

Curso de Neonatología
Centro de Convenciones
Casino de Viña del Mar
Viernes 21 de Abril 2006



ERRORES INNATOS DEL METABOLISMO EN EL RECIEN NACIDO

Dr. JF Cabello
Hospital Carlos Van Buren-U de Valparaíso
INTA-U de Chile

Curso de Neonatología
Centro de Convenciones
Casino de Viña del Mar
Viernes 21 de Abril 2006

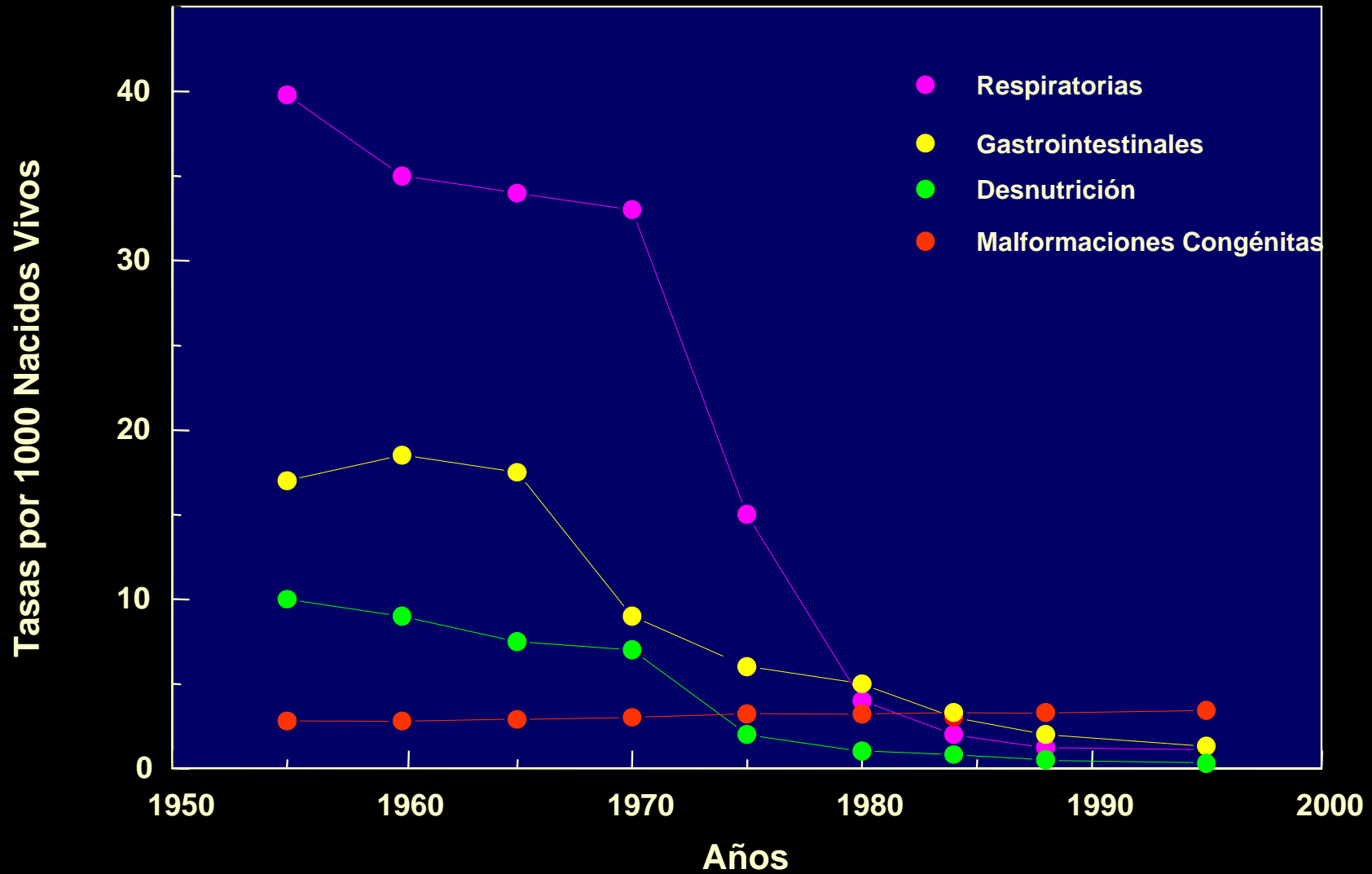


PREVENCIÓN

ERRORES INNATOS DEL
METABOLISMO EN EL
RECIEN NACIDO

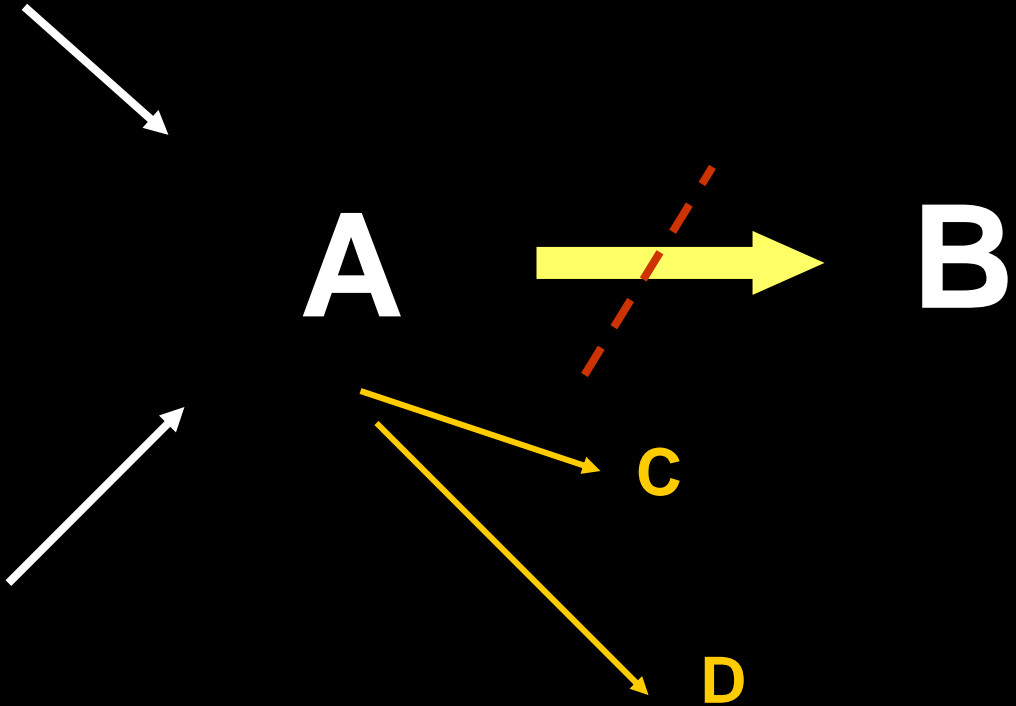
Dr. JF Cabello
Hospital Carlos Van Buren-U de Valparaíso
INTA-U de Chile

Mortalidad Infantil en Chile. Grupos de Causas Seleccionadas.

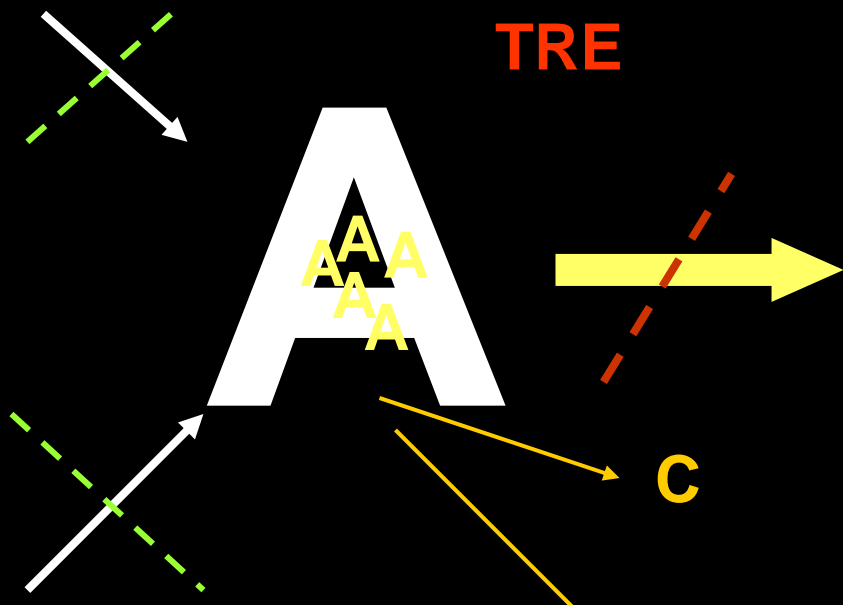


Frecuencia de EIM por screening neonatal

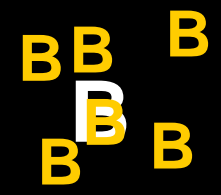
Global	1:4.000
PKU	1:14.000
MCAD	1:10.000
Otros defectos de β -oxidación	1:32.000
Desórdenes de aminoácidos (s/PKU)	1:14.000
Acidurias orgánicas	1:16.400
Enfermedades Lisosomales	1:5.000



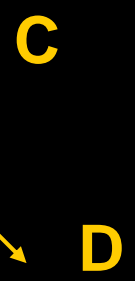
Inhibición de sustrato



Aporte de producto



Remocion de sustrato



MANIFESTACIONES CLINICAS

Muerte



Sin sintomas

1. Forma aguda en el RN
2. Forma aguda o recurrente de inicio mas tardío
3. Forma crónica o progresiva
4. Síntomas específicos y permanentes característicos

MANIFESTACIONES CLINICAS

Muerte



Sin sintomas

1. Forma aguda en el RN
2. Forma aguda o recurrente de inicio mas tardío
3. Forma crónica o progresiva
4. Síntomas específicos y permanentes característicos

SINTOMAS AGUDOS EN EL PERIODO NEONATAL

Formas de presentación:

- Rechazo de la alimentación
- Vómitos explosivos
- Compromiso de conciencia
- Convulsiones
- Muerte

ENFERMEDADES METABOLICAS EN EL RN

Aspectos Generales

- Síntomas no específicos.
- Se manifiestan antes, durante o después del parto.
- Diagnostico diferencial de condiciones “frecuentes”.
 - Sepsis, RGE, estenosis pilorica, convulsiones neonatales, encefalopatía hipoxica isquemica, etc.
- Condiciones potencialmente fatales.
- Condiciones potencialmente tratables.

Antes del parto

- **Hidrops fetal**

- Enf lisosomales (MPS, sialidosis, Gaucher II, NPC)
- Deficit de glicosilacion de proteinas (CDG)
- Glu6PD

- **Convulsiones**

- Def. piridoxina

- **Sd HELLP (hemolisis, enzimas hepaticas elevadas, recuento de plaquetas disminuido)**

- LCHAD (Wilcken B et al *Lancet* 1993; 341: 407–08)

CASO CLINICO

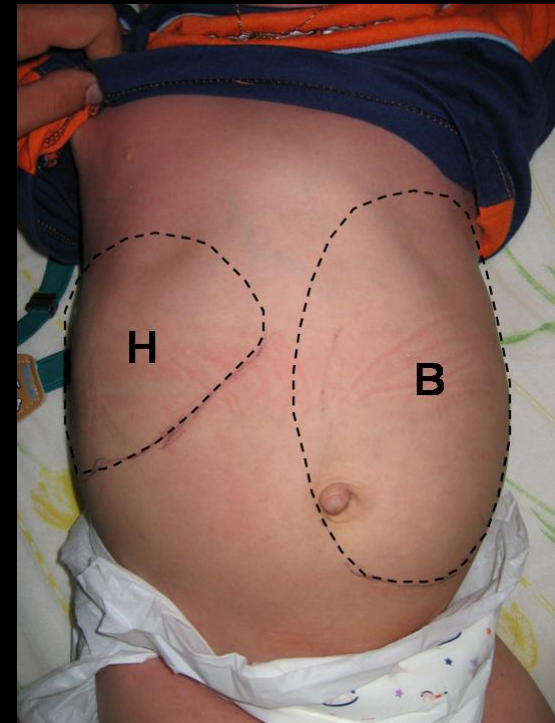
Paciente de 2 años
Consanguinidad
Hidrops no autoinmune
Parto termino 40sem, Apgar 8-9
Infecciones respiratorias frecuentes
Consulta por RDSM (app 10meses)

Hallazgo: visceromegalia,
pancitopenia (Hb 9.2mg/dL, Plt
51.000/mm³), alteración de la
oculomotricidad.

Exámenes:

Actividad glucocerebrosidasa deficiente

Dg: Enfermedad de Gaucher tipo II



Evolución

- Recibe Terapia de Reemplazo Enzimático hace 1 año.
- Estado actual:
 - Visceromegalia resuelta,
 - Camina sin apoyo.
 - Hb 14gr/dL, Plaquetas 148.000/mm³

Durante el parto (o inmediatamente después de el)

- **Convulsiones de inicio precoz**

Def. de piridoxina, acidosis lácticas congénitas, NKH

- **Hipotonía severa**

NKH, CDG, enf. peroxisomales

- **Ascitis**

Desordenes de cadena respiratoria, enf lisosomales, CDG

- **Dismorfias**

Glutarica II, enf. peroxisomales, SLO

CASO CLINICO

- MG, sexo masculino.
- Primer hijo padres consanguíneos.
- Embarazo y parto sin patología
- Se solicita evaluación a las 6hrs de vida por síndrome hipotónico y trastorno de deglución.

Evaluación a las 12hrs destaca:

- Hiporeactividad
- Dismorfias faciales
- Hipotonía axial y extremidades
- ROT presentes y simétricos

Glicemia, Calcemia normal

PL: citoquímico, cultivo normal

EVOLUCION

Dia 3: apneas que requieren de VM.

Dia 7: se describen movimientos involuntarios (“sacudidas bruscas”) de extremidades.

Dia 9: presenta flexión brusca de tronco y extremidades superiores simulando “un abrazo”.

Laboratorio:

Cuantificación de glicina en sangre:
601uM/L (232-740)

Cuantificación de glicina en LCR:
115uM/L (4.8-8.6)

Relación glicina en LCR/plasma: 0.19

Dg: Hiperglicinemia no cetosica

DESPUES DEL PARTO

Patrones de deterioro

- Neurologico
- Acido base
- Hipoglicemia
- Hepatico
- Cardiaco

PATRON DE DETERIORO NEUROLOGICO

CAUSAS

- Hiperamonemia
- Acidurias orgánicas
- Orina olor a jarabe de arce
- Defectos de beta oxidación de ácidos grasos
- Enfermedades peroxisomales
- Déficit de transportador de glucosa
- NKH
- Deficiencia de cofactor de molibdeno
- Deficiencia de sulfito oxidasa

EVALUACION

- Screening neonatal (MSMS)
- Screening metabólico en orina
- Aminoaciduria, aminoacidemia
- Sulfitos en orina

PATRON DE DETERIORO NEUROLOGICO

CAUSAS

- Hiperamonemia
- Acidurias orgánicas
- Orina olor a jarabe de arce
- Defectos de beta oxidación de ácidos grasos
- Enfermedades peroxisomales
- Déficit de transportador de glucosa
- NKH
- Deficiencia de cofactor de molibdeno
- Deficiencia de sulfito oxidasa

Dieta
Benzoato de Sodio

Dieta
Suplementacion de cofactores

Dieta cetogenica

EVALUACION

- Screening neonatal (MSMS)
- Screening metabolico en orina
- Aminoaciduria, aminoacidemia
- Sulfitos en orina

CASO CLINICO

D.S.K.

Padres no consanguíneos.

Embarazo y parto normal.

1,5 meses: Inicia convulsiones.

Se trata con AV, FNB y CBZ sin respuesta.

3,5 meses: Ac. Láctico/piruvico en plasma y LCR normal. Amonio, Aminoácidos suero **N**, Acilcarnitinas **N**, ác.orgánicos **N** y carnitina **N**.

5 meses: EEG anormal, activ. theta-delta polimorfa continua.

7 meses: Glucosa sérica de 84 mg/dl y en LCR de 26 mg/dl, razón de glucosa LCR/suero de 0.31.

Captación de glucosa por eritrocito: 55,6%.

Diagnóstico: Defecto del Transportador de Glucosa Tipo 1

Tratamiento : dieta cetogénica

Evolucion:

Sin crisis a los 7 dias de dieta.

Hoy sin anticonvulsivantes.

10 meses: EEG actividad irritativa fronto- central izquierda muy ocasional.

15 meses : P/E, T/E p 75, cc p 25

DSM normal

PATRON DE DETERIORO ACIDO BASE

CAUSAS

- Acidurias organicas
- Orina olor a jarabe de arce
- Acidosis lactica congenita
- Defectos de ketolisis
- Hiperamonemia

EVALUACION

- Screening neonatal (MSMS)
- Screening metabolico en orina
- Acido lactico, amonio
- Aminoaciduria, aminoacidemia

PATRON DE DETERIORO ACIDO BASE

CAUSAS

- Acidurias organicas
- Orina olor a jarabe de arce
- Acidosis lactica congenita
- Defectos de ketolisis
- Hiperamonemia

Dieta

Suplementacion de cofactores

Suplementacion de cofactores

Dieta

Suplementacion de cofactores

EVALUACION

- Screening neonatal (MSMS)
- Screening metabolico en orina
- Acido lactico, amonio
- Aminoaciduria, aminoacidemia

CASO CLINICO

RN 5 dias

Padres no consanguineos

Consulta por rechazo
alimentario, quejumbrosa.

Al ex: deshidratada.

Derivada a HCVB donde ingresa
con sospecha de
hipoalimentacion.

Evoluciona bien luego de
rehidratacion.

Cromatografia aminoacidos en
papel: aumento de leucina

Dg: Orina olor a jarabe de arce

Evolución

- Se inicia aporte de 120cal/kg (glucosa 20% por VVC, intralipidos)
- A las pocas horas, formula especial (Ketonex) por via enteral
- Aporte de isoleucina y valina

Actualmente:

Edad 14 meses

P/E N, T/E N

DSM 12 meses

PATRON DE DETERIORO: HIPOGLICEMIA

CAUSAS

- Acidurias organicas
- Defectos de beta oxidacion de acidos grasos
- Intolerancia a la fructosa
- Defectos de cadena respiratoria
- Glicogenosis tipo I
- (*) Trastornos endocrinos

EVALUACION

- Screening neonatal (MSMS)
- Screening metabolico en orina
- Acido lactico, amonio
- Aminoaciduria, aminoacidemia

PATRON DE DETERIORO: HIPOGLICEMIA

CAUSAS

- Acidurias organicas
- Defectos de beta oxidacion de acidos grasos
- Intolerancia a la fructosa
- Defectos de cadena respiratoria
- Glicogenosis tipo I
- (*) Trastornos endocrinos

Dieta

Suplementacion de cofactores

Dieta

Evitar ayunos

Dieta

Suplementacion de cofactores

Dieta

EVALUACION

- Screening neonatal (MSMS)
- Screening metabolico en orina
- Acido lactico, amonio
- Aminoaciduria, aminoacidemia

CASO CLINICO

Paciente de 4 dias

Sin antecedentes perinatales importantes

Antecedentes familiares (-)

Presentacion clinica:

Rechazo alimentario, letargia

Convulsiones

Laboratorio

Glicemia de 7mg/dL

Cuerpos cetonicos (-)

AA sangre: glicina

Dg propuesto: Defecto beta oxidacion acidos grasos

Laboratorio INTA:

MSMS: elevacion isovalerilcarnitina

Control a los 15 dias:

Convulsiones persisten

Olor a "pie sudado"

Dg. Ac Isovalerica

Tratamiento:

Dieta normoproteica

L-carnitina 100mg/kg

Glicina

Suplementos nutricionales

Evolucion:

Microcefalia

RDSM moderado

Rasgos autistas

PATRON DE DETERIORO HEPATICO

CAUSAS

- Galactosemia
- Tirosinemia tipo I
- Defectos de B oxidación de ácidos grasos
- Fructosemia
- Defectos de cadena respiratoria
- Niemann Pick C
- Hemocromatosis neoanatal

EVALUACION

- Screening neonatal (MSMS)
- Screening metabólico en orina
- Aminoaciduria, aminoacidemia

PATRON DE DETERIORO HEPATICO

CAUSAS

- Galactosemia
- Tirosinemia tipo I
- Defectos de B oxidacion de acidos grasos
- Fructosemia
- Defectos de cadena respiratoria
- Niemann Pick C
- Hemocromatosis neoanatal

Dieta

**Inhibicion de sustrato
NTBC**

**Dieta
Evitar ayunos**

**Suplementacion
de cofactores**

EVALUACION

- Screening neonatal (MSMS)
- Screening metabolico en orina
- Aminoaciduria, aminoacidemia

CASO CLINICO

SLZ, FN: 1.8.1996

- Padres no consanguíneos, 2 hermanos de 11 y 2 años sanos, 1 hermano fallecido al 1 año 10 meses en insuficiencia hepática y raquitismo (1989).
- PN 3.600 grs, TN 49 cms. Apgar: 9 - 9
- 1 mes: Hospitalización por hemorragia digestiva, ictericia, insuficiencia hepática, ascitis.
- 2 meses:

Diagnóstico: Tirosinemia Tipo I.

Tirosina **355** umol/L (VN: 50-130)

Succinilacetona: **140** mmol/mol creat. (VN: < 1)

Tratamiento:

6 años en protocolo NTBC(2(2-Nitro-4-Trifluormetilbenzoil)-3-ciclohexanedione), 2 mg/kg/día
Univ. Goettingen, Suecia

Dieta restringida en Fenilalanina y Tirosina, aporte proteico en base a fórmula Tyrex®

Efectos adversos:

Prurito ocular
Polineuropatía periférica

Estado actual:

Vida normal

PATRON DE DETERIORO CARDIACO

CAUSAS

- Defectos de β oxidacion de acidos grasos
- Deficit primarios y secundarios de carnitina (prematurez, desnutricion, uso de acido valproico)
- Defectos de cadena respiratoria
- Enfermedad de Pompe
- CDG

EVALUACION

- Screening neonatal (MSMS)
- Screening metabolico en orina
- Aminoaciduria, aminoacidemia
- Niveles de carnitina
- Actividad enzimatica especifica

PATRON DE DETERIORO CARDIACO

CAUSAS

Dieta

- Defectos de β oxidacion de acidos grasos
- Deficit primarios y secundarios de carnitina (prematurez, desnutricion, uso de acido valproico)
- Defectos de cadena respiratoria
- Enfermedad de Pompe
- CDG

Suplementacion de carnitina

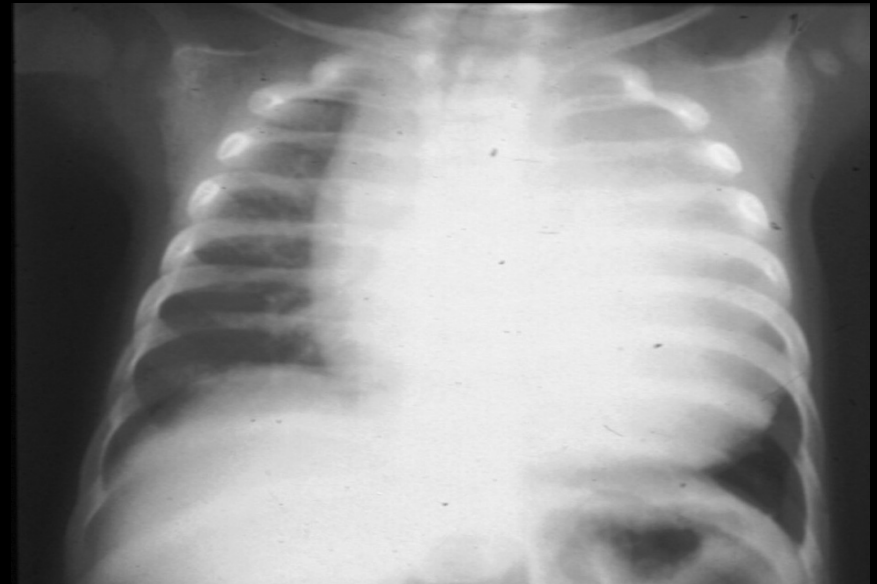
Suplementacion de cofactores

EVALUACION

- Screening neonatal (MSMS)
- Screening metabolico en orina
- Aminoaciduria, aminoacidemia
- Niveles de carnitina
- Actividad enzimatica especifica

Terapia de reemplazo enzimatico

Enfermedad de Pompe Variante Infantil



Enfermedad de Pompe

Variante Tardía

SOSPESCHA!!!

DIAGNOSTICO

Exámenes disponibles “en todas partes”

Glicemia

Cuerpos cetónicos

Gases en sangre

Ácido láctico*

Amonio*

Exámenes disponibles en “algunos lugares”

Reacciones cualitativas (screening en orina)

Aminoaciduria

Aminoacidemia

Ácido pirúvico

Acilcarnitinas en papel filtro

Cuantificación de aminoácidos

Exámenes “avanzados”

Ácidos orgánicos en orina

Acilcarnitinas

Acilglicinas

Ácidos grasos de cadena muy larga

Sialotransferrinas

PREVENCIÓN

Screening neonatal

Screening neonatal



Jamestown, NY



1957

1962

1992

PKU

MSUD

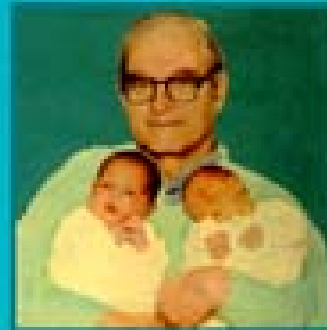
HOM

TYR

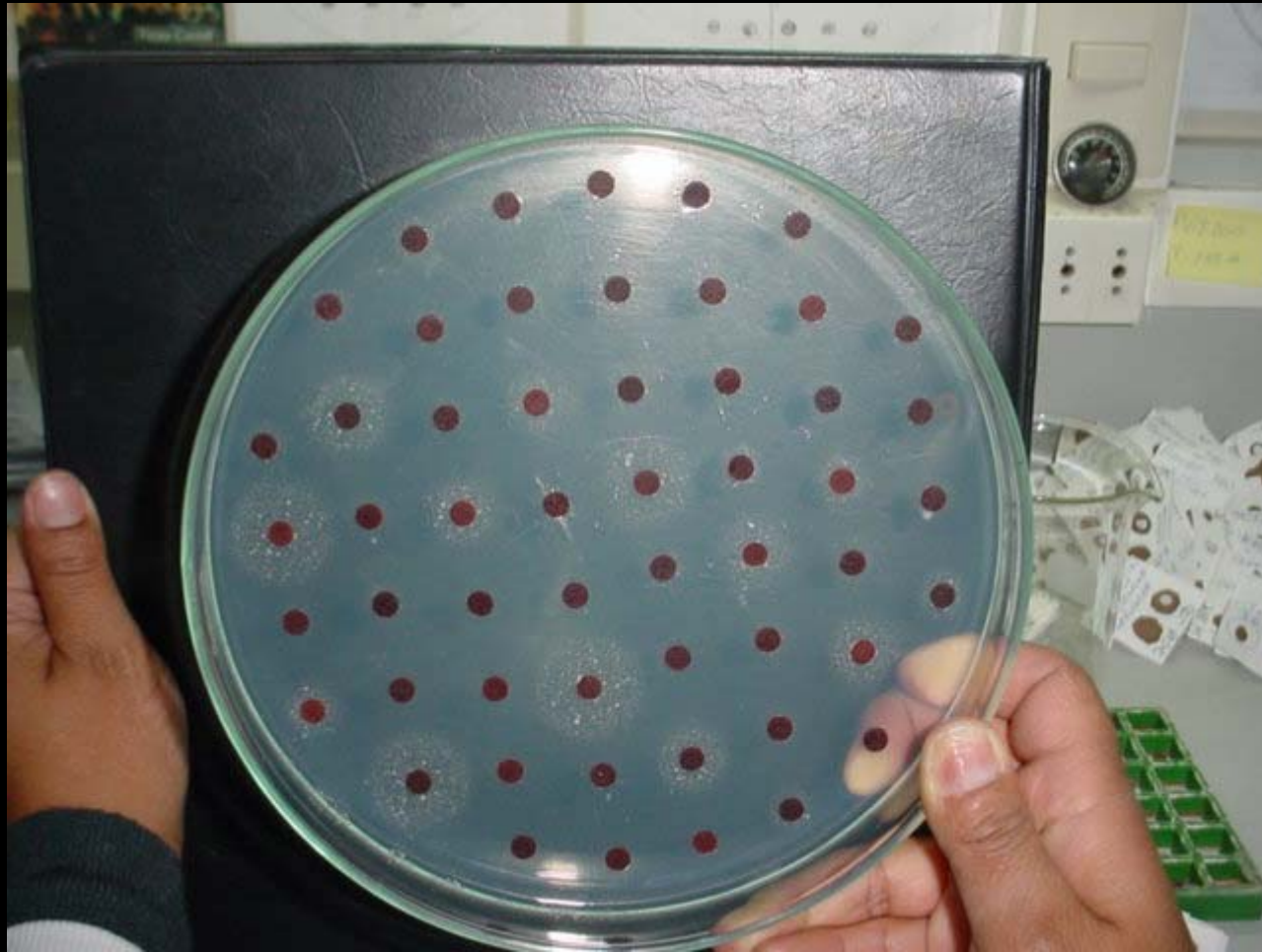


Robert Guthrie
The PKU Story

A CASCADE BOOKS
MENTAL RETARDATION



JEAN HOLT KOCH



**Prueba de Inhibición bacteriana
Prueba de Guthrie**

RESULTADOS

Incidencia General
Marzo 1992- Junio 2004
(1.716.203 muestras analizadas)

Enfermedad	Nº casos	Incidencia
HC	547	1: 3. 137
PKU	94	1: 18. 257
HFA	103	1: 16. 662

Total casos en 12 años: 768 niños

Tiempo transcurrido entre la toma de muestra y el diagnóstico (1.312054 muestras analizadas)

Período	Días
Tiempo toma de muestra	3.6 ± 0.4
Recepción muestra en Lab.	7.1 ± 0.2
Edad Dg. PKU	18.7 ± 13.3
Edad de Dg. HC	12.5 ± 6.9

Espectrometría de masa en tandem (MS/MS).



Screening neonatal

• Criterios de selección (*)

- Condición que pueda ser identificada en una etapa previa a la que habitualmente es detectada clínicamente.
- Disponibilidad de un test con una sensibilidad y especificidad apropiada para detectarla.
- Existen beneficios demostrados en la detección, intervención y tratamiento precoz de esta condición.

Screening neonatal

2M3HBA
2MBG
3MGA
ARG
BIOPT-BS
BIOPT-REG
CACT
CBL-C, D
CIT-II
CPT-1a
CPT-II
DE-Red
GA-II
GALE
GALK
H-PHE
IBG
M/SCHAD
MAL
MCKAT
MET
SCAD
TYR-II
TYR-III

Hemoglobinopatias
Errores Innatos del Metabolismo
Ac. Grasos
Ac. Organicas
Aminoacidopatias
Otros
Endocrinopatias
Enfermedades Infecciosas
Enfermedades Geneticas
Audicion

CUD
LCHAD
MCAD
TFP
VLCAD

Hb S/S
Hb S/A
Hb S/C

BIO
GALT

CH
CAH

TOXO
HIV

CF

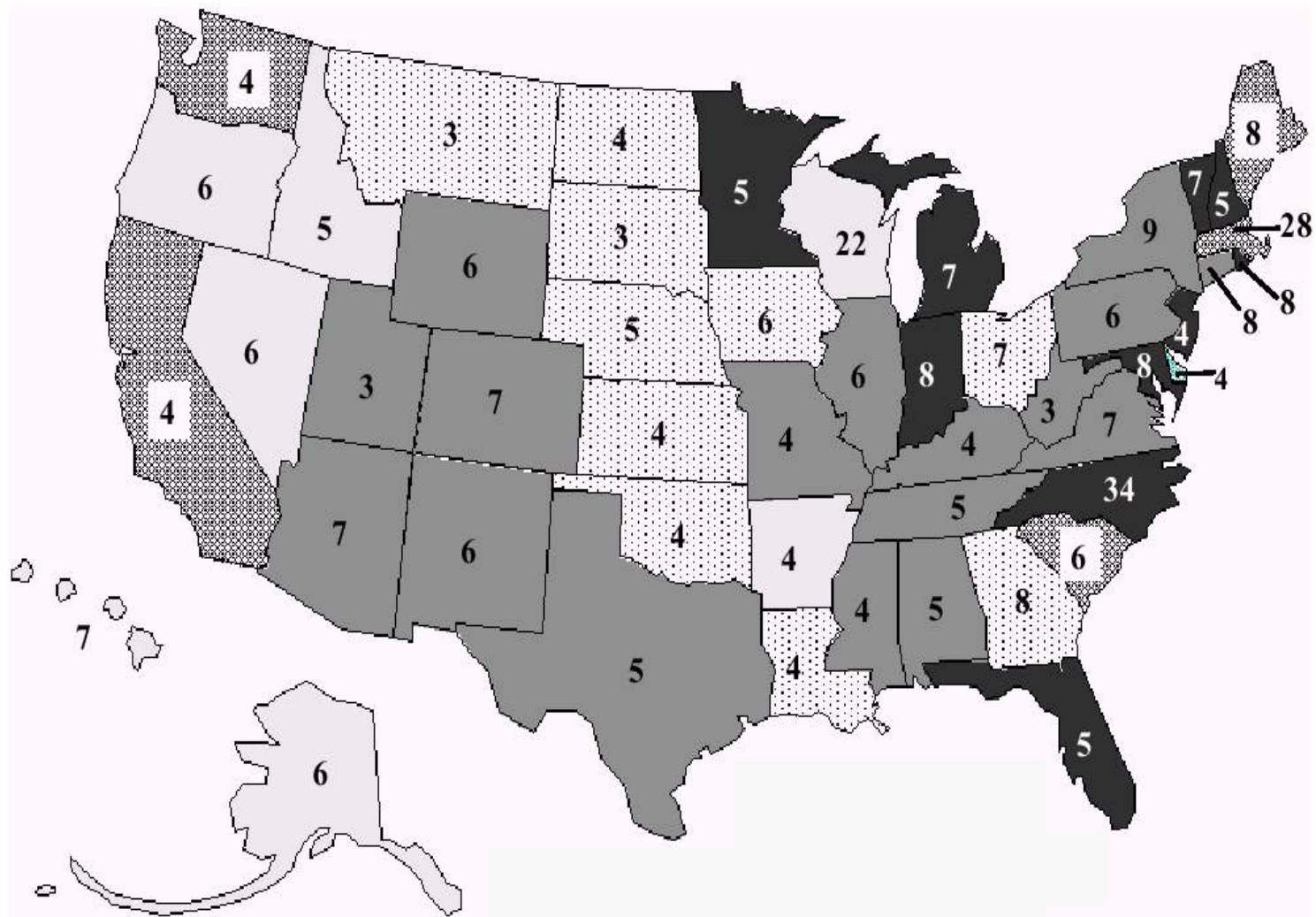
ASA
CIT
HSY
PKU
MSUD
TIR-I

5-OXO
CPS
EMA
G6PD
HHH
NKH
PRO

GA-I
HMG
IVA
3-MCC
Cbl-A,B
BKT
MUT
PROP
MCD

TABLE 1. Metabolic disorders detectable in newborns aged 1–5 days by using tandem mass spectrometry

Disorder	Primary metabolic indicator
Amino Acids	
Phenylketonuria	Phe
Maple syrup urine disease	Leu/Ile, Val
Homocystinuria (cystathione synthase deficiency)	Met
Hypermethioninemia	Met
Citrullinemia	Cit
Argininosuccinic aciduria	Cit
Tyrosinemia, type I	Tyr
Fatty Acids	
Medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency	C8, C10, C10:1, C6
Very-long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency	C14:1, C14, C16
Short-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency	C4
Multiple acyl-CoA dehydrogenase deficiency	C4, C5, C8:1, C8, C12, C14, C16, C5DC
Carnitine palmitoyl transferase deficiency	C16, C18:1, C18
Carnitine/acylcarnitine translocase defect	C16, C18:1, C18
Long-chain hydroxy acyl-CoA dehydrogenase deficiency	C16OH, C18:1OH, C18OH
Trifunctional protein deficiency	C16OH, C18:1OH, C18OH
Organic Acids	
Glutaric acidemia, type I	C5DC
Propionic acidemia	C3
Methylmalonic acidemia	C3
Isovaleric acidemia	C5
3-hydroxy-3-methylglutaryl CoA lyase deficiency	C5OH
3-methylcrotonyl CoA carboxylase deficiency	C5OH



Análisis convencional

Tarjeta papel filtro con dos gotas por método.

Preparación: según método (2-4 hrs). N° de muestras según método. (90 a 160 determ.)

Análisis: 16 a 18 hrs, según método.

Efecto de antibiótico en método BIA.

Análisis muestra MS/MS

Tarjeta de papel filtro: una gota solamente.

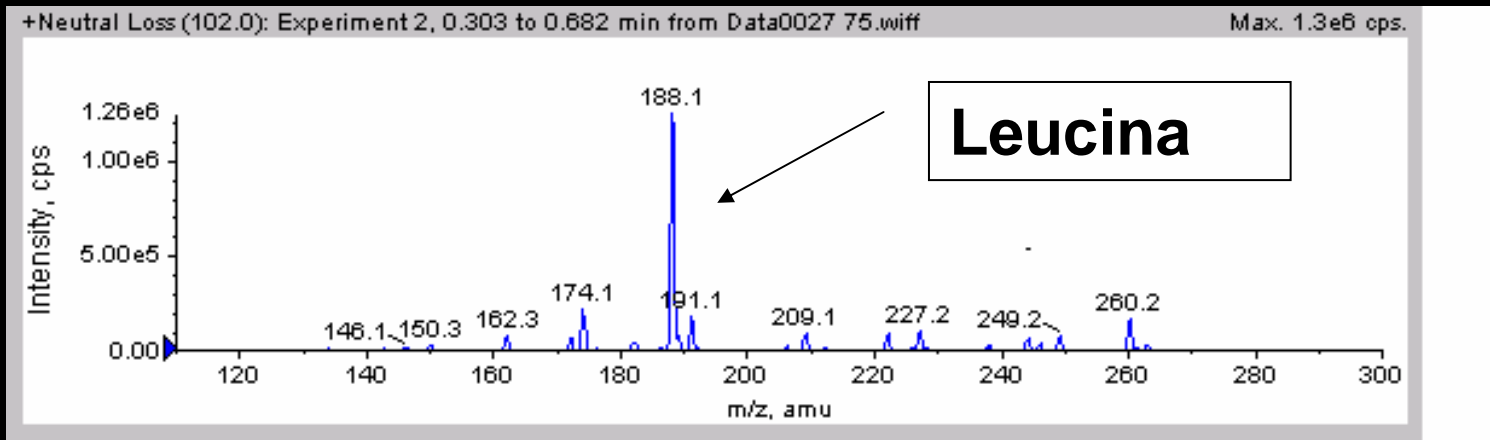
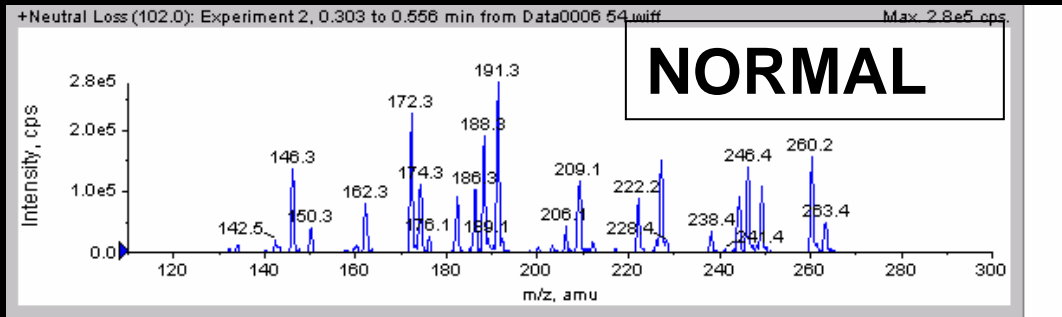
Preparación: En 2 horas se preparan 400 determinaciones más los estándares.

Análisis : 2 min/ muestra (14 hr./noche para 400 determinaciones).

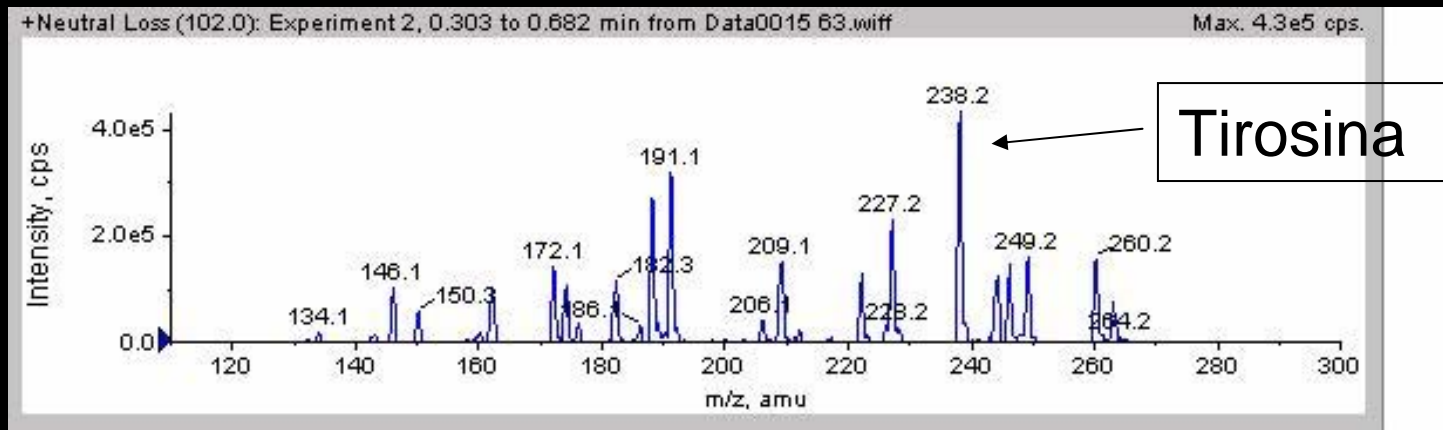
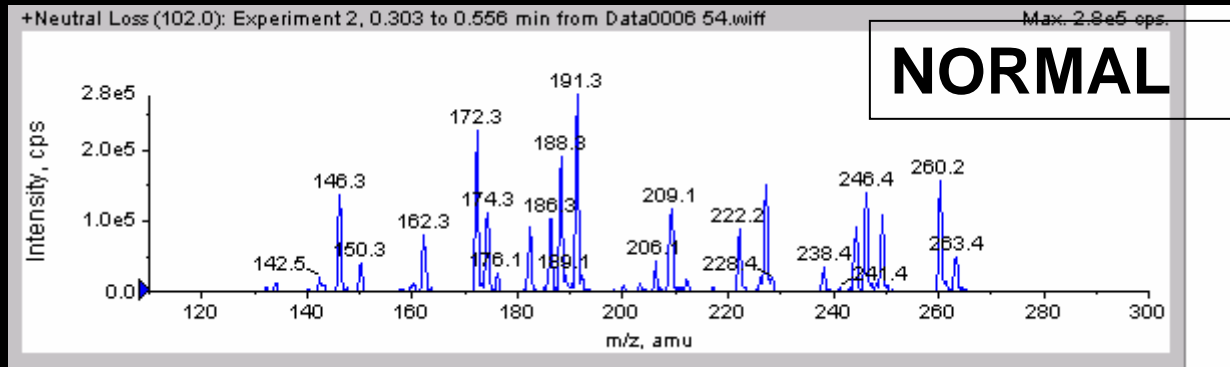
AUTOMATIZACIÓN

No afecta antibiótico.

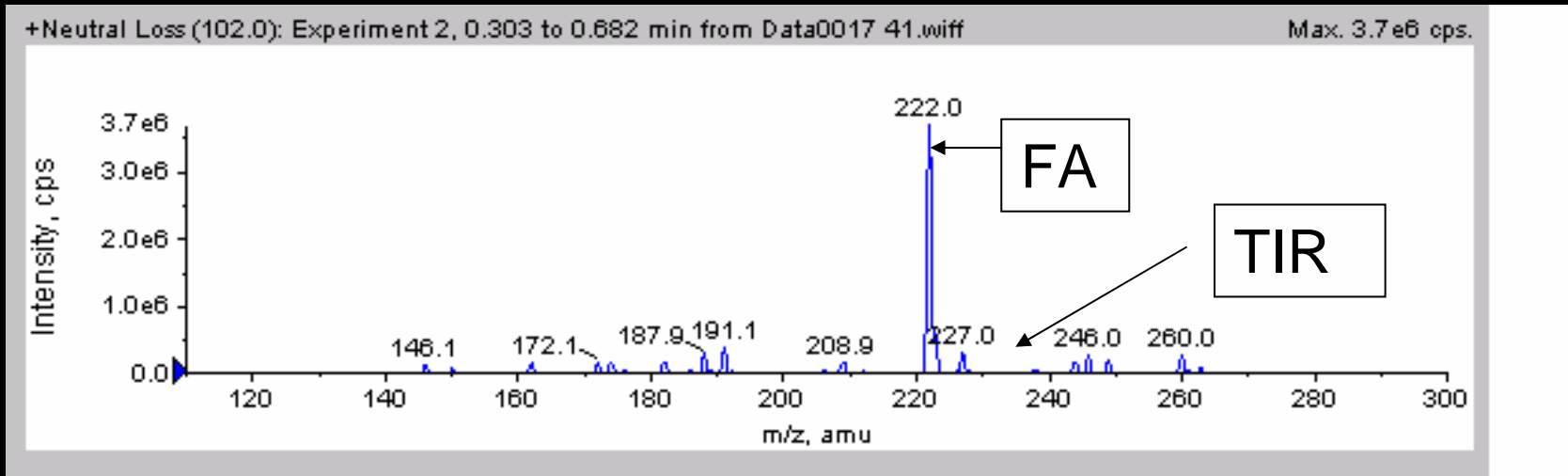
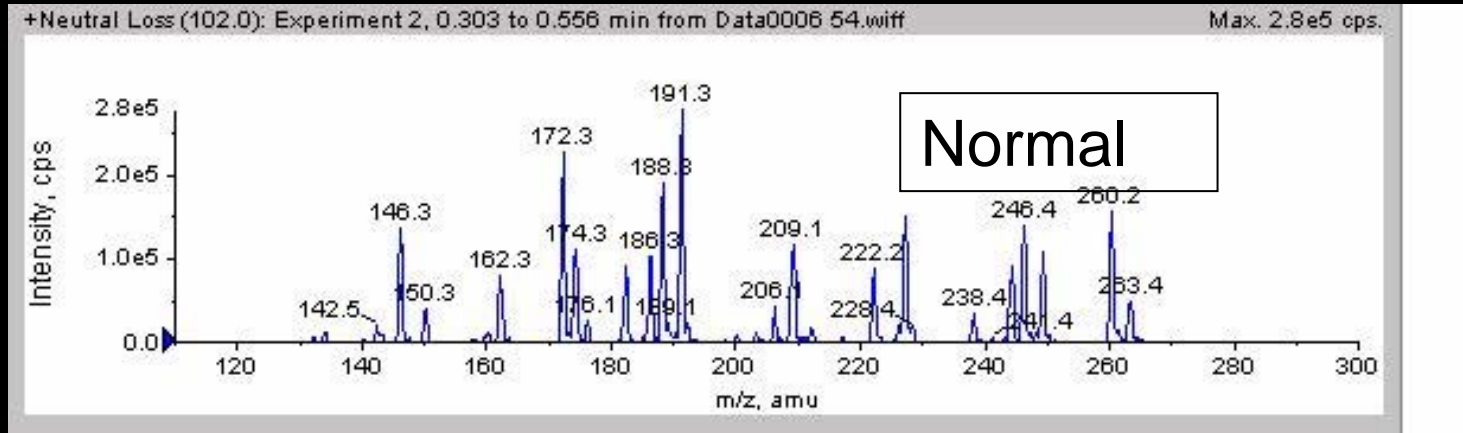
Perfil de Aminoácidos Leucina



Perfil de Aminoácidos Tirosina



Perfil de Aminoácidos Fenilalanina

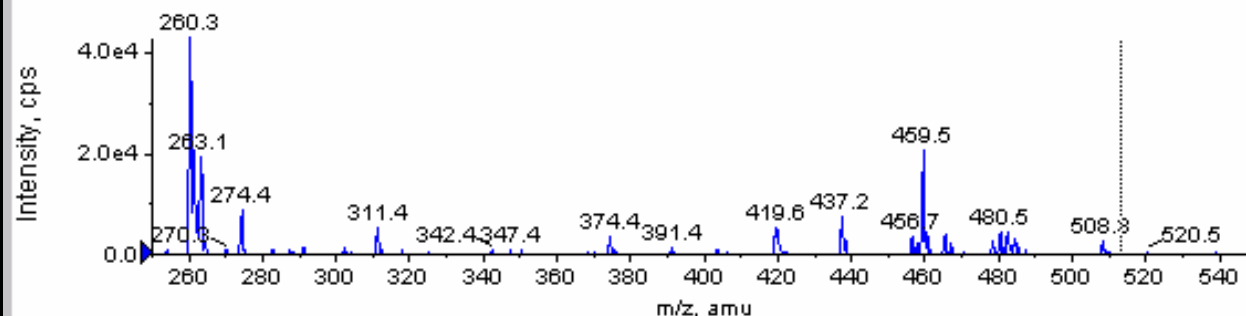


Confirmación DG

Perfil de Acilcarnitinas C3 (AP AMM)

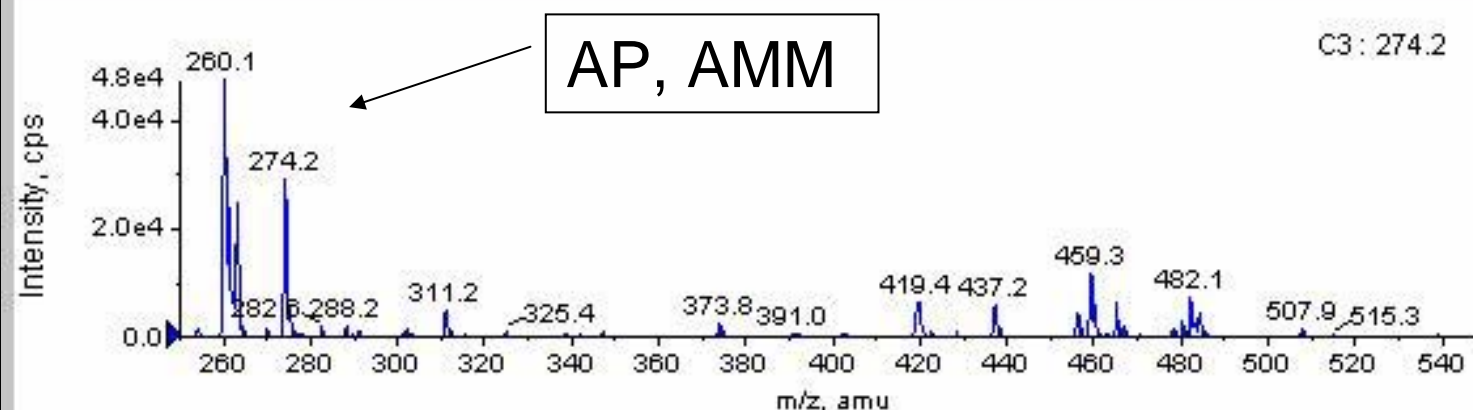


+Precursor (85.1): Experiment 1, 0.253 to 0.506 min from Data0006 54.wiff Max. 4.3e4 cps.

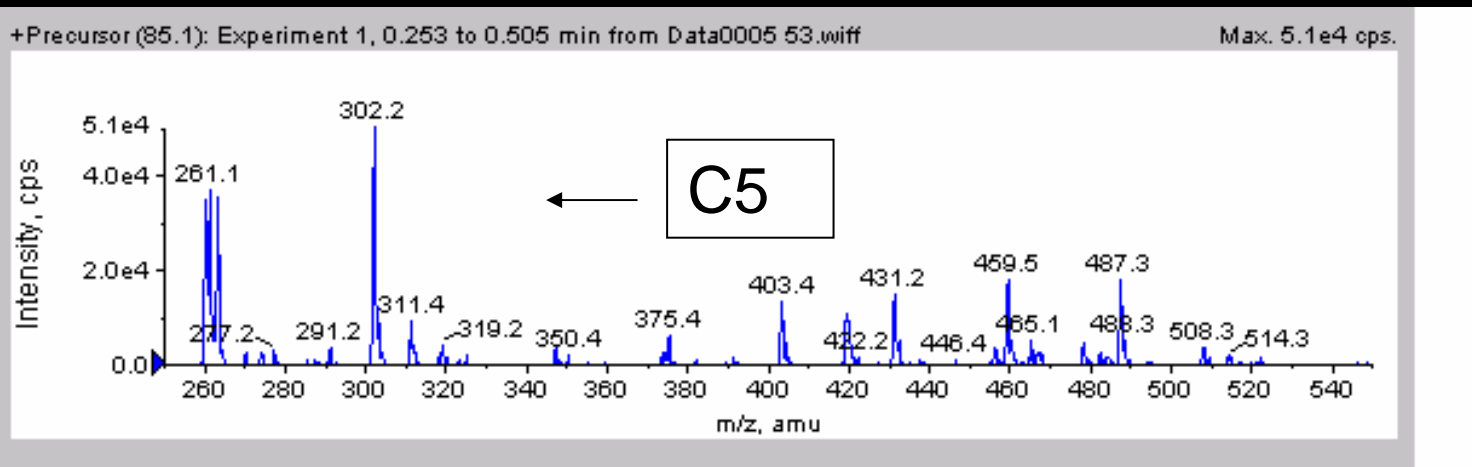
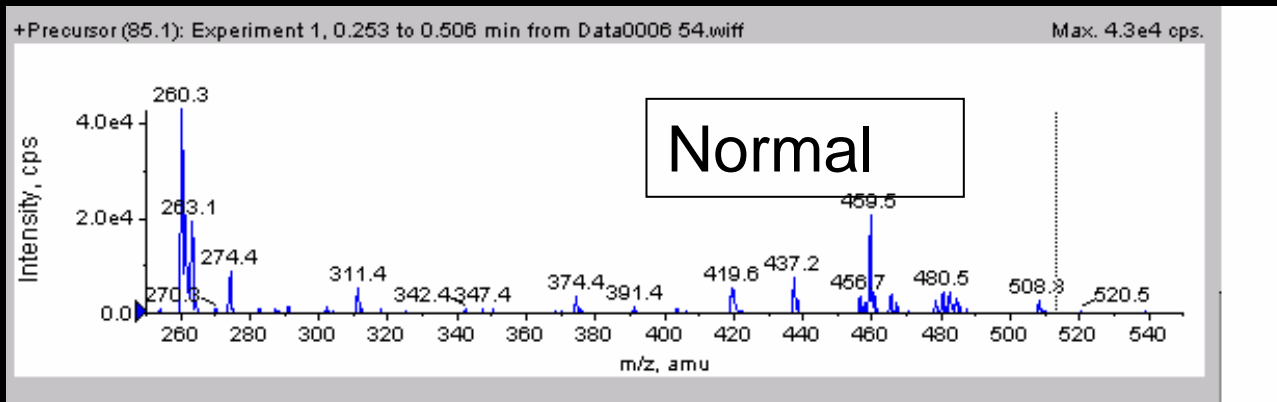


+Precursor (85.1): Experiment 1, 0.253 to 0.632 min from Data0027 75.wiff

Max. 4.8e4 cps.



Perfil de Acilcarnitinas C5 (A. Isovalérica)



Espectrometría de Masas en Tandem

Seguimiento y Educación



- Adecuada y rápida comunicación con los clínicos para lograr mayor impacto en la salud de los RN
- Conocimiento sobre enfermedades detectadas a comunidad médica
- Equipo multidisciplinario para realizar seguimiento
- Sin adherencia al seguimiento no se logrará objetivo de pesquisa

