio bioquímico.

P14. ADULTOS PKU: HÁBITOS DE VIDA SALUDABLE Y CONTROL METABÓLICO

Rosa Benítez, Elena Dios, Ainara Madrazo, Miriam Cózar, Alfonso Soto, María A. Bueno, Ana Muñoz, Eva Venegas

UGC-Endocrinología y Nutrición, Hospital Virgen del Rocío, Unidad de Errores Innatos del Metabolismo en Adulto, CSUR, Sevilla.

Objetivos: Valorar hábitos de vida saludables y control metabólico (niveles de fenilalanina-Phe) en pacientes PKU adultos que acuden a consulta. Parámetros a evaluar: dieta, antropometría, actividad física, consumo de alcohol, niveles de fenilalanina.

Métodos: Estudio retrospectivo de 39 pacientes PKU adultos (> 18 años) en tratamiento nutricional. Recogida de datos a partir de: historia dietética, recuerdo 24h (recogida del día anterior), valoración actividad física (tipo de ejercicio y duración), - consumo de alcohol (frecuencia), fórmula sin Phe (frecuencia y g/kg/día), niveles de Phe (mal controlados > 10 mg/dl bien controlados < 10 mg/dl), antropometría, peso, talla, impedanciometría (Omron modelo BF-300).

Resultados: De los 39 pacientes fenilcetonúricos; 19 son mujeres y 20 son hombres. La media del IMC 26,7 kg/m² (sobrepeso en grado I). Hombres (28,2 kg/m²) Pre-obesidad o sobrepeso en grado II. Mujeres (25,1 kg/m²) Sobrepeso en grado I. Actividad física: 53% de los pacientes no realizan actividad física, 41% realiza una actividad moderada (andar 1 hora), 6% realiza ejercicio intenso (deporte/gimnasio). Consumo de alcohol: el 94% de los pacientes No consumen alcohol y tan sólo un 6% lo hace de forma ocasional. Tolerancia de proteínas naturales y nivel de conocimiento de la dieta: el 73% realizan una dieta baja en proteínas naturales (0,2-0,5 g/kg/día), el 26% consumen una dieta media en proteínas naturales (0,5-1 g/kg/día), el > 50% desconocen de forma adecuada el origen de las proteínas naturales. Fórmula sin Phe: los pacientes con mal control metabólico consumen a través de la fórmula sin Phe, una media de proteínas de 0,8 g/kg/día. Los

pacientes con buen control metabólico consumen a través de la fórmula sin Phe, una media de proteínas de 1,10 g/kg/día.

Conclusiones: 1. Los pacientes fenilcetonúricos, de nuestro estudio, presentan un Sobrepeso en grado II, probablemente en relación con la ingesta de una dieta rica en hidratos de carbono y grasas, unido a la poca actividad física que realizan. 2. El "no" consumo de alcohol o de manera muy ocasional es el hábito saludable más seguido por los pacientes. 3. El cumplimiento de la suplementación con fórmulas sin Phe, hace que el control metabólico sea mejor. 4. El bajo conocimiento del valor proteico natural de su dieta y la irrupción de nuevos alimentos hace necesaria una reeducación alimentaria. Estudio esponsorizado: Nutricia advanced medical nutrition.

P15. ANÁLISIS DE CASUÍSTICA ACIDEMIA PROPIÓNICA EN ADULTOS EN UNA UNIDAD DE REFERENCIA

Miriam Cózar¹, Elena Dios¹, Ainara Madrazo², Rosa Benítez¹, Carmen Delgado¹, María del Amor Bueno³, Alfonso Soto¹, Eva Venegas¹

¹Unidad de Gestión Clínica Endocrinología y Nutrición; ²Instituto de Biomedicina de Sevilla, Hospital Universitario Virgen del Rocío; ³Unidad de Pediatría, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla.

Objetivos: La acidemia propiónica está causada por déficit de la enzima mitocondrial propionil-CoA carboxilasa. Es una enfermedad autosómica recesiva con prevalencia estimada 1:250.000 nacidos. Cursa con acidosis metabólica y múltiples complicaciones sistémicas. Nuestro objetivo consiste en analizar nuestra casuística en consulta de metabolopatías del adulto, sus complicaciones, grado de control metabólico y suplementación nutricional.

Métodos: Estudio descriptivo retrospectivo transversal en el que se analizan variables demográficas, forma de debut, grado de control y tipo de complicaciones asociadas.

Resultados: Presentamos 3 pacientes con acidemia propiónica, todas mujeres. La forma de debut fue en forma de crisis aguda en 2 de ellas (66,7%) y 1 (33,3%) tras estudio por hermano afecto. 2 de ellas (66,7%) presentaban mutación a nivel de gen PCCB y 1 (33,3%) en gen PCCA, la cual presentó debut más precoz (19 días de vida) frente a aparición más tardía en los 2 casos con mutación PCCB (6 meses y 25 años). Respecto a complicaciones, presenta epilepsia secundaria 1 paciente (33,3%), así como QT largo (n = 1, 33,3%). 2 de ellas (66,7%) presentan ecocardiografía normal y 1 (33,3%) miocardio no compactado con fracción de eyección normal. 1 paciente (33,3%) presenta ametropía esférico-cilíndrica, 1 (33,3%) neuropatía óptica y 1 (33,3%) no tiene afectación visual. Respecto a afectación motora y retraso intelectual sólo 1 de ellas (33,3%) presenta ambas, siendo las otras 2 no afectas. La mediana de propiónico plasmático fue de 172 µmol/L (125-219). 1 paciente (33,3%) ha tenido dos embarazos sin incidencias. Respecto a IMC, 2 pacientes presentan rango de obesidad y 1 normopeso. Todas realizan dieta restringida en proteínas naturales y tratamiento con carnitina, biotina y metronidazol. 2 de ellas (66,7%) tienen suplementación con fórmula artificial de aminoácidos para alcanzar objetivos de ingesta proteica.

Conclusiones: La acidemia propiónica es una enfermedad rara que requiere un control metabólico exhaustivo por el riesgo de descompensación hiperamoniémica y complicaciones a largo plazo. En nuestra serie la relación genotípica (mutación PCCA) se relaciona con debut más precoz y mayor riesgo de comorbilidad.

P16. DIABETES MELLITUS TIPO I EN PACIENTE CON ACIDEMIA METILMALÓNICA Y HOMOCISTINURIA DE PRESENTACIÓN NEONATAL

Lucía Pérez Gómez¹, Concepción Freijo Martín¹, Andrea Sariego Jamarido², María Socorro Pérez Poyato², Domingo González-Lamuño³

¹Unidad de Endocrinología Infantil; ²Unidad de Neuropediatría; ³Unidad de Nefrología-Metabolismo Infantil, Servicio de Pediatría, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander.

Introducción: La asociación de los defectos del metabolismo intracelular de la cobalamina o acidemia metilmalónica (AMM) y homocistinuria (HCU) con diabetes mellitus tipo 1 es excepcional. Son escasos los reportes en la literatura de dicha asociación (9 casos), que conduce al fallecimiento prematuro en dos de cada tres los pacientes publicados.

Caso clínico: Presentamos el caso de un niño de 5 años con AMM y HCU de debut en época neonatal, en tratamiento con OH cobalamina i.m., betaína, piridoxina y folínico, con un aceptable control clínico y metabólico que, a la edad de 4 años en el contexto de un proceso infeccioso, presenta glucemias mantenidas de > 250 mg/dL, discreta cetoacidosis y hemoglobina glicada de 7,5 mg/dL. En este contexto, se detecta la presencia de títulos elevados de anticuerpos antiinsulina y antiGAD, y HLA de predisposición a diabetes mellitus tipo 1. A pesar de su nueva condición metabólica (diabetes mellitus), el paciente mantiene un aceptable control clínico y metabólico de su AMM y HCU, sin presentar cambios clínicos significativos ni descompensaciones de ninguna de las dos entidades. Sigue una dieta equilibrada adecuada para su diabetes, recibe 3-5 UI de insulina lenta, 1 mg de vitamina B12 i.m., 1,2 gramos de betaína cada 8 horas, piridoxina y vitaminas, manteniendo glucemias normales, niveles plasmáticos de vitamina B12 por encima de 500.000 UI y controles de homocisteína < 50 mg/dL. Desde el inicio las necesidades de insulina son escasas para su edad y peso, manteniendo cifras de HbA1 de 5,5 mg/dL. En nuestro paciente se encuentra afectada la síntesis tanto de adenosilcobalamina (Adocbl) mitocondrial como de metilcobalamina (Mecbl) citosólica, causando hiperhomocisteinemia además de MMA, y al mismo tiempo existe una escasa producción de insulina con presencia de anticuerpos (diabetes mellitus tipo 1), aunque con escasos requerimientos de insulina. Hasta la fecha se han secuenciado los genes MMACHC y MMADHC sin detectar mutaciones, pendiente de resultados para CblF, CblJ y ABCD4.

Discusión: Desde el punto de vista fisiopatológico, pudiera existir un mecanismo común para ambos trastornos metabólicos que además afecte la homeostasis glucídica o la producción de insulina pancreática, aunque dada la excepcionalidad del cuadro pudiera tratarse de una asociación casual. Investigando mecanismos moleculares comunes, una vez descartados los defectos más frecuentes del metabolismo intracelular de la cobalamina (CblC y CblD), postulamos que nuestro paciente pudiera presentar un trastorno de tipo CblF por mutaciones en *LMBRD1*, cuya proteína LMBD1 se localiza tanto en la membrana lisosomal como citoplasmática. La función intracelular de esta proteína es determinante en la síntesis de Adocbl y Mecbl, pero a nivel de membrana celular está implicada en los procesos de internalización del receptor de insulina, por lo que tiene una acción directa sobre la homeostasis glucídica. Independientemente de los mecanismos implicados, este es el segundo caso reportado de un paciente con un defecto del metabolismo intracelular de la cobalamina (CblC/CblD/CblF/CblJ o ABCD4) que asocia además una diabetes tipo I. Es previsible establecer que la buena evolución metabólica del paciente permitirá dilucidar los mecanismos moleculares implicados en su complejo trastorno metabólico.

P17. EFECTO DEL ENVEJECIMIENTO EN LA PROGRESIÓN FENOTÍPICA DE LA ENFERMEDAD DE MCARDLE EN UN MODELO MURINO

Alberto Real-Martínez¹, A. Brull², J. Huerta¹, G. Tarrasó¹, M. Villarreal-Salazar¹, A. Lucia^{3,4,5}, M.A. Martín^{4,5}, J. Arenas^{4,5}, A.L. Andreu^{1,5}, G. Nogales-Gadea^{5,6}, J. Vissing⁷, T.A. Krag⁷, N. de Luna^{5,8}, T. Pinós^{1,5}

¹Mitochondrial and Neuromuscular Disorders Unit, VHIR, UAB, Barcelona. ²Sorbonne Université, INSERM UMRS_974, Paris, Francia. ³Faculty of Sport Sciences, UEM, Madrid. ⁴Mitochondrial and Neuromuscular Diseases Laboratory, 12 de Octubre Hospital Research Institute (i+ 12). 5 CIBERER, Madrid. ⁶Grup de Recerca en Malalties Neuromusculars i Neuropediàtriques, Department of Neurosciences, IGTP i Campus Can Ruti, UAB, Barcelona. ⁷CNMC, Department of Neurology, Rigshospitalet, UCPHospital Copenhagen, Dinamarca. ⁸Laboratori de Malalties Neuromusculars, IR-HSCSP, UAB, Barcelona.

Introducción: La enfermedad de McArdle, es una enfermedad autosómica recesiva, causada por mutaciones patogénicas en el gen *PYGM* que codifica para la enzima glucógeno fosforilasa muscular (*GP-M*). Este enzima cataliza el paso limitante en el catabolismo del glucógeno muscular, por ello estos enfermos son incapaces de obtener energía de sus reservas musculares de glucógeno. A nivel clínico, los pacientes presentan intolerancia al ejercicio, en forma de crisis agudas de fatiga prematura, rampas y contracturas, que puede ir acompañada de rhabdmiolisis, hiper-CK-emia y mioglobulinuria. Nuestro grupo desarrolló un modelo murino *knock-in* para la mutación p.R50X del gen *PYGM* que presenta las principales características fenotípicas y moleculares de los pacientes de la enfermedad. Además, estudios posteriores demostraron que distintos músculos están diferencialmente afectados, independientemente de si su metabolismo es oxidativo o glucolítico, y así mismo también se ha observado que las fibras musculares más dañadas son las tipo IIA, IIX y mixtas IIA/IIX.

Objetivos: El principal objetivo de nuestro estudio ha sido evaluar la progresión fenotípica de la enfermedad en distintos músculos (*soleus*, *gastrocnemius*, *EDL*, *tibialis anterior* y cuádriceps) en ratones de 8, 35 y 70 semanas de edad.

Métodos: Inmunofluorescencia de tejido muscular. Cuantificación de los procesos de daño y regeneración muscular. Análisis de la proporción de tipos de fibras. Determinación del diámetro mínimo de Feret de las fibras musculares. Tinción PAS y H-E. Cuantificación bioquímica de glucógeno.

Resultados: Los ratones McArdle muestran una mayor proporción de fibras con núcleos centrales con respecto a los *wild-type* en *soleus*, *gastrocnemius*, *EDL* y *tibialis anterior*, donde el *soleus* es el único que presenta un incremento en dicha proporción a través de la edad. Además, aunque el *tibialis anterior* presenta una mayor proporción de fibras con núcleos centrales en ratones de 8 semanas de edad, es el *soleus* el que presenta la mayor proporción en los de 70 semanas de edad. Así mismo, las fibras musculares tipo I del *soleus* y mixtas tipo IIX/IIB del *EDL* son las que presentan un incremento en proporción de núcleos centrales entre los ratones McArdle de 8 y 70 semanas de edad. Tanto en *soleus* como en cuádriceps el tamaño promedio de las fibras aumenta entre 8 y 70 semanas de edad en ratones McArdle, mientras que en el resto de músculos dicho tamaño descende. Además, se observa que las fibras tipo I conservan su morfología e incluso aumentan de tamaño mientras que las fibras tipo IIA y IIX muestran una mayor afectación y degeneración, colocalizando con marcadores de procesos de regeneración en activo. Finalmente, en los ratones McArdle los niveles de glucógeno están muy elevados en todos los músculos pero no se observan diferencias entre ratones McArdle de 8 y 70 semanas de edad.

Conclusiones: Los músculos menos afectados por la progresión de la enfermedad son el *soleus* y el cuádriceps. En este sentido, las fibras tipo I, principalmente, y las mixtas tipo IIX/IIB presentan mayor resistencia a los procesos de daño/regeneración, mientras las fibras tipo IIA, IIX y mixtas IIA/IIX muestran una degeneración progresiva. Sin embargo, este incremento en la degeneración de las fibras musculares no está asociado a un incremento en la acumulación de glucógeno con la edad en los ratones McArdle.

P18. ENFERMEDAD DE JARABE DE ARCE CON DEBUT NEONATAL GRAVE

Olaia Rodríguez Fraga¹, Helena Méndez del Sol¹, Ana Morais López², Ana Bergua Martínez²

¹Servicio de Análisis Clínicos; ²Servicio de Nutrición, Hospital La Paz, Madrid.

Introducción y objetivos: La enfermedad de jarabe de Arce (MSUD por sus siglas en inglés) es un error congénito del metabolismo producido por un bloqueo del metabolismo de los α -cetoácidos de cadena ramificada, siendo la enzima deficitaria un complejo multienzimático deshidrogenasa. Estos α -cetoácidos son producidos por el metabolismo de los aminoácidos de cadena ramificada (leucina, isoleucina y valina). Esta enfermedad se hereda de forma autosómica recesiva y en los casos más graves puede producir alteraciones a nivel del sistema nervioso central y desarrollo intelectual. Otras manifestaciones pueden incluir vómitos, retraso del crecimiento y acidosis metabólica. El tratamiento incluye la restricción dietética de las proteínas, para evitar la sobreingesta de aminoácidos ramificados.

Caso clínico: Lactante de 3 días de vida que presenta pico febril, acidosis metabólica e hipernatremia. A pesar de establecer tratamiento persiste la acidosis metabólica y al 8º día de vida presenta un cuadro de deterioro neurológico agudo y progresivo con alteración del nivel de conciencia, irritabilidad, rechazo de tomas y crisis recurrentes que precisan tratamiento. El deterioro clínico requiere intubación mecánica convencional y se administra de forma empírica tratamiento antibiótico (ampicilina y cefotaxima) a dosis meníngeas y aciclovir. La persistencia de acidosis metabólica con anión gap elevado, hiperlactacidemia, amonio normal e hiperglucemia hace sospechar de una enfermedad metabólica. Se reciben los resultados del cribado neonatal en el que destaca un valor elevado de leucina de 1.400 $\mu\text{mol/L}$. Ante el cuadro de encefalopatía se inicia hemofiltración realizando ventanas dada la mejoría clínica hasta que los niveles de leucina descienden a 600 $\mu\text{mol/L}$. Se inicia tratamiento para MSUD. A los 18 días de vida se suspende el aporte parenteral y se administra leche materna asociada a la fórmula, pero al cabo de 2 días vuelve a producirse un cuadro similar con niveles de leucina de 1.400 $\mu\text{mol/L}$. En la evolución posterior del paciente se han vuelto a producir multitud de descompensaciones que han provocado crisis epilépticas. Debido a la inestabilidad en el control metabólico de la enfermedad y las crisis neurológicas se decide realizar un trasplante hepático de donante vivo. Tras la cirugía el paciente mantiene buen control metabólico y se ha retirado la medicación anticonvulsiva que precisaba.

Discusión: MSUD es una enfermedad con complicaciones graves e irreversibles que podrían evitarse mediante un diagnóstico temprano que permita iniciar un tratamiento precoz. En los casos en los que el control metabólico de la enfermedad sea complicado, el trasplante hepático puede reducir o eliminar los síntomas y mejorar drásticamente la calidad de vida de esta enfermedad metabólica.

P19. ERROR CONGÉNITO DEL METABOLISMO Y ALERGIA A PROTEÍNAS DE LECHE DE VACA: UN RETO NUTRICIONAL

Delia Barrio Carreras, Silvia Chumillas Calzada, Pilar Quijada Fraile, Elena Martín Hernández, María Teresa García Silva, Marcello Bellusci, Montserrat Morales Conejo, Elena Arranz Canales

Unidad de Enfermedades Metabólicas y Mitocondriales, Servicio de Pediatría, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid.

Introducción y objetivos: El déficit de acil-CoA deshidrogenasa de cadena larga (VLCAD) es un trastorno la β -oxidación mitocondrial de ácidos grasos incluido entre las enfermedades que se diagnostican mediante cribado neonatal. La alergia a proteínas de leche de vaca no IgE mediada es una patología digestiva prevalente en el periodo lactante con diagnóstico fundamentalmente clínico. Presentamos el

caso clínico de una lactante de 6 meses diagnosticada de VLCAD que debuta con alergia a las proteínas de leche de vaca no IgE mediada.

Caso clínico: Lactante de 6 meses con antecedente de prematuridad tardía (34 semanas de edad gestacional) y crecimiento intrauterino retardado, diagnosticada por cribado neonatal de VLCAD. Previo al diagnóstico de enfermedad metabólica se encontraba con alimentación con fórmula de prematuros. No tomó lactancia materna. Al diagnóstico en el periodo neonatal, se inicia dieta normocalórica con fórmula especial de bajo contenido en ácidos grasos de cadena larga y suplementada en ácidos grasos de cadena media (80% MCT y 20% LCT del contenido lipídico total). A los 5 meses, presenta descompensación metabólica (rabdomiolisis) en el contexto de bronquiolitis por virus respiratorio sincitial. Tras este episodio, comienza con cuadro de dolor abdominal, diarrea, vómitos y fallo de medro. Se realiza diagnóstico de alergia a proteínas de leche de vaca no IgE mediada, con prueba de provocación posterior que lo confirmó. Inició dieta de exclusión con fórmula extensamente hidrolizada rica en MCT (55% MCT y 45% LCT del contenido lipídico total) y aceite MCT. A los 6 meses reingresa por cuadro de descompensación metabólica (rabdomiolisis e hiperamoniemia) y persistencia de síntomas digestivos. Se comenzó tratamiento nutricional con fórmula elemental (25% MCT y 75% LCT contenido lipídico total). De manera simultánea se inició, alimentación complementaria baja en grasas (verdura, fruta, carne blanca y cereal sin gluten), además de suplementación con aceite MCT y dextrinomaltoza. Finalmente, presentó mejoría de la sintomatología gastrointestinal y estabilidad clínica de su enfermedad metabólica.

Discusión: La coexistencia de un trastorno de la oxidación de ácidos grasos y una patología común en el periodo lactante como la APLV supone un reto desde el punto de vista dietético-nutricional. La adecuación del tratamiento exento en proteínas de leche de vaca en esta patología metabólica se encuentra limitada debido al alto contenido en LCT de las fórmulas infantiles comercializadas. Sería interesante la comercialización de una fórmula sin proteínas derivadas de la leche y alto contenido MCT.

P20. EXPERIENCIA EN TRIMETILAMINURIA PRIMARIA EN HOSPITAL PEDIÁTRICO DE TERCER NIVEL

Margarita Suárez¹, Camila García¹, Mariela de los Santos¹, Carlos Ruiz Hernández¹, Natalia Egea¹, Dolores García¹, Mireia Termes¹, Aida Ormazabal², Cristina Sierra², Rafa Artuch², María Ángeles García³, Javier Martín de Carpi¹

¹Servicio de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica;

²Servicio de Bioquímica y Genética Molecular; ³Servicio de Neurología Pediátrica, Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona.

Introducción: La trimetilaminuria primaria o síndrome del olor a pescado es una metabolopatía infrecuente de herencia autosómica recesiva. Caracterizada por un defecto de la enzima hepática flavinmonooxigenasa 3 (FMO3) encargada de la reoxidación de la trimetilamina (TMA) al compuesto inodoro trimetilamina N-óxido (TMA-NO). Su déficit genera acumulación de TMA que se elimina por secreciones corporales produciendo un característico olor a pescado. Si bien el exceso de TMA no es tóxico, la clínica tiene una repercusión negativa desde el punto de vista psicosocial (ansiedad, depresión e intentos de suicidio).

Objetivos: Describir las características clínicas, diagnósticas y terapéuticas de los pacientes pediátricos diagnosticados de trimetilaminuria primaria en nuestro centro.

Métodos: Estudio observacional descriptivo retrospectivo mediante revisión de historias clínicas de pacientes pediátricos con sospecha clínica y confirmación genética de trimetilaminuria primaria entre enero de 2013 y enero de 2018 en la Unidad de Enfermedades Metabólicas de un hospital pediátrico de tercer nivel.

Resultados: Serie de 12 pacientes, siete mujeres. Con una mediana de edad al inicio de las manifestaciones clínicas de 13,5 meses (p25: 9-p75: 33,5 meses). El 50% de los pacientes iniciaron sintomatología, coincidiendo con la introducción del pescado en la alimentación complementaria. El diagnóstico se confirmó genéticamente en todos los pacientes, con una mediana de edad al diagnóstico de 31,5 meses (p25: 18,5-p75: 42,75 meses), compartiendo diez de ellos la alteración homocigótica: c472 G>A (p. E158K) en el exón 4. En todos los pacientes fue necesaria la intervención dietética excluyendo de forma progresiva los alimentos desencadenantes, se comparó valoración del índice de masa corporal al diagnóstico y en el último seguimiento, sin diferencias estadísticamente significativa (p 0,575). Se alcanzó adecuado control sintomático en todos los pacientes, el 25% requirió manejo por psicología o psiquiatría, con seguimiento interdisciplinario con una mediana de 21,5 meses (p25: 9,75-p75: 54,75), **Conclusiones:** La trimetilaminuria primaria es una metabolopatía infrecuente, pero si no es correctamente diagnosticada, puede generar impacto psicosocial y en la calidad de vida. En nuestra experiencia un diagnóstico oportuno (basado en la sospecha clínica y confirmación genética) y la modificación de hábitos dietéticos han sido suficientes para el control de síntomas.

P21. FENILCETONURIA EN TRATAMIENTO CON SAPROPTERINA EN UNA UNIDAD DE ADULTOS

Miriam Cozar¹, Elena Dios¹, Rosa Benítez¹, Ainara Madrazo³, María del Amor Bueno², Alfonso Soto¹, Eva Venegas¹

¹Unidad de Gestión Clínica Endocrinología y Nutrición; ²Unidad de Pediatría; ³Instituto de Biomedicina de Sevilla, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla.

Objetivos: La fenilcetonuria (PKU) es una enfermedad autosómica recesiva con una incidencia de 1/15.000 nacidos vivos, cuya detección está incluida dentro del programa de cribado neonatal. En aquellos pacientes que responden a sapropterina (BH4) aumenta la tolerancia a proteínas naturales, pudiendo prescindir algunos de ellos de las fórmulas nutricionales.

Métodos: Estudio descriptivo retrospectivo de tipo transversal que analiza nuestra casuística de pacientes adultos afectos de PKU en tratamiento con sapropterina, describiendo dosis del fármaco y grado de control metabólico en estos pacientes, además de tolerancia a proteínas naturales expresada en gramos diarios y valoración de parámetros analíticos nutricionales.

Resultados: De un total de 52 pacientes adultos en seguimiento en nuestra unidad de metabolopatías, n = 8 se encuentran en tratamiento con sapropterina. n = 4 son varones y n = 4 mujeres, con mediana de edad de 24 (19-39) años, de fenilalanina (Phe) en los últimos 3 años 7,8 (2,1-8,4) mg/dl y de tirosina 40 (28-65) µmol/L. N = 5 pacientes se han realizado densitometría a lo largo del seguimiento, de los cuales n = 3 tienen resultados normales y n = 2 presentan osteopenia en columna lumbar y cadera. Ninguno de ellos presenta hipertensión arterial, diabetes mellitus ni alteración de la función tiroidea. La mediana de colesterol total fue de 164 (107-282) mg/dl, de triglicéridos 77 (49-153) mg/dl, de vitamina B12 310 (173-881) pg/ml –con rango de normalidad 211-946 pg/ml–, de ácido fólico 8 (1,9-26,2) ng/dl –con rango de normalidad 2,9-16,9 ng/dl– y de homocisteína 15,9 (6,9-26,6) µmol/L –con rango de normalidad 0-16 µmol/L–. Sólo n = 1 paciente presentaba déficit de vitamina B12, ninguno con déficit de vitamina D ni ácido fólico. De los n = 6 pacientes que tienen realizada impedanciometría cumplen criterios de obesidad n = 4, con mediana de IMC en nuestra muestra de 25,4 (16,6-29,4) Kg/m². N = 4 pacientes presentan una tolerancia media a proteínas de origen natural (entre 0,5-1 g/Kg/día), n = 1 tolerancia mínima (0,2-0,5 g/Kg/día) y n = 1 tolerancia máxima (> 1 g/Kg/día).

Conclusiones: El grado de control metabólico es óptimo en nuestra cohorte de pacientes adultos con PKU tratados con sapropterina. Presentan en su mayoría una tolerancia moderada a proteínas naturales y valores normales de ácido fólico, vitamina B12 y vitamina D, con valores de homocisteína en el límite superior.

P22. MANEJO DIAGNÓSTICO-TERAPÉUTICO DE LA HIDROCEFALIA EN PACIENTES CON MUCOPOLISACARIDOSIS

Anna Baró Serrano¹, Lucía Dougherty de Miguel¹, María Antonia Poca², Ignacio Delgado Álvarez², Luis González⁴, Mireia del Toro²

¹Servicio de Neuropediatría; ²Servicio de Neurocirugía; ³Servicio de Radiología Pediátrica, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona.

⁴Servicio de Neuropediatría, Hospital Universitario Niño Jesús, Madrid.

Introducción y objetivos: La hidrocefalia se considera una causa poco común de morbilidad en los pacientes afectados de mucopolisacaridosis (MPS) pudiendo condicionar alteraciones en de conducta, regresión neurológica y lesión del nervio óptico. Aparece en los tipos I, II de forma más frecuentemente. Puede ser complicada de diagnosticar por la similitud con síntomas neurológicos propios de la patología de base y la difícil interpretación de los hallazgos radiológicos por lo que se cree que es una entidad infradiagnosticada. El diagnóstico y tratamiento quirúrgico adecuados pueden mejorar la calidad de vida de estos pacientes y de las familias especialmente desde el punto de vista conductual. Presentamos 7 pacientes con MPS que desarrollaron hidrocefalia que fueron tributarios de colocar una válvula de derivación ventrículo-peritoneal.

Métodos: Estudio retrospectivo de las historias clínicas y pruebas radiológicas de pacientes con MPS e hidrocefalia en nuestra unidad.

Resultados: De un total de 26 pacientes con MPS, 7 de ellos fueron diagnosticados y tratados por hidrocefalia obstructiva. Cinco de los pacientes están afectados de MPS II, uno de MPS VI y uno de MPS VII. Las edades de los pacientes en el momento del diagnóstico de la hidrocefalia eran de 2 a 14 años (media de 7 años). Todos los pacientes MPS II y VI estaban en tratamiento enzimático sustitutivo de 1 a 6 años (media de 3,2 años). La clínica inicial fue cefalea en dos pacientes, deterioro del estado neurológico en un paciente y en el resto no se objetivaron cambios relevantes. Dos pacientes presentaban papiledema. La RM craneal mostró en todos los casos dilatación ventricular progresiva con un índice de Evans superior a 0,3 y en tres pacientes afectación de sustancia blanca. En cuatro casos se realizó monitorización de la presión intracraneal que objetivó un registro patológico. La intervención se realizó sin complicaciones en todos los pacientes presentando mejoría clínica posterior. Tres de ellos requirieron un recambio valvular en la evolución entre los 3 y 5 años de la primera intervención.

Conclusiones: La hidrocefalia es una complicación infradiagnosticada en pacientes con MPS. En nuestra serie todos los pacientes con MPS II han requerido intervención y ningún paciente con MPS I, a diferencia de la literatura. Consideramos importante tener un procedimiento estandarizado para evaluar y monitorizar la hidrocefalia en los pacientes con MPS para poder ofrecer un tratamiento precoz antes de que el daño sea irreversible y mejorar su calidad de vida.

P23. MONITORIZACIÓN DOMICILIARIA DE CETONEMIA Y LACTACIDEMIA CAPILAR EN PACIENTE CON ACIDEMIA PROPIÓNICA

Sandra Llorente Pelayo¹, Andrea Sariego Jamardo², María Socorro Pérez Poyato², Domingo González-Lamuño³

¹Servicio de Pediatría; ²Unidad de Neuropediatría, Servicio de Pediatría;

³Unidad de Nefrología-Metabolismo Infantil, Servicio de Pediatría, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla: Santander.

Introducción: El objetivo de seguimiento de los pacientes con acidemia propiónica (AP), es la de conseguir una adecuada homeostasis metabólica y un correcto crecimiento y desarrollo. Sin embargo, estos pacientes se enfrentan con frecuencia a situaciones que condicionan un aumento de la demanda metabólica como son las enfermedades intercurrentes, las situaciones de estrés o el aumento de la actividad física. Estos episodios de estrés catabólico asocian una rápida producción y acúmulo de metabolitos tóxicos que pueden condicionar una descompensación con riesgo vital. En estas situaciones, es necesario iniciar de forma precoz medidas específicas que deben comenzar en el domicilio, y continuarse si es preciso a nivel hospitalario. Desde el punto de vista analítico las situaciones de descompensación metabólica habitualmente se acompañan de acidosis metabólica con aumento del anion gap, aumento del exceso de bases, elevación del lactato (> 3 mmol/L), hiperamonemia, cetonemia (> 1,5 mmol/L), cetonuria (> +), elevación de urea o de uratos urinarios, neutropenia y/o trombocitopenia. Aunque algunas de estas determinaciones pueden realizarse en cualquiera de los niveles de atención sanitaria, habitualmente se realizan en el entorno hospitalario.

Métodos: En algunos pacientes, especialmente en aquellos con dificultades de alimentación, puede ser difícil identificar las situaciones de riesgo metabólico que requieren de una intervención hospitalaria urgente, por lo que es necesario instruir a la familia en la detección temprana de las descompensaciones y en el inicio de medidas de intervención precoz.

Objetivos: Con el fin de adecuar las medidas de intervención hospitalaria a las necesidades reales de los pacientes con AP, proponemos un protocolo de monitorización domiciliario basado en la determinación de cetonemia y lactacidemia, especialmente relevantes en situaciones de aumento de la demanda metabólica o ante síntomas sugerentes de una descompensación. Ante una situación de riesgo metabólico, considerando el estado general (llenado capilar, nivel de conciencia), los valores de lactato y/o cetonemia capilar, y la respuesta a ondansetrón e inicio de una dieta/medidas de rescate, es posible evitar visitas hospitalarias innecesarias sin que ello suponga un aumento de riesgo para el paciente. Hemos ensayado un protocolo de monitorización domiciliar con una niña de 6 años con acidemia propiónica (heterocigota compuesta en PCCB + heterocigota en PCCA), enfermedad celiaca y vómitos cíclicos, que presentaba múltiples episodios de vómitos, muchos de ellos con escasa afectación analítica y recuperación en pocas horas, pero que requerían valoración hospitalaria frecuente. La monitorización domiciliar ha permitido además de evitar visitas hospitalarias innecesarias, identificar hiperlactacidemias puntuales sin cetonemia, que han desaparecido con la instauración de ácido carglúmico a dosis de 30 mg/kg/día.

Acetona 0-0,5 mmol/L	¿Qué hacer? Normal	Lactato 1 - 2,2 mmol/L
0,5-1,5 mmol/L	Observar/vigilar síntomas (actividad física, llanto intenso, ayuno, vómitos, somnolencia, llenado capilar)	2,2-3,5 mmol/L
1,5-3,0 mmol/L	Iniciar medidas correctoras (repetir 1-2 horas más tarde. Si no responde acudir a hospital)	3,5-4,5 mmol/L
> 3,0 mmol/L	Acudir al hospital	> 4,5 mmol/L

P24. MUTACIÓN CLASE 3 EN SLC6A8 Y TRASTORNO DEL METABOLISMO DE LA CREATINA EN UN PACIENTE EN TRATAMIENTO CON ÁCIDO VALPROICO

María Justel¹, Andrea Sariego Jamardo², María Socorro Pérez Poyato², Domingo González-Lamuño³

¹Servicio de Pediatría; ²Unidad de Neuropediatría, Servicio de Pediatría, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander. ³Unidad de Nefrología-Metabolismo Infantil, Servicio de Pediatría, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla-Universidad de Cantabria, Santander.

Introducción: Existen diferentes mecanismos de inhibición enzimática en el metabolismo de la creatina que pueden atribuirse al efecto del ácido valproico (VPA). Este efecto puede dificultar la interpretación de los estudios de espectroscopia cerebral y de los metabolitos urinarios.

Caso clínico: Presentamos el caso de un varón en tratamiento con VPA en el que se identifican anomalías en el metabolismo de la creatina (a nivel cerebral y urinario), y en el que se detecta una mutación de significado clínico incierto en el gen del transportador de creatina (SCC6A8). La retirada de VPA condiciona una mejoría clínica significativa. Discutimos los posibles efectos del VPA, derivados de un aumento de GABA cerebral y consecuentemente de γ -guanidinobutirato, inhibidor tanto de guanidinoacetato metiltransferasa (GAMT), responsable de la formación de creatina, como de la proteína transportadora (SLC6A8). Este efecto explicaría tanto la disminución de creatina a nivel cerebral y elevación en orina por defecto en el transporte a las células, como el aumento de guanidino acetato (GAA) en orina por inhibición de GAMT.

Caso clínico: Varón de 7 años de edad con antecedentes de epilepsia focal y crisis tónicas generalizadas, en tratamiento con VPA durante 4 años, que asocia trastornos de conducta (impulsividad, agresividad y rasgos TDAH). Mediante RMN cerebral con espectroscopia se identifica un defecto de creatina cerebral y en orina se objetiva un patrón anómalo en el metabolismo de creatina (elevación de GAA/Cr y creatina/Cr). No se detectan hiperamonemia, anomalías en el perfil de ácidos orgánicos ni otros trastornos en el metabolismo intermediario. En el estudio de los genes responsables en el metabolismo de la creatina (GAMT, GATM y SLC6A8) se identifica una mutación de significado incierto (clase 3) en SLC6A8. Ante la posibilidad de un trastorno en el metabolismo de la creatina asociado a exposición a VPA se procede a retirada del mismo y se inicia tratamiento con L-arginina y creatina con mejoría clínica significativa de su trastorno conductual, iniciando lectoescritura, y sin reaparición de las crisis paroxísticas.

Discusión: En este contexto clínico, la identificación de una alteración tanto en los niveles de creatina cerebral, como en la excreción de GAA y creatina urinarios es sugestivo de un síndrome de deficiencia de creatina cerebral. El perfil de los metabolitos de creatina identificado en este caso es poco habitual, únicamente explicable por el efecto del VPA en diferentes pasos de la ruta metabólica de la creatina. La concurrencia con la mutación detectada en SLC6A8 puede ser determinante a la hora de condicionar el defecto de transporte de creatina debido al VPA.

P25. MUTACIONES EN TRAPPC11. FENOTIPO VARIABLE CON CUADRO REGRESIVO SECUNDARIO A TRIGGER INFECCIOSO EN 4 PACIENTES

Noelia Rivera Sánchez, Verónica González, Carlos Ortez, Andrés Nascimento, Delia Yubero, Àngels García Cazorla, Natalia Juliá Palacios

Hospital Sant Joan de Dèu, Barcelona.

Introducción: La proteína TRAPPC11 es subunidad del complejo TRAPP (*Transport Protein Particle*), involucrada en transporte de vesículas intracelulares del retículo endoplásmico al Golgi. Mutaciones se han asociado con alteraciones a nivel de membrana lisosomal que produce reducción en enlaces de la N-glicosilación produciendo hipoglicosilación de proteína LAMP1. Se ha reportado recientemente como causantes de distrofia muscular de cinturas y extremidades tipo 2S. Se han descrito diferentes fenotipos asociados: distrofia muscular de cinturas y extremidades (LGMD), miopatía asociada a discapacidad intelectual con trastorno del movimiento hiperkinético y ataxia, distrofia muscular congénita con hígado graso y cataratas y síndrome triple A.

Casos clínicos: 4 pacientes (2/4 hermanos; 3/4 consanguíneos), edades desde 3 a 16 años, con media de debut de síntomas a los 17 meses posterior a cuadro infeccioso, y mediana de seguimiento de 7 años. Todos (4/4) tenían microcefalia congénita con desarrollo psicomotor normal previamente. Todos ellos presentaron regresión neurológica posterior y microcefalia progresiva (-5 DE); 4/4 trastorno de movimiento hiperkinético; 4/4 discapacidad intelectual (2 moderada, 1 grave, 1 grave), esteatosis hepática 1/4, hiperckemia 4/4, atrofia occipital 3/4, debilidad de cinturas 3/4, estrabismo 2/4. 4/4 tienen mejoría de síntomas del trastorno del movimiento. 0/4 nuevas regresiones. 3/4 presentan mutación en homocigosis en c.1287+5G>A y 1/4 heterocigosis compuesta: c.1287+5G>A y c.3379_3380insT.

Discusión: Se trata de una mutación de reciente descripción y escasos casos. A pesar de ser predominantemente una enfermedad del tráfico celular, están implicadas diversas funciones (transporte, regulación, homeostasis, glicosilación) y el fenotipo descrito hasta la fecha es variable, podría estar relacionado con la localización y longitud de la mutación genética. En nuestra serie todos presentan trastorno del movimiento, hiperckemia y microcefalia grave. Se detectó en 100%, regresión psicomotriz en contexto infeccioso, no descrito previamente. Ninguno conlleva un cuadro neurodegenerativo.

P26. TRASTORNOS RELACIONADOS CON TANGO-2 COMO CAUSA NOVEDOSA DE CRISIS METABÓLICAS CON RABDOMIOLISIS E HIPOACTIVIDAD

Paula Sánchez Pintos¹, María José de Castro López¹, Agustín Javier Iglesias Rodríguez¹, Jesús Eiris Puñal², María José Camba Gareta¹, Daisy Castiñeiras Ramos¹, María Luz Couce Pico¹

¹Unidad de Diagnóstico y Tratamiento de Enfermedades Metabólicas Congénitas; ²Neuropediatría, Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela, IDIS, Santiago de Compostela, A Coruña.

Introducción y objetivos: Los trastornos relacionados con TANGO2 (*transport and Golgi organization 2 homolog*) se caracterizan por crisis metabólicas con rabdomiolisis, encefalopatía, convulsiones, discapacidad intelectual y arritmias, durante las cuales frecuentemente asocian hipoglucemia, hiperlactacidemia y moderada hiperamonemia. Presentamos dos hermanos afectos con el propósito de profundizar en el espectro fenotípico de esta entidad de reciente descripción (2016).

Casos clínicos: Niño de 5 y niña de 7 años, hijos de padres no consanguíneos, nacidos ambos de gestaciones a término, normoevolutivas y con desarrollo psicomotor inicial normal. La niña inicia a los 2 años inestabilidad con la marcha y actualmente presenta paraparesia espástica y episodios periódicos de debilidad muscular, torpeza en la marcha, hipoactividad, bradilalia y babeo, con una duración variable de 15 minutos-varias horas en relación con ayuno o infecciones intercurrentes. Presenta epilepsia con actividad actividad paroxística focal temporo-occipital derecha y tiene un antecedente de estatus epiléptico a los 5 años y de dos episodios de rabdomiolisis en contexto de infecciones víricas, el primero grave con cifra máxima de CK de 235.939 UI, precisando ingreso en UCI. En la RMN cerebral se objetiva hiperseñal en secuencias potenciadas en T2 a nivel del córtex parietooccipital posterior derecho asociado a atrofia cortical y retraso en la mielinización. En el estudio metabólico destaca únicamente discreta elevación de los niveles de C14-OH, C18-OH y C18:1-OH, con ácidos orgánicos normales. El niño presenta episodios intermitentes y autolimitados de alteración de la marcha con inestabilidad y claudicación relacionados con ayuno o catabolismo y ocasionalmente asocia a media mañana cuadro autolimitado de hipoactividad y bradilalia sin hipoglucemia documentada. No ha presentado convulsiones ni rabdomiolisis. Ambos, homocigotos para variante patogénica en TANGO-2,

muestran TSH normal, ECG y ecocardiograma sin alteraciones y no han presentado arritmias.

Discusión: Esta entidad debe ser considerada en el diagnóstico diferencial de los episodios de rabdomiolisis especialmente si asocia arritmias o convulsiones. Destacar que de forma no documentada previamente ambos hermanos presentan alteraciones de la marcha y bradilalia de forma autolimitada en aparente relación con catabolismo.

P27. VALORACIÓN DE ESCALA DE CALIDAD DE VIDA EN PACIENTES CON FENILCETONURIA CLÁSICA EN EXTREMADURA

Ana M^a Márquez Armenteros¹, Cristina Cáceres Marzal, Raquel Plácido Paías²

¹Servicio de Pediatría, Hospital Materno Infantil de Badajoz, Badajoz.

²Servicio de Pediatría, Hospital de Mérida, Mérida.

Objetivos: Conocer la calidad de vida en pacientes con fenilcetonuria (PKU) clásica en Extremadura.

Métodos: Se trata de un estudio descriptivo (serie de casos) con 28 pacientes diagnosticados de PKU en el que se empleó el Cuestionario del Comportamiento de niños/as de 1,5-5 años y 6-18 años (CBCL,

“Child Behavior Checklist”). Este cuestionario evalúa competencias sociales, problemas de conducta internalizados (ansiedad, depresión, quejas psicósomáticas y aislamiento) y externalizados (conducta agresiva y delictiva), así como un factor mixto (problemas sociales, de pensamiento y de atención). Es un cuestionario de calidad de vida relacionado con la salud. La escala proporciona perfiles separados para rangos de edad; los ítems se valoran con 3 valores posibles: 0 el problema no se presenta, 1 el problema se presenta algunas veces y 2 el problema se presenta casi siempre. Establecimos si existían diferencias en cuanto a la respuesta a sapropterina.

Resultados: En nuestro estudio, los pacientes PKU respondedores a la sapropterina obtienen mejores puntuaciones en la mayoría de los ítems (afectividad, quejas psicósomáticas, déficit de atención, oposiciónismo, conductual, obsesivo compulsivo) con respecto a los pacientes PKU no respondedores a dicho fármaco.

Conclusiones: Con respecto a la calidad de vida de los pacientes con PKU, la ausencia de tratamientos curativos, la falta de ayudas para la vida diaria y la escasez de información médico/paciente crean en el paciente una sensación de aislamiento y una pesada carga psicosocial que condiciona la representación mental de la enfermedad, influyendo en el estado de salud percibida y creando un importante impacto psicobiológico.