



Enfermedades Poco Frecuentes

Dr. Pablo Barvosa

Medico Pincipal del Area Ambulatoria delHospital

Prof. Dr Juan P Garrahan

Secretario del Grupo de Enfermedades poco
frecuentes de la Sociedad Argentina de Pediatria

1 Congreso Argentino de Medicina Interna Pediatrica

Definición

- Son aquellas enfermedades que se dan con una prevalencia menor a 0,5 % o menor a 1 en 2000 pacientes.
- Globalmente considerando que hay mas de 7500 enfermedades poco frecuentes, estas enfermedades en su conjunto son frecuentes.
- La importancia de la detección precoz de algunas de estas enfermedades radica en poder tratarlas tempranamente teniendo una evolución mas favorable.
- El desarrollo de su estudio y tecnología medica permitirá que muchas mas de ellas (actualmente solo 50) cambien drásticamente su evolución.

Definición

- The Rare Disease Act 2002: cualquier enfermedad que afecte a menos de 20000 americanos o aproximadamente a 1 en 1500 personas
- En Japón se define legalmente como aquella que afecta a menos de 50000 habitantes o aproximadamente a 1 en 2500 personas
- European Commission of Public Health: enfermedad crónica debilitante con una prevalencia aproximada de 1 en 2000
- Aproximadamente el 3% de los niños y adolescentes padecen Enfermedades Poco Frecuentes
 - European Organization for Rare Diseases (EURORDIS): entre 5000 y 7000 enfermedades poco frecuentes

1. ¿Cual de las siguientes considera enfermedad poco frecuente?

- a) Déficit de IgA
- b) Mielomeningocele
- c) Neurofibromatosis Tipo I
- d) Parálisis cerebral
- e) Trastorno del Espectro Autista

1. ¿Cual de las siguientes considera enfermedad poco frecuente?

- a) Déficit de IgA
- b) Mielomeningocele
- c) Neurofibromatosis Tipo I**
- d) Parálisis cerebral
- e) Trastorno del Espectro Autista

Sospecha Diagnóstica

- **Pesquisa neonatal:**

- Simple: fenilcetonuria, hipotiroidismo y FQP
- Ampliada: fenilcetonuria, hipotiroidismo, FQP, galactosemia, HSC, déficit de biotinidasa.

- **Pesquisa clínica:**

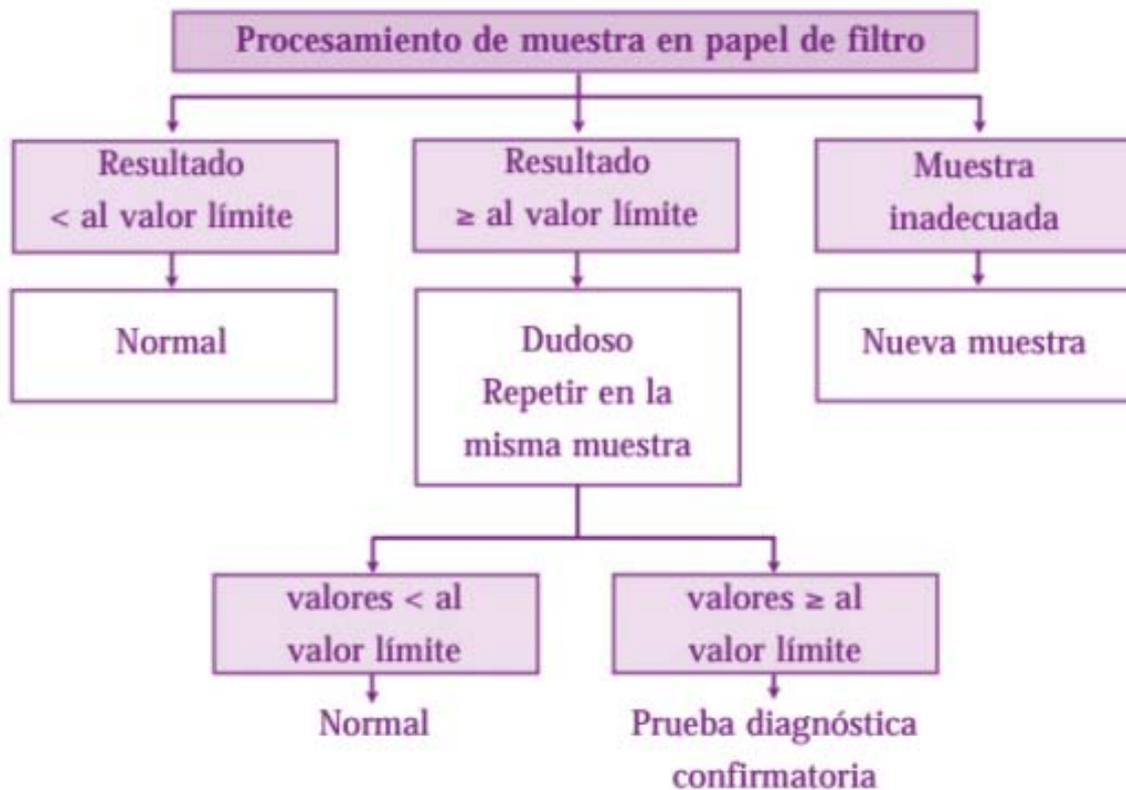
- Darle interpretación clínica a los signos y síntomas que el paciente presenta, así mismo, a la interpretación positiva o negativa de la pesquisa neonatal.
- También es relevante para el pediatra, darle trascendencia a la persistencia de síntomas y signos que no resuelven a través del tiempo

Pesquisa Neonatal

- **Pesquisa neonatal:**
 - Fenilcetonuria
 - Hipotiroidismo
 - FQP
 - Galactosemia
 - HSC
 - Déficit de biotina.

Figura 1. Algoritmo de interpretación de los resultados de las muestras

Interpretación de los resultados de las muestras



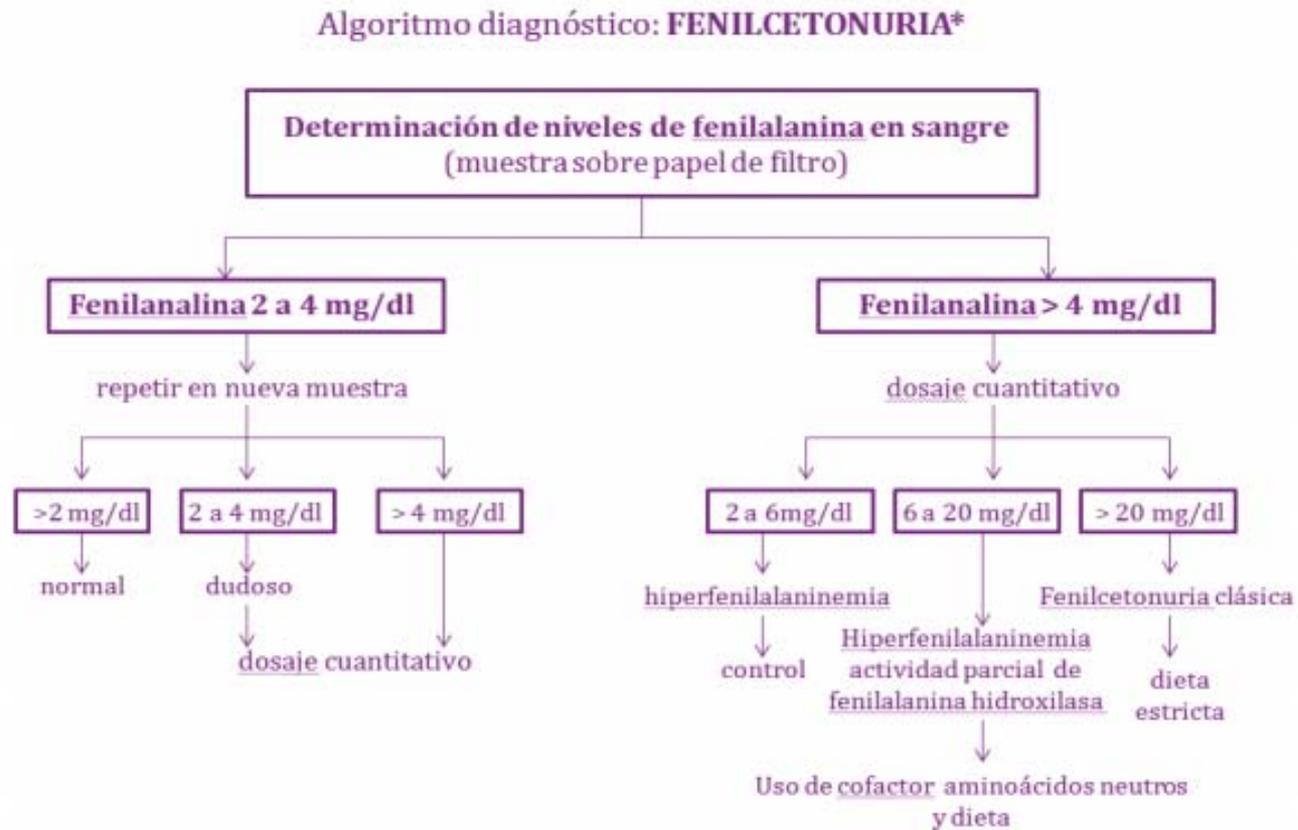
2. Recibe en su consultorio un informe de pesquisa neonatal positivo para fenilcetonuria (fenilalaninemia 6 mg/dl). El examen físico del bebé de un mes es normal. ¿Cuál de las siguientes conducta adoptaría?

- a) Suspende inmediatamente la lactancia materna
- b) Repite pesquisa neonatal y continúa con la lactancia
- c) Solicita dosaje de tirosina, fenilalanina y tirosina hidroxilasa
- d) Solicita internación
- e) Inicia trámites para la obtención de leche medicamentosa

2. Recibe en su consultorio un informe de pesquisa neonatal positivo para fenilcetonuria (fenilalaninemia 6 mg/dl). El examen físico del bebé de un mes es normal. ¿Cuál de las siguientes conducta adoptaría?

- a) Suspende inmediatamente la lactancia materna
- b) Repite pesquisa neonatal y continúa con la lactancia**
- c) Solicita dosaje de tirosina, fenilalanina y tirosina hidroxilasa
- d) Solicita internación
- e) Inicia trámites para la obtención de leche medicamentosa

Figura 3. Algoritmo diagnóstico de fenilcetonuria



El valor límite debería ser definido por cada laboratorio

3. Usted atiende un niño de 2 meses con ictericia, constipación y a quien la madre refiere como decaído. Al examen físico evidencia hipotonía, facies abotagada y ausencia de sonrisa social. El informe de la pesquisa neonatal fue normal. Qué conducta adoptaría?

- a) Con diagnóstico clínico de MPS I solicita consulta con genetista
- b) Repite pesquisa neonatal
- c) Con pesquisa neonatal normal adopta conducta expectante hasta el próximo control
- d) Solicita dosaje de TSH, T₃ y T₄ pensando en hipotiroidismo
- e) Solicita ecografía abdominal pensando en atresia de vías biliares

3. Usted atiende un niño de 2 meses con ictericia, constipación y a quien la madre refiere como decaído. Al examen físico evidencia hipotonía, facies abotagada y ausencia de sonrisa social. El informe de la pesquisa neonatal fue normal. Qué conducta adoptaría?

- a) Con diagnóstico clínico de MPS I solicita consulta con genetista
- b) Repite pesquisa neonatal
- c) Con pesquisa neonatal normal adopta conducta expectante hasta el próximo control
- d) Solicita dosaje de TSH, T₃ y T₄ pensando en hipotiroidismo**
- e) Solicita ecografía abdominal pensando en atresia de vías biliares

4. A los 30 días de vida recibe el informe positivo para galactosemia de la pesquisa neonatal (galactosa 30 mg/dl). El niño aun no recuperó el peso de nacimiento, presenta ictericia y vómitos. Qué conducta adoptaría?

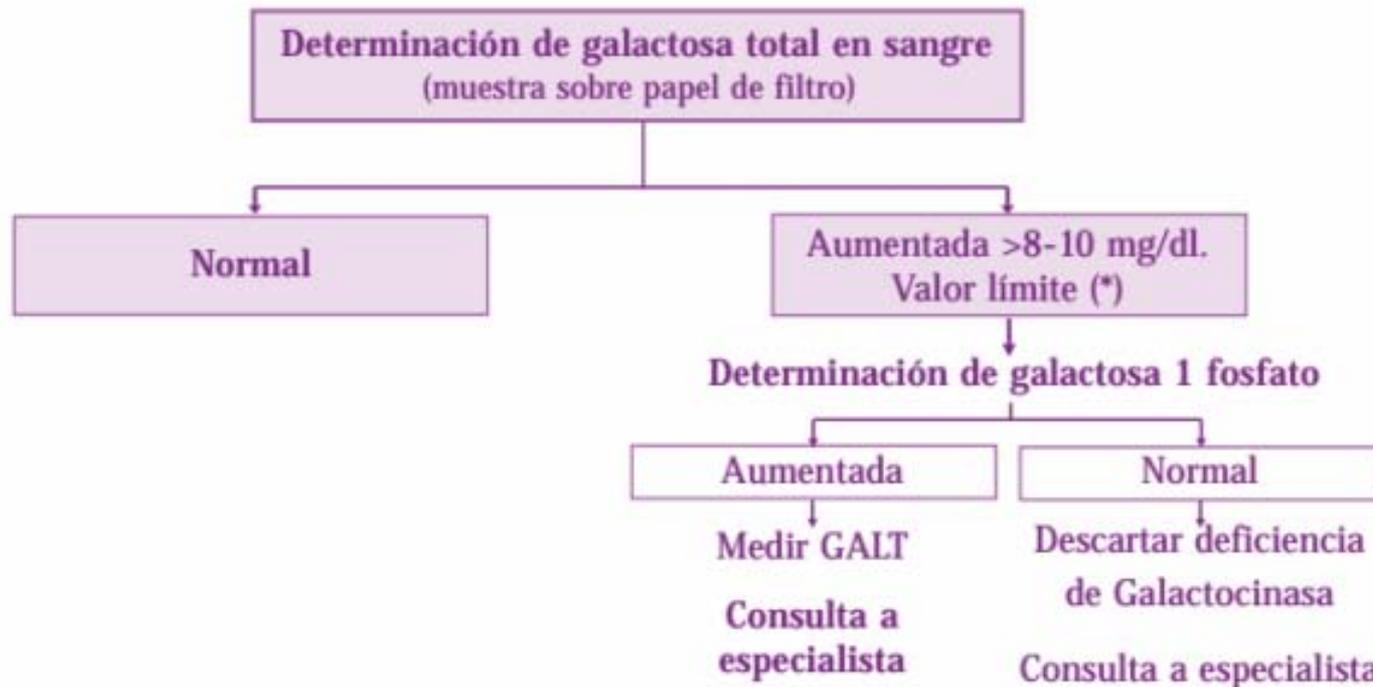
- a) Continúa con lactancia materna e inicia estudios
- b) Interna al paciente y suspende inmediatamente la lactancia materna
- c) Repite la pesquisa neonatal
- d) Solicita dosaje de galactosa y UDPG manteniendo lactancia materna
- e) Solicita ecografía abdominal buscando shunt intra-hepático.

4. A los 30 días de vida recibe el informe positivo para galactosemia de la pesquisa neonatal (galactosa 30 mg/dl). El niño aun no recuperó el peso de nacimiento, presenta ictericia y vómitos. Qué conducta adoptaría?

- a) Continúa con lactancia materna e inicia estudios
- b) Interna al paciente y suspende inmediatamente la lactancia materna**
- c) Repite la pesquisa neonatal
- d) Solicita dosaje de galactosa y UDPG manteniendo lactancia materna
- e) Solicita ecografía abdominal buscando shunt intra-hepático.

Figura 2. Algoritmo diagnóstico de Galactosemia

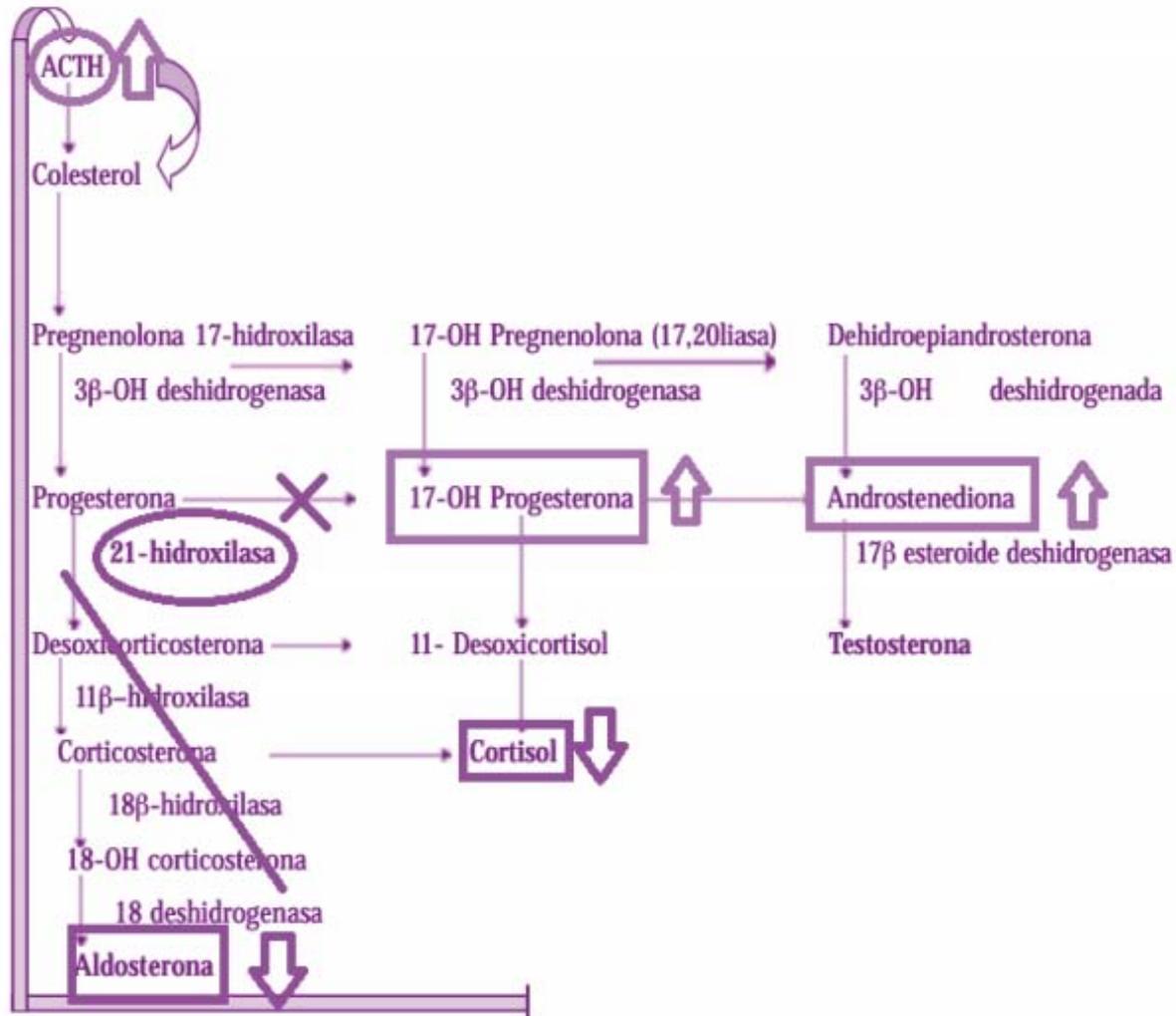
Algoritmo diagnóstico GALACTOSEMIA



* Valor límite: cada laboratorio establece su valor límite en base a percentilos

Figura 4. Hiperplasia adrenal congénita

Esquema de la síntesis de esteroides y las enzimas involucradas



Pesquisa clínica

- RM
- Vómitos
- Ictericia
- Apneas
- Hepato esplemomegalia
- Dismorfias
- Diarrea crónica
- Eczemas refractarios al tratamiento
- Convulsiones
- Hipotonía
- Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
- Infecciones severas reiteradas : abscesos, neumonías, sepsis.
- Internaciones frecuentes
- Antecedentes familiares de EPF
- Antecedentes de mortinatos familiares

5. Usted atiende en el consultorio a una niña de 3 años con vómitos recurrentes, interpretados como secundarios a RGE y medicada con Omeprazole. Sus padres refieren marcado decaimiento durante los episodios. Hace una semana requirió internación por presentar temblores y somnolencia. El dosaje de uremia fue de 8 mg/dl. Qué conducta adoptaría?

- a) Consulta con Gastroenterología para ajustar medicación
- b) Solicita TAC cerebral
- c) Agrega gastroquinético empíricamente
- d) Piensa en OTC (un trastorno del ciclo de la urea) y deriva a un centro de complejidad para realización de prueba de sobrecarga proteica
- e) Diagnostica migraña

5. Usted atiende en el consultorio a una niña de 3 años con vómitos recurrentes, interpretados como secundarios a RGE y medicada con Omeprazole. Sus padres refieren marcado decaimiento durante los episodios. Hace una semana requirió internación por presentar temblores y somnolencia. El dosaje de uremia fue de 8 mg/dl. Qué conducta adoptaría?

- a) Consulta con Gastroenterología para ajustar medicación
- b) Solicita TAC cerebral
- c) Agrega gastroquinético empíricamente
- d) Piensa en OTC (un trastorno del ciclo de la urea) y deriva a un centro de complejidad para realización de prueba de sobrecarga proteica
- e) Diagnostica migraña

Situaciones en las cuales debe sospecharse Error Congénito del Metabolismo

Anamnesis sospechosa

- Hermanos fallecidos por causa dudosa, muerte súbita o con diagnóstico de sepsis.
- Consanguinidad entre los padres.
- Hígado graso materno durante el embarazo.
- Niño anteriormente sano que se presenta agudamente con síntomas graves, algunas veces desencadenados por ayuno o por una enfermedad intercurrente leve, como un resfrío o por un cambio reciente de la alimentación como la incorporación de leche de vaca, de carne, frutas o azúcar.
- El rechazo de alguno de los alimentos, previamente mencionados.
- La presencia de vómitos cíclicos.
- El retraso de crecimiento acompañado de algún otro signo.
- Algunos pacientes que deambulan pueden manifestar dolores en los miembros o intolerancia al ejercicio.

Situaciones en las cuales debe sospecharse Error Congénito del Metabolismo

Signos clínicos sospechosos

- Niño gravemente enfermo de presentación aguda o sobreaguda con un cuadro que podría ser diagnosticado como secundario a infección, intoxicación o deficiencia de nutrientes.
- Hiperventilación (que puede ser causada por acidosis metabólica o ser de origen central si el paciente tiene elevación del amoníaco plasmático).
- Síntomas neurológicos intermitentes: trastornos del sensorio y/o convulsiones que no se corresponden con un síndrome epiléptico clásico y/o ataxia.
- Retraso madurativo evolutivo.
- Apneas.
- Olor peculiar en orina o piel (pie sudado, azúcar quemada, orina de gato, moho).
- Hepatomegalia o esplenomegalia.
- Trastornos del tono muscular.
- Macrocefalia.
- Dismorfias, o macroglosia, o cara de muñeca.
- Hidrops fetal.
- Insuficiencia hepática.
- Fallo multisistémico.
- Miocardiopatía.
- Cataratas, opacidad corneana, luxación del cristalino.
- Angioqueratomas.
- Sospecha de accidente cerebrovascular.
- Alopecia.

Situaciones en las cuales debe sospecharse Error Congénito del Metabolismo

Datos de laboratorio sospechosos

- Anemia, neutropenia, plaquetopenia.
- Acidosis metabólica o alcalosis respiratoria compensada o no (prestar atención al valor de bicarbonato plasmático).
- Anión restante elevado $[Na-(Cl+CO_3H)]$ normal: 12 ± 4 .
- Hipoglucemia o hiperglucemia.
- Urea baja en ausencia de ayuno proteico.
- Aumento de enzimas hepáticas.
- Aumento de amonio plasmático.
- Aumento de ácido láctico.
- Aumento de CPK.
- Colesterol elevado o bajo.
- Ácido úrico elevado o bajo.
- Cetonuria en la primera orina emitida por el paciente cuando consulta. Recordar que su presencia en un recién nacido es siempre patológica.
- Signos bioquímicos de tubulopatía: discordancia entre el pH plasmático y urinario.
- Signos bioquímicos de insuficiencia hepática.

Pronóstico

- Aproximadamente el 30 % de los niños que padecen enfermedades poco frecuentes fallecen durante los primeros 5 años de vida
- Los sobrevivientes alcanzan diversos grados de limitación funcional

ABORDAJE CLINICO

- El enfoque pediátrico de los niños con Enfermedades Poco Frecuentes requiere un abordaje Común independientemente de la enfermedad de base.

Stein R., Bauman U. et al. Framework for identifying children who have chronic conditions: the case for a new definition. J Pediatr 1993; 122:342-347.

Dificultades diagnósticas

- Errores en la implementación de la pesquisa neonatal
- Desconocimiento de las enfermedades poco frecuentes
- Consultas reiteradas en distintos lugares, lo que dificulta el seguimiento longitudinal y la jerarquización de signos y síntomas.
- Banalización de la persistencia sintomatológica o de antecedentes familiares
- Falta de conducta activa en el diagnóstico.
- Falta de consulta precoz a centro especializado.

Dificultades terapéuticas

- Error diagnóstico
- Certificado de discapacidad
- Tratamiento específico para las enfermedades que aun no tienen tratamiento
- Dificultades para implementar tratamiento no específicos
- Articulación entre los distintos estamentos del equipo de salud.

Dificultades terapéuticas

- Atención médica fraccionada
- Necesidad de educación del paciente y la familia
- El Proceso del Duelo ante el Diagnóstico: Hablar reiteradamente con padres y niños
- Limitaciones funcionales y oportunidades perdidas para el desarrollo.
- Síndrome del niño vulnerable
- Padres con mayor riesgo de problemas físicos, emocionales y divorcio
- Hermanos estigmatizados (enfermedades visibles)
- Hermanos abandonados y con responsabilidades de adultos: cuidado de otros hermanos y del enfermo
- Problemas con la obtención de servicios
- Presión financiera
- Aislamiento social
- Impacto en los tiempos de transición



Muchas Gracias