

Que hacer frente a un resultado de pesquisa neonatal anormal



HOSPITAL DE PEDIATRIA
S.A.M.I.C.
"PROF. DR. JUAN P. GARRAHAN"

Dr. Hernan Eiroa
30/06/2016

PESQUISA EN ENFERMEDADES METABOLICAS

- Fenilcetonuria

incidencia 1:15.000 (+/- 46 casos/año)

- Galactosemia Clásica

incidencia 1:60.000 (+/- 11 casos/año)

- Deficiencia de Biotinidasa

incidencia 1:70.000 (+/- 10 casos/año)

- Deficiencia de M.C.A.D. (solo C.A.B.A)

incidencia 1:10.000 (+/- 70 casos/año)

- M.S.U.D. (solo C.A.B.A + BS. AS.)

incidencia 1:170.000 (+/- 5 casos/año)

Consideraciones

- Estudio NO DIAGNOSTICO.(TAMIZAJE)
- Pensar que metabolito/enzima/etc. se estudia para cada enfermedad y analizar que situación puede alterar su resultado.
- Metabolismo= proceso dinámico
- Toma de muestra 48 – 72 hs de vida.

Detección por clínica vs pesquisa



INFORMACION PRACTICA

- Breve resumen de cada entidad
- Que hacer ante una pesquisa anormal
- Que otros diagnósticos considerar
- Que muestras son necesarias para confirmar dx.
- Cuando y como iniciar tratamiento

FENILCETONURIA

Evolución natural de la enfermedad

ESTADO NORMAL

Síntomas : irritabilidad, eczema, vómitos, olor fuerte de la orina.

Síntomas : apatía, irritabilidad, escasa pigmentación, hipotonía.

Síntomas en adelante : retraso psicomotor, irritabilidad, conductas autistas.

Inteligencia mental

Síntomas: convulsiones, microcefalia, signos neurológicos.

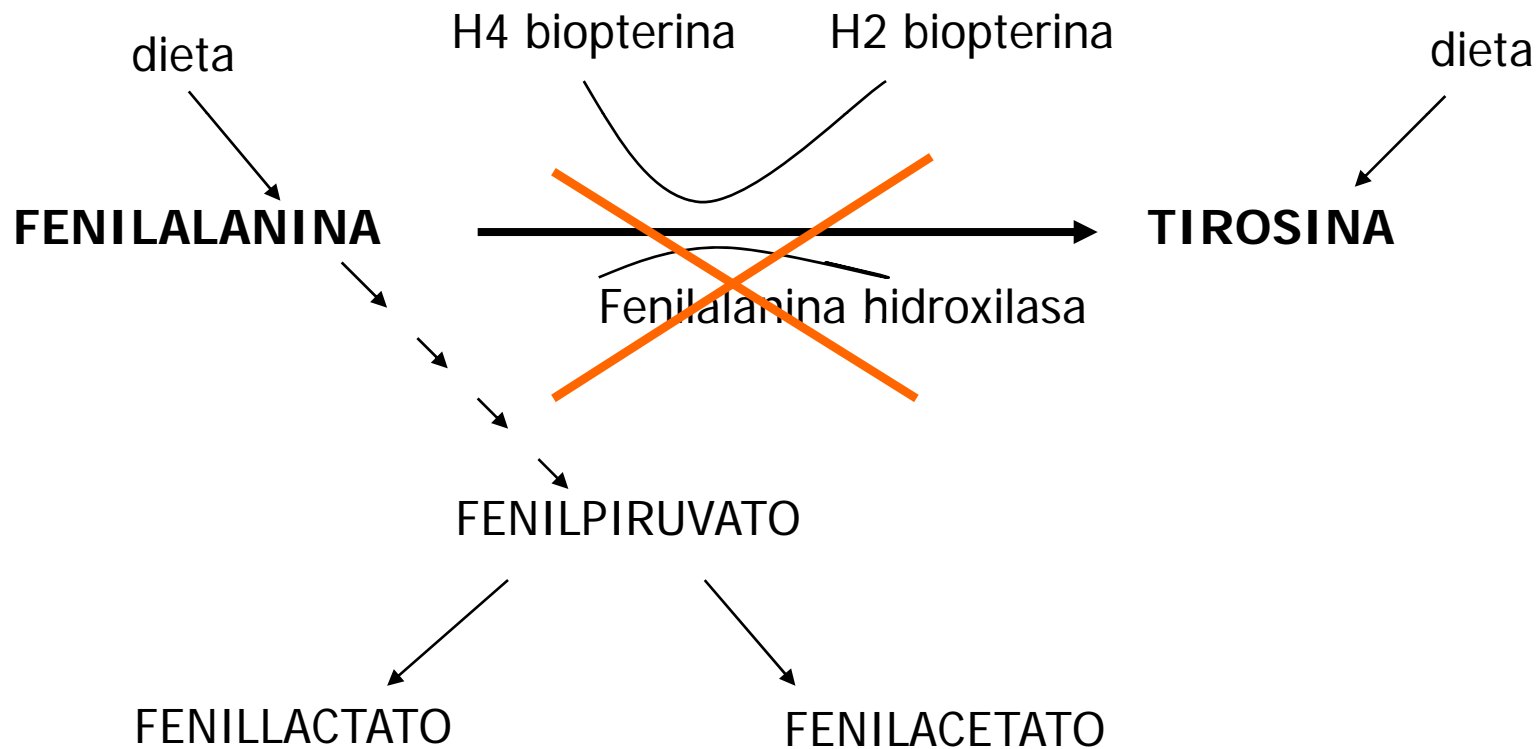
DESEMPEÑO NORMAL



Objetivo primario de la pesquisa para PKU

- Evitar en retardo mental en adultos

HIPERFENILALANINEMIA (FENILCETONURIA)



Ley nacional año 1986

¿Que se detecta en el papel de filtro?

- Cuantificación de **fenilalanina(phe)** por método fluorométrico.
- Valor normal: menor a 2mg/dl
- Mas de 2 mg/dl : patológico.

Resultados patológicos

Recién nacidos con alteración de gen fenilalanina hidroxilasa

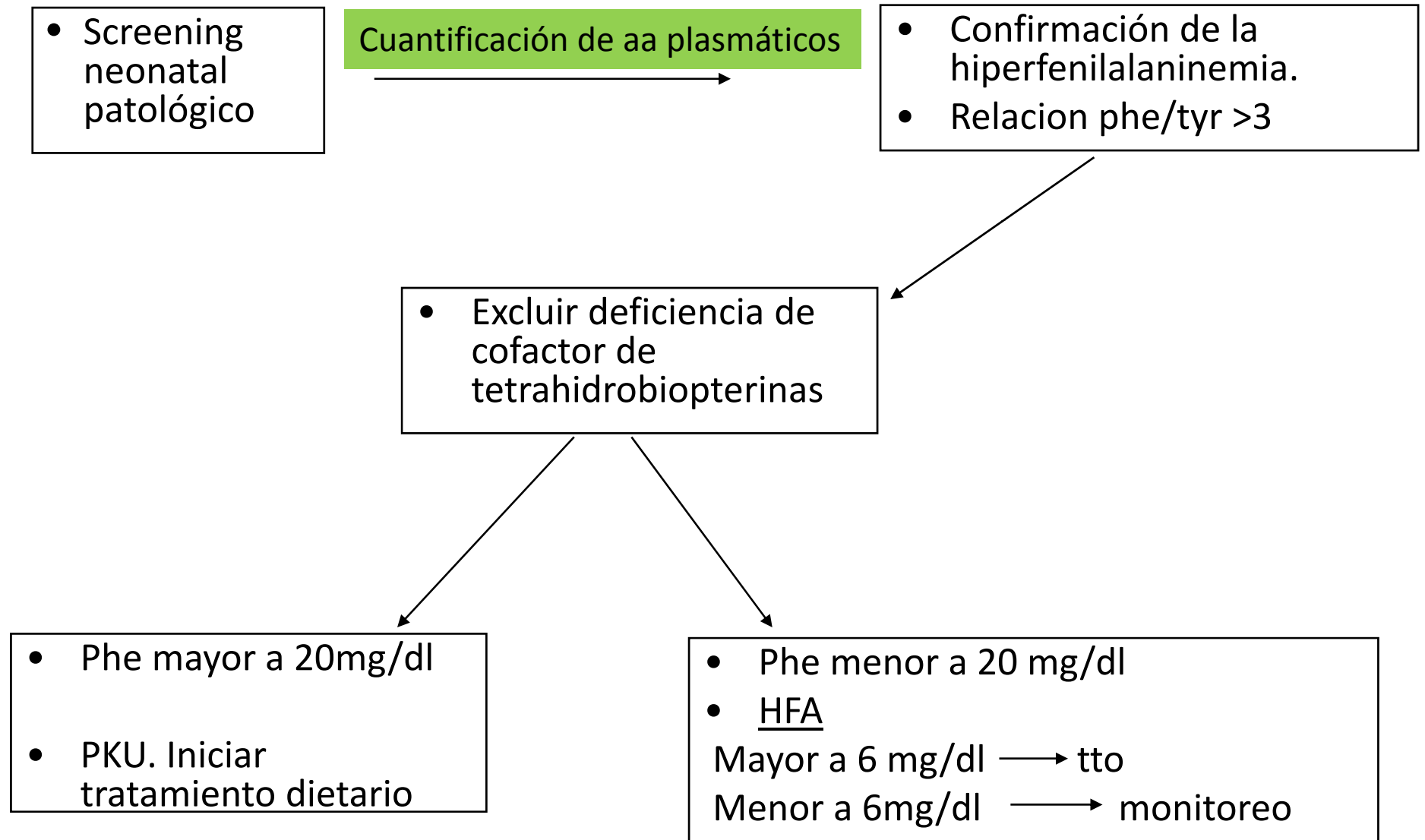
Prematuros con deficiencia transitoria de la enzima fenilalanina hidroxilasa.

Recién nacido con alteraciones del metabolismo de las pterinas

Falsos positivos

- Muestra contaminada con sustancias que contengan proteínas.
 - Recién nacido prematuro alimentado con formulas hiperproteicas.
 - Galactosemia
 - Tirosinemia
- Insuficiencia hepática
- Nutrición parenteral

Esquema para dx de hiperfenilalaninemia



Tratamiento

- **TOMAR MUESTRAS DE PLASMA PARA CONFIRMAR DX.**
- Formula libre de fenilalanina (mas aporte de req. de phe)
- Objetivo inicial: llevar los valores de phe a un rango seguro **(2-6 mg/dl)**

Que hacer?

Evaluación clínica general.

Foco en función hepática.

Recordar que la fenilcetonuria es **asintomática en el primer mes.**

Recordar que la fenilcetonuria **no tiene compromiso de sobrevida** (no enfermedad sobreaguda: tiempo: días).

Toma de muestra confirmatoria (aminoácidos plasmáticos) antes de inicio del tto.

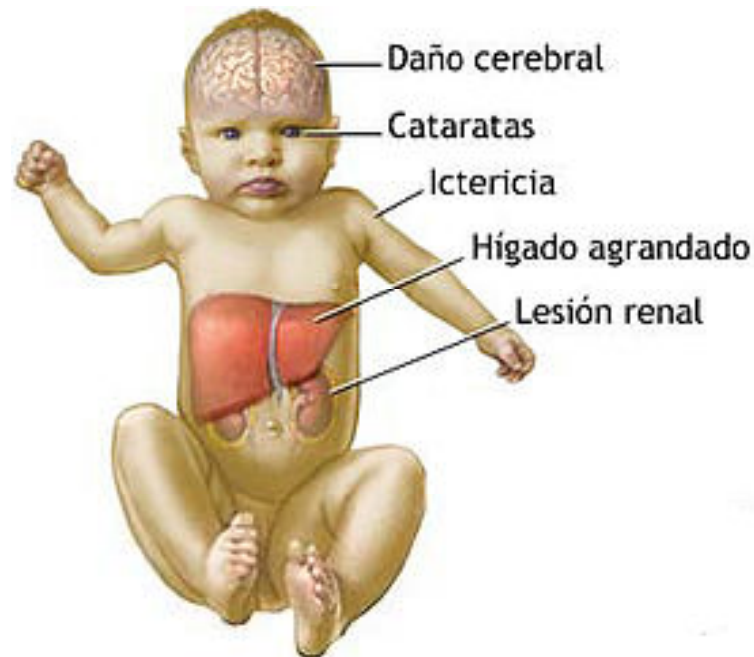
El tratamiento **INTERFIERE** en la determinación confirmatoria.

Demorar el inicio del tratamiento mas allá de los 21 días de vida se asocia a menor I.Q.

GALACTOSEMIA CLASICA

Objetivo principal:

Evitar la morbimortalidad por insuficiencia hepática en deficiencia de galactosa 1 P uridil transferasa

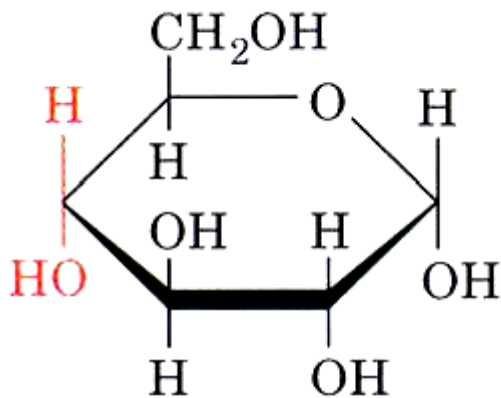


Que se mide en el papel de filtro?

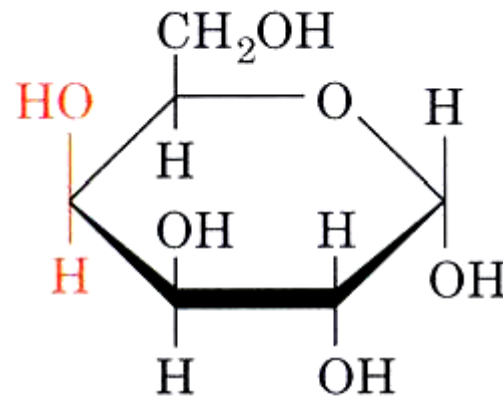
- **Galactosa total:**
- Valor normal: menor a 10 mg/dl

Desordenes del metabolismo de la GALACTOSA

lactosa – leche hdc \Rightarrow mitad galactosa mitad glucosa.

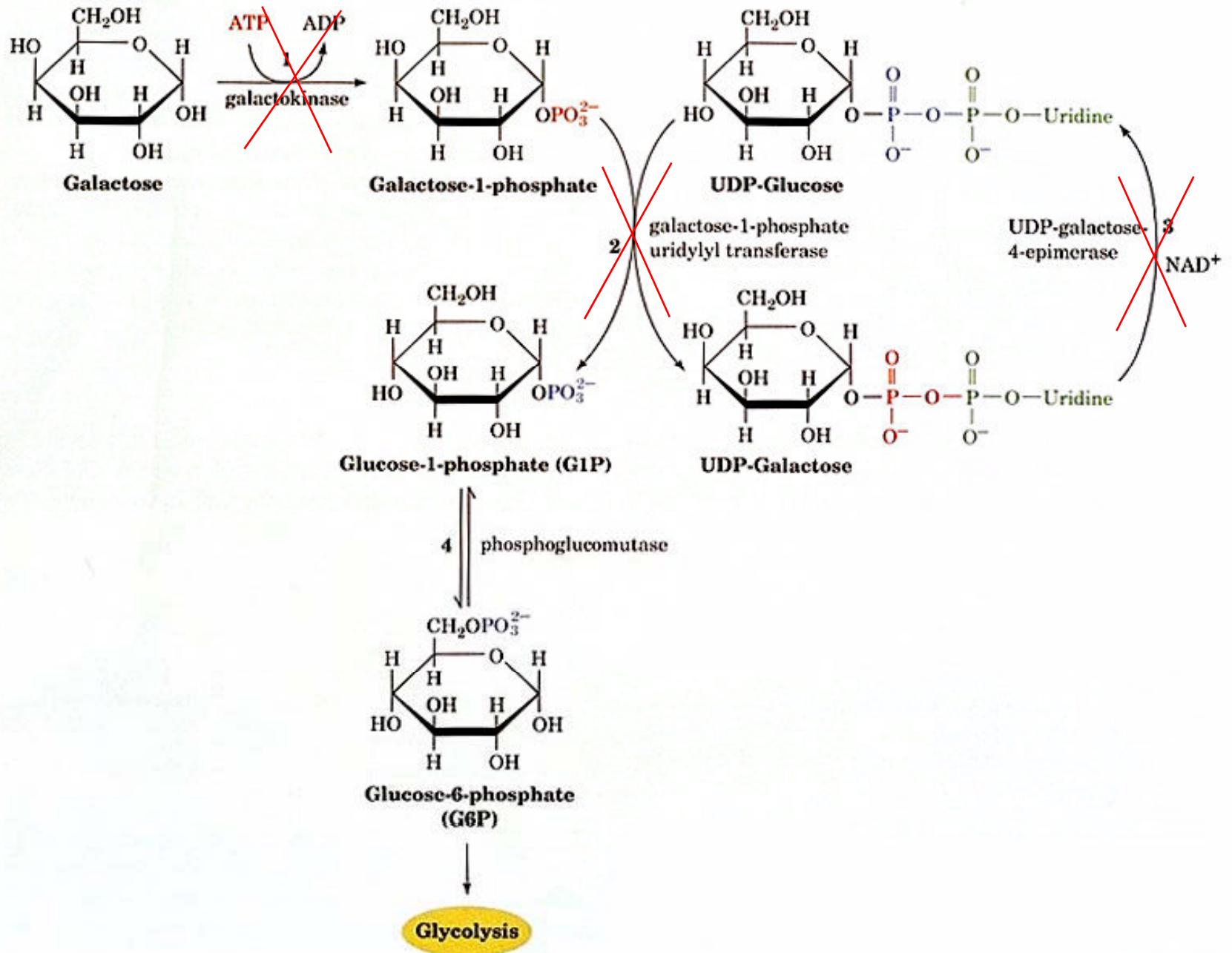


α -D-Glucose



α -D-Galactose

Metabolismo de la Galactosa



Desordenes del metabolismo de la GALACTOSA

Tres defectos diferentes:

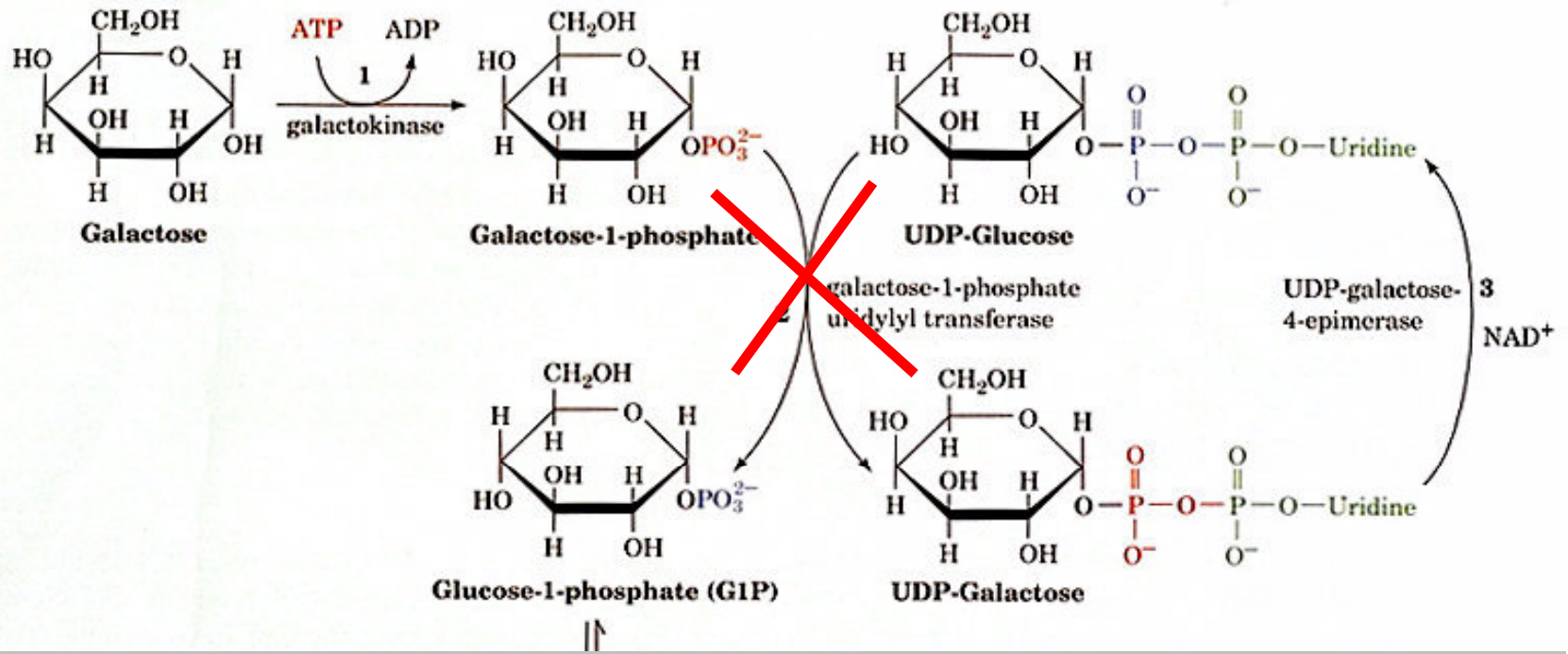
1. Deficiencia de galactokinasa
2. Deficiencia de galactosa-1-fosfato uridil transferasa
3. Deficiencia de uridildifosfato-4-epimerasa

2. DEFICIENCIA DE GALACTOSA 1 FOSFATO URIDIL *TRANSFERASA* (GALT)

(Galactosemia clásica)

- Colestasis
- Insuficiencia hepática
- Hipoglucemia
- Vómitos
- Mal progreso de peso
- Sepsis por E. coli
- MUERTE

- Sustancias reductoras
en orina: +



Metabolitos tóxicos:
GALACTITOL
GALACTOSA-1-FOSFATO

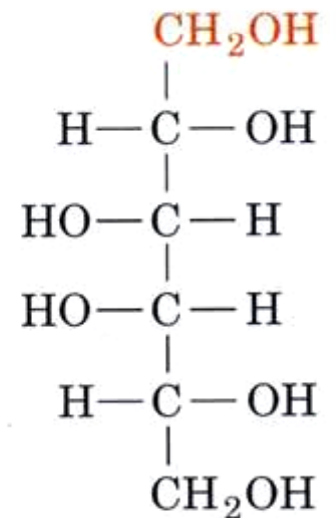
GALACTITOL

- SUBPRODUCTO DE GALACTOSA (REDUCCION EN C1)

Se acumula en el ojo y causa edema osmótico y disrupción de las fibras (cataratas).

Cerebro: pseudotumor cerebri

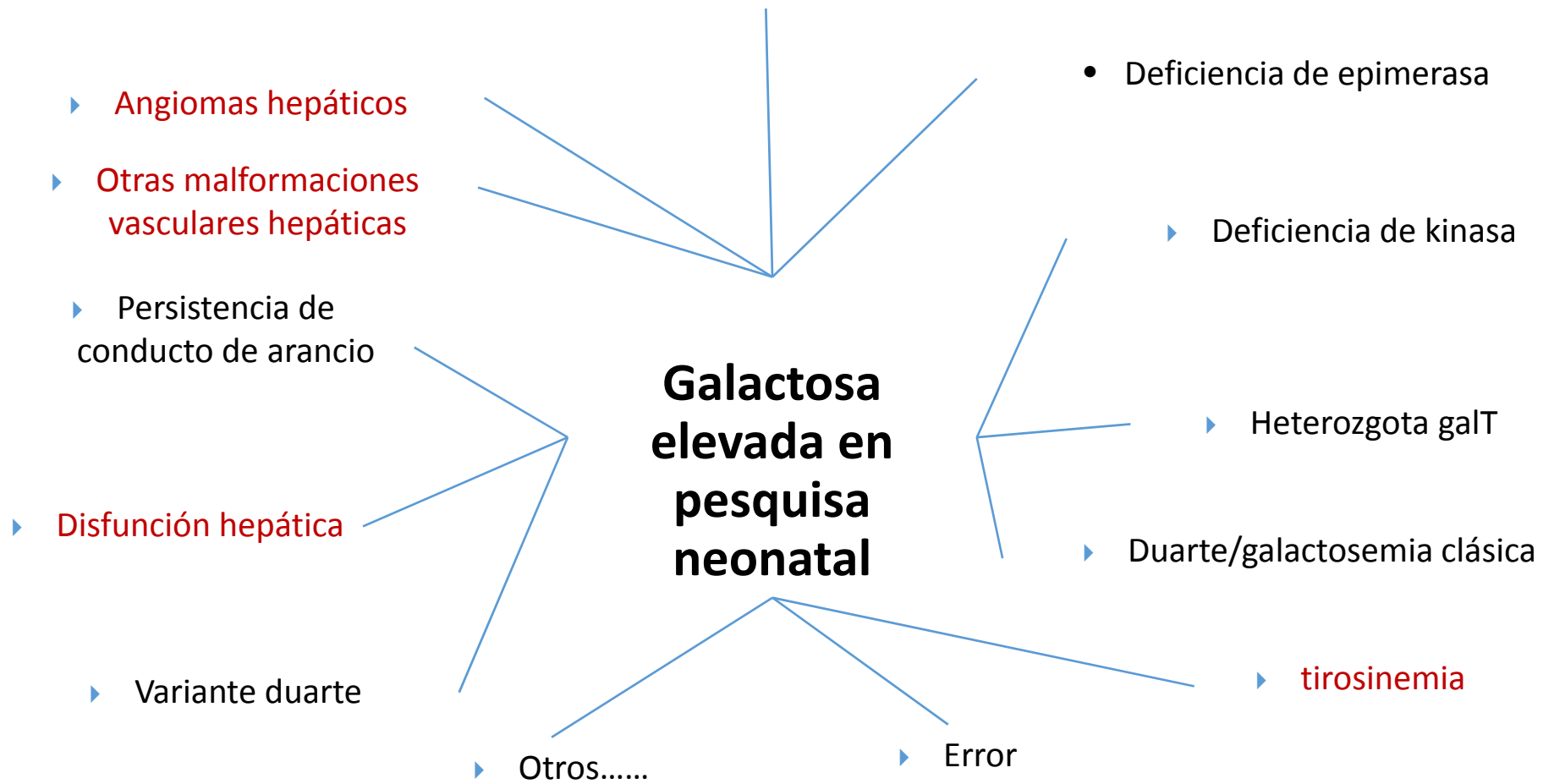
Se elimina en la orina y se encuentra también en otros tejidos.



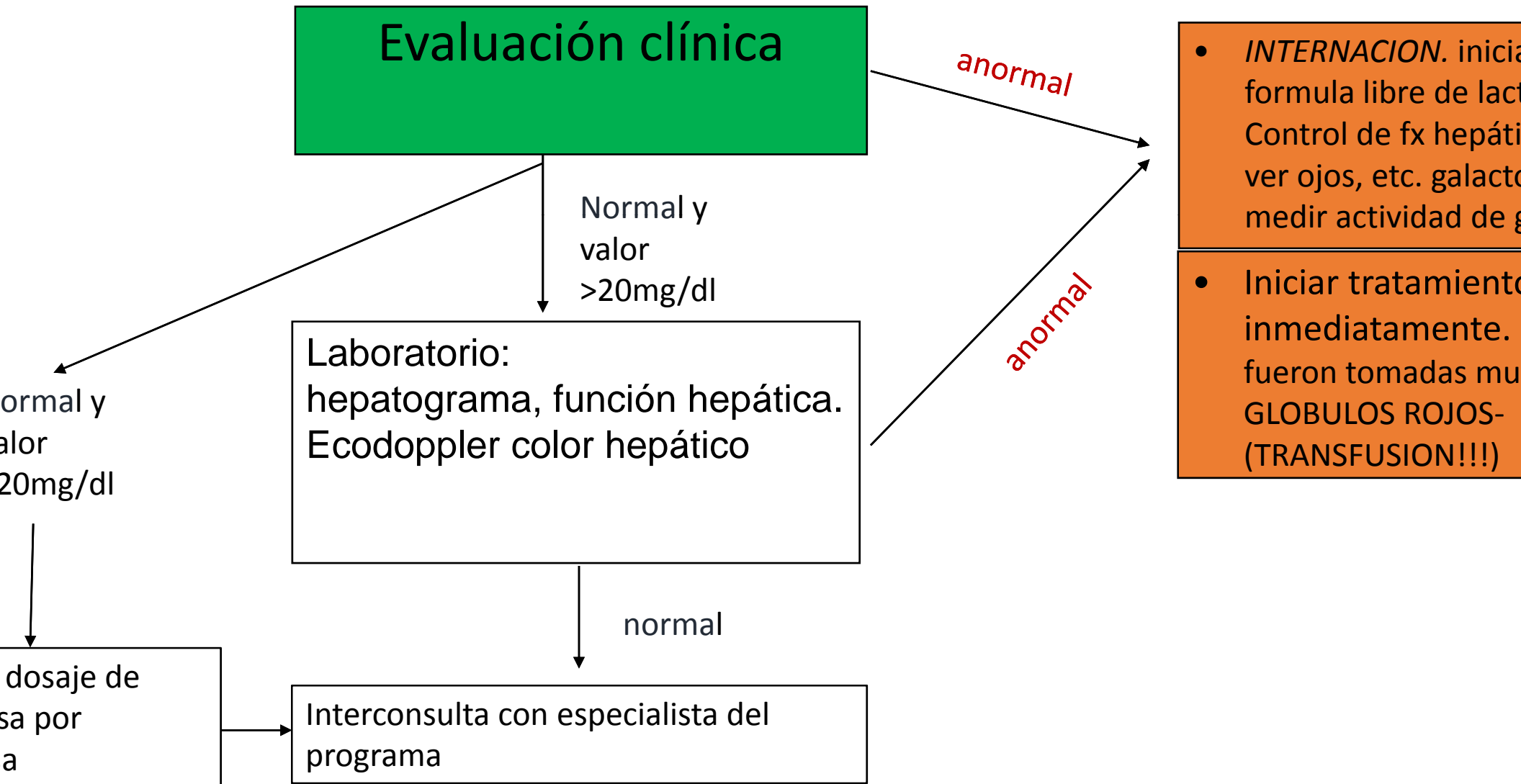
D-Galactitol

Galactosemia

- Deficiencia de galactosa 1 fostato uridiltransferasa



Que hacer si la galactosa está elevada?



Muestra confirmatoria

Actividad de galactosa 1 fosfato uridil transferasa en glóbulo rojo

Cuidado
transfusiones de
glóbulos rojos!!!

Tratamiento

- Formula de Soja.....Porquè?

Por que la proteina se obtiene a partir de soja (no contaminada con lactosa) y porque el h.d.c. de las formulas es polimerosa.

No utilizar fórmulas sin lactosa.

Galactosemia resumen

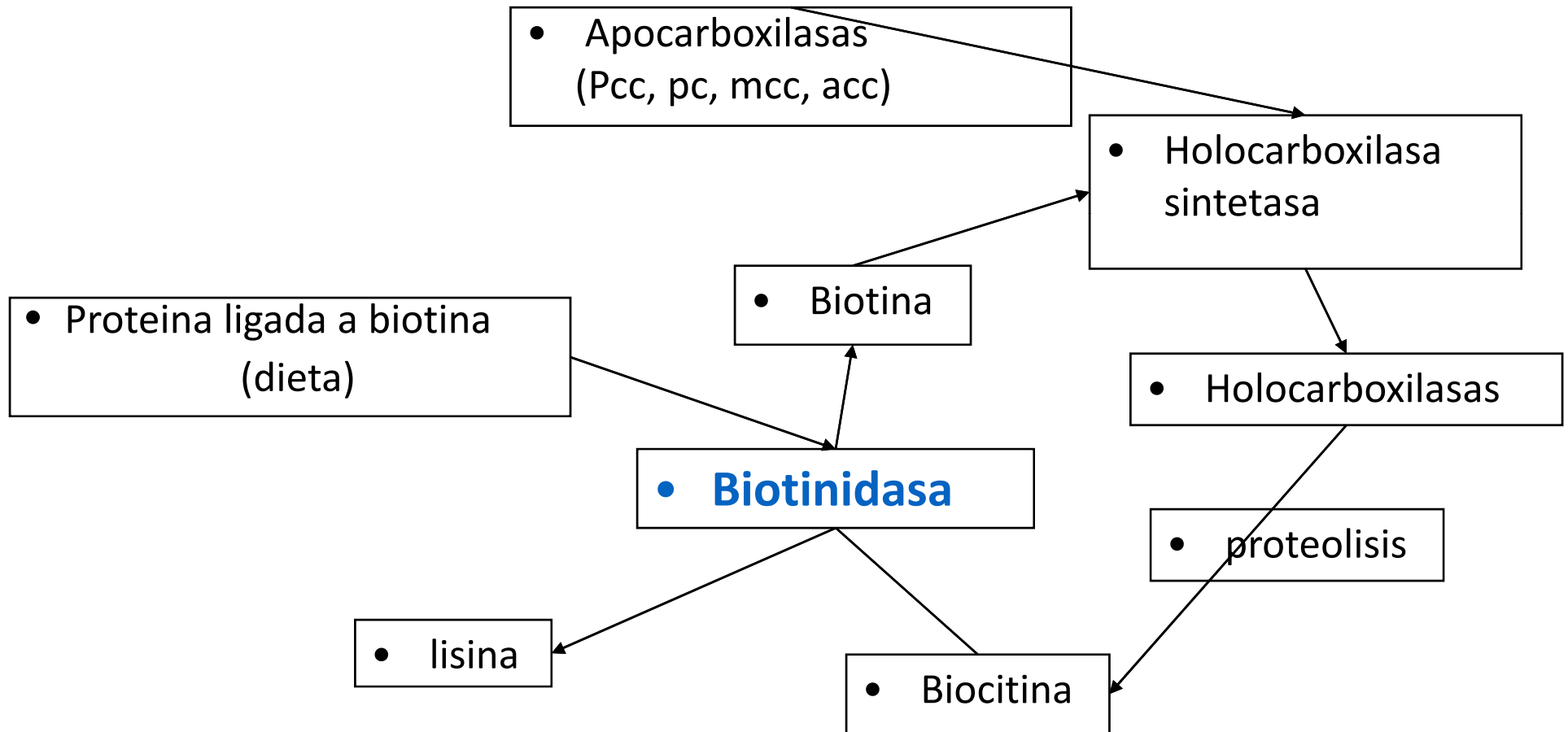
Causas de pesquisa patológica: pueden comprometer la sobrevida.

Sintomáticas en el periodo neonatal.

Tratamiento oportuno evita el daño hepático.

El estudio confirmatorio **NO se altera** por haber iniciado tratamiento.

DEFICIENCIA DE BIOTINIDASA

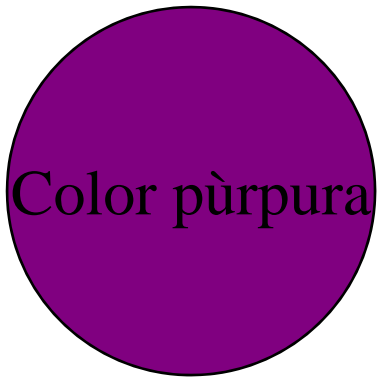


Características clínicas y bioquímicas

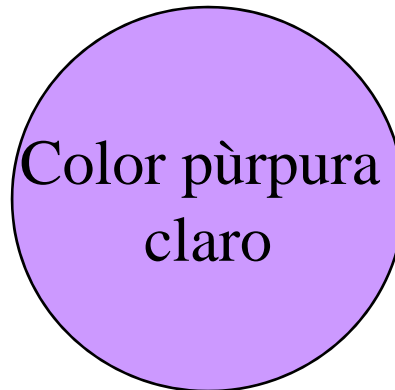
- Alopecia
- Rash cutáneo
- Acidosis metabólica severa (↑ ac. láctico)
- Hiperamonemia
- Convulsiones
- Hipotonia
- Muerte

Que se detecta en la tarjeta?

Actividad de la enzima biotinidasa por método colorimétrico



Actividad enzimática normal



Actividad enzimática significativamente reducida



Actividad enzimática ausente

Falsos positivos
(ausencia de actividad enzimática)

Muestra sometida a altas temperaturas

Muestra diluida

Falsos negativos
(presencia de actividad enzimática)

- Transfusión de g. r.

- Ausencia de actividad (2 da muestra)

- Evaluación clínica
(Determinación de amonio, láctico, eab, acidos orgánicos urinarios)

- Iniciar tratamiento.
Biotina 10 mg/dia

- Determinación de actividad de biotinidasa en suero. **(el tratamiento no interfiere con la determinación)**

- De 0 a 10% actividad residual. Deficiencia profunda.
- Ajuste de dosis de biotina (hasta 20mg/dia). Tto de por vida

- De 10 a 25% actividad residual: deficiencia parcial.
- Tratamiento durante el primer año de vida

RESUME N

	PKU (FENILCETONURIA)	GALACTOSEMIA	BIOTINIDASA
PESQUISA	PHE EN PAPEL DE FILTRO	GALACTOSA TOTAL	ACTIVIDAD DE ENZIMA EN PAPEL
DIAGNOSTICO	CROMATOGRAFIA DE AA	ACTIVIDAD DE GALACTOSA 1 P-U-T	ACTIVIDAD DE LA ENZIMA EN SUERO
EVALUACION CLINICA URGENTE	NO	SI	SI

Similitudes y diferencias

- Tiene síntomas en el período neonatal ?

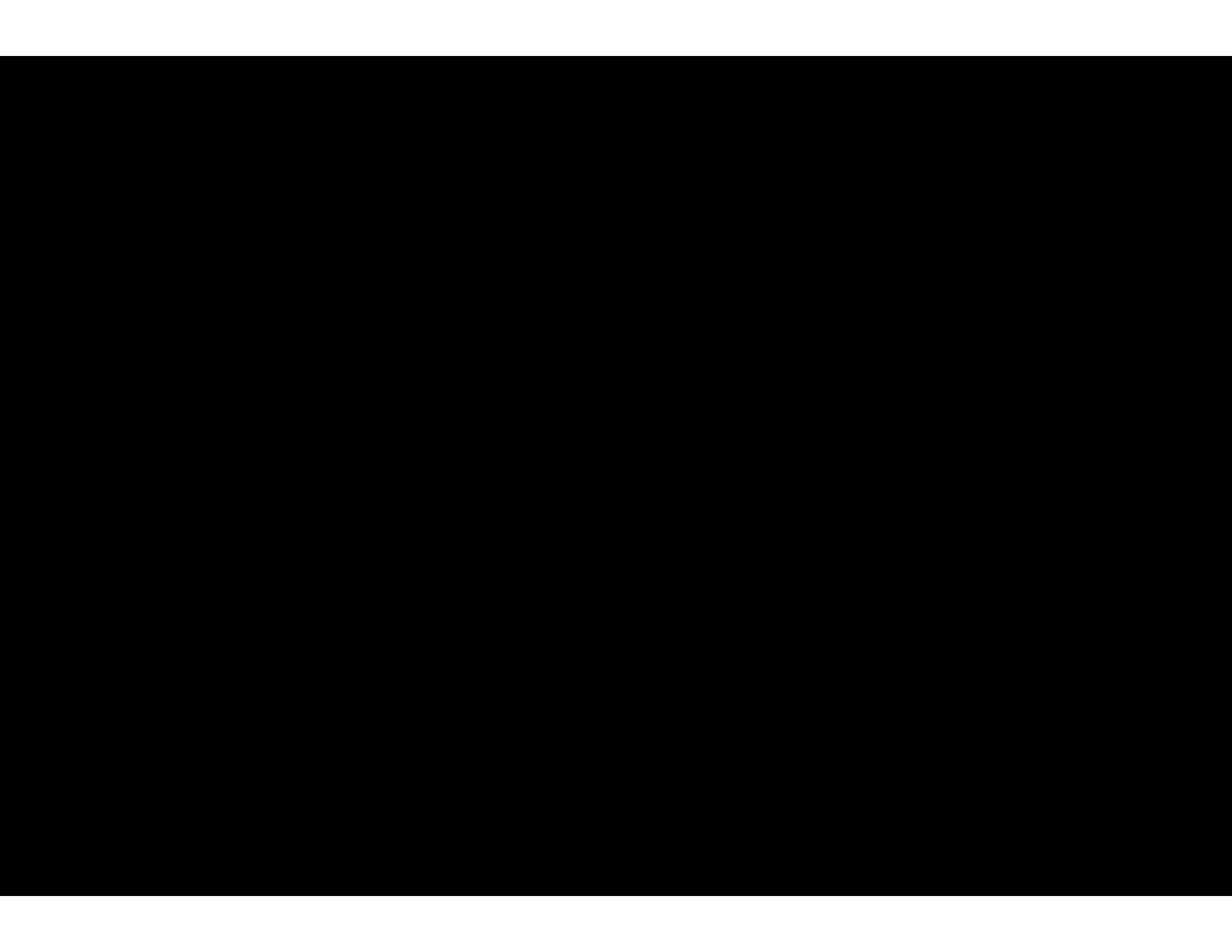
- Fenilcetonuria • Galactosemia • Biotinidasa

- Es necesario iniciar tratamiento inmediatamente luego obtención del resultado?

- Fenilcetonuria • Galactosemia • Biotinidasa

- El inicio del tratamiento: Puede modificar los resultados del estudio confirmatorio ?

- Fenilcetonuria • Galactosemia • Biotinidasa



Deficiencia de M.C.A.D.

(Medium chain acyl coa deshidrogenasa)

- Es el defecto de B oxidación mas frecuente.
1/10.000 \pm 70 casos al año en la Argentina
4,5 casos nuevos por año en c.a.b.a.
 - Herencia autosómica recesiva
(25% riesgo de recurrencia)

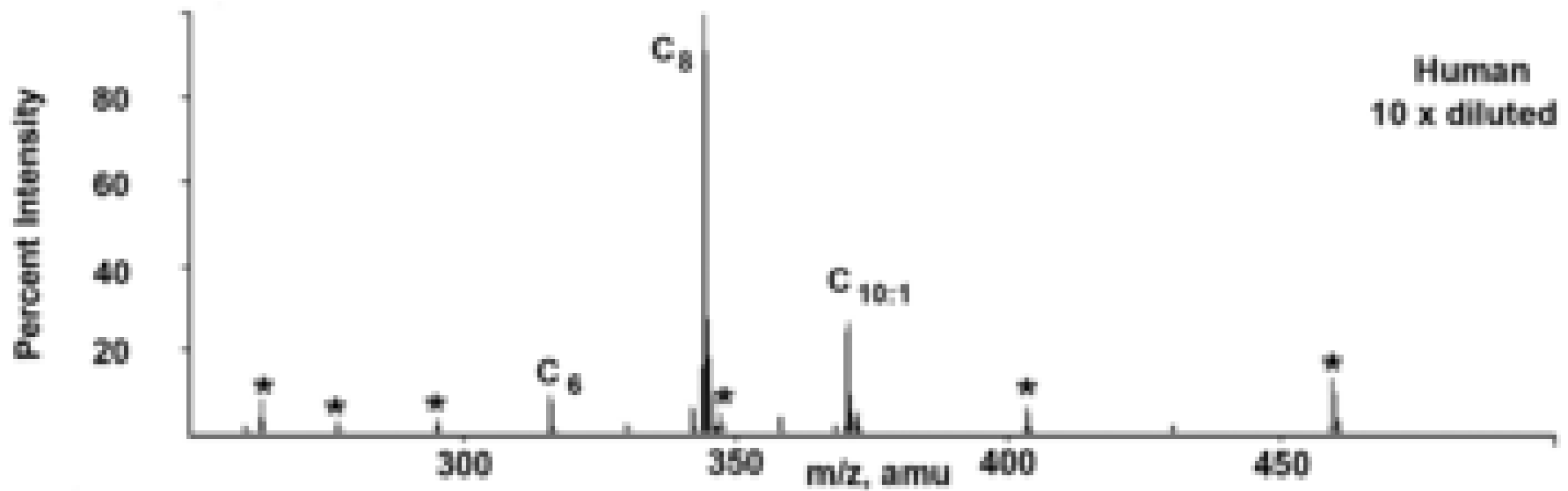
Características clínicas

1. **Hipoglucemia hipocetósica** (durante ayuno prolongado)
2. **Encefalopatía** (vómitos → letargia → coma → muerte)
3. **Síndrome de Reye-like** (hepatomegalia + disfunción hepática + hipoglucemia)
4. **Muerte súbita**
5. **30% mortalidad + 40% secuela neurológica en sobrevivientes.**

- Autopsia: infiltrado graso del hígado
- Posibilidad de dx postmortem y retrospectivo

Que se mide en la pesquisa?

Octanoilcarnitina (c8)



Que otras cosas pueden alterar C8?

Otras enfermedades metabólicas no MCADD

Formulas que contengan TCM

Lípidos endovenosos

Acido valproico

Muestras tomadas mas allá de los 6dias de vida

Deficiencia de carnitina

Estudios confirmatorios

Ácidos orgánicos urinarios

Acylcarnitinas (todas las especies)

Molecular para 985A>G



Que hacer ante un neonato con pesquisa patológica?

Asegurar aporte via enteral si es posible, evitando ayunos mayores a 2 hs (pecho o formula maternizada, NO TCM)

Ante la duda de la actitud o aparición de clínica, colocar flujo de glucosa e.v. 8mg/kg/minuto

ANTES DE NINGUNA INTERVENCION TOMAR LAS MUESTRAS CONFIRMATORIAS (papel de filtro y 5 ml de orina)

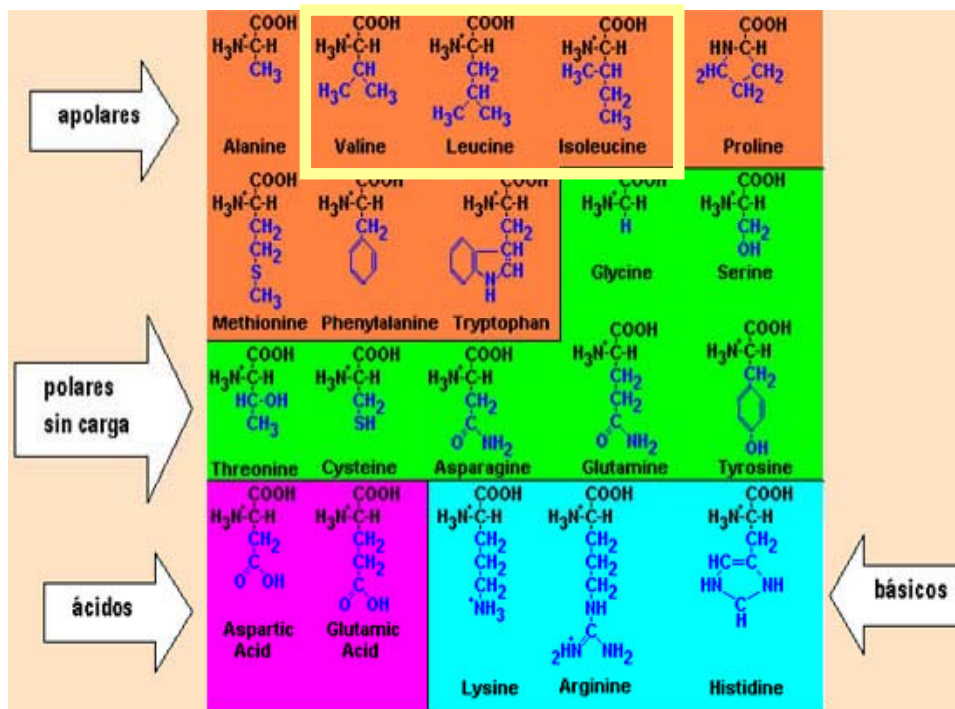
M.S.U.D.
(Maple Syrup Urine Disease)
(e.o.j.a.)



Aminoácidos ramificados

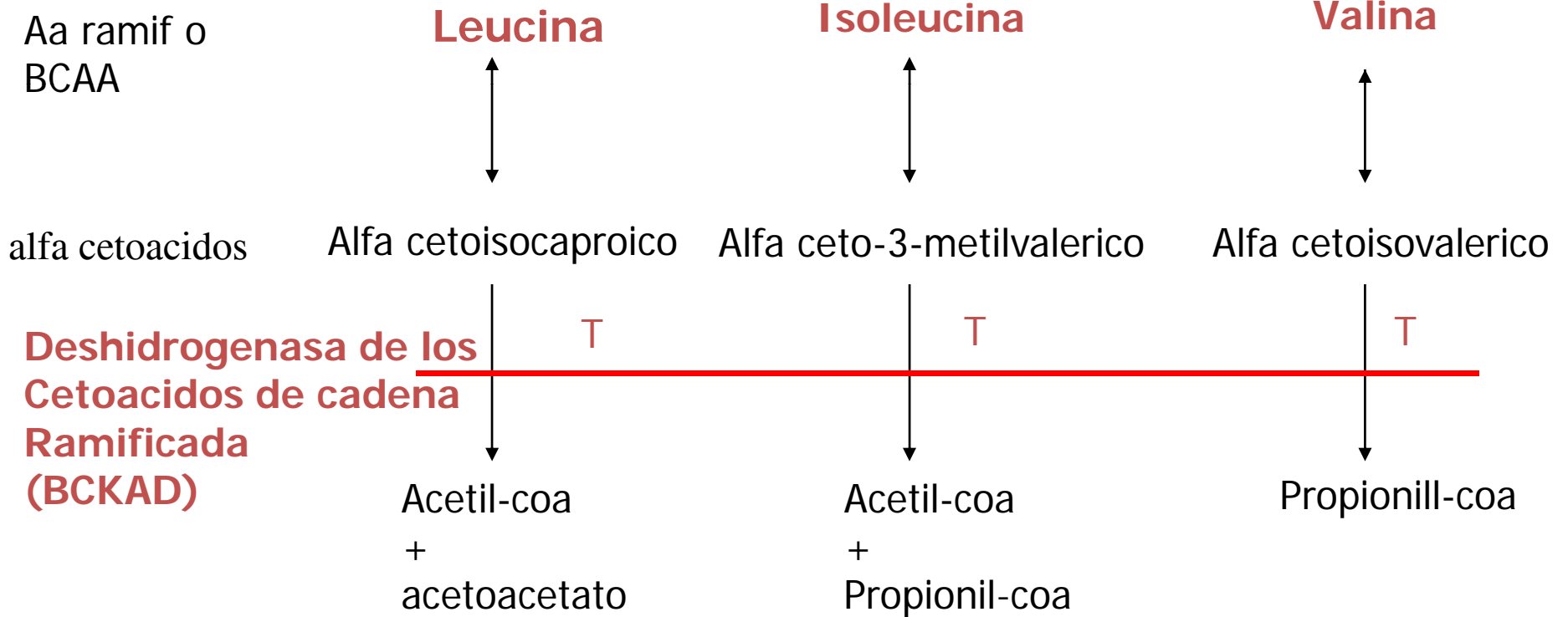
- Leucina
- Isoleucina
- Valina

- Esenciales
- 75% utilizado para síntesis proteica en neonatos
- El exceso se degrada



MSUD

LEUCINOSIS



BCKAD

- Membrana interna mitocondria
- Complejo multienzimatico.
- Variantes clínicas del espectro de la deficiencia
 1. Clásica (0 – 2%) Neonatal grave
 2. Intermitente (act. Res. 5-30%) Comienzo tardío (25%)
 3. Forma crónica progresiva. Inicio 5 meses hasta 6 años.

Clínica (forma clásica)

A las 12hs olor en el cerumen

A las 24hs de vida comienza aumento de BCAA

A los 2-3 días de vida: **cetonuria**, irritabilidad, rechazo al alimento

A los 5-6 días letargia, movimientos estereotipados, opistotonos, apneas

A los 7 a 10 días de vida coma, falla respiratoria central.

Que se detecta en la pesquisa?

Concentración de leucina

Estudios confirmatorios

- Aminoácidos plasmáticos cuantitativos(alloisoleucina)
- Ácidos orgánicos urinarios

**TOMAR LAS MUESTRAS (PLASMA Y ORINA)
ANTES DE REALIZAR NINGUNA INTERVENCION.**

Luego, si presenta:

- clínica
- Olor de la orina característico
- Dinitrofenilhidrazina +
- Cetonuria ++++

Iniciar tratamiento de emergencia!!!!!!

Aguda

- A. Suspender el aporte proteico (recordar: aa esenciales)

- B. Aporte calorico entre 60 y 100 cal/kg/dia
 - 1. Aportar flujo de glucosa hasta 15/mg/kg/minuto.
 - 2. Si es necesario (gralmente si) agregar insulina humana corriente a 0.05 u/kg/h en goteo continuo ev
 - 3. agregar grasa 1-2 gr/ kg/dia. (lipidos ev)

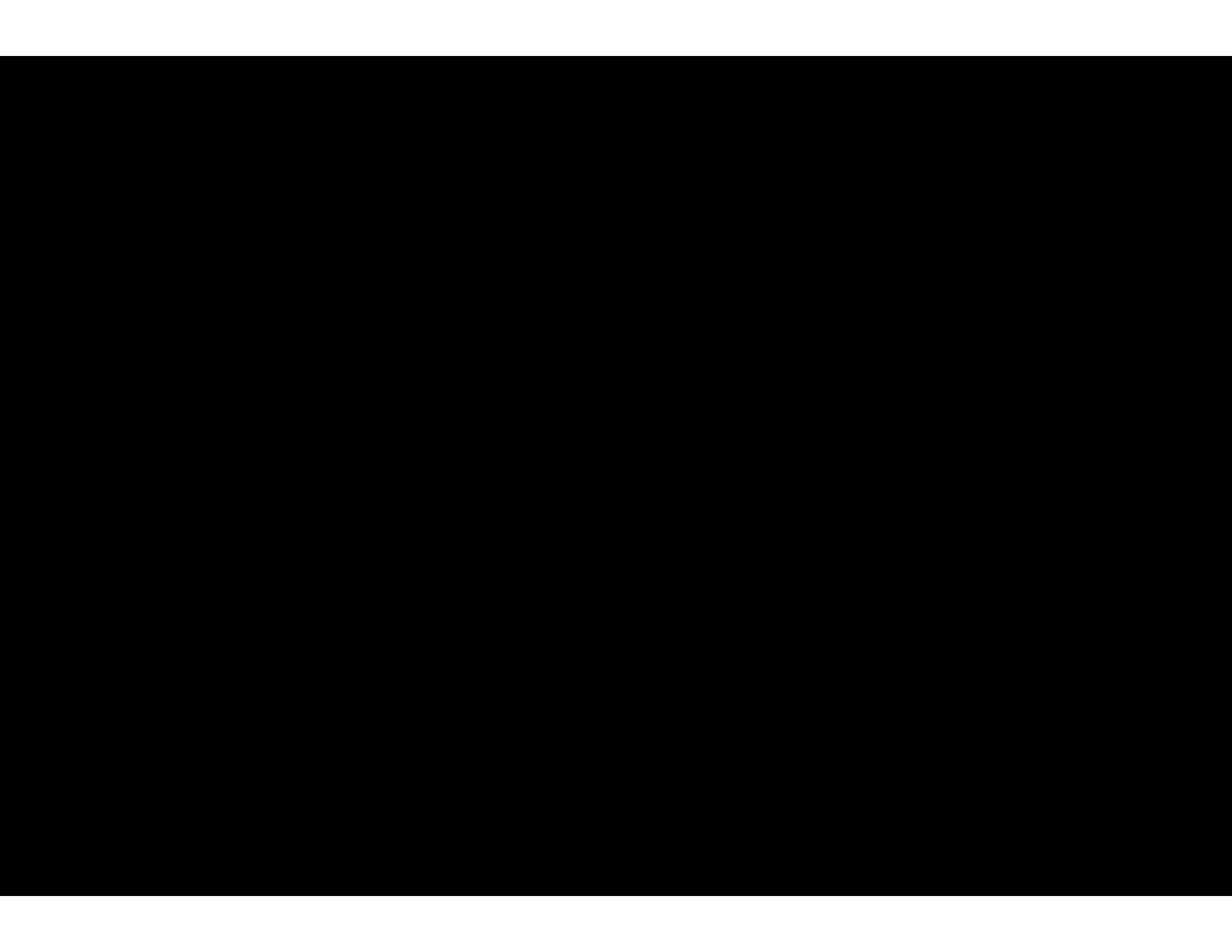
- C. Puede requerirse algun metodo dialítico si la leucina no descende y el paciente continua encefalopático (hemofiltracion)

Conclusiones

evaluación clínica (dx diferenciales con compromiso de la sobre
potencial)

omas de muestras confirmatorias **antes** de interver
rapéutica.

inicio empírico del **tratamiento** si hay síntomas clínicos sospech
ontactar al centro de referencia correspondiente a
jurisdicción.



1. GALACTOKINASA (GALK)

Frecuencia: 1/70.000

Características clínicas:

Cataratas

No afectación hepática

Resto: DLN

Características bioquímicas

Cuerpos reductores + en orina

Galactosa en sangre aumentada

Confirmación dx:

Medición de la actividad de enzima en glóbulos rojos.

Tratamiento

Dieta libre de lactosa

3. DEFICIENCIA DE URIDILDIFOSFATO-4- *EPIMERASA* (la menos frecuente de las 3)

- Forma severa: similar a la galactosemia clásica, mas retraso psicomotor
- Forma benigna: solo deficiencia en glóbulo rojo. No en hígado.

Ante una galactosa total elevada

- galactosa ↑
- Actividad de galactosa 1 fosfato uridiltransferasa ↓

transferasa

- galactosa ↑
- Galactosa 1 fosfato ↓
- Actividad de galactosa 1 fosfato uridiltransferasa: normal

kinasa

- galactosa ↑
- Galactosa 1 fosfato ↑
- Actividad de galactosa 1 fosfato uridiltransferasa: normal

epimerasa

Falsos positivos

- Todo lo que provoque shunt desde intestino a circulación sistémica (P.ej malformación vascular hepática)
- Variantes (Duarte, D/G, etc)

Falsos negativos

- Que el lactante no haya estado expuesto a galactosa al momento de la toma de la muestra

Diagnóstico de Hipergalactosemia neonatal en una Muestra de Casos Argentinos

Bay L., Drahtler G., Eiroa H., De Pinho S., Ribas A., Otegui I.
Hospital Nacional de Pediatría J.P.Garrahan. Buenos Aires. Argentina

Introducción: La galactosa elevada como resultado de la pesquisa, no debe pensarse solamente como secundaria a deficiencia enzimática. Puede reflejar otras causas que deben investigarse. La incidencia de otras causas de hipergalactosemia no ha sido determinada.

La elevación de la galactosa puede ser:

- Transitoria debida a la demora del cierre del ductus venoso
- Secundaria a variabilidad genética
- Secundaria a otras enfermedades hepáticas
- Existencia de shunts porto-sistémicos

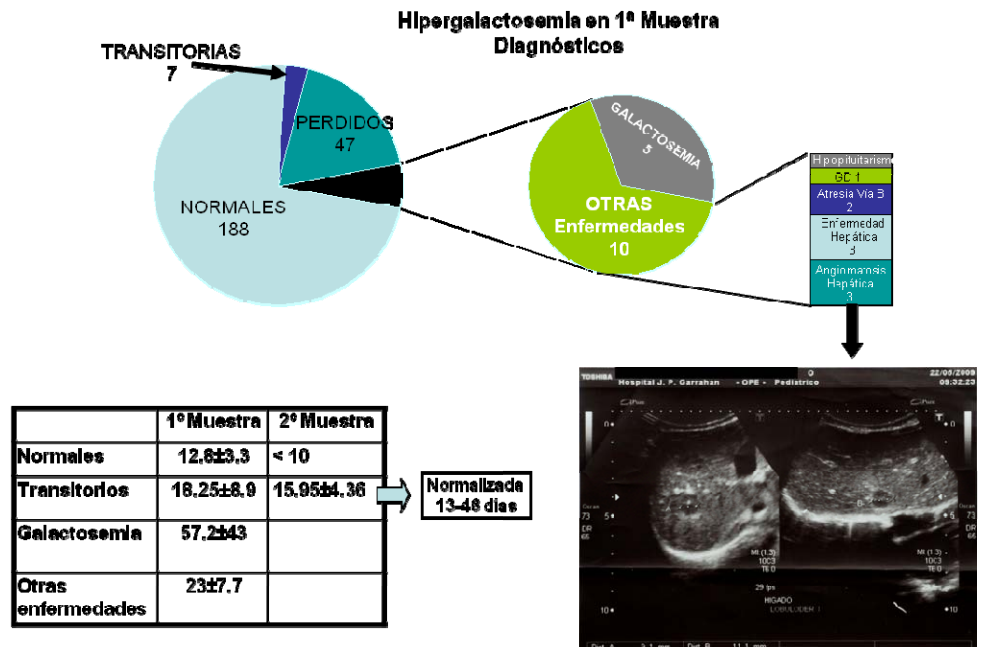
La detección de galactosa en papel de filtro se realiza en el Hospital desde antes de la incorporación del estudio al programa de pesquisa (año 2005).

Objetivo: Analizar 257 casos de hipergalactosemia detectados en el laboratorio desde 1999 hasta 2009.

Materia y Métodos: Se midió galactosa total con método colorimétrico enzimático (BioRad). Se determinó en glóbulos rojos por método colorimétrico espectrofotométrico la Galactosa-1-P-uridiltransferasa (GALT). Con valores de GALT < 0,5 mol/gHb/h se confirma diagnóstico de galactosemia clásica. Con valores entre 0,5 y 1,5 se realizó estudio molecular. Se realizó ultrasonografía Doppler para detectar shunt porto-sistémicos. 3 pacientes se estudiaron en el laboratorio por colestasis.

Si la 1ª muestra galactosa > 10mg%, se hizo 2ª muestra. Si esta fue de 10mg% se considero Pesquisa Normal. Si la 2ª muestra > 10mg%, se hizo evaluación clínica, si esta es anormal, se suspende la galactosa de la dieta y se realiza dosaje de GALT. Si la evaluación clínica es normal, se repite galactosa, si se normaliza, se considera Hipergalactosemia Transitoria. Si persiste elevada, se dosa GALT. Si esta es normal y persiste hipergalactosemia, se completan estudios para determinar diagnóstico.

Resultados:



Conclusiones: Los casos de galactosemia clásica tienen galactosa más elevada que otras patologías. El laboratorio de pesquisa no puede resolver aisladamente el diagnóstico de pacientes con hipergalactosemia. Es necesaria la evaluación clínica experta

Tratamiento

Objetivo: Normalización de los niveles plasmáticos de aa ramificados
(leucina mas neurotóxico)

2 fases:

Aguda

Reducir rápidamente los valores de bcaa

Mantenimiento

Lograr conseguir síntesis proteica normal (crec.) con niveles de leucina lo mas bajos posibles.