



# **ABORDAJE DE LOS ERRORES INNATOS DEL METABOLISMO**

**(Screening Metabólico Neonatal)**

*Dra. Graciela Sara Giachino Regazzoni*

*Endocrinóloga y Diabetóloga Pediatra*

# HISTORIA

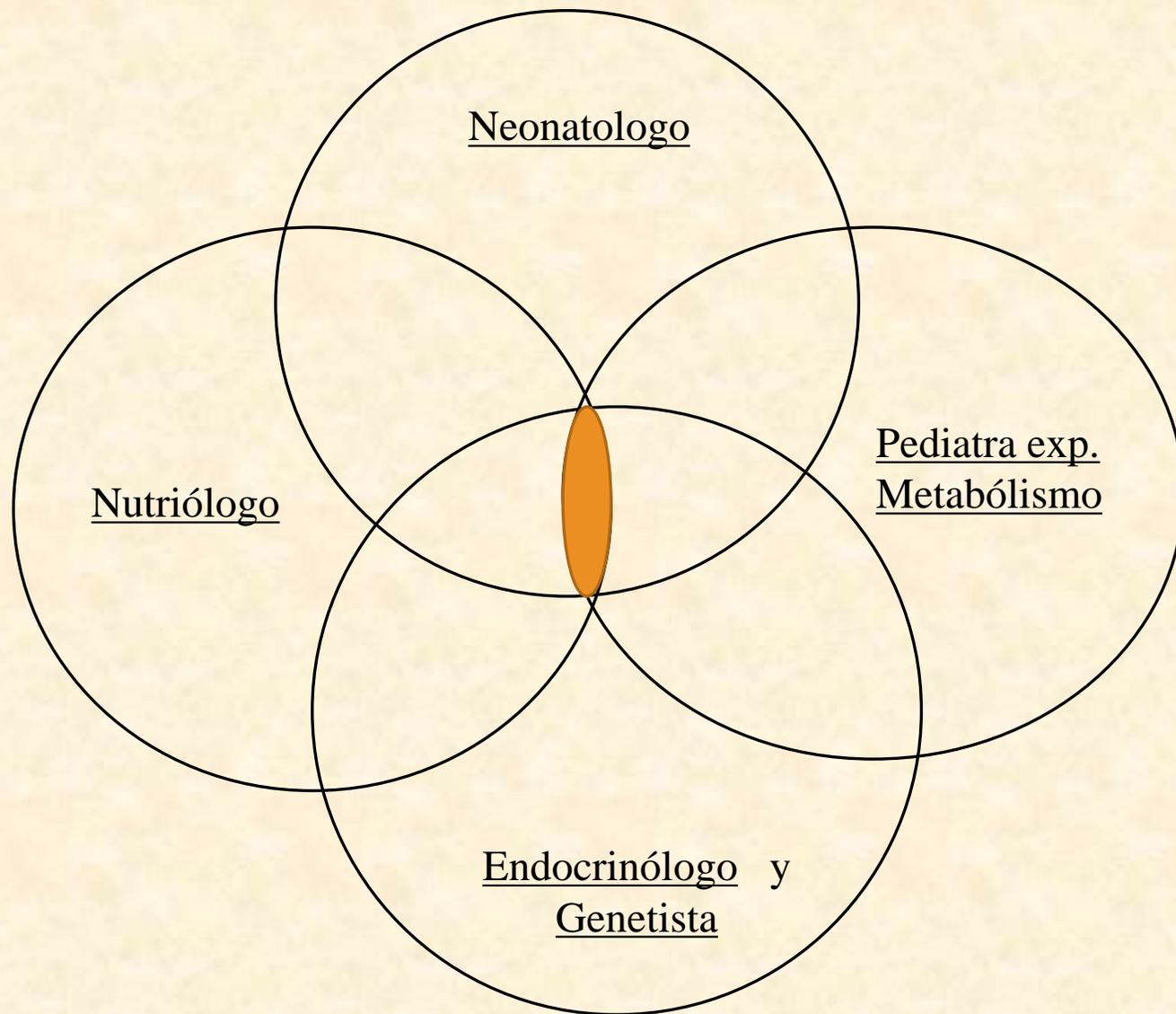
- ❖ 1962 Dr. Robert Guthrie desarrolla la técnica que lleva su nombre, método semi cuantitativo de determinación de metabolitos en papel de filtro
- ❖ Solo en pocos casos se manifiestan en forma aguda, la mayoría al correr de los días o meses se pueden ver los signos y síntomas clínicos que llevan al diagnóstico
- ❖ Fenilcetonuria fue el primer tamizaje ,en 2 años 400.000 RN dieron 39 casos 1/10.000
- ❖ Los síntomas iniciales son de difícil diferenciación en el periodo neonatal y se confunden con otros mas frecuentes (hemorragias cerebrales, sepsis, insuficiencia cardiaca)

# ¿Como debemos actuar frente a una sospecha de EIM ?

1. Urgente Screening Metabólico confiable
2. Exámenes Intrahospitalarios en fase aguda : Gasometría, Bioquímica general, electrolitos, acido láctico, acido pirúvico, amoniaco, aminoácidos , cuerpos cetónicos
3. *NO DEMORAR TERAPEUTICA SINTOMATICA!!!!!!!* Corregir acidosis, hipoglicemia, aporte esencial de coenzimas, Vitaminas B1, B2, B6, biotina, B12
4. Recoger muestras para exámenes especializados : Congelar orina y plasma, guardar LCR si se decide punción lumbar
5. Contactar con experto por resultado de Screening Metabólico Neonatal

*P. Sanjurjo Crespo.* " Urgencias Metabólicas en el periodo neonatal y del lactante" Editorial Ergon-2004 Madrid-España

Equipo  
Multidisciplinario



# Manejo Terapéutico

- Unidad de Cuidados Intensivos
- Retirar el metabolito TOXICO, generalmente proteína
- Aportar energía para evitar el catabolismo, 100 a 140 cal/kg/día con Glucosa con catéter central
- Corregir Acidosis, Hipoglicemia, Hiperglicemias iatrogénicas, etc.
- HIPERAMONIEMIA

# Manejo Terapéutico

- Hiperamoniemia moderada menor 400ug/dl : Arginina 200-700 mg/kg/día, Benzoato sódico 200-600 mg/kg/día, Fenilbutirato 250-600 mg/kg/día
- Hiperamoniemia grave + 400 ug/dl: diálisis peritoneal o hemodiálisis

# Manejo Terapéutico

- Hiperinsulinismo grave: Diazoxido 10-25mg/kg/día
- Tratamiento multicoenzimático

## *Fase aguda*

Vitamina B<sub>1</sub> 100-300 mg/día IM

Vitamina B<sub>2</sub> 100 mg/día grave mayor 400ug/dl

Vitamina B<sub>6</sub> 100-300 mg/día IM/EV

Biotina 5-20 mg/d IM

Vitamina B<sub>12</sub> 1-10 mg/día IM

Ac Fólico 50 mg/d

Carnitina detoxificador 100-400 mg/kg/día EV

# TRASTORNOS METABÓLICOS IDENTIFICADOS EN EL TAMIZAJE METABÓLICO NEONATAL (n= 70)

Trastorno metabólico identificado	N	%
Hemoglobinopatías	26	32
Deficiencia de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa	20	24,7
Enfermedad jarabe de arce	10	12,3
<b>Hipotiroidismo</b>	5	6,3
<b>Hiperplasia adrenal congénita</b>	3	3,7
Aciduria metilmalónica	2	2,5
Citrulinemia	2	2,5
<b>Galactosemia</b>	2	2,5
Tirosinemia	2	2,5
Deficiencia biotidínasa	3	3,7
Aciduria Orgánica sin identificar el bloqueo enzimático	2	2,5
Aciduria isovalérica	1	1,2
Aciduria propiónica	1	1,2
Deficiencia metilcrotonil carboxilasa	1	1,2
Trastorno en el metabolismo de ácidos grasos	1	1,2
<b>Total</b>	<b>81</b>	<b>100</b>

# RESULTADOS DEL SCREENING METABOLICO NEONATAL

## ABRIL 97- DICIEMBRE 2009 (n= 4332)

Trastorno metabólico identificado	N	Casos x 1000 nacidos vivos
Hemoglobinopatías	26	5,08
Deficiencia de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa	20	3,91
Enfermedad jarabe de arce	10	1,95
Hipotiroidismo	5	0,97
Hiperplasia adrenal congénita	3	0,59
Aciduria metilmalónica	2	0,39
Citrulinemia	2	0,39
Galactosemia	2	0,39
Tirosinemia	2	0,39
Deficiencia biotidinasa	3	0,59
Aciduria Orgánica sin identificar el bloqueo enzimático	2	0,39
Aciduria isovalérica	1	0,19
Deficiencia metilcrotonil carboxilasa	1	0,19
Aciduria propiónica	1	0,19
Trastorno en el metabolismo de ácidos grasos	1	0,19
<b>Total</b>	<b>81</b>	<b>15,84</b>



# *Hipotiroidismo Congénito*



■ ***Definición:***

Disminución total o parcial de la secreción de T<sub>3</sub> y T<sub>4</sub> por la glándula tiroidea

■ ***Recuerdo Anatómico de la glándula:***

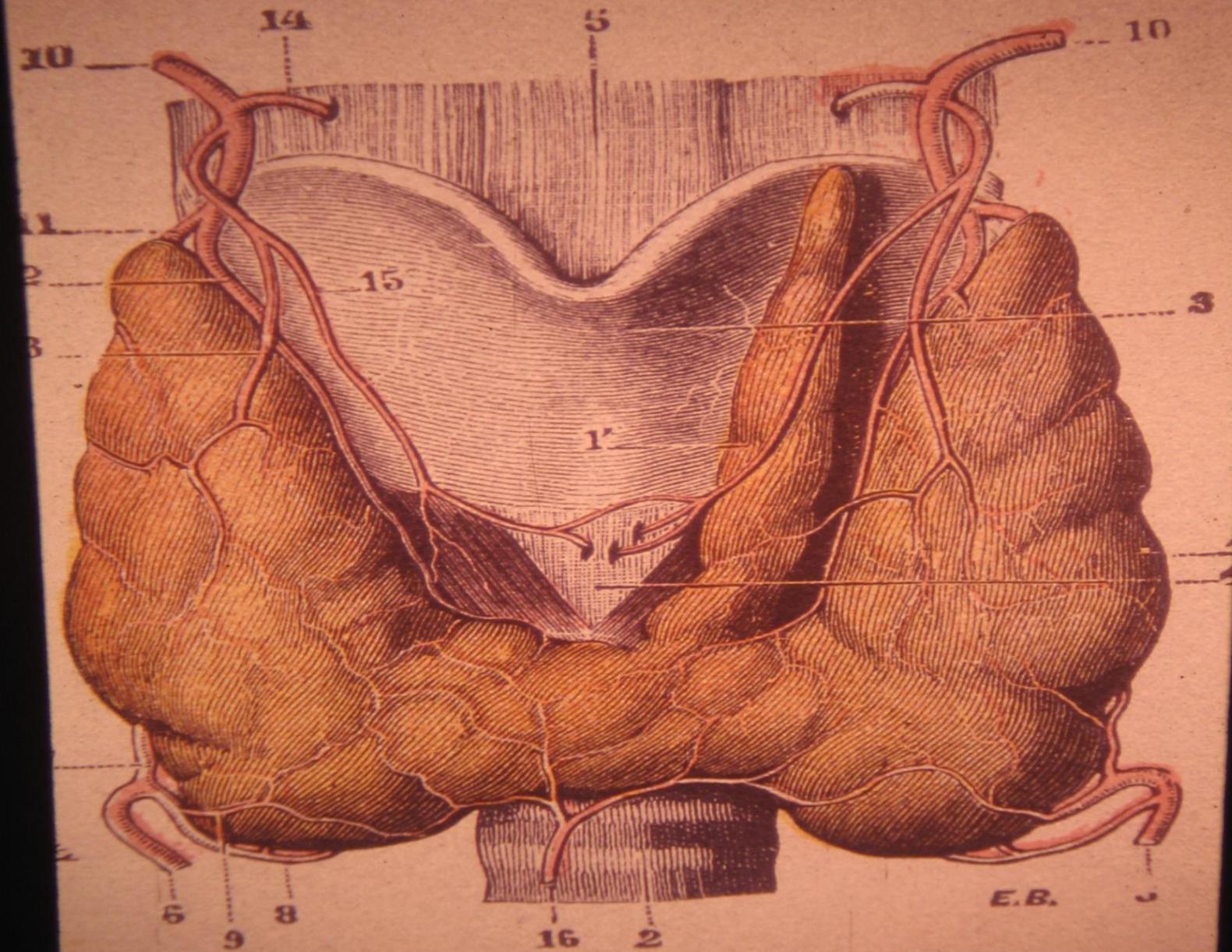


FIG. 010

# *El Eje Hipotalamo/Hipofisis/Tiroideo*

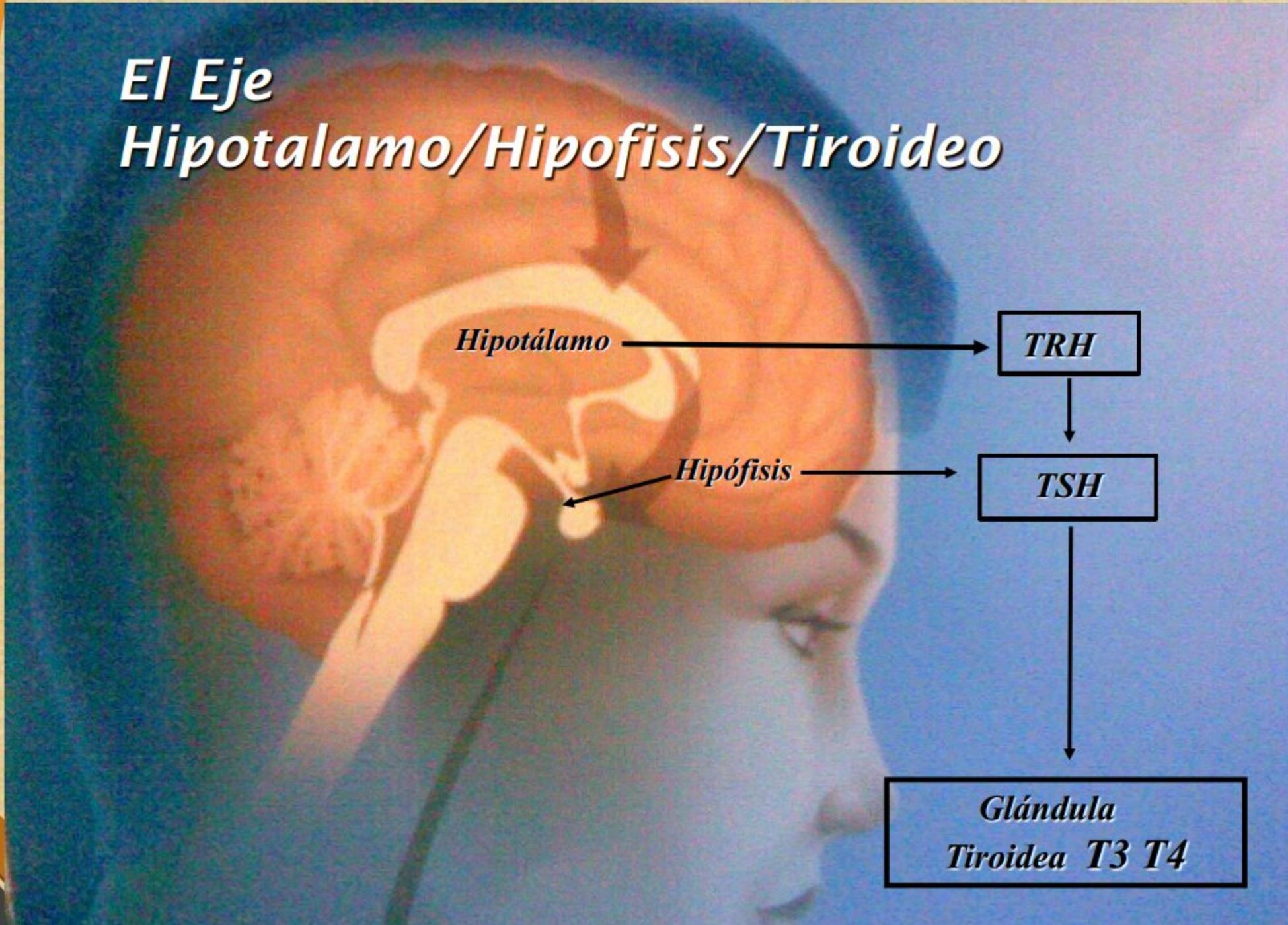
*Hipotálamo*

*TRH*

*Hipófisis*

*TSH*

*Glándula  
Tiroidea T3 T4*









# *Hipotiroidismo Congénito*

Pocas patologías tienen un efecto nefasto tan marcado en el desarrollo mental y Estatural que el hipotiroidismo Congénito no tratado.

## Programa Nacional Tamizaje Neonatal HC

Las condiciones esenciales del programa son:

- Toma y manejo de la muestra lo mas fácil posible
- Dosificaciones rápidas hormonales
- Identificación de casos y citas en menos de quince días
- Tratamiento en menos de 21 días de nacido

Plafond TSHu 10 uU/ml

Repetir en 2 semanas en los prematuros, enfermos críticos, gemelos y pacientes con cirugías neonatales

Frecuencia en la mayoría de los países del mundo entre 1:3.800 a 1: 4.500 R.N. Vivos

En nuestro país la frecuencia es de 1:2.170 tamizados 1:3000 R.nv

Más frecuente ♀ 2:1, menos frecuente en la raza negra, más frecuente raza hispánica

Confirmación diagnóstica de los casos positivos con T4L TSHu

De acuerdo a los últimos estudios multicentricos en 25 años de tamizaje se han analizado aproximadamente unos 150 millones de R.N.

# *Errores del programa*

## ***FALSOS POSITIVOS***

RN gravemente enfermos ( Sx. DANTE )

## ***FALSOS NEGATIVOS***

Más raros por retrasos en la elevación de la TSH

(prematuridad, Síndrome de Down) o Hipotiroidismos 2° o 3°

## *Incidencia de hipotiroidismo congénito en El Salvador*

Autores: Lic. Patricia Orellana de Figueroa, Dra. Elliete Valladares, Lic. Andrea Quintanilla, Lic. Carmen María Retana, Dra. Graciela Giachino  
Minsal –TN 2015

<b>Región</b>	<b>N° RN Inscritos</b>	<b>N° Tamizados</b>	<b>casos</b>	<b>Cobertura</b>
<b>Occidente</b>	<b>28150</b>	<b>25914</b>	<b>13</b>	<b>92%</b>
<b>Central</b>	<b>18077</b>	<b>13010</b>	<b>6</b>	<b>72%</b>
<b>Paracentral</b>	<b>22020</b>	<b>17679</b>	<b>5</b>	<b>80%</b>
<b>Oriente</b>	<b>31874</b>	<b>20140</b>	<b>7</b>	<b>63%</b>
<b>Metropol</b>	<b>25240</b>	<b>14475</b>	<b>9</b>	<b>57%</b>



# Mucopolisacaridosis

- las mucopolisacaridosis (MPS) es un grupo de alteraciones metabólicas hereditarias debidas a una deficiencia de enzimas lisosómicas específicas, y se engloban dentro de las denominadas enfermedades por depósito lisosómicas.
- Esta deficiencia enzimática interfiere en la función celular produciendo una acumulación intracelular de glucosaminoglucanos (GAG) en células, sangre y tejido conectivo, lo que explica el carácter multisistémico de estas patologías.
- Produce daños celulares permanentes y progresivos que afectan al aspecto y capacidades físicas de los órganos, al funcionamiento del propio organismo y, en la mayoría de los casos, al desarrollo mental.

- La naturaleza ubicua de los GAG en el tejido conjuntivo se manifiesta mediante un amplio espectro de efectos clínicos, dependiendo el tipo de GAG acumulado, del déficit enzimático específico
- El diagnóstico se establece mediante el análisis de glucosaminoglucanos en orina, el hallazgo de cantidades excesivas de GAG en la orina de los pacientes afectados, es una de las características principales (cualitativo)
- La confirmación del diagnóstico se realiza por la concentración de aminoácidos en sangre seca mediante espectrometría de masas en tándem, para detectar los metabolitos asociados a estas enfermedades (método cuantitativo)

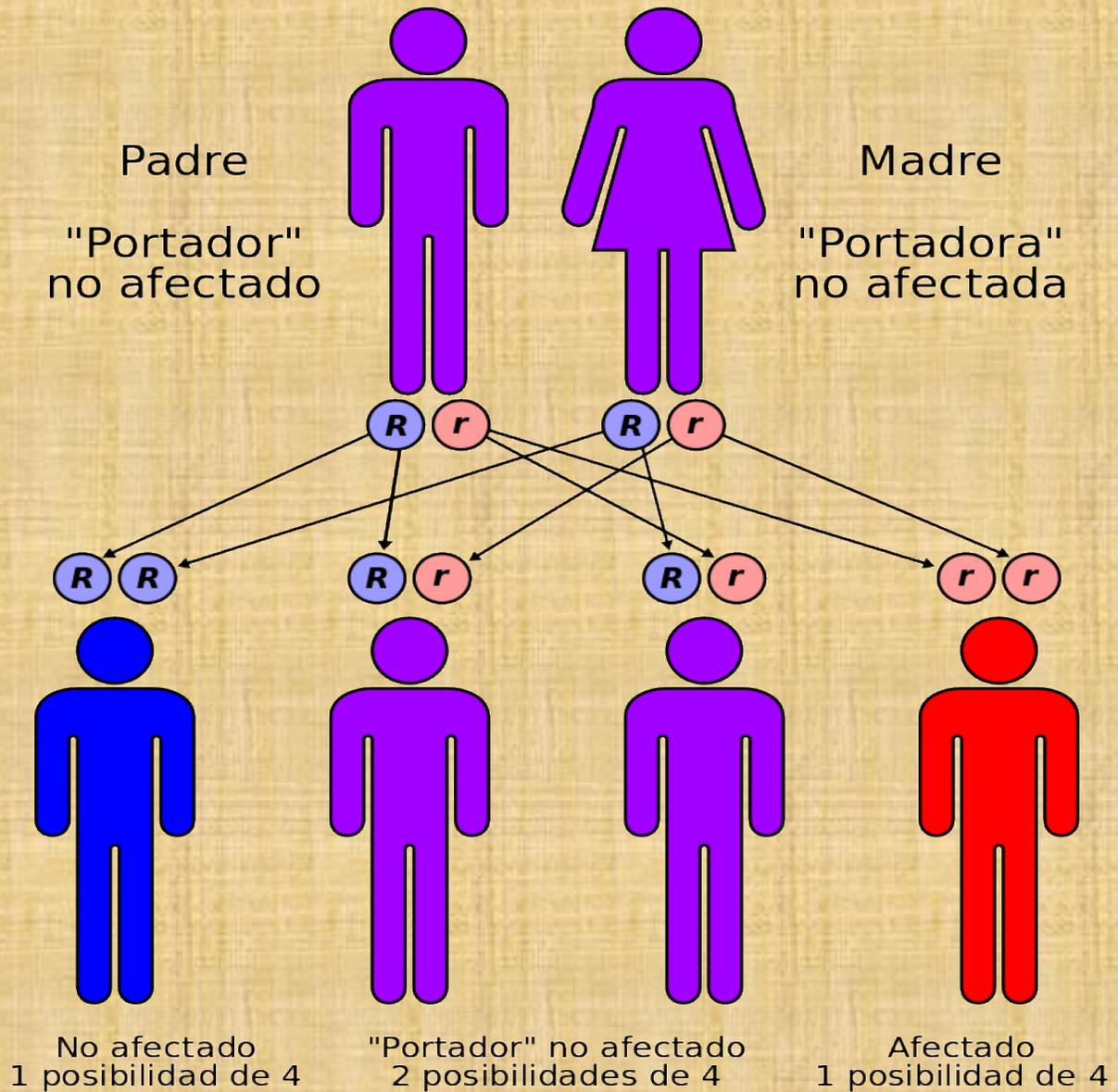
## *Referencia Bibliográfica*

Detección precoz de mucopolisacaridosis en el período neonatal mediante cribado poblacional. Revisión sistemática.

Maceira Rozas MC, Atienza Merino G.

Madrid, España: Ministerio de Sanidad y Consumo. Avalia-t N° 2006/08.  
cribado poblacional.

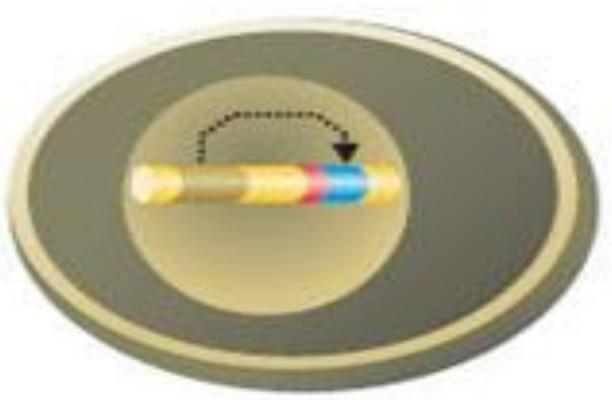
Patrón de transmisión  
en herencias autosómicas  
recesivas.



# Clasificación

- **Mucopolisacaridosis tipo I enfermedad de Hurler, Hurler-Scheie, Scheie**, defecto de la enzima  $\alpha$ -L-iduronidasa. Laronidasa  
Estos niños pueden vivir hasta la adolescencia 1:100.000 nacidos vivos Cr 4p16.3
- **Mucopolisacaridosis tipo II Enfermedad de Hunter**, déficit de la enzima del sulfiduronide-sulfatasa 1:100.000 nacidos vivos Xq28. Idursulfasa
- **Mucopolisacaridosis tipo III síndrome de San Filippo**. 1:100.000 nacidos vivos déficit de la enzima heparan-sulfato. Cr 17q, Cr 8p, Cr12q
- **Mucopolisacaridosis tipo IV síndrome de Morquio**. 1:100.000 nacidos vivos déficit de las enzimas (Tipo A) Acetyl galactosamine-6 sulfasa Cr 16q24.3 ELOSULFASA (Vimizin), (Tipo B) Beta-Galactosidasa 3p21.33
- **Mucopolisacaridosis tipo VI síndrome de Maroteaux-Lamy** , 1:500.000 nacidos vivos, Deficit Arylsulfatasa B Cr 5q13 Galsulfasa (Naglazyme)
- **Mucopolisacaridosis tipo VII síndrome de Sly**. 1:250.000 nacidos vivos Beta Glucuronidasa Cr 7q21.11
- **Mucopolisacaridosis tipo VIII síndrome de Di Ferrante** solo se han encontrado 2 en la literatura

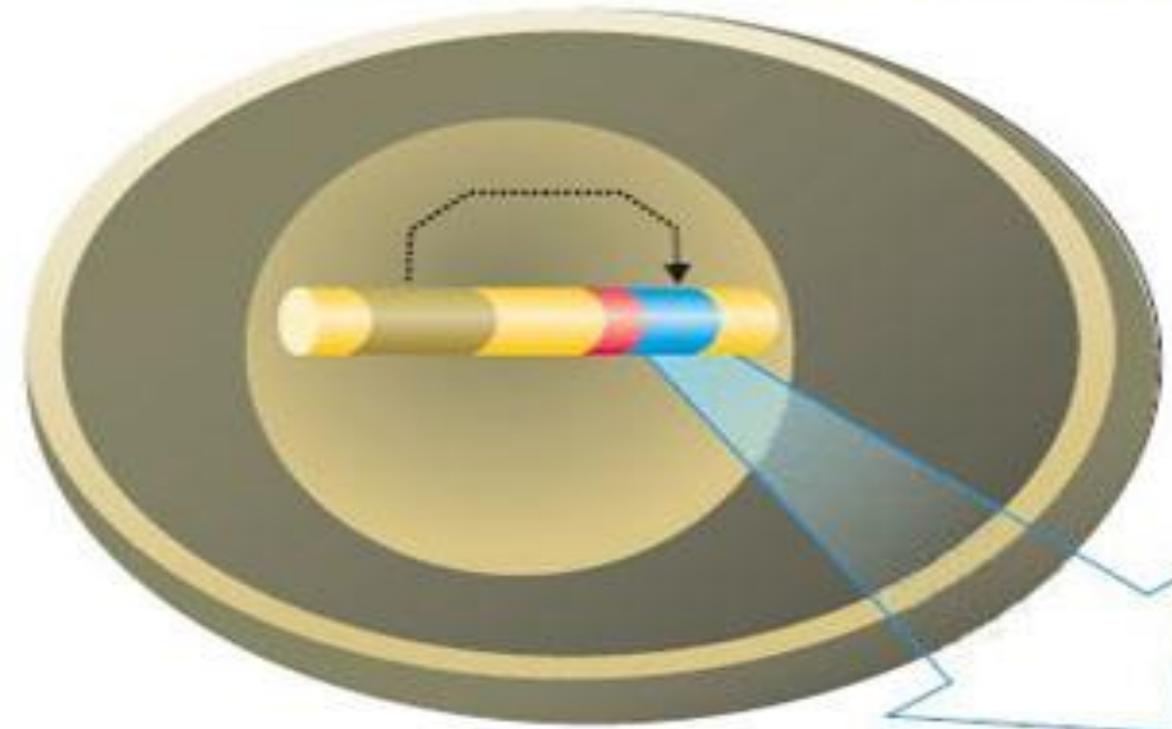
**A** Secuencias de ADN (gen) que codifican para una proteína en la célula humana



**B** Inserción de secuencia de ADN que funcionará como promotor del gen



**C** El nuevo promotor activará y amplificará la expresión del gen



célula humana

**D** La célula humana produce grandes cantidades de la proteína terapéutica





*Referencias Bibliográficas*

Office of Communications and Public Liaison  
National Institute of Neurological Disorders and Stroke  
National Institutes of Health  
Bethesda, MD 20892

Revisado February 16, 2010



# *Hiperplasia Suprarrenal Congenita*

## ***Definición:***

Déficit enzimático congénito de la glándula suprarrenal que presenta una disminución de la producción de cortisol y aldosterona por la glándula, aumenta la producción de ACTH de la hipófisis para tratar de estimular la adrenal, induciendo a una Hipertrofia de la la glándula en forma compensatoria

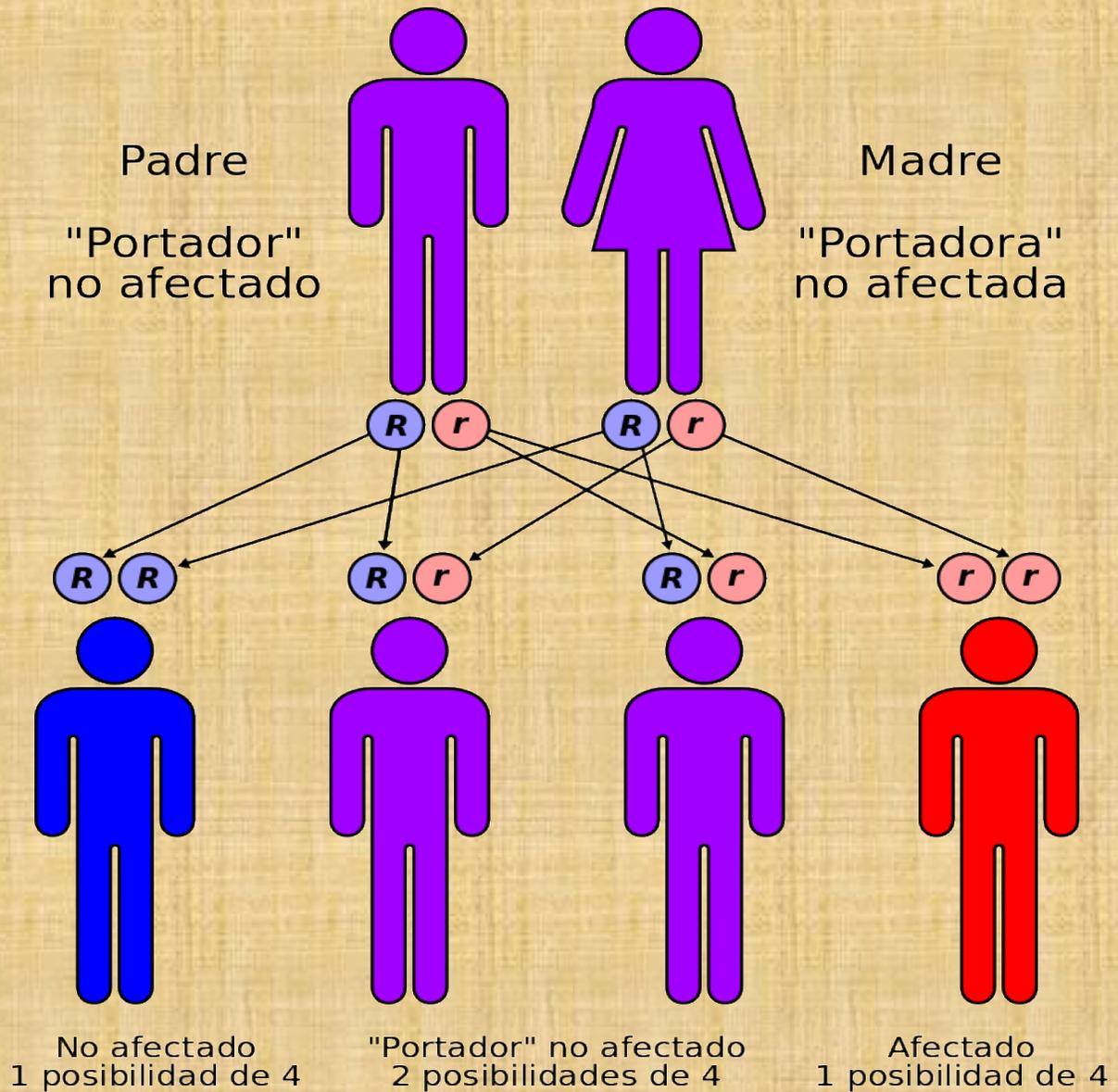
Esta hiperplasia es sobretodo en las capas fasciculada y reticulada suprarrenal.

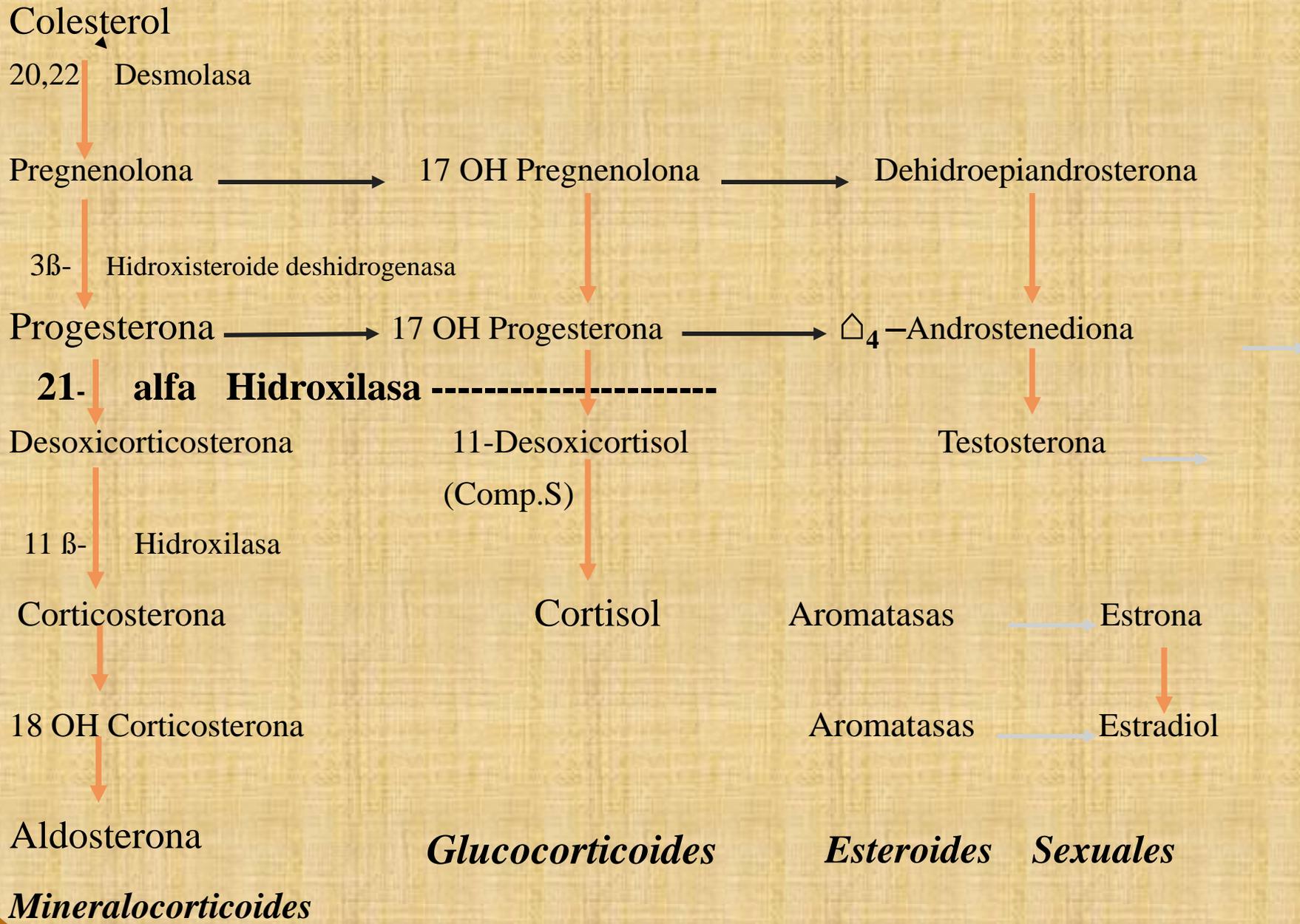
Transmisión autosómica recesiva de tipo mendeliana y también como impronta o huella genética

Igual para los 2 sexos

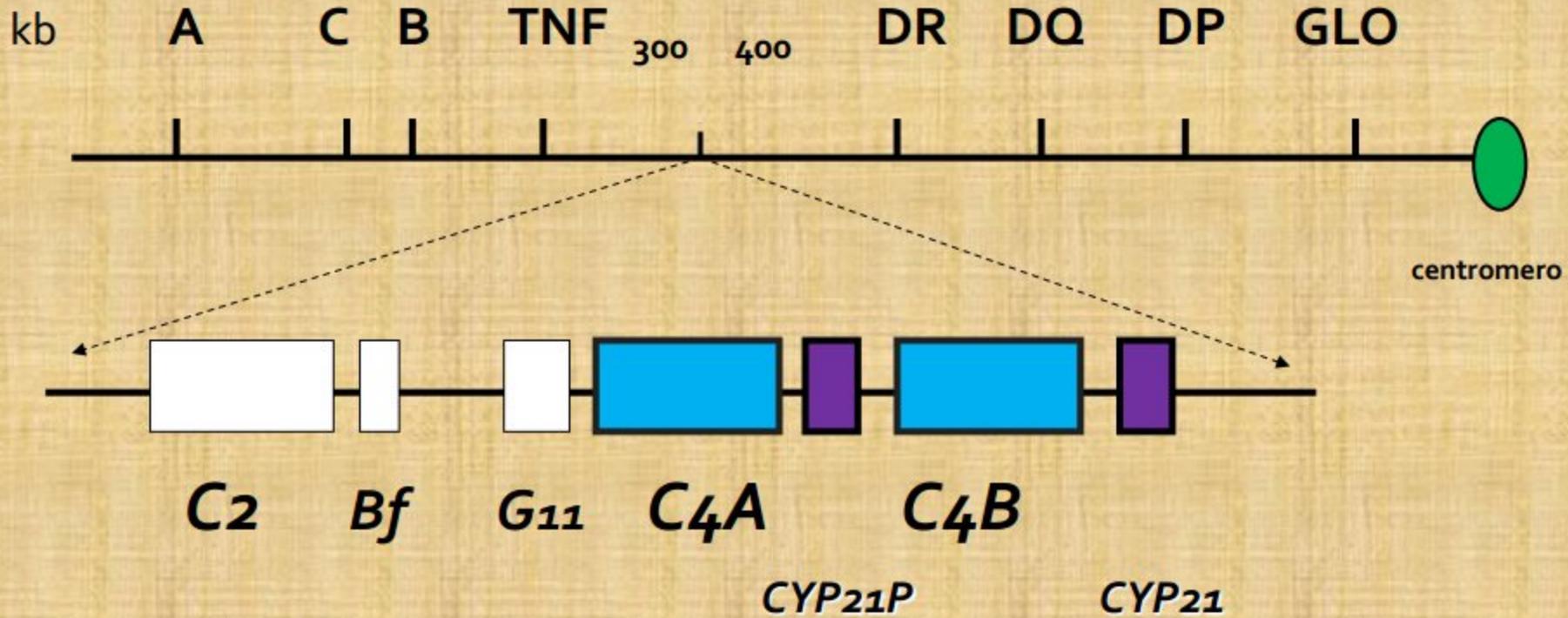
Cromosoma 6 brazo corto Kb 300/400

Patrón de transmisión en herencias autosómicas recesivas.





# MAPA GENETICO DEL BRAZO CORTO DEL CROMOSOMA 6



# Reacomodos y duplicaciones del CYP21

(Southern blot)

- Mutaciones aisladas 53.7%
- delección C4A y CYP21P
- delección C4B y CYP21P 2.9%
- Duplicación de C4 y CYP21P 19.9%
- Delección de 30 kb 11.4%
- Conversión Génica 8.9%
- Otras deleciones 3.2%

# Fenilcetonuria

- ***Definición:***

La fenilalanina es un ácido aminado esencial que se hidroxila en TIROSINA en el hígado, el defecto congénito de esta hidroxilación es el responsable del síndrome de hiperfenilalaninemia. En donde la dosificación en orina de la fenilcetonuria representa la etiología más frecuente.

El tamizaje neonatal con su diagnóstico dentro de los primeros días de vida y la posibilidad de un tratamiento precoz dan una esperanza de calidad de vida al paciente que lo presenta.

Transmisión recesiva autosómica, es en Europa 1:17.500 y en EEUU 1:20.000 es la más frecuente de las anomalías congénitas de los ácidos aminados.

## *Si no se descubre a tiempo*

- *Encefalopatía grave*
- *Microcefalia*
- *PCI*
- *Crisis convulsivas con EEG muy anormal*
- *Signos dermatológicos*
- *Olor particular de la orina*

# *Tratamiento*

## *Nutricional*

Lofenalac leche muy pobre en proteínas hasta la maduración cerebral

Después la dieta se vuelve más flexible pero siempre pobre en Fenilalanina

# ***GALACTOSEMIA***

- ***Definición:***

Enzimopatía hereditaria transmisión recesiva autosómica causada por un déficit en galactosa-1-phosphato uridyl transferasa de consecuencias graves

Prevenible con un Tamizaje Neonatal que contenga la medición de esta enzima, el tratamiento debe ser precoz y es nutricional

La frecuencia 1 : 40000 a 60000 nv

# *Fibrosis quística o Mucoviscidosis*

FQ es un trastorno genético que afecta los pulmones y el sistema digestivo

Es una alteración de las células epiteliales, este gen anómalo hace que las células fabriquen una proteína defectuosa denominada: Regulador de la conductancia Transmembrana de la FQ (RCTFQ) en las células que recubren el interior de los pulmones, el tubo digestivo, glándulas sudoríparas y el sistema genitourinario. No se regula el paso por los canales celulares del (bloqueo) cloruro de sodio, altera la viscosidad del moco lo espesa no se desplaza creando verdaderos tapones junto con los germenos retenidos. En el páncreas crea una insuficiencia exocrina, por déficit de transporte de las enzimas digestivas, dando un síndrome de mala absorción.

**Diagnostico** TRIPSINOGENO inmuno reactivo en sangre aumentado (IRT Tripsino cuantitativa) y las pruebas del sudor

Transmision Recesiva autosomica Mendeliana del gen mutante F508 de ambos progenitores son homocigotes puros para la enfermedad

**Estadistica** EEUU 1: 3.600 nv 1:2500 nv en Francia es la mas alta

Sintoma mas frecuente en lactantes menores poca ganancia pondoestatural, son los bebes salados, tos cronica , infecciones respiratorias

Tratamiento genico de la proteina mutante





**DIAGNOSTIKA  
CAPRIS S.A. de C.V.**  
*Tecnología para la vida*



**PerkinElmer**<sup>®</sup>  
*For the Better*

**D**issociation

**E**nhanced

**L**anthanide\*

**F**luoro-

**I**mmuno-

**A**ssay

*\*Európio (Eu), Samário (Sm), Térbio (Tb) o Disprósio (Dy)*





## AutoDELFIA

- TSH
- IRT
- T<sub>4</sub>
- 17-OHP



## Victor 2D

- BTD
- G6PD
- GAL
- GALT
- PKU



## GSP

- TSH
- IRT
- T<sub>4</sub>
- 17-OHP
- GALT
- NeoPhe
- \*TGAL
- \*BTB

DBS



Panthera -9



# **TAMIZAJE NEONATAL EN EL SALVADOR**

- **MINISTERIO DE SALUD**

**TSH**

- **INSTITUTO SALVADOREÑO DEL  
SEGURO SOCIAL**

**TSH**

**T4**

**FENILCETONURIA**

**FIBROSIS QUISTICA**



