

**Jornada de presentación de AECNE.  
Madrid 25 de Octubre 2006**



**DIAGNÓSTICO PRECOZ DE ENFERMEDADES  
METABÓLICAS HEREDITARIAS, PASADO Y FUTURO**

**Magdalena Ugarte**  
**Centro de Diagnóstico de Enfermedades Moleculares**  
**Universidad Autónoma de Madrid**



Las Enfermedades Metabólicas Hereditarias (EMH) se definen como alteraciones bioquímicas de origen genético causadas por un defecto específico en la estructura y función de una proteína

Se han identificado más de 400 EMH diferentes

*Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM):*

**<http://www3.ncbi.nlm.nih.gov:80/omim>**

S.M. LA REINA

REAL PATRONATO\*

PLENO

Comité Ejecutivo

Ministros

## PREVENCIÓN

### Grupos Asesores

Grupo Perinatólogo

Especialistas

Secretario

Grupo Nutricional-Pediátrico

Especialistas

Secretario

Grupo Genético-Metabólico

Especialistas

Secretario

SECRETARIADO

Cargos Ministerios

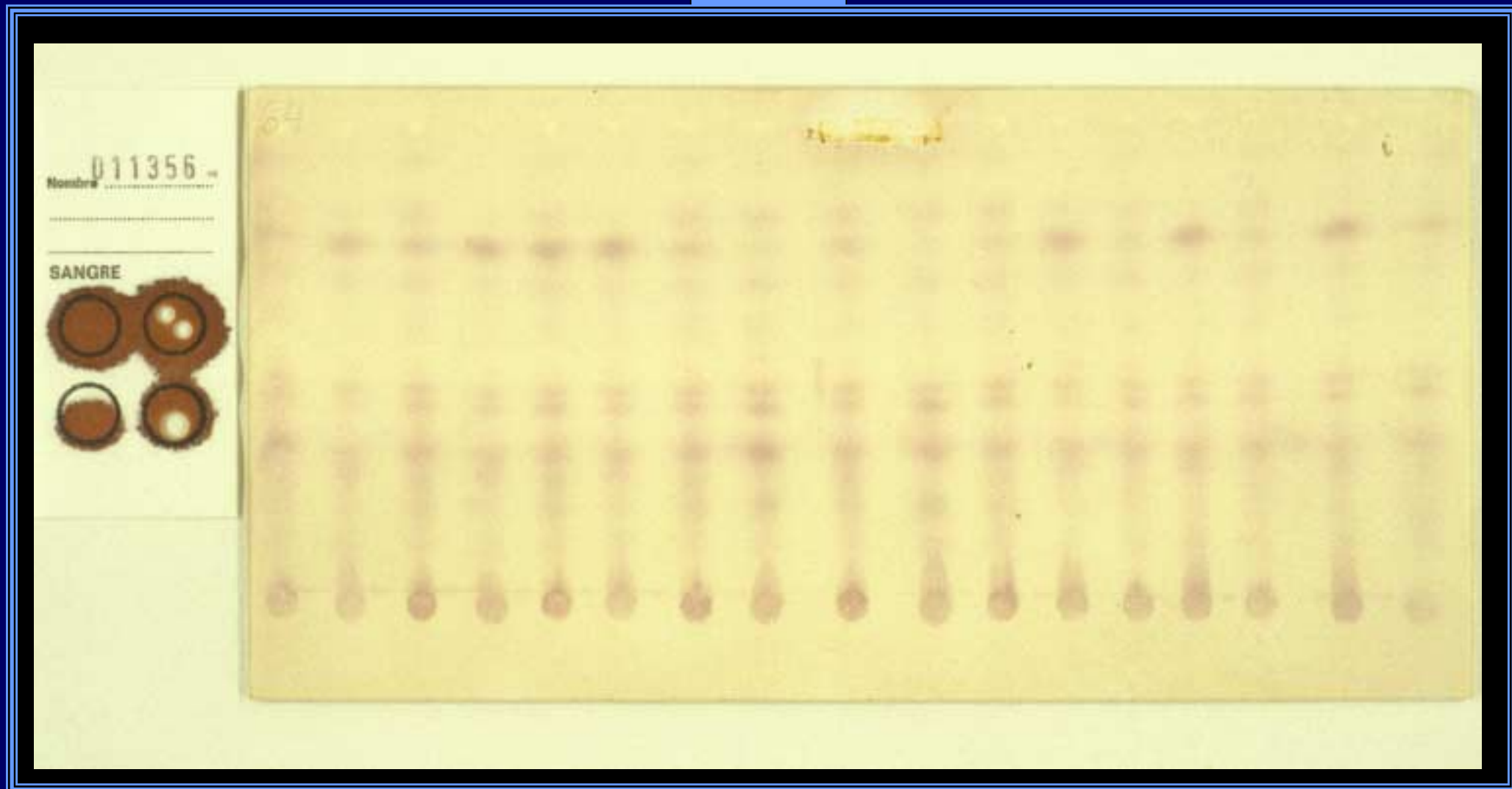
Expertos

PLENO PREVENCIÓN SUBNORMALIDAD

\*Por Real Decreto 2276/1978, de 21 de Septiembre, el Real Patronato de Educación Especial pasa a denominarse Real Patronato de Educación y Atención a Deficientes. En la actualidad: Real Patronato sobre Discapacidad.



# Cromatografía de aminoácidos en capa fina



# ENFERMEDADES DETECTABLES

## Cromatografía de aminoácidos

(sangre y orina en papel)

- ✿ **Hiperfenilalaninemias**
- ✿ **Tirosinemias (tipo I y tipo II)**
- ✿ **Jarabe de Arce**
- ✿ **Ciclo de la Urea (5)**
- ✿ **Hiperglicinemias**
- ✿ **Histidinemia**
- ✿ **Cistinuria**
- ✿ **Homocistinurias.....**

**NEONATAL SCREENING PROGRAM FOR AMINO ACID DISORDERS AND CONGENITAL HYPOTHYROIDISM IN SPAIN**

	<b>N° TESTED</b>	<b>N° POSITIVES</b>	<b>FREQUENCY</b>
<b>CONGENITAL HYPOTHYROIDISM</b>	<b>206.375</b>	<b>75</b>	<b>1: 2.750</b>
<b>AMINOACIDOPATHIES</b>	<b>794.274</b>	<b>195</b>	
<b>Phenylketonuria</b>		<b>80</b>	<b>1: 9.900</b>
<b>Maple Syrup Urine Disease</b>		<b>20</b>	<b>1: 40.000</b>
<b>Tyrosinaemia</b>		<b>5</b>	<b>1:150.000</b>
<b>Cystinuria</b>		<b>61</b>	<b>1: 13.000</b>
<b>Homocystinuria</b>		<b>6</b>	<b>1:130.000</b>
<b>Others</b>		<b>23</b>	

**Proceedings of The International Symposium on Neonatal Screening for Inborn Errors of Metabolism,  
Tokyo, August 19-21, 1982**

# DETECCIÓN PRECOZ DE ENFERMEDADES METABÓLICAS HEREDITARIAS

**Plan de  
Prevención de  
Minusvalías.  
Comunidad de  
Madrid**

## DETECCIÓN NEONATAL MASIVA

( Prueba del talón)

HIPERFENILALANINEMIAS  
HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO  
HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGÉNITA  
HEMOGLOBINOPATÍAS

**Centro de  
Diagnóstico de  
Enfermedades  
Moleculares  
(UAM)**

## DIAGNÓSTICO SELECTIVO

( A la aparición de los síntomas)

AMINOACIDOPATÍAS  
ACIDEMIAS ORGÁNICAS  
DEFECTOS  $\beta$ -OXIDACIÓN  
ENFERMEDADES PEROXISOMALES  
DEFECTOS DE GLICOSILACIÓN  
E. METABOLISMO PURINAS/PIRIMIDINAS  
DEFECTOS EN BIOSÍNTESIS DE CREATINA



# \*FUTURO SCREENING NEONATAL

## Espectrometría de Masas en Tándem (MS/MS)

- más de 40 enfermedades simultáneamente partiendo de la misma cantidad de muestra

- rapidez y automatización: 500 muestras/ día, 2 min/ análisis

- **seguridad**: alta sensibilidad, selectividad, precisión, fiabilidad



\* Ya en funcionamiento en Galicia desde 2000

# SCREENING NEONATAL POR MS/MS

## VENTAJAS

- 1- Tecnología sensible para el diagnóstico de AA, AO y FAO**
- 2- Tiene una favorable especificidad diagnóstica**
- 3- Automatización y rapidez de análisis**
- 4- Permite conocer la incidencia real de varias enfermedades**
- 5- Permite reconocer variantes suaves de las enfermedades**
- 4- Permite el tratamiento precoz evitando daños irreversibles**

# SCREENING NEONATAL versus SCREENING SELECTIVO

- **50 casos**
- Edad media al diag. **5d** (1d-180d)
- Edad media de seguimiento 9m  
(5m-91m)
- Hospitalización en el **28%** de los casos
  - Índice de stress de padres: 61
- **2% RETRASO MENTAL**

- **33 casos**
- Edad media al diag. **4m** (0.1m- 5.9 a)
- Edad media de seguimiento 34m  
(4m-101m)
- Hospitalización en el **55%** de los casos
  - Índice de stress de padres : 80
- **24% RETRASO MENTAL**

# COMPARACIÓN DE INCIDENCIAS DE LOS 3 GRANDES GRUPOS DE EMH DETECTADAS EN EL SCREENING SELECTIVO (SS) Y EN EL NEONATAL (NBS)

	<b>SS</b> <b>(2.000.000)</b>	<b>NBS</b> <b>(362.000)</b>
<b>AA</b>	<b>1:23000</b>	<b>1:22600</b>
<b>AO</b>	<b>1:51700</b>	<b>1:30100</b>
<b>FAO</b>	<b>1:54300</b>	<b>1:12.400</b>
<b>TOTAL</b>	<b>1:10700</b>	<b>1:6.300</b>

# ENFERMEDADES DETECTABLES POR MS/MS

## AA: Aminoacidopatías

Def. CPS  
Def. OTC  
Citrulinemia  
Argininsuccínico aciduria  
Argininemia  
PKU/HFA  
Tirosinemia tipo I-tipo II  
MSUD  
Hiperglicinemia no cetósica  
Homocistinuria

## AO: Acidemias orgánicas

Ac. propiónica  
Ac. metilmalónica  
Defectos de cobalaminas  
Ac. glutárica tipo I  
Ac. isovalérica  
Def. HMGCoA liasa  
Def. Holocarboxilasa sintetasa  
Metilcrotonilglicinuria  
Ac. Metilglutacónica  
Def. Cetotiolasa

## FAO: Defectos en la $\beta$ -oxidación de ácidos grasos y ciclo de la carnitina.

LCHAD/Proteína Trifuncional  
VLCAD  
MCAD  
SCAD  
MADD  
Def. transportador de carnitina  
CPT I  
CPT II/ carnitina-acilcarnitina traslocasa

# OTRAS EMH POTENCIALMENTE DETECTABLES POR MS/MS

❖ **Aminoacidopatías:**

- **Tirosinemia tipo I (succinilacetona)**
- **Homocistinuria (Homocisteína)**

❖ **Enfermedades lisosomales**      **perfil de actividades enzimáticas**

❖ **Enfermedades peroxisomales**      **perfil de especies lisofosfatidil colina**

❖ **Hiperplasia adrenal congénita**      **perfil esteroideo**

❖ **Hemoglobinopatías**      **análisis de hemoglobinas**

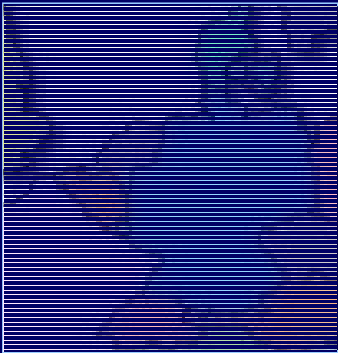
❖ **Defectos congénitos de glicosilación**      **isoformas de transferrina**

❖ **Enfermedad de Lesch-Nyhan y otros defectos de Purinas**

## Países Europeos que hacen screening neonatal por MS/MS

<b>Austria:</b>	<b>18 enfermedades</b>
<b>Alemania:</b>	<b>11 enfermedades recomendadas, 16 más según el estado, en tres estados</b>
<b>Suiza:</b>	<b>Sólo MCAD</b>
<b>Italia:</b>	<b>Sólo PKU, en tres ciudades</b>
<b>Holanda:</b>	<b>Estudio piloto, sólo MCAD</b>
<b>Reino Unido:</b>	<b>Sólo MCAD</b>
<b>España:</b>	<b>1 comunidad autónoma.</b>

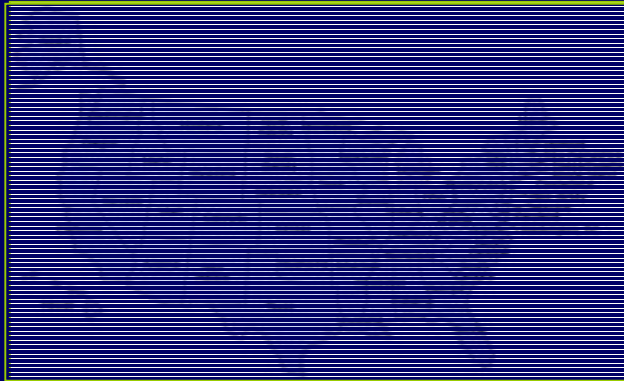
**Otros países tienen el Programa de Screening convencional para PKU y otras enfermedades  
Francia, Portugal, Croacia, Eslovenia, Rep. Checa, Hungría**



**Recomendaciones de la Comisión Interdisciplinario de  
Screening Neonatal de la Sociedad Alemana de Pediatría.**  
Esta Comisión incluye especialistas en EIM, endocrinólogos y  
neonatólogos

Recomendadas MS-MS	Recomendadas	Más evaluación MS-MS
PKU/HPA	BIOT	TYR I
MSUD	CH	ASS
MCAD	CAH	MMA&Cbl deficiencias
LCHAD	GAL	PA
VLCAD	En algún estado: CF, G6PDH	MCC
CPT1; CPT2; CAT		
GA 1		
IVA		
MSUD		





**Recomendaciones del  
American College of  
Medical Genetics  
para el screening  
neonatal en USA  
(2006)**

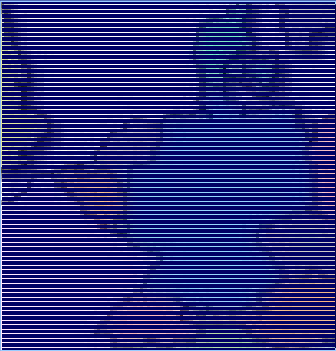
**Pediatrics  
2006,117:296-307**

## GRUPO PRINCIPAL

Acilcarnitinas		Aminoácidos		
<b>9 AO</b>	<b>5 FAO</b>	<b>6 AA</b>	<b>3 Hb patías</b>	<b>6 Otras</b>
IVA	MCAD	PKU	HbSS	CH
GA I	VLCAD	MSUD	HbS/BTh	BIOT
MCD	LHCAD	HCY	Hb S/C	CAH
MUT	TFP	CIT		GALT
MCC	CUD	ASA		HEAR
Cbl A, B		TYR I		CF
PA				
B-KT				

## OPCIONES SECUNDARIAS

Acilcarnitinas		Aminoácidos		
<b>6 AO</b>	<b>8 FAO</b>	<b>8 AA</b>	<b>1Hb patías</b>	<b>2 Otras</b>
Cbl C, D	SCAD	HYPER-PHE	Var Hb	GALK
MAL	GA 2	TYR II		GALE
IBG	M/SCHAD	BIOPT (BS)		
2M3HBA	MCKAT	ARG		
2MBG	CPT II	TYR III		
3MGA	CACT	BIOPT (REG)		
	CPT IA	MET		
	DE RED	CIT II		



EVALUACIÓN FINAL DEL PROGRAMA DE  
SCREENING NEONATAL por MS/MS  
EN ALEMANIA

**INCIDENCIA GLOBAL de detección**

**1:2300 RN** (formas clásicas y variantes)

**INCIDENCIA de niños que se han BENEFICIADO\***  
de la detección y tratamiento precoz

**1:4100 RN sanos**

\* Se define **Beneficio del Screening** como la prevención en mortalidad y morbilidad en niños con una EMH que **necesitan tratamiento**, que no hubieran sido diagnosticados antes de hacer el screening y que se mantienen **asintomáticos** sin crisis metabólicas ni retraso mental

# RECOMENDACIONES

De acuerdo con las recomendaciones de la Comisión Interdisciplinar de Screening Neonatal de la Sociedad Alemana de Pediatría, el tamaño crítico para un centro de screening es de: **100.000 RN/año**.

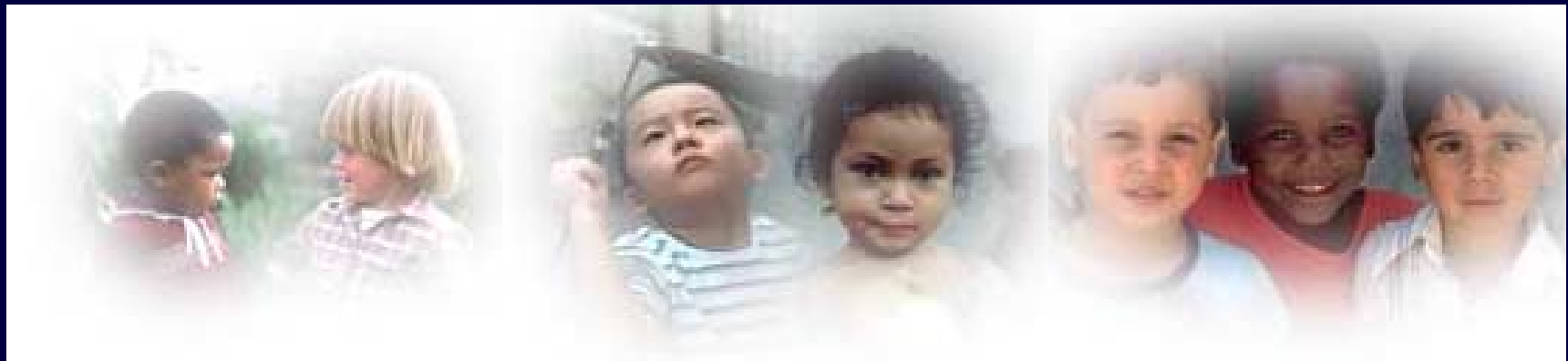
Un mínimo de: **50.000 RN/año** es necesario para que sea rentable

# RECOMENDACIONES

**Es imprescindible una estrecha colaboración entre el laboratorio de Screening Neonatal y una Unidad Metabólica (Bioquímica-Clínica) con experiencia en EMH**

# CONCLUSIONES

**El Screening Neonatal Ampliado conduce a una mejora evidente en la salud y bienestar de los niños con EMH y contribuirá notablemente a la calidad de atención médica del recién nacido**

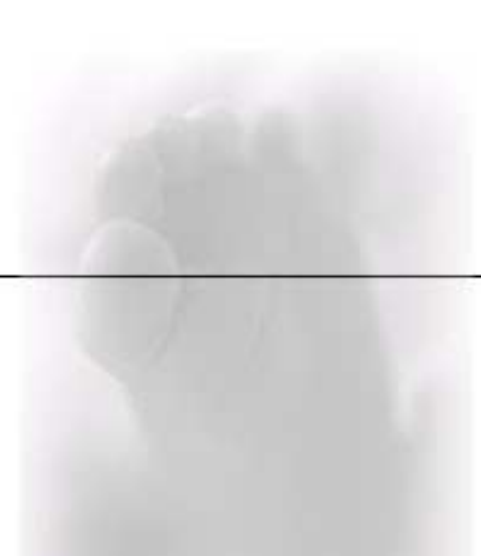




aeCne

ASOCIACIÓN ESPAÑOLA DE CRIBADO NEONATAL





asociación

socios fundadores

finés

actividades

junta directiva

cómo asociarse

acceso socios

centros de cribado

datos

agenda

enlaces

contactar

## finés

DE LA ASOCIACIÓN

**Promover** el apropiado desarrollo del Cribado Neonatal en beneficio de los afectados por trastornos metabólicos congénitos y otras enfermedades que pueden ser objeto de acciones terapéuticas o preventivas.

**Agrupar** a todos los profesionales de la sanidad que manifiesten un decidido interés o una dedicación profesional preferente al estudio del Cribado Neonatal en todos sus aspectos de forma multidisciplinaria (personal de los Centros de Recogida de Muestras, Centros de Cribado Neonatal, Unidades Clínicas de Seguimiento, Técnicos en Salud Pública, etc.) para mejor desarrollo y perfección de esta actividad, todo ello en orden a un mejor servicio a la sociedad.

Contribuir a la mejora científica de sus asociados.

Desarrollar, coordinar y mantener estándares de calidad.

Armonizar programas, métodos y protocolos.

Promover el conocimiento científico y la investigación en el Cribado Neonatal mediante congresos, simposios, cursos, documentos y publicaciones.

**Contribuir a la formación** en el ámbito del Cribado Neonatal y establecer los medios para la ampliación de los estudios relacionados con el Cribado Neonatal, colaborando, si es posible, con las Universidades para el desarrollo científico y técnico en la materia.

**Fomentar la colaboración** con otras Asociaciones, Fundaciones y entidades nacionales, estatales e internacionales de interés para los fines de la Asociación.

**Asesorar** a organismos públicos, tanto nacionales como internacionales en materia de Cribado Neonatal.

