# Programas de cribado neonatal en España:

## Actualización y propuestas de futuro

**DOCUMENTO DE CONSENSO**

GOBIERNO DE ESPAÑA
MINISTERIO DE SANIDAD Y POLÍTICA SOCIAL
REAL PATRONATO SOBRE DISCAPACIDAD

# Programas de cribado neonatal en España:

## Actualización y propuestas de futuro

**DOCUMENTO DE CONSENSO**

REAL PATRONATO SOBRE DISCAPACIDAD

# Programas de cribado neonatal en España:

## Actualización y propuestas de futuro

**DOCUMENTO DE CONSENSO**

**J. L. Marín Soria, L. Aldamiz-Echevarría, D.E. Castiñeiras Ramos, J. Dalmau Serra, A. Fernández Sánchez, D. González Lamuño, Mª. J. Juan Fita, L. M. Jiménez Jiménez y C. Pérez-Cerdá**

**Con la colaboración de:**

J. R. Alonso Fernández, Mª. D. Bóveda Fontán, C. Colón Mejeras, Mª. L. Couce Pico, C. Delgado Pecellín, J. Mª. Egea Mellado, I. González Gallego, Y. González Irazabal, J. Mª Hernández Pérez, M. Martínez-Pardo y A. Ribes Rubió

GOBIERNO DE ESPAÑA
MINISTERIO DE SANIDAD Y POLÍTICA SOCIAL
REAL PATRONATO SOBRE DISCAPACIDAD

**Autores:**
**J. L. MARÍN SORIA[1]; L. ALDAMIZ-ECHEVARRÍA[2]; D.E. CASTIÑEIRAS RAMOS[3]; J. DALMAU SERRA[4]; A. FERNÁNDEZ SÁNCHEZ[5]; D. GONZÁLEZ LAMUÑO[6]; Mª. J. JUAN FITA[5]; L. M. JIMÉNEZ JIMÉNEZ[7]; C. PÉREZ-CERDÁ[8]**

**Con la colaboración de:**
**J. R. Alonso Fernández[3]; Mª. D. Bóveda Fontán[3]; C. Colón Mejeras[1]; Mª. L. Couce Pico[9]; C. Delgado Pecellín[7]; J. Mª. Egea Mellado[5]; I. González Gallego[5]; Y. González Irazabal[10]; J. Mª Hernández Pérez[1]; M. Martínez-Pardo[11]; A. Ribes Rubió[12]**

**1.** Laboratorio Cribado Neonatal. Sección Errores Congénitos del Metabolismo (IBC). Servicio de Bioquímica y Genética Molecular. Hospital Clinic de Barcelona. **2.** Servicio de Pediatría. Hospital de Cruces de Barakaldo. **3.** Laboratorio de Detección Precoz de Enfermedades Metabólicas. Hospital Clínico Santiago de Compostela. **4.** Servicio de Pediatría. Hospital La Fe de Valencia. **5.** Centro de Bioquímica y Genética Clínica. Hospital Virgen de la Arrixaca de Murcia. **6.** Servicio de Pediatría del Hospital Marqués de Valdecilla de Santander, **7.** Unidad de Metabolopatías y Cribado Neonatal. Hospital Virgen del Rocío de Sevilla. **8.** Centro de Diagnóstico de Enfermedades Moleculares. Universidad Autónoma de Madrid. **9.** Servicio de Pediatría. Hospital Clínico de Santiago de Compostela. **10.** Unidad Cribado Neonatal.Hospital Miguel Servet de Zaragoza. **11.** Servicio de Pediatría. Unidad Metabólica. Hospital Ramón y Cajal de Madrid. **12.** Sección Errores Congénitos del Metabolismo (IBC). Servicio de Bioquímica y Genética Molecular. Hospital Clinic de Barcelona.

**Bajo los auspicios de:**
**AECOM** (Asociación Española para el Estudio de Errores Congénitos del Metabolismo).
**AEP-SEIM** (Asociación Española de Pediatría, Sección de Errores Innatos del Metabolismo).
**SEQC-DP** (Sociedad Española de Química Clínica y Patología Molecular, Comisión de Diagnóstico Perinatal).

**Avalado por:**
Las personas que figuran a continuación, profesionales de reconocido prestigio, dilatada experiencia y pioneros en nuestro país en la detección, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de las enfermedades metabólicas congénitas, han dado su aval a este documento.

**Prof. Dr. Antonio Baldellou Vázquez.** Profesor de la Universidad de Zaragoza. Departamento de Pediatría. **Prof. Dr. José María Fraga Bermúdez.** Decano de la Facultad de Medicina y Odontología de la Universidad de Santiago de Compostela. Catedrático de Pediatría. Jefe de Servicio de Neonatología y Director de la Unidad de Diagnóstico y Tratamiento de los Errores Congénitos del Metabolismo (UDTECM) del Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela. **Dra. Concepción Marchante.** Jefe Clínico del Laboratorio de Errores Innatos del Metabolismo. Hospital Virgen Macarena de Sevilla, hasta 2004. **Dr. Antonio Maya Victoria.** Coordinador de la Unidad de Cribado Neonatal para Cataluña: 1979-2006. Instituto de Bioquímica Clínica. Diputación de Barcelona y Hospital Clinic (Barcelona). **Dr. Manuel Pérez Pérez.** Jefe de la Unidad de Nutrición y Dietética del Hospital Infantil de los Hospitales Universitarios Virgen del Rocío de Sevilla desde 1975 a 2008. **Prof. Dr. Pablo Sanjurjo Crespo.** Catedrático de Pediatría de la UPV/EHU. Director del Departamento de Pediatría. Jefe de Servicio de Metabolismo. Hospital de Cruces de Barakaldo (Bilbao). **Dra. Mª Antonia Vilaseca.** Adjunto de Bioquímica Clínica. Laboratorio Metabolopatías. Hospital San Joan de Deu (Barcelona). **Prof. Dra. Magdalena Ugarte.** Catedrática de Bioquímica y Biología Molecular de la Universidad Autónoma de Madrid. Directora del Centro de Diagnóstico de Enfermedades Moleculares.

**Con el soporte de:**
**Federación Española de Fenilcetonuria**
**y Otros Trastornos Metabólicos (PKU y OTM)**

Edita: Real Patronato sobre Discapacidad
Cuidado de la edición y distribución: Centro Español de Documentación sobre Discapacidad
Serrano, 140. 28006 Madrid. Tel.: 917 452 449 - 46. Fax: 914 115 502
cedd@cedd.net - www.cedd.net

Producción: Editorial POLIBEA, S.L.
Imprime: Industrias ARTEGRAF

NIPO: 842-10-010-2

# ÍNDICE

**PRÓLOGO** 7
**INTRODUCCIÓN** 9
Objeto y campo de aplicación 10
Justificación del documento 10
Situación de los programas de cribado en España 10
*Tabla 1. Enfermedades incluidas en los programas de cribado en España* 12
**Método de trabajo** 13
**OBJETIVOS** 13
*Primer objetivo:* Revisión de los criterios de inclusión de nuevas enfermedades en los programas de cribado neonatal 13
*Segundo objetivo:* Enfermedades con posibilidades de ser incluidas en los programas de cribado 13
Fuerza de las recomendaciones 14
Niveles de evidencia científica 14
Ficha tipo para estudio de enfermedades
Enfermedades elegidas para su estudio y clasificación 15
Enfermedades recomendadas para incluir en los programas de cribado neonatal 16
Tabla 2. Patologías totalmente recomendables para introducir en los programas de cribado 17
Tabla 3. Patologías recomendables para introducir en los programas de cribado, pendientes de mayor consenso interterritorial 18
*Tercer objetivo:* Unidades clínicas de referencia: necesidad de su existencia 19
*Cuarto objetivo:* Necesidad de crear un registro de pacientes 20
Bibliografía de la Introducción 20
Anexo 1: Bibliografía general consultada y fichas individuales por enfermedad 21

**PATOLOGÍAS ASOCIADAS AL METABOLISMO DE LOS AMINOÁCIDOS**
- Hiperfenilalaninemia / Fenilcetonuria 24
- Defecto de síntesis del cofactor tetrahidrobiopterina 27
- Defecto de regeneración del cofactor tetrahidrobiopterina 29
- Enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce 31
- Tirosinemia tipo I 33
- Homocistinuria 35
- Aciduria argininosuccínica 37
- Citrulinemia tipo I 39
- Citrulinemia tipo II 41
- Argininemia 43
- Tirosinemia tipo II 45
- Tirosinemia tipo III 47

**PATOLOGÍAS ASOCIADAS AL METABOLISMO DE LA β-OXIDACIÓN MITOCONDRIAL DE ÁCIDOS GRASOS**
- Deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena media 50
- Deficiencia primaria de carnitina 52
- Deficiencia de L-3-hidroxiacil-CoA deshidrogenasa de cadena larga 54
- Deficiencia de L-3-hidroxiacil-CoA deshidrogenasa de cadena muy larga 56
- Déficit de carnitina palmitoil transferasa I 58
- Déficit de carnitina palmitoil transferasa II 60
- Aciduria glutárica tipo II 62
- Deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena corta 64
- Deficiencia de carnitina/acilcarnitina translocasa 66

**PATOLOGÍAS ASOCIADAS AL METABOLISMO DE LOS ÁCIDOS ORGÁNICOS**
- Acidemia glutárica tipo I 70

- Acidemia isovalérica 72
- Aciduria 3-hidroxi 3-metil glutárica 74
- Deficiencia de ß-cetotiolasa 76
- Acidemia metilmalónica CblA y CblB 78
- Acidemia metilmalónica CblC y CblD 80
- Acidemia metilmalónica (MUT) 82
- Acidemia propiónica 84
- Aciduria 3-metilglutacónica 86
- Deficiencia de Isobutiril-CoA deshidrogenasa 89
- Metilcrotonilglicinuria 91
- Metilbutirilglicinuria 93

**OTRAS PATOLOGÍAS ENDOCRINO-METABÓLICAS**

- Hipotiroidismo congénito 96
- Síndrome drepanocítico: hemoglobina S y sus combinaciones 98
- Fibrosis quística 100
- Deficiencia de biotinidasa 102
- Galactosemia 104
- Hiperplasia adrenal congénita 106

**EPÍLOGO** 109

**RECONOCIMIENTOS** 110

**TABLAS RESUMEN**

- Tabla 4. Alteraciones en el metabolismo y transporte de aminoácidos 111
- Tabla 5. Alteraciones en el metabolismo de la b-oxidación mitocondrial 113
- Tabla 6. Alteraciones en el metabolismo de los ácidos orgánicos 115
- Tabla 7. Otras patologías endocrino-metabólicas mediantes MS/MS 117

**ANEXOS**

- Índice de siglas y acrónimos 118
- Carta de apoyo de la Asociación Española para el Estudio de los Errores Congénitos del Metabolismo (AECOM) 120
- Carta de apoyo de la Sociedad Española de Errores Innatos del Metabolismo (SEEIM-AEP) 121
- Carta de apoyo de la Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular (SEQC) 122
- Declaración de la Sociedad Española de Fenilcetonuria y Otros Trastornos Metabólicos PKU y OTM 123

# PRÓLOGO

El cribado neonatal de enfermedades genéticas comenzó en los años 60 cuando el microbiólogo Robert Guthrie y el bioquímico Louis Woolf desarrollaron análisis sencillos y sensibles para la detección, entre otras aminoacidopatías, de la fenilcetonuria, enfermedad que si no es tratada precozmente, tiene efectos devastadores sobre el desarrollo mental de los niños que la padecen. En España, bajo la iniciativa del Prof. Federico Mayor Zaragoza, iniciamos el primer programa de cribado neonatal en Granada en el año 1968, que posteriormente se extendió a toda España gracias, entre otras muchas acciones, a la puesta en marcha del Plan Nacional de Prevención de la Subnormalidad, con el apoyo inestimable de su Majestad la Reina Dª Sofia.

En los últimos años, el desarrollo de nuevas tecnologías, particularmente la espectrometría de masas en tandem y las plataformas de "alto rendimiento" para el análisis de mutaciones, ha hecho posible que se puedan detectar más de 50 enfermedades genéticas diferentes en una única muestra de sangre en papel del recién nacido.

Es cierto que existen dos categorías de enfermedades genéticas detectables; un grupo relativamente pequeño de ellas bien conocidas y tratables, que satisfacen los criterios clásicos de Wilson-Jungner para ser incluidas en los programas de cribado neonatal, y otro grupo potencialmente mayor, constituido por enfermedades poco conocidas y algunas sin tratamiento, que sólo cumplen algunos de los criterios. El principal objetivo de la detección del primer grupo es el tratamiento precoz y efectivo del recién nacido afecto. El objetivo, no menos importante, de la detección del segundo grupo sería el avance científico en el conocimiento de la enfermedad, que redundaría, finalmente, en el hallazgo de un tratamiento eficaz.

En la comunidad internacional, los programas de cribado neonatal han "crecido" de forma diferente. En EEUU, el American College of Medical Genetics (ACGM), en el año 2005, recomendaba incluir en los programas de cribado un panel de 29 enfermedades principales y otras 25 de forma secundaria, y en la actualidad, prácticamente en todos los estados ya se ha adoptado el panel principal. También en Europa se ha implementado el cribado neonatal expandido en numerosos países como Austria, Bélgica, Dinamarca, Holanda, Polonia, Italia, Portugal, Alemania, etc. En España, ya hay varias comunidades autónomas, Galicia, Murcia y Andalucía, que lo han implantado, y en las que ya se han detectado precozmente numerosos niños afectos pero asintomáticos. Y hay que seguir adelante intentando conseguir una cartera de servicios consensuada de manera que ningún recién nacido de este país sufra una enfermedad metabólica hereditaria que pudiéndose técnicamente detectar precozmente, no se haga por falta de voluntad política.

Este documento tiene como objetivo principal aportar el conocimiento y la experiencia de los profesionales implicados en el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de pacientes con enfermedades metabólicas hereditarias a la **prevención** de estos defectos. Cuenta con el apoyo incondicional de la Federación Española de Asociaciones de Padres de niños afectados por fenilcetonuria (PKU) y otros trastornos del metabolismo (OTM). Es más, son ellos, los padres de los niños con enfermedades metabólicas hereditarias y ellos mismos, los niños diagnosticados y tratados precozmente, los que nos animan a seguir trabajando día a día en la prevención e investigación de estas enfermedades.

**Magdalena Ugarte**
Catedrática de Bioquímica y Biología Molecular de la Universidad Autónoma de Madrid.
Directora del Centro de Diagnóstico de Enfermedades Moleculares.

# INTRODUCCIÓN

El cribado neonatal es una actividad esencial en el contexto de la Salud Pública, dirigida a la identificación presintomática de determinados estados genéticos, endocrinos, metabólicos o infecciosos que amenazan la salud y la vida de los recién nacidos, mediante el uso de pruebas que les pueden ser aplicadas a todos y para los cuales una actuación sanitaria en los primeros días de su vida puede conducir a la eliminación o reducción significativa de la morbilidad, mortalidad o discapacidades asociadas.

Un programa de cribado neonatal ha de estar basado en principios éticos y debe garantizar el acceso equitativo y universal de todos los recién nacidos, la participación informada de los padres, la protección de la confidencialidad y el acceso al diagnóstico, tratamiento y seguimiento de todos los niños afectados por las patologías cribadas.

El objetivo de los análisis realizados en las muestras de sangre de los recién nacidos es identificar a aquellos que pueden tener alguna probabilidad de padecer una o más de las patologías cribadas en el contexto de una población aparentemente sana, con el mínimo número de casos falsamente positivos.

Las pruebas positivas obtenidas en los programas de cribado neonatal no deben interpretarse, en general, como diagnósticas, por ello en muchas ocasiones los recién nacidos en cuyas muestras se obtenga un resultado positivo requerirán otros procedimientos diagnósticos posteriores. Estas pruebas deben estar sometidas a programas de garantía de calidad siempre que éstos existan y sea posible acceder a ellos.

Tradicionalmente, los programas de cribado neonatal estaban establecidos para la detección de enfermedades graves, frecuentes y tratables, de acuerdo con los criterios establecidos en los años 60 (Wilson y Jungner 1968). Son pocas las enfermedades que cumplen estos requisitos clásicos adoptados por la Organización Mundial de la Salud para ser objeto de cribado neonatal, pero los avances tecnológicos aplicados al cribado neonatal asociados al desarrollo en el diagnóstico y la incorporación de nuevos tratamientos que, aunque no sean curativos para ciertas enfermedades, sí mejoran la calidad de vida de los afectados, han abierto nuevas posibilidades para la incorporación de otras "detecciones" en los programas de cribado neonatal, que están sufriendo grandes cambios a nivel mundial.

Según la definición de la International Society for Neonatal Screening, "*Los programas de cribado comprenden la suma de acciones necesarias para asegurar que, tan rápido como sea posible, todos los neonatos de la población diana son testados, el seguimiento necesario es realizado y todos los casos encontrados son adecuadamente tratados en un plazo mínimo y equitativamente*".

También la Comisión de las Comunidades Europeas en su Comunicación al Parlamento, al Consejo, al Comité de las Regiones y al Comité Económico y Social Europeos sobre *"Las enfermedades raras: un reto para Europa",* fechada el 11 de Noviembre del 2008, hace referencia al cribado neonatal del modo siguiente: "*El cribado neonatal de la fenilcetonuria y del hipotiroidismo congénito es habitual en Europa y resulta muy eficaz para prevenir las discapacidades de los niños afectados. El desarrollo tecnológico permite hoy en día hacer numerosos análisis a bajo coste, también automatizados, de muy diversas enfermedades raras, especialmente trastornos metabólicos y afecciones genéticas en general. Se recomienda fomentar la cooperación en este campo para obtener los datos en los que puedan basarse las decisiones de los Estados miembros. La Comisión va a llevar a cabo a nivel de la UE una evaluación de las actuales estrategias de cribado poblacional (incluido el cribado neonatal) para enfermedades raras y nuevas enfermedades potenciales a fin de aportar a los Estados miembros datos (incluidos los aspectos éticos) en los que basar sus decisiones políticas. LA COMISIÓN CONSIDERARA PRIORITARIO CONCEDER ESTE APOYO.*

## OBJETO Y CAMPO DE APLICACIÓN

El objeto de este documento es alcanzar el mayor consenso posible en torno a:

1. La redefinición de los criterios de inclusión de enfermedades en los programas de cribado neonatal.
2. La detección por medio de estos programas de todas aquellas patologías que cumplan esos criterios.
3. La necesidad de que existan unidades clínicas para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de las patologías detectadas.
4. La necesidad de que exista un registro nacional de pacientes afectados por estas enfermedades.

El documento está dirigido a todas aquellas estructuras que forman parte de los programas de cribado neonatal en el territorio nacional.

*No es objeto de este documento la propuesta organizativa de los programas en las diferentes Comunidades Autónomas.*

## JUSTIFICACIÓN DE ESTE DOCUMENTO

Las modificaciones de los programas de cribado neonatal han de estar basadas en el conocimiento actualizado y en la evidencia científica producida en el ámbito de la neonatología, y por ello, en este nuevo tiempo hemos de considerar que es recomendable realizar el cribado neonatal de aquellas enfermedades en las que se ha demostrado claramente el beneficio de la detección precoz para el recién nacido, su familia y la sociedad en la que vive.

## SITUACIÓN ACTUAL DE LOS PROGRAMAS DE CRIBADO EN ESPAÑA

En el 2006 el Consejo Interterritorial de Sanidad, bajo la coordinación del Ministerio, constituyó un grupo de trabajo formado por representantes de las distintas Comunidades Autónomas (CCAA) con el objetivo de realizar un análisis de la situación de las actividades de cribado neonatal en las diferentes comunidades y realizar propuestas de mejora y optimización. Este grupo redactó y presentó un informe, en Octubre de 2006, en el que se detalla ampliamente esta situación y se realizan una serie de propuestas de actuación que aquí resumimos:

### Breve análisis realizado en el documento

- *Todos los programas existentes realizan el cribado neonatal de Hipotiroidismo Congénito (HC) e Hiperfenilalaninemias (HFA). La cobertura para estas enfermedades en España es del 99.7%.*
- *En 4 CCAA, se realiza el cribado neonatal de Hiperplasia Suprarrenal Congénita (HSC), con una cobertura del 24.11% de los recién nacidos en España.*
- *En 5 CCAA, se realiza el cribado neonatal de Fibrosis Quística (FQ), con una cobertura del 30.17% de los recién nacidos en España.*
- *En 3 CCAA, se realiza el cribado neonatal de Anemia Falciforme y otras Hemoglobinopatías (Hb), con una cobertura del 21.67% de los recién nacidos en España.*
- *En 4 CCAA, se realiza el cribado neonatal de otras aminoacidopatías, con una cobertura del 13.8% de los recién nacidos en España.*
- *En 3 CCAA, recogen muestra de orina sobre papel, para estudio de aminoácidos.*
- *En 1 CCAA, se realiza la detección precoz de Galactosemia (Gal), Déficit de Biotinidasa (DB) y se utiliza la tecnología de espectrometría de masas en tándem (MS/MS), para el cribado neonatal de los trastornos de aminoácidos, de ácidos orgánicos y de la oxidación mitocondrial de ácidos grasos, con una cobertura del 4.44% de los recién nacidos en España.*

**Algunas conclusiones del documento**

- Los programas de cribado neonatal en España necesitan una revisión interna. Esta revisión interna debería orientarse hacia la equidad, la eficiencia y la Salud Pública.
- Los niños nacidos en España acceden a diferentes detecciones según su lugar de nacimiento. Sólo el hipotiroidismo congénito y la hiperfenilalaninemia son detectados por todas las CCAA (Tabla 1).

**Algunas propuestas del documento**

Creación de un Grupo de Trabajo para abordar en el corto plazo los siguientes temas:

- Definición de criterios a utilizar para incorporar nuevas patologías al cribado neonatal.
- Definir enfermedades a incluir en el cribado de todas las CCAA.
- Homogeneizar los programas, revisando los diferentes componentes de los programas conjuntamente. Definiendo indicadores de calidad y resultados comunes.
- Revisar la situación del almacenaje de muestras y realizar propuestas.

TABLA I.- **Enfermedades incluidas (X) y Enfermedades previstas para incluir antes del fin de 2007(*)**

**(Fuente: Informe sobre la situación de los programas de cribado neonatal en España 2006.)**

| **COMUNIDAD AUTÓNOMA** | **HC** | **HFA** | **HSC** | **FQ** | **Hbs** | **AA sangre** | **AA orina** | **DB** | **Gal** | **TMS** |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| *ANDALUCÍA* | X | X | | | | | | | | ⊕ |
| *ARAGÓN* | X | X | X | X | | | | | | |
| *ASTURIAS* | X | X | | | | | | | | |
| *BALEARES* | X | X | | X | | | | | | |
| *CANARIAS* | X | X | | ⊕ | | | | | | |
| *CANTABRIA* | X | X | | | | | | | | |
| *CASTILLA- LA MANCHA* | X | X | X | | | X | | | | |
| *CASTILLA Y LEÓN*(1) | X | X | | X | | | | | | |
| *CATALUÑA* | X | X | | X | | | | | | |
| *C. VALENCIANA* | X | X | | | ⊕? | | | | | |
| *EXTREMADURA* | X | X | X | X | X | | X | | | |
| *GALICIA* | X | X | | X | | X | X | X | X | X |
| *MADRID* | X | X | X | ⊕? | X | | | | | ⊕? |
| *MURCIA* | X | X | | | | X | X | | | ⊕ |
| *NAVARRA* | X | X | | | | | | | | |
| *LA RIOJA* | X | X | X | X | | | | | | |
| *PAÍS VASCO* | X | X | | | | | | | | ⊕ |

**HC** =hipotiroidismo congénito, **HFA**= hiperfenilalaninemias congénitas, **HSC**= hiperplasia suprarrenal congénitafq= fibrosis quística, **HBS**= anemia falciforme y otras hemoglobinopatías, **AA sangre**= otras aminoacidopatías en sangre, **AA orina**= otras aminoacidopatías en orina, **DB**= déficit de la biotinidasa, **Gal**= galactosemia, **TMS!**= Tecnología de espectrometría de masas en tándem para la detección de otros errores congénitos del metabolismo.

(*) Introducirían nuevas enfermedades si se establece por consenso.

## MÉTODO DE TRABAJO

Después de debatir con amplitud los principales documentos publicados en la literatura científica internacional sobre cribado neonatal se constituyó un grupo de trabajo formado por los arriba firmantes y un grupo abierto de colaboradores para elaborar este documento en el que se recogen los argumentos necesarios para respaldar científicamente los objetivos propuestos. El grupo de trabajo se ha reunido para debatir las diferentes aportaciones. Posteriormente el documento deberá ser refrendado por las distintas sociedades científicas que están representadas por los miembros del grupo de trabajo y será entregado a distintos profesionales de prestigio en los diferentes ámbitos, clínicos y de laboratorio, con el fin de alcanzar el máximo consenso y la máxima representatividad.

## OBJETIVOS

Los objetivos marcados por el grupo de trabajo fueron los siguientes:

- Reanálisis de los criterios de inclusión de nuevas enfermedades en los programas de cribado neonatal.
- Enfermedades con posibilidades de ser incluidas en los programas de cribado.
- Necesidad de que existan unidades clínicas acreditadas para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de las patologías detectadas.
- Necesidad de crear un registro de pacientes.

*Primer objetivo:* **Revisión de los criterios de inclusión de nuevas enfermedades en los programas de cribado neonatal.**

Partiendo de los criterios avalados por la OMS, se reformulan y actualizan los **criterios de inclusión** de nuevas enfermedades en los programas de cribado neonatal en los siguientes términos:

- La enfermedad propuesta da lugar a severa morbilidad física y/o mental o mortalidad si no se diagnostica precozmente en periodo neonatal.
- La enfermedad no puede detectarse clínicamente en el periodo neonatal o existen grandes dificultades para ello.
- Existe un tratamiento disponible efectivo o paliativo que mejore la calidad y/o la expectativa de vida del paciente.
- La incidencia de la enfermedad en la población cribada ha de ser relativamente alta *(1/10.000-15.000)* por sí sola o en combinación con aquéllas que se detectan en el mismo proceso analítico.
- El procedimiento analítico de cribado ha de ser rápido, sensible, específico y de coste razonable (eficiente).
- Los beneficiarios de la inclusión de la enfermedad en los programas de cribado, han de ser el niño en primer lugar, pero también, su familia y la sociedad.
- Deben existir unidades clínicas de referencia para establecer el diagnóstico definitivo, el tratamiento y realizar el seguimiento del paciente pediátrico y también para cuando el paciente alcance su edad adulta.
- Debe existir una coordinación entre los centros maternales, donde se realiza la toma de muestra, el laboratorio de cribado, el laboratorio de confirmación diagnóstica (cuando sea distinto al de cribado) y las unidades clínicas de referencia.

*Segundo objetivo:* **Enfermedades con posibilidades de ser incluidas en los programas de cribado.**

El segundo objetivo de este trabajo es identificar las patologías sobre las cuales comenzar a trabajar y establecer los mecanismos de selección e inclusión en el documento. Se acuerda objetivar su inclusión o no en el documento en base a la "relevancia" que tienen en la literatura científica publicada tres variables fundamentales:

1) Fuerza de las recomendaciones establecidas en esos documentos.
2) Nivel de evidencia científica en los diferentes trabajos.
3) Puntuación (score) del panel propuesto por un amplio grupo de profesionales de la salud, fundamentalmente norteamericanos, a petición de su Sistema Nacional de Salud.

Con el fin de poder clasificar correctamente los documentos revisados, cada una de estas dos variables se subdividirá en los siguientes niveles:

**1. Fuerza de las recomendaciones:**

- Recomendación A. Se recomienda firmemente su inclusión; hay buenas pruebas de que mejora de forma importante la salud de los afectados y los beneficios son considerablemente superiores a los daños.
- Recomendación B. Se recomienda su inclusión; hay algunas pruebas de que mejora de forma importante la salud de los afectados y los beneficios son superiores a los daños.
- Recomendación C. NO se recomienda su inclusión; hay pruebas de que es ineficaz y/o que los daños superan a los beneficios.
- Recomendación I. Las pruebas disponibles en la actualidad son insuficientes para decidir incluir el estudio de esas enfermedades en los programas de cribado.

**2. Niveles de evidencia científica:**

- Nivel I**:** La evidencia incluye resultados consistentes de estudios bien diseñados y bien llevados a cabo en poblaciones representativas para la enfermedad.
- Nivel II: La evidencia es suficiente para determinar los efectos, pero la fortaleza de las pruebas es limitada por el número, calidad, y coherencia de los estudios o la naturaleza de las pruebas.
- Nivel III: La evidencia es insuficiente para evaluar los efectos sobre los resultados de salud debido a la limitación del número o la potencia de los estudios, importantes defectos en su diseño, deficiencias en las pruebas o falta de información.

**3. Puntuación (score):**

Catalogación de un gran grupo de enfermedades (84) realizada por un importante número (289) de profesionales de la salud (pediatras de atención primaria y especializada, laboratorio y políticas sanitarias), mayoritariamente norteamericanos, a petición de su Sistema Nacional de Salud, para la propuesta de un panel de cribado neonatal Nacional.

a) Para algunas patologías en las que el nivel de evidencia científica escrita no sea suficientemente consistente, tendremos en cuenta la puntuación establecida por consenso en este trabajo.
b) Para conseguir unificar los criterios establecidos para cada patología estudiada se propone la creación de una ficha por patología que debe contener los siguientes apartados:

**A. Clasificación en función del nivel de evidencia científica**
- *Niveles de fuerza/Evidencia*

**B. Descripción de la enfermedad**
- *Nombre de la enfermedad*
- *Gen*
- *Locus*
- *OMIM*
- *Tipo de deficiencia o trastorno metabólico*
- *Incidencia de la enfermedad/Prevalencia en poblaciones*
- *Tipo de herencia*

**C. Síntomas clínicos**

- *Método de cribado*
- *Nombre de la prueba*
- *Método analítico*
- *Limitaciones de método*
- *Punto de corte*
- *Diagnóstico diferencial*

**D. Método de diagnóstico (diagnóstico de confirmación)**

- *Nombre de la(s) prueba(s). Espécimen utilizado*

**E. Tratamiento**

- *Tipo(dietético/farmacológico/enzimático)*
- *Simplicidad de la terapia*
- *Beneficios*

**F. Aportación del cribado**

**G. Artículos publicados y/o evidencias propias que documenten lo anterior**

## ENFERMEDADES ELEGIDAS PARA SU ESTUDIO Y CLASIFICACIÓN

Una vez revisada la bibliografía existente se proponen los siguientes grupos de enfermedades para su estudio y clasificación mediante la cumplimentación de las fichas antes mencionadas (Anexo1):

### 1.- Enfermedades detectadas por espectrometría de masas en tándem:

- Hiperfenilalaninemia / Fenilcetonuria (HFA/PKU).
- Defectos en la biosíntesis del cofactor tetrahidrobiopterina ($BH_4$).
- Defectos en la regeneración del cofactor tetrahidrobiopterina ($BH_4$).
- Enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce (MSUD).
- Tirosinemia tipo I.
- Aciduria argininosuccínica.
- Citrulinemia tipo I.
- Homocistinuria (deficiencia de cistationina ß-sintasa).
- Argininemia.
- Citrulinemia tipo II.
- Tirosinemias tipo II y III.
- Deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena media (MCAD).
- Deficiencia primaria de carnitina (CUD).
- Deficiencia de L-3-hidroxiacil-CoA deshidrogenasa de cadena larga (LCHAD).
- Deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena muy larga (VLCAD).
- Deficiencia de carnitina palmitoil transferasa Ia y II (CPT Ia, CPT II).
- Acidemia glutárica tipo II (MADD).
- Deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena corta (SCAD).
- Deficiencia de carnitina/acilcarnitina translocasa (CACT).
- Aciduria glutárica tipo I.
- Acidemia isovalérica.
- Aciduria 3-hidroxi 3-metil glutárica (HMG).
- Deficiencia de ß-cetotiolasa.
- Acidemias metilmalónicas (Cbl A, B, C, D, Mut).
- Acidemia propiónica.
- Metilcrotonilglicinuria.
- Metilbutirilglicinuria.

- Aciduria 3-metil glutacónica (3MGA).
- Deficiencia de isobutiril-CoA deshidrogenasa.

**2.- Enfermedades detectadas por otros métodos analíticos:**

- Hiperfenilalaninemia / Fenilcetonuria.
- Fibrosis quística.
- Galactosemia.
- Síndrome drepanocítico: hemoglobina S y sus combinaciones.
- Hipotiroidismo congénito.
- Hiperplasia adrenal congénita.
- Deficiencia de biotinidasa.

## ENFERMEDADES RECOMENDADAS PARA SER INCLUIDAS EN LOS PROGRAMAS DE CRIBADO NEONATAL

Tomando como base los criterios antes mencionados de fuerza de las recomendaciones en la literatura médica, los niveles de evidencia de las mismas, la catalogación por consenso de los profesionales de la salud norteamericanos y la presencia de algunas patologías en los paneles actuales de algunos países europeos, las recomendaciones de inclusión son las siguientes:

- Es totalmente recomendable incluir en los programas de cribado neonatal todas las patologías que se mencionen en este documento con la clasificación de AI, AII y BI (Tabla 2).
- Es recomendable incluir en los programas de cribado neonatal las patologías que se mencionen en este documento con la clasificación de BII (Tabla 3), si bien estas patologías necesitan de mayor evidencia científica para que su recomendación sea total y por tanto deberían consensuarse en el seno del Consejo Interterritorial de Sanidad con el objetivo de mantener el mismo panel de cribado para todas las CCAA.

En la actualidad existen estudios piloto donde se aplican nuevas técnicas para la detección de "marcadores" que permitan la inclusión en los programas de cribado neonatal de otras enfermedades como las lisosomales, las peroxisomales, la deficiencia de creatina cerebral, etc. que no han sido objeto de estudio en este trabajo y que esperamos abordar en futuros proyectos relacionados.

TABLA 2. **Patologías totalmente recomendables para introducir en los programas de cribado**

**AMINOÁCIDOS**

**NIVEL AI:**
- Hiperfenilalaninemia / Fenilcetonuria
- Defectos en la biosíntesis del cofactor tetrahidrobiopterina
- Defectos en la regeneración del cofactor tetrahidrobiopterina

**NIVEL AII:**
- Enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce (MSUD)
- Tirosinemia Tipo I

**NIVEL A / SCORE(**):**
- Homocistinuria: Score 0.76 sobre 1

**ÁCIDOS GRASOS**

**NIVEL AI:**
- Deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena media (MCAD)

**NIVEL AII:**
- Deficiencia primaria de carnitina (CUD)
- Deficiencia de L-3-hidroxiacil-CoA deshidrogenasa de cadena larga (LCHAD)
- Deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena muy larga (VLCAD)

**NIVEL BII(*):**
- Deficiencia de carnitina palmitoil transferasa I (CPT I)
- Deficiencia de carnitina palmitoil transferasa II (CPT II)
- Deficiencia de carnitina/acilcarnitina translocasa (CACT)

**ÁCIDOS ORGÁNICOS**

**NIVEL AI:**
- Aciduria glutárica tipo I
- Acidemia isovalérica

**NIVEL AII:**
- Aciduria 3-hidroxi 3-metil glutárica (HMG)
- Deficiencia de ß-cetotiolasa
- Acidemias metilmalónicas (Cbl A, B, C, D, Mut)
- Acidemia propiónica

**OTRAS ENFERMEDADES ENDOCRINO-METABÓLICAS**

**NIVEL AI:**
- Hipotiroidismo congénito
- Síndrome drepanocítico: hemoglobina S y sus combinaciones

**NIVEL A/SCORE(**):**
- Deficiencia de biotinidasa: Score 0.96 sobre 1
- Galactosemia: Score 0.88 sobre 1

**NIVEL BI:**
- Fibrosis quística

(*) Nota: aunque la evidencia científica escrita no es concluyente, estas patologías forman parte del panel de cribado en seis países europeos (Expanded newborn screening in Europe 2007) y en tres de nuestras Comunidades Autónomas, por lo que el grupo de consenso recomienda su inclusión en el panel principal del cribado neonatal.
(**) Newborn screening: toward a uniform screening panel and system—executive summary. *Pediatrics.* 2006; 117 (5Pt 2):S296-307.

TABLA 3. **Patologías recomendables para introducir en los programas de cribado, pendientes de mayor consenso interterritorial**

| |
|---|
| **AMINOÁCIDOS** |
| **NIVEL BII:**<br>● Aciduria argininosuccínica<br>● Citrulinemia tipo I<br>● Citrulinemia tipo II<br>● Argininemia<br>● Tirosinemia tipo II<br>● Tirosinemia tipo III |
| **ÁCIDOS GRASOS** |
| **NIVEL BII:**<br>● Acidemia glutárica tipo II<br>● Deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena corta (SCAD) |
| **ÁCIDOS ORGÁNICOS** |
| **NIVEL BII:**<br>● Metilcrotonilglicinuria<br>● Metilbutirilglicinuria<br>● Aciduria 3-metil glutacónica (3MGA)<br>● Deficiencia de isobutiril-CoA deshidrogenasa |
| **OTRAS ENFERMEDADES ENDOCRINO-METABÓLICAS** |
| **NIVEL BII:**<br>● Hiperplasia adrenal congénita |

*Tercer objetivo:* **Necesidad de que existan unidades clínicas de referencia acreditadas para el diagnóstico clínico, tratamiento y seguimiento de los errores congénitos del metabolismo (ECM) detectados en los programas de cribado neonatal y fuera de ellos.**

Las unidades de referencia clínica en ECM garantizarían que todos los niños con resultados positivos, detectados en los diferentes programas de cribado neonatal y posteriormente diagnosticados, así como los niños diagnosticados de ECM fuera de estos programas sean atendidos correctamente, y por tanto son el marco ideal para el manejo de los niños afectados por estos procesos.

La complejidad diagnóstica de muchos ECM y/o la falta de evidencias respecto a determinadas alteraciones bioquímicas identificables mediante el cribado ampliado con espectrometría de masas en tandem (ESI-MS/MS), o derivada de resultados obtenidos en el proceso posterior de diagnóstico bioquímico pueden poner en evidencia las deficiencias del sistema sanitario en el manejo de enfermedades con riesgo de generar una discapacidad.

Parece, pues, un requisito necesario que los resultados obtenidos en la Unidades de cribado neonatal se articulen con las Unidades de diagnóstico bioquímico y genético y éstas con las Unidades clínicas de referencia. La idiosincrasia de estas enfermedades complejas y de baja prevalencia recomienda que todos los eslabones de esta cadena mantengan una relación estrecha y trabajen de forma coordinada, siendo incluso en ocasiones necesario establecer una secuencia diagnóstico-terapéutica en la que el diagnóstico bioquímico de la patología del paciente se obtiene tras iniciarse una aproximación terapéutica inicial.

Por otro lado, desde el punto de vista clínico, en muchas ocasiones es necesario actuar de forma urgente utilizando medidas de depuración o fármacos de uso muy restringido que obligaría a que determinados pacientes deban ser derivados a una Unidad con experiencia en el manejo de los ECM. Debe existir un Botiquín de Urgencias Metabólicas y Alertas Metabólicas en todas las Unidades Pediátricas de tercer nivel y en todas aquellas con Unidades clínicas de referencia para ECM.

**Beneficios esperados en los pacientes con ECM tratados y seguidos en las Unidades Clínicas de referencia:**

- Celeridad en el acceso al diagnóstico y al tratamiento acertado. El diagnóstico tardío en los ECM origina una pérdida de tiempo a veces irreparable acompañada de un entorno de sufrimiento progresivo.
- Mejora en el procedimiento de comunicación a la familia sobre el diagnóstico y las consecuencias de la enfermedad.
- La formación de los profesionales en el seguimiento de una ruta de actuación ante un ECM diagnosticado, o ante un paciente que presenta una clínica inespecífica y variable al que es difícil de encuadrar en un diagnóstico concreto.
- Agilizar los procedimientos para la obtención de medicamentos huérfanos y de otros aún no autorizados en España.
- La coordinación de los servicios y atención pluridisciplinar al paciente. En muchas enfermedades pueden verse afectados varios órganos simultáneamente, evitando demoras y consultas a diversos especialistas de forma no coordinada.
- Las Unidades Clínicas de Referencia serán un estímulo para que el Sistema Nacional de Salud realice protocolos de actuación o guías de buenas prácticas, casi inexistentes.
- Posibilitaría la participación en ensayos clínicos y estudios epidemiológicos.
- El conocimiento que se obtiene con la concentración de los pacientes en estas Unidades facilitará los procedimientos de acceso a terapias complementarias (rehabilitación, logopedas, ayuda psicológica, etc.).
- La posibilidad de poner en contacto a las familias de una misma patología, favoreciendo su comunicación, sentido comunitario y apoyo mutuo.
- Los pacientes percibirán un respaldo socio-sanitario a su situación, a pesar de padecer una enfermedad incurable.

*Cuarto objetivo:* **Necesidad de crear un registro de pacientes.**

Existe en la actualidad un registro de pacientes, que fue iniciado en 1993 por Antonio Maya y José Ramón Alonso, en el que están incluidos no sólo los casos detectados mediante cribado neonatal, sino también los de pacientes adultos y que se han ido recogiendo a través de los años, primero por la Comisión de Errores Congénitos de la Sociedad Española de Bioquímica y Patología Molecular (SEQC) y en la actualidad por la Asociación Española de Cribado Neonatal (AECNE). El propietario del registro es el Real Patronato sobre Discapacidad.

Puesto que la ley de Protección de Datos impide que los nombres de los pacientes sean públicos, el Ministerio de Sanidad tiene previsto ofrecer un marco legal para que las distintas asociaciones científicas puedan oficializar los registros de pacientes.

Proponemos que el Real Patronato sobre Discapacidad se responsabilice del registro de los pacientes detectados en el cribado neonatal aportados anualmente por todos los laboratorios que realizan cribado en el Estado español y de todos los pacientes diagnosticados selectivamente y, si lo estima conveniente, designe para ello a las organizaciones que estime oportuno. En el menor tiempo posible, ambos registros deberían poder consultarse por los profesionales acreditados que trabajen en estos ámbitos.

## BIBLIOGRAFÍA DE LA INTRODUCCIÓN


**1.** Newborn screening: toward a uniform screening panel and system-executive summary. *Pediatrics* 2006;117 (5Pt 2):S296-307.
http://www.acmg.net/resources/policies/NBS/NBS-sections.htm

**2.** Eguileor Gurtubai I, Espada Sáenz-Torre M, Dulín Iñiguez E, Chamorro Ureña F. Garantía de la calidad en el laboratorio de cribado neonatal. *Química Clínica* 2006; 25(1) 36-44.

**3.** *Informe sobre la situación de los programas de cribado neonatal en España.* Consejo Interterritorial de Sanidad 2006.

**4.** Kaye CI, Accurso F, La Franchi S, Lane PA, Hope N, Sonya P, et al. Newborn screening fact sheets. *Pediatrics* 2006;118(3):934-63.

**5.** REAL DECRETO 1302/2006 en el que se establecen las bases del procedimiento para la designación y acreditación de los centros, servicios y unidades de referencia del Sistema Nacional de Salud.

**6.** Bodamer OA, Hoffmann GF, Lindner M. Expanded newborn screening in Europe 2007. *J Inherit Metab Dis* 2007;30(4):439-44.

**7.** Dietzen DJ, Rinaldo P, Whitley RJ, Rhead WJ, Hannon WH, Garg UC, Lo SF, Bennett MJ. Follow up testing for metabolic diseases identified by expanded newborn screening using tandem mass spectrometry. National Academy of Clinical Biochemistry and Laboratory Medicine Practice. *Clin Chem.* 2009 Sep;55(9):1615-26.
http://www.aacc.org/members/nacb/Pages/default.aspx

**8.** American College of Medical Genetics: Region 4 Collaborative Project.
http://www.region4genetics.org

# ANEXO I

## FICHAS DE LAS DIFERENTES ENFERMEDADES CLASIFICADAS SEGÚN EL NIVEL DE EVIDENCIA CIENTÍFICA Y EL GRUPO DE ALTERACION METABÓLICA AL QUE PERTENECEN.

**Bibliografía general consultada:**

Para la realización de las fichas que a continuación se detallan se ha revisado, entre otras, la siguiente bibliografía que consideramos fundamental para realizar la clasificación de las patologías que contienen:

**Links:**

**1.** American College of Medical Genetics: Region 4 Collaborative Project.
*http://www.region4genetics.org*

**2.** *Follow up testing for metabolic diseases identified by expanded newborn screening using tandem mass spectrometry. 2009.* (NABC-LMPG: National Academy of Clinical Biochemistry: Laboratory Medicine Practice Guidelines. USA)
*http://www.aacc.org/members/nacb/Pages/default.aspx*

**3.** Newborn screening: toward a uniform screening panel and system executive summary. *Pediatrics* 2006;117(5 Pt 2):S296-307. *http://www.acmg.net/resources/policies/NBS/NBS-sections.htm*

**Libros:**

**1.** Scriver CR, Beaudet AL, Valle D, Sly WS, Childs B, Kinzler KW, Vogelstein B. *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease.* 8th edition. New York. Editorial McGraw-Hill. 2001

**2.** Blau N, Duran M, Blaskovics ME, Gibson KM. *Physician's Guide to the Laboratory Diagnosis of Metabolic Diseases.* Second edition. New York. Editorial Springer. 2005.

**3.** Sanjurjo P y Baldellou A. *Diagnóstico y tratamiento de las Enfermedades Metabólicas Hereditarias.* 2ª edición. Madrid. Editorial Ergon. 2006.

**4.** Hoffman GF, Pollit R, Torresani T, Yamaguchi S. Neonatal Screening. *J Inherit Metab Dis.* 2007 30(4) :417-626.

**Artículos:**

**1.** Zytkovicz TH, Fitzgerald EF, Marsden D, Larson CA, Shih VE, Johnson DM, et al. Tandem mass spectrometric analysis for amino, organic, and fatty acid disorders in newborn dried blood spots: a two-year summary from the New England Newborn Screening Program. *Clin Chem* 2001;47(11):1945-55.

**2.** Schulze A, Lindner M, Kohlmuller D, Olgemoller K, Mayatepek E, Hoffmann GF. Expanded newborn screening for inborn errors of metabolism by electrospray ionization-tandem mass spectrometry: results, outcome, and implications. *Pediatrics* 2003;111(6 Pt 1):1399-406.

**3.** Chace DH, Kalas TA, Naylor EW. Use of tandem mass spectrometry for multianalyte screening of dried blood specimens from newborns. *Clin Chem* 2003;49(11):1797-817.

**4.** Autti-Ramo I, Makela M, Sintonen H, Koskinen H, Laajalahti L, Halila R, et al. Expanding screening for rare metabolic disease in the newborn: an analysis of costs, effect and ethical consequences for decision-making in Finland. *Acta Paediatr* 2005;94(8):1126-36.

**5.** Cavedon CT, Bourdoux P, Mertens K, Van Thi HV, Herremans N, de Laet C, et al. Age-related variations in acylcarnitine and free carnitine concentrations measured by tandem mass spectrometry. *Clin Chem* 2005;51(4):745-52.

**6.** Newborn screening: toward a uniform screening panel and system-executive summary. *Pediatrics* 2006;117(5 Pt 2):S296-307.

**7.** Feuchtbaum L, Lorey F, Faulkner L, Sherwin J, Currier R, Bhandal A, et al. California's experience implementing a pilot newborn supplemental screening program using tandem mass spectrometry. *Pediatrics* 2006;117(5 Pt 2):S261-9.

**8.** Kaye CI, Accurso F, La Franchi S, Lane PA, Northrup H, Pang S, et al. Introduction to the newborn screening fact sheets. *Pediatrics* 2006;118(3):1304-12.
**9.** Osorio JH, Pourfarzam M. [Determination of normal acylcarnitine levels in a healthy pediatric population as a diagnostic tool in inherited errors of mitochondrial fatty acid beta-oxidation]. *An Pediatr (Barc)* 2007;67(6):548-52.
**10.** Kaye CI, Livingston J, Canfield MA, Mann MY, Lloyd-Puryear MA, Therrell BL, Jr. Assuring clinical genetic services for newborns identified through U.S. newborn screening programs. *Genet Med* 2007;9(8):518-27.
**11.** Joshi SN, Venugopalan P. Clinical characteristics of neonates with inborn errors of metabolism detected by Tandem MS analysis in Oman. Brain Dev 2007; 29(9):543-6.
**12.** Wilcken B. The consequences of extended newborn screening programmes: Do we know who needs treatment? *J Inherit Metab Dis* 2008 Feb 22.
**13.** Copeland S. A review of newborn screening in the era of tandem mass spectrometry: what's new for the pediatric neurologist? *Semin Pediatr Neurol* 2008;15(3):110-6.
**14.** Fingerhut R, Olgemoller B. Newborn screening for inborn errors of metabolism and endocrinopathies: an update. *Anal Bioanal Chem* 2009;393(5):1481-97.

## PATOLOGÍAS ASOCIADAS AL METABOLISMO DE LOS AMINOÁCIDOS

Hiperfenilalaninemia / Fenilcetonuria.
Defecto en la biosíntesis del cofactor tetrahidrobiopterina.
Defecto en la regeneración del cofactor tetrahidrobiopterina.
Enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce.
Tirosinemia tipo I.
Homocistinuria.
Aciduria argininosuccínica.
Citrulinemia tipo I.
Citrulinemia tipo II.
Argininemia.
Tirosinemia tipo II.
Tirosinemia tipo III.

## HIPERFENILALANINEMIA / FENILCETONURIA

**Clasificación: AI**
**Grado de recomendación: A**
**Nivel de evidencia: I**

### Descripción de la enfermedad

*Nombre de la enfermedad:* Hiperfenilalaninemia (HPA) y fenilcetonuria (PKU). Deficiencia de fenilalanina hidroxilasa.
*Gen: PAH*
*Locus: 12q24.1*
*OMIM: 261600*
*Tipo de deficiencia o trastorno metabólico*: Alteración del metabolismo de los aminoácidos.
*Incidencia de la enfermedad / Prevalencia en poblaciones:* En conjunto, los trastornos de la fenilalanina tienen una incidencia de 1:9.201 en la población española. Por separado:

- Formas moderadas y benignas de HPA la tienen de 1:12.422.
- Formas graves (PKU) la tienen de 1:19.747

*Tipo de herencia:* Autosómica recesiva.
*Síntomas clínicos:* Depende de la forma de manifestación de PKU.
La clasificación de las distintas manifestaciones clínicas de esta enfermedad se basa en las concentraciones de fenilalanina (Phe) al diagnóstico y en la tolerancia a la Phe (cantidad de Phe de la dieta capaz de mantener las concentraciones plasmáticas del aminoácido dentro de un rango recomendado).
*Tipos:*

- Forma grave de PKU o clásica: tolerancia de Phe inferior a 350 mg/día.
- Forma moderada de PKU: tolerancia de 350-400 mg/día de Phe en la dieta.
- Forma leve de PKU: tolerancia de 400 y 600 mg/día.
- Hiperfenilalaninemia (HPA): tolerancia > 600 mg/día.

La forma grave o PKU clásica, no tratada, cursa con retraso mental y motor grave que no comienzan a ponerse de manifiesto hasta los 6 meses de vida. Otros síntomas son epilepsia, eccema, hiperactividad, rasgos psicóticos, automutilaciones y agresividad. Hay formas menos graves que cursan con disfunción cerebral: disminución de la capacidad de concentración, mal rendimiento escolar, etc., con las repercusiones psicológicas consiguientes.

### Método de cribado

*Nombre de la prueba:* Determinación de fenilalanina en sangre impregnada en papel. Puesto que el análisis por MS/MS permite la cuantificación de múltiples aminoácidos, el ratio Phe/Tyr tiene mayor eficacia diagnóstica que la sola medición de Phe.
*Métodos analíticos:* Fluorimetría, espectrofotometría, espectrometría de masas en tándem (MS/MS) y cromatografía en capa fina.
*Limitaciones de método:*

- Para evitar los falsos negativos en la detección precoz de esta patología es necesario que el paciente reciba una adecuada ingesta proteica.
- Falsos positivos en pacientes con nutrición parenteral.

*Punto de corte:*

- Phe: 150μM (2.5 mg/dL)
- Phe/ Tyr: 2.5

*Puntos de corte para las diversas formas de presentación:*

- Forma grave de PKU: >1200 μM (20 mg/dL).
- Forma moderada de PKU: entre 600 y 1200 μM (10 y 20 mg/dL, respectivamente).
- Forma leve de PKU: entre 360 y 600 μM (6 y 10 mg/dL, respectivamente).
- Hiperfenilalaninemia (HPA): entre 150 y 360 μM (2,5 y 6 mg/dL).

*Diagnóstico diferencial:* Se deben descartar defectos del metabolismo de la $BH_4$ mediante cuantificación de pterinas en orina por cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) y cuantificación de dihidropterina reductasa (DHPR) en sp.

**Método de diagnóstico (diagnóstico de confirmación)**

*Nombre de la prueba y espécimen utilizado:*

- Cuantificación de aminoácidos en plasma mediante cromatografía de intercambio iónico (CIO), HPLC o MS/MS. Las pruebas bioquímicas necesarias para el diagnóstico diferencial se inician con la comprobación del resultado del diagnóstico precoz en la sangre del paciente mediante la determinación inmediata de las concentraciones plasmáticas de Phe. El perfil de aminoácidos debe mostrar una hiperfenilalaninemia y una hipotirosinemia, con normalidad de los demás aminoácidos
- Cuantificación de ácidos orgánicos en orina mediante cromatografía de gases/espectrometría de masas (GC/MS): aumento de los metabolitos de Phe (ácido mandélico, o-OH-fenilacético, o-OH-fenilláctico, o-OH-fenilpirúvico).
- Análisis molecular de mutaciones en el gen PAH (sangre EDTA).

**Aportación del cribado**: Detección precoz de la enfermedad antes del debut de la misma, evitando la aparición de secuelas neurológicas irreversibles para el paciente (retraso mental). Celeridad en el acceso al diagnóstico y al tratamiento.

**Tratamiento**

*Dietético:* Restricción dietética de Phe por encima de concentraciones en plasma mayores de 360 μM y *farmacológico:* BH4 en el grupo de pacientes que responden al cofactor.
*Simplicidad de la terapia:* Muy sencillo y de bajo coste.
*Beneficios:* Desarrollo neurológico normal del paciente tratado.

**Artículos publicados y/o evidencias propias que documenten lo anterior**

**1.** Hoang L, Byck S, Prevost L, Scriver CR. PAH Mutation Analysis Consortium Database: a database for a disease-producing and other allelic variation at the human PAH locus. *Nucleic Acids Res* 1996; 24(1):127-131.
**2.** Chace DH, Sherwin JE, Hillman SL, Lorey F, Cunningham G. Use of phenylalanine-to-tyrosine ratio determined by tandem mass spectrometry to improve newborn screening for phenylketonuria of early discharge specimens collected in the first 24 hours. *Clin Chem* 1998; 44(12):2405-9.
**3.** Desviat LR, Pérez B, Belanger-Quintana A, Castro M, Aguado C, Sánchez et al. Tetrahydrobiopterin responsiveness: results of the BH4 loading test in 31 Spanish PKU patients and correlation with their genotype. *Mol Genet Metab* 2004; 83(1-2):157-62.
**4.** Hanley WB. Adult phenylketonuria. Am J Med 2004; 117(8):590-5.
**5.** Hennermann JB, Bührer C, Beau N, Vetter B, Mönch E. Long-term treatment with tetrahydrobiopterin increases phenylalanine tolerance in children with severe phenotype of phenylketonuria. *Mol Genet Metab* 2005; 86(Suppl 1):S86-S90.
**6.** Lambruschini N, Pérez Dueñas B, Vilaseca MA, Mas A, Artuch R, Gassio R, Gómez López L, Gutierrez A, Campistol J. Clinical and nutritional evaluation of phenylketonuric patients on tetrahydrobiopterin monotherapy. *Mol Genet Metab* 2005;86 Suppl 1:S54-60.

**7.** Gassió R, Artuch R, Vilaseca MA, Fusté E, Boix C, Sans A, Campistol J. Cognitive functions in classic phenylketonuria and mild hyperphenylalaninemia: experience in a paediatric population. *Dev Med Child Neurol* 2005;47:443-8.
**8.** Bóveda MD, Couce ML, Castiñeiras DE, Cocho JA, Pérez B, Ugarte M, Fraga JM. The tetrahydrobiopterin loading test in 36 patients with hyperphenylalaninaemia: evaluation of response and subsequent treatment. *J Inherit Metab Dis* 2007; 30(5):812.
**9.** Sarkissian CN, Gámez A, Wang L, Charbonneau M, Fitzpatrick P, Lemontt JF et al. Preclinical evaluation of multiple species of PEGylated recombinant phenylalanine ammonia lyase for the treatment of phenylketonuria. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2008 ;105(52):20894-9.
**10.** Trefz FK, Burton BK, Longo N, Casanova MM, Gruskin DJ, Dorenbaum A et al. Efficacy of Sapropterin Dihydrochloride in Increasing Phenylalanine Tolerance in Children with phenylketonuria: A Phase III, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *J Pediatr* 2009 Mar 2.

## DEFECTO DE SÍNTESIS DEL COFACTOR TETRAHIDROBIOPTERINA

**Clasificación: AI**
**Grado de recomendación: A**
**Nivel de evidencia: I**

### Descripción de la enfermedad

*Nombre de la enfermedad:* Defecto de síntesis del cofactor tetrahidrobiopterina ($BH_4$) por:

a) deficiencia de la GTP ciclohidrolasa (GTPCH).
b) deficiencia de la 6-piruvoil-tetrahidropterin sintasa (PTPS).
c) deficiencia de la sepiapterina reductasa (SR).

*Gen:* *a) GCH1*
*b) PTS*
*c) SPR*

*Locus:* *a) 14q22.1-q22.2*
*b) 11q22.3-q22.3*
*c) 2p14-p12*

*OMIM:* *a) 233910*
*b) 2640*
*c) 182125*

*Tipo de deficiencia o trastorno metabólico:* Alteración del metabolismo de los aminoácidos.
*Incidencia de la enfermedad / Prevalencia en poblaciones:* Desconocida, menor de 1/1.000.000.
*Tipo de herencia:* Autosómica recesiva.
*Síntomas clínicos:* Sintomatología diversa que se suele manifestar a partir del cuarto mes de vida y que abarca desde formas leves que presentan niveles de neurotransmisores normales en LCR hasta formas más severas (trastornos del movimiento), defectos de síntesis de neurotransmisores en el Sistema Nervioso Central (SNC) y periférico, etc.

### Método de cribado

*Nombre de la prueba:* Estudio de los niveles de Phe en sangre impregnada en papel.
*Método analítico:* Espectrometría de masas en tándem (MS/MS), cromatografía en capa fina, fluorimetría.
*Limitaciones de método:*

- Para evitar los falsos negativos en la detección precoz de esta patología es necesario que el paciente reciba una adecuada ingesta proteica.
- Falsos positivos: en pacientes con nutrición parenteral.
- La deficiencia de septiopterina reductasa no se detecta por este método porque la fenilalanina no está elevada.

*Punto de corte:*

- *Phe:* 150μM (2.5 mg/dL)
- *Phe:* Tyr 2.5
- *Diagnóstico diferencial:* Con la hiperfenilalaninemia por defecto en la PAH.

### Método de diagnóstico (diagnóstico de confirmación)

*Nombre de la prueba y espécimen utilizado:*

- Cuantificación de aminoácidos en plasma mediante CIO, HPLC o MS/MS.
- Cuantificación de pterinas (neopterina y biopterina) en orina protegida de la luz por HPLC para diferenciación de las distintas deficiencias implicadas.
- Cuantificación de pterinas y neurotransmisores en LCR (ácidos homovanílico (HVA) y 5-OH indolacético (5-HIAA) por HPLC para el diagnóstico diferencial de las distintas deficiencias implicadas.
- Análisis molecular de mutaciones en los genes correspondientes (sangre-EDTA).

*Espécimen utilizado:* Plasma, orina, LCR y sangre en EDTA para análisis molecular.

**Aportación del cribado:** Detección precoz de la enfermedad antes del debut de la misma, evitando la aparición de secuelas irreversibles para el paciente. Celeridad en el acceso al diagnóstico y al tratamiento.

**Tratamiento**

*Tipo farmacológico:* Restricción dietética de Phe y/o suplementos orales de $BH_4$ para mantener los niveles de fenilalanina en plasma menor de 120 μM. Administración de L-dopa y 5-OH triptófano para mantener los neurotransmisores dopaminérgicos y serotoninérgicos en niveles adecuados en el SNC.

**Artículos publicados y/o evidencias propias que documenten lo anterior**

**1.** Smith I. Disorders of tetrahydrobiopterin metabolism. In Fernandes J, Saudubray JM, van den Berghe D, eds. *Inborn metabolism diseases. Diagnosis and treatment.* 1ª ed. Berlin: Springer; 1991.

**2.** Scriver CR, Kaufman S, Eisensmith RC, Woo SLC. The hyperphenylalaninemias. In Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, Childs B, Kinzler K, eds. The metabolic and molecular bases of inherited diseases. 8th Vol., 2ª ed. New-York:McGraw-Hill, 2001. p. 1669-1724.

**3.** Thöny B, Blau N. Mutations in the BH4-metabolizing genes GTP cyclohydrolase I, 6-pyruvoyl-tetrahydropterin synthase, sepiapterin reductase, carbinolamine-4a-dehydratase, and dihydropteridine reductase. *Hum Mutat.* 2006; 27(9):870-8.

**4.** López-Laso E, Ormazabal A, Camino R, Gascón FJ, Ochoa JJ, Mateos ME et al. Oral phenylalanine loading test for the diagnosis of dominant guanosine triphosphate cyclohydrolase I deficiency. *Clin Biochem* 2006; 39(9):893-75.

**5.** Echenne B, Roubertie A, Assmann B, Lutz T, Penzien JM, Thöny B, Blau N et al. Sepiapterin reductase deficiency: clinical presentation and evaluation of long-term therapy. *Pediatr Neurol* 2006; 35(5):308-13.

**6.** Martínez-Pardo M, García Muñoz MJ. Hiperfenilalaninemias por déficit de cofactor $BH_4$. En Sanjurjo P y Baldellou A eds. *Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias,* 2ª ed, Ergon 2006 p.319-328

**7.** Blau, N and Thony, B. $BH_4$ and PKU. *Inherit Metab Dis.* 2009; 32(1) :1-94.

# DEFECTO DE REGENERACIÓN DEL COFACTOR TETRAHIDROBIOPTERINA

**Clasificación: AI**
**Grado de recomendación: A**
**Nivel de evidencia: I**

## Descripción de la enfermedad

*Nombre de la enfermedad:* defecto de regeneración del cofactor tetrahidrobiopterina ($BH_4$) por:

a) deficiencia de pterina-4-carbinolamina deshidratasa (PCD).
*b*) deficiencia de dihidropterina reductasa (DHPR).

*Gen:* *a) DCOH*
*b) DHPR*
*Locus:* *a) 10q22*
*b) 4p15.31*
*OMIM:* *a) 264070*
*b) 261630*

*Tipo de deficiencia o trastorno metabólico:* Alteración del metabolismo de los aminoácidos.
*Incidencia de la enfermedad / Prevalencia en poblaciones:* Desconocida, menor de 1/1.000.000.
*Tipo de herencia:* Autosómica recesiva.
*Síntomas clínicos:* Sintomatología diversa que se suele manifestar a partir del cuarto mes de vida y que abarca desde formas leves que presentan niveles de neurotransmisores normales en LCR hasta formas más severas (trastornos del movimiento), defectos de síntesis de neurotransmisores en el SN central y periférico, etc.

## Método de cribado

*Nombre de la prueba:* Estudio de los niveles de Phe en sangre impregnada en papel.
*Método analítico:* Espectrometría de masas en tándem (MS/MS), cromatografía en capa fina, fluorimetría.
*Limitaciones de método:*

- Para evitar los falsos negativos en la detección precoz de esta patología es necesario que el paciente reciba una adecuada ingesta proteica.
- Falsos positivos: en pacientes con nutrición parenteral.

*Punto de corte:*

- Phe: 150μM (2.5 mg/dL).
- Phe/ Tyr: 2.5

*Diagnóstico diferencial:* Con la hiperfenilalaninemia por defecto en la PAH.

## Método de diagnóstico (diagnóstico de confirmación)

*Nombre de la prueba y espécimen utilizado:*

- Cuantificación de aminoácidos en plasma mediante CIO, HPLC o MS/MS.
- Cuantificación de pterinas (neopterina y biopterina) en orina protegida de la luz mediante HPLC.
- Cuantificación de pterinas y neurotransmisores en LCR (HVA, 5-HIAA) mediante HPLC para diferenciación de las distintas deficiencias implicadas.
- Determinación de la actividad dihidropterina reductasa (DHPR) en sangre impregnada en papel.
- Análisis molecular de mutaciones en los genes correspondientes. Muestra: DNA o sangre anticoagulada.

**Aportación del cribado**

Detección precoz de la enfermedad antes del debut de la misma, evitando la aparición de secuelas neurológicas irreversibles para el paciente. Celeridad en el acceso al diagnóstico y al tratamiento.

**Tratamiento**

*Tipo dietético-farmacológico:* Restricción dietética de Phe y/o suplementos orales de $BH_4$ para mantener los niveles de fenilalanina en plasma menor de 120 μM (2.0 mg/dL). Administración de L-DOPA y 5-OH triptófano para mantener los neurotransmisores dopaminérgicos y serotoninérgicos en niveles adecuados en el SNC. Administración de ácido folínico para pacientes con déficit de DHPR.

**Artículos publicados y/o evidencias propias que documenten lo anterior**

**1.** Smith I. Disorders of tetrahydrobiopterin metabolism. In Fernandes J, Saudubray JM, van den Berghe G, eds. *Inborn metabolism diseases. Diagnosis and treatment.* 1ª ed. Berlin: Springer; 1991.2. Scriver CR, Kaufman S, Eisensmith RC, Woo SLC. *The hyperphenylalaninemias.*

**2.** Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, Childs B, Kinzler K, eds. *The metabolic and molecular bases of inherited diseases.* 8th Vol, 2ª ed. New York:McGraw-Hill; 2001.p. 1669-1724

**3.** Blau N, Barnes I, Dhondt JL. International database of tetrahydrobiopterin deficiencies. *J Inherit Metab Dis* 1996; 19(1):8-14.

**4.** Blaskovics ME. Hyperphenylalaninemia. In Blau N, Duran M, Blaskovics E, eds. *Physicians guide to the laboratory diagnosis of metabolic diseases;* London: Chapman and Hall; 1996. p. 65-78.

**5.** Thöny B, Blau N. Mutations in the BH4-metabolizing genes GTP cyclohydrolase I, 6-pyruvoyl-tetrahydropterin synthase, sepiapterin reductase, carbinolamine-4a-dehydratase, and dihydropteridine reductase. *Hum Mutat.* 2006;27(9):870-8.

**6.** Martínez-Pardo M, García Muñoz MJ. Hiperfenilalaninemias por déficit de cofactor $BH_4$. En Sanjurjo P y Baldellou A eds. *Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias,* 2ª ed, Ergon 2006 p.319-328.

**7.** Jaeggi L, Zurflüh MR, Schuler A, Ponzone A, Porta F, Fiori L et al. Long-term follow-up and outcome of patients with tetrahydrobiopterin deficiency. *J Inherit Metab Dis* 2008; 93(3): 295-305.

## ENFERMEDAD DE LA ORINA CON OLOR A JARABE DE ARCE

**Clasificación: AII**
**Grado de recomendación: A**
**Nivel de evidencia: II**

### Descripción de la enfermedad

*Nombre de la enfermedad:* Enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce (MSUD). Defecto en la descarboxilación oxidativa de los aminoácidos de cadena ramificada.
*Gen: BCKDHA, BCKDHB, DBT, DLD*
*Locus: 19q13.1- 13.2*
*OMIM: 608348; 248611; 248610; 248331.*
*Tipo de deficiencia o trastorno metabólico:* Alteración del metabolismo de los aminoácidos.
*Incidencia de la enfermedad / Prevalencia en poblaciones:* 1:185000 (no hay consenso); incidencia mayor en algunas comunidades seleccionadas. En Galicia: 1:39300.
*Tipo de herencia:* Autosómica recesiva.
*Síntomas clínicos:*

- Existen diversas formas de expresión fenotípica: clásica, intermedia, intermitente y que responde a la tiamina.
- *Forma clásica*: Signos de encefalopatía a los 4-5 días de vida progresando a coma y muerte si no son tratados.
- *Formas intermedia e intermitente*: Episodios intermitentes de descompensación metabólica.

### Método de cribado

*Nombre de la prueba:* Perfil de aminoácidos en la muestra de sangre impregnada en papel.
*Parámetros:* leucina + isoleucina (Leu + Ile) y valina (Val).
*Método analítico:* Espectrometría de Masas en Tándem (MS/MS) y cromatografía en capa fina.
*Limitaciones de método MS/MS:* Debido a que la masa molcular de Leu es la misma que la de su isómero Ile (m/z 188), el espectrómetro no puede diferenciar estos dos compuestos. Sin embargo, la elevación de otros aminoácidos ramificados como la Val, además de Leu e Ile, permiten la detección de MSUD basándose en el incremento de uno o todos estos aminoácidos. No obstante, la cuantificación precisa de Leu e Ile debe hacerse por CIO o HPLC.

- *Falsos positivos:*
  - La presencia de hidroxiprolina y creatina puede proporcionar iones con relación m/z de 188.
  - Se han descrito falsos positivos en pacientes que reciben nutrición parenteral.
- *Falsos negativos:* la forma de MSUD intermitente puede no ser detectada puesto que en períodos asintomáticos pueden encontrarse niveles normales de aminoácidos ramificados en sangre.

*Punto de corte:*
Leu + Ile: 200 – 250μM
Val: 140 – 190μM
*Diagnóstico diferencial:* Hidroxiprolinemia.

### Método de diagnóstico (diagnóstico de confirmación)

*Nombre de la prueba y espécimen utilizado*:

- Aminoácidos en plasma / suero mediante CIO o HPLC (incluyendo Aloisoleucina, ya que la presencia de Aloisoleucina es patognomónica de la enfermedad).
- Ácidos orgánicos en orina mediante (GC/MS): Ácidos 2-OH-isocaproico, 2-OH-3-metilvalérico, 2-cetoisocaproico y 2-OH-caproico.
- Estudio enzimático y análisis de mutaciones (fibroblastos de piel) de los genes correspondientes.

**Tratamiento**

*Tipo:* Dietético con restricción proteica para mantener la leucina (Leu) en niveles adecuados; aporte de isoleucina y valina (Ile y Val). Aporte de tiamina en los respondedores.

*Simplicidad de la terapia:* Se requieren protocolos bien establecidos para el tratamiento de urgencia en las crisis metabólicas. Necesita seguimiento periódico, buen manejo dietético y monitorización frecuente de aminoácidos ramificados.

*Beneficios:* Una intervención precoz y manejo adecuado de situaciones agudas mejora claramente el pronóstico de la enfermedad. Consejo genético y posibilidad de diagnóstico prenatal.

**Aportación del cribado**

Detección precoz de la enfermedad antes del debut de la misma, evitando la aparición de secuelas irreversibles para el paciente.

**Artículos publicados y/o evidencias propias que documenten lo anterior**

**1.** Dalmau J, Fernández A, Sánchez-Valverde. Enfermedad de orina de Jarabe de Arce. En: Sanjurjo P, Baldellou A eds. *Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias*. 2ª ed. Madrid: Ergon; 2006. p. 367-375.

**2.** Strauss KA, Mazariegos GV, Sindhi R, Squires R, Finegold DN, Vockley G et al. Elective liver transplantation for the treatment of classical maple syrup urine disease. *Am. J Transplant.* 2006; 6(3):557-64.

**3.** Mutational spectrum of maple syrup urine disease in Spain. Rodríguez-Pombo P, Navarrete R, Merinero B, Gómez-Puertas P, Ugarte M. *Hum Mutat* 2006; 27(7):715.

**4.** Simon E, Fingerhut R, Baumkötter J, Konstantopoulou V, Ratschmann R, Wendel U. Maple syrup urine disease: favourable effect of early diagnosis by newborn screening on the neonatal course of the disease. *J Inherit Metab Dis* 2006;29(4):532-7.

**5.** Couce Pico ML, Castiñeiras Ramos DE, Bóveda Fontán MD, Iglesias Rodríguez AJ, Cocho de Juan JA, Fraga Bermúdez JM. Avances en el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de jarabe de arce, experiencia en Galicia. *An Pediatr (Barc)* 2007; 67(4):337-43.

**6.** Oglesbee D, Sanders KA, Lacey JM, Magera MJ, Casetta B, Strauss KA et al. Second-tier test for quantification of alloisoleucine and branched-chain amino acids in dried blood spots to improve newborn screening for maple syrup urine disease (MSUD). *Clin Chem* 2008;54(3):542-9.

# TIROSINEMIA TIPO I

**Clasificación: AII**
**Grado de recomendación: A**
**Nivel de evidencia: II**

## Descripción de la enfermedad

*Nombre de la enfermedad:* Tirosinemia tipo I (deficiencia de fumarilacetoacetato hidrolasa).
*Gen: FAH*
*Locus: 15q23-q25*
*OMIM: 276700*
*Tipo de deficiencia o trastorno metabólico:* Alteración del metabolismo de los aminoácidos.
*Incidencia de la enfermedad/Prevalencia en poblaciones:* Incidencia estimada de 1:100.000. Se ha descrito una incidencia mayor en los países escandinavos, con una frecuencia descrita de 1/50.000 en Noruega y de 1/63.000 en Finlandia. En la región de Saguenay Lac St Jean de la provincia de Quebec, Canadá, la incidencia de la enfermedad es de 1 cada 1.800.
*Tipo de herencia:* Autosómica recesiva.
*Síntomas clínicos:* Fallo hepático grave en lactantes pequeños, vómitos, fallo en el crecimiento, irritabilidad, letargia, hepatomegalia, ictericia, ascitis, tendencia al sangrado y nefromegalia. De forma crónica y sin tratamiento los pacientes desarrollan cirrosis, raquitismo y hepatocarcinoma.

## Método de cribado

*Nombre de la prueba:* Estudio de los niveles de tirosina y succinilacetona en la muestra de sangre impregnada en papel.
*Método analítico:* Espectrometría de masas en tándem (MS/MS) y cromatografía de capa fina.
*Limitaciones de método:* La cuantificación de tirosina por MS/MS no permite distinguir entre los distintos tipos de tirosinemias metabólicas existentes, pudiendo darse casos de:

- *Falsos negativos:* Para evitarlos, es necesario que el paciente reciba una adecuada ingesta proteica. También se han descrito varios casos de falsos negativos de tirosinemia tipo I en recién nacidos cuyas muestras fueron recogidas al segundo día de vida.
- *Falsos positivos:* Se han descrito en pacientes que reciben nutrición parenteral, en condiciones fisiológicas del recién nacido (tirosinemia benigna transitoria descrita en el paciente pretérmino o con inmadurez hepática) o en condiciones patológicas del recién nacido (por ejemplo, hepatopatía).

La MS/MS carece de especificidad, debido a que niveles elevados de tirosina pueden encontrarse en otras condiciones fisiológicas (tirosinemia benigna transitoria) o patológicas del recién nacido; y de sensibilidad, ya que los niveles de tirosina pueden estar normales en recién nacidos afectos.
*Punto de corte:*

- Tyr: 201 – 300 μM.
- Succinilacetona: 5 μM.

## Método de diagnóstico (diagnóstico de confirmación)

*Nombre de la prueba y espécimen utilizado:*

- Determinación de succinilacetona (SA) en sangre mediante MS/MS y en orina mediante GC/MS.
- Determinación de la actividad porfobilinógeno sintasa (PBG-S) o δ-aminolevulínico deshidratasa (δ-ALAD) en sangre total heparinizada (no usar EDTA-K3 como anticoagulante) o eritrocitos. Esta actividad se inhibe muy sensible y específicamente por acción de la SA, disminuyendo el valor de la actividad PBG-S a menos del 10% del valor control.
- Análisis molecular del gen *FAH* o determinación de la actividad de la fumarilacetoacetato hidrolasa en fibroblastos de piel cultivados, biopsia hepática y/o eritrocitos.

**Tratamiento**

*Tipo dietético y farmacológico:* Dieta restringida de tirosina y fenilalanina y administración de NTBC (2-(2-Nitro-4-trifluorometilbenzoil)-1-3-ciclohexanediona).

*Beneficios*: El NTBC es una tricetona con actividad herbicida que inhibe el enzima 4-hidroxifenilpiruvatodioxigenasa, previniendo la degradación de la tirosina y la acumulación de los metabolitos tóxicos.

**Aportación del cribado**

Detección precoz de la etiología del fallo hepático agudo, con lo que se evita la mortalidad de la enfermedad hepática y el posible desarrollo de carcinoma hepatocelular en las formas crónicas.

**Artículos publicados y/o evidencias propias que documenten lo anterior**

**1.** Kvittingen EA, Brodtkorb E. The pre- and post-natal diagnosis of tyrosinemia type I and the detection of the carrier state by assay of fumarylacetoacetase. *Scand J Clin Lab Invest Suppl* 1986; 184:35-40.

**2.** Holme E, Lindstedt S. Tyrosinaemia type I and NTBC (2-(2-nitro-4-trifluoromethylbenzoyl)-1,3-cyclohexanedione). *J Inherit Metab Dis* 1998; 21(5):507-17.

**3.** Ros J, Vilaseca MA, Lambruschini N, Mas A, Lindsteadt S, Holme E. NTBC as palliative treatment in tyrosinaemia type I. *J Inher Metab Dis* 1999;22: 665-666.

**4.** Arranz JA, Piñol F, Kozak L, Pérez-Cerdá C, Cormand B, Ugarte M, Riudor E. Splicing mutations, mainly IVS6-1(G>T), account for 70% of fumarylacetoacetate hydrolase (FAH) gene alterations, including 7 novel mutations, in a survey of 29 tyrosinemia type I patients. *Hum Mutat* 2002;20(3):180-8.

**5.** Techakittiroj C, Cunningham A, Hooper PF, Andersson HC, Thoene J. High protein diet mimics hypertyrosinemia in newborn infants. *J Pediatr 2005;* 146(2):281-2.

**6.** Couce ML, del Río I, Picón M, Bóveda MD, Cocho JA, Fraga JM. Avances en el diagnóstico y tratamiento de los niños con tirosinemia tipo I. Pediátrika 2006; 26(1): 29-34.

**7.** Sander J, Janzen N, Peter M, Sander S, Steuerwald U, Holtkamp U, et al. Newborn screening for hepatorenal tyrosinemia: Tandem mass spectrometric quantification of succinylacetone. *Clin Chem* 2006; 52(3):482-7.

**8.** Matern D, Tortorelli S, Oglesbee D, Gavrilov D, Rinaldo P. Reduction of the false-positive rate in newborn screening by implementation of MS/MS-based second-tier tests: the Mayo Clinic experience (2004-2007). *J Inherit Metab Dis* 2007; 30(4): 585-92.

**9.** Al-Dirbashi OY, Rashed MS, Jacob M, Al-Ahaideb LY, Al-Amoudi M, Rahbeeni et al. Improved method to determine succinylacetone in dried blood spots for diagnosis of tyrosinemia type I using UPLC-MS/MS. *Biomed Chromatogr* 2008; 22(11):1181-5.

**10.** la Marca G, Malvagia S, Pasquini E, Innocenti M, Fernandez MR, Donati MA et al. The inclusion of succinylacetone as marker for tyrosinemia type I in expanded newborn screening programs. *Rapid Commun Mass Spectrom* 2008; 22(6):812-8.

# HOMOCISTINURIA

**Clasificación:**

**Grado de recomendación: A**
**Puntuación "Score": 0.76 sobre 1.**

## Descripción de la enfermedad

*Nombre de la enfermedad:* Homocistinuria (deficiencia de cistationina-ß-sintasa (CBS)).
*Gen: CBS*
*Locus: 21q22.3*
*OMIM: 236200*
*Tipo de deficiencia o trastorno metabólico:* Error innato del metabolismo de los aminoácidos azufrados.
*Incidencia de la enfermedad / Prevalencia en poblaciones:* 1:200.000 – 1:300.000. En Irlanda y Nueva Gales del Sur 1:60.000. Estudios recientes basados en el análisis de mutaciones en muestras neonatales, sugieren que puede ser más frecuente: 1:20.000 o incluso mayor.
*Tipo de herencia:* Autosómica recesiva.
*Síntomas clínicos: Ectopia lentis* pudiendo manifestarse a partir de los 2 años de edad. Hábito marfanoide, osteoporosis. Los individuos no tratados presentan tromboembolismos y puede haber retraso mental de diversa intensidad.

## Método de cribado

*Nombre de la prueba:* Perfil de aminoácidos (metionina) en la muestra de sangre impregnada en papel.
*Método analítico:* Espectrometría de masas en tándem (MS/MS).
*Punto de corte:*

- Metionina: 47 – 60 μM.

*Limitación del método:*

- Falsos negativos: los niveles de metionina suelen estar muy bajos durante el período neonatal por lo que para la detección precoz es necesario que el paciente esté recibiendo una adecuada ingesta proteica. Por ello es recomendable la introducción de la determinación de homocisteina.
- Falsos positivos: en pacientes que reciben nutrición parenteral.

*Diagnóstico diferencial:* Con las deficiencias de metionina adenosil transferasa (MAT I/III) además de aquellas situaciones de hipermetioninemia transitoria del recién nacido.

## Método de diagnóstico (diagnóstico de confirmación)

*Nombre de la prueba y espécimen utilizado:*

- Aminoácidos (metionina y homocisteína) en plasma o suero y orina mediante CIO.
- Cuantifiación de homocisteína en plasma mediante HPLC u otros métodos.
- Estudio de la actividad enzimática (fibroblastos de piel cultivados).
- Análisis mutacional del gen CBS. Muestra: DNA o sangre anticoagulada.

## Tratamiento

*Tipo:* Manejo dietético y monitorización de aminoácidos. Administración de betaína y establecer si hay respuesta a la piridoxina.
*Simplicidad de la terapia:* Se requieren protocolos bien establecidos y seguimiento periódico.
*Beneficios:* Una intervención precoz y manejo adecuado de situaciones agudas mejora claramente el pronóstico de la enfermedad. Consejo genético y posibilidad de diagnóstico prenatal.

**Aportación del cribado**

Detección precoz de la enfermedad antes del debut de la misma, evitando la aparición de secuelas irreversibles para el paciente.

**Artículos publicados y/o evidencias propias que documenten lo anterior**

**1.** Yap S, Naughten E. Homocystinuria due to cystathionine beta-synthase deficiency in Irelan 25 years' experience of a newborn screened and treated population with reference to clinical outcome and biochemical control. *J Inherit Metab Dis* 1998; 21(7): 738-47.

**2.** Urreizti R, Balcells S, Rodés M, Vilarinho L, Baldellou A, Couce ML, Muñoz C, Campistol J, Pintó X, Vilaseca MA, Grinberg D. Spectrum of CBS Mutations in 16 Homocystinuric Patients from the Iberian Peninsula: High Prevalence of T191M and Absence of I278T or G307S. Human Mutation, Mutation in Brief #624(2003) Online.

**3.** Couce ML, Fraga JM. Homocistinuria y alteraciones del metabolismo de folatos y vitamina B12. En: Sanjurjo P, Baldellou A. eds. Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias. 2ª ed. Madrid: Ergon. 2006. p. 357-366.

**4.** Urreizti R, Asteggiano C, Bermudez M, Córdoba A, Szlago M, Grosso C et al. The p.T191M mutation of the CBS gene is highly prevalent among homocystinuric patients from Spain, Portugal and South America. *Hum Genet.* 2006; 51(4):305-13.

**5.** ten Hoedt AE, van Kempen AA, Boelen A, Duran M, Kemper-Proper EA, Oey-Spauwen MJ et al. High incidence of hypermethioninaemia in a single neonatal intensive care unit detected by a newly introduced neonatal screening programme. *J Inherit Metab Dis* 2007; 30(6):978.

**6.** Couce ML, Boveda MD, Castiñeiras DE, Corrales FJ, Mora MI, Fraga JM et al. Hypermethioninemia due to methionine adenosyltransferase I/III (MAT I/III) deficiency: Diagnosis in an expanded neonatal screening programme. *J Inherit Metab Dis* 2008, May 20.

**7.** Matern, S. Tortorelli, D. Oglesbee, D. Gavrilov, P. Rinaldo. Reduction of the false-positive rate in newborn screening by implementation of MS/MS-based second-tier tests: the Mayo Clinic experience (2004-2007). *J Inherit Metab Dis.* 2007 Aug; 30(4):585-92. Epub 2007 Jul 23.

# ACIDURIA ARGININOSUCCÍNICA

**Clasificación: BII**

**Grado de recomendación: B**
**Nivel de evidencia: II**

## Descripción de la enfermedad

*Nombre de la enfermedad:* Aciduria argininosuccínica (deficiencia de argininosuccinato liasa)
*Gen: ASL*
*Locus: 7cen-q11.2*
*OMIM: 207900*
*Tipo de deficiencia o trastorno metabólico:* Alteración del metabolismo de los aminoácidos (defecto del ciclo de la urea).
*Incidencia de la enfermedad / Prevalencia en poblaciones:* Incidencia estimada 1: 70000-180000.
*Tipo de herencia:* Autosómica recesiva.
*Síntomas clínicos:* Hiperamonemia que conduce a letargia, convulsiones, coma y muerte. Existen formas crónicas que cursan con hepatopatía junto con alteraciones neurológicas, especialmente tras alta ingesta de proteínas o estados catabólicos.

## Método de cribado

*Nombre de la prueba:* Perfil de aminoácidos (citrulina) en muestra de sangre impregnada en papel.
*Método analítico:* Espectrometría de masas en tándem (MS/MS).
*Punto de corte:*

- Citrulina: 28 – 31 μM.

*Diagnóstico diferencial:* Con las siguientes patologías: Citrulinemia I y II, deficiencia de piruvato carboxilasa y todas las enfermedades del ciclo de la urea.

## Método de diagnóstico (diagnóstico de confirmación)

*Nombre de la prueba y espécimen utilizado:*

- Análisis de aminoácidos (incluyendo ácido argininosuccínico) en plasma / suero y orina mediante CIO o HPLC.
- Estudio enzimático y análisis de mutaciones en fibroblastos de piel o sangre descoagulada.

## Tratamiento

*Tipo:* Tratamiento dietético y aporte de arginina, con monitorización periódica de aminoácidos y tratando de evitar la hiperamoniemia. Manejo de situaciones agudas. Pueden precisar benzoato o fenilbutirato.
*Simplicidad de la terapia:* Se requieren protocolos bien establecidos y seguimiento periódico.
*Beneficios:* Posibilidad de consejo genético y diagnóstico prenatal. Es de esperar que la prevención de la hiperamonemia por medio de tratamiento precoz en pacientes diagnosticados prenatalmente o por medio de cribado neonatal, mejore el pronóstico de la enfermedad.

## Aportación del cribado

Detección precoz de la enfermedad antes del debut de la misma, evitando la aparición de secuelas irreversibles para el paciente.

**Artículos publicados y/o evidencias propias que documenten lo anterior**

**1.** Gerrits GP, Gabreëls FJ, Monnens LA, De Abreu RA, van Raaij-Selten B, Niezen-Koning KE et al. Argininosuccinic aciduria: clinical and biochemical findings in three children with the late onset form, with special emphasis on cerebrospinal fluid findings of amino acids and pyrimidines. *Neuropediatrics* 1993; 24(1):15-8.

**2.** Kleijer WJ, Garritsen VH, Linnebank M, Mooyer P, Huijmans JG, Mustonen A et al. Clinical, enzymatic, and molecular genetic characterization of a biochemical variant type of argininosuccinic aciduria: prenatal and postnatal diagnosis in five unrelated families. *J Inherit Metab Dis* 2002; 25(5):399-410.

**3.** Trevisson E, Salviati L, Baldoin MC, Toldo I, Casarin A, Sacconi S et al. Argininosuccinate lyase deficiency: mutational spectrum in Italian patients and identification of a novel ASL pseudogene. *Hum Mutat* 2007;28(7):694-702.

**4.** Newnham T, Hardikar W, Allen K, Wellard RM, Hamilton C, Angus P et al. Liver transplantation for argininosuccinic aciduria: clinical, biochemical, and metabolic outcome. *Liver Transpl* 2008;14(1):41-5.

**5.** Tuchman M, Lee B, Lichter-Konecki U, Summar ML, Yudkoff M, Cederbaum SD, et al. Cross-sectional multicenter study of patients with urea cycle disorders in the United States. Urea Cycle Disorders Consortium of the Rare Diseases Clinical Research Network. *Mol Genet Metab* 2008; 94(4):397-402.

## CITRULINEMIA TIPO I

**Clasificación: BII**

**Grado de recomendación: B**
**Nivel de evidencia: II**

### Descripción de la enfermedad

*Nombre de la enfermedad:* Citrulinemia tipo I (deficiencia de arginín succinato sintetasa).
*Gen: ASS*
*Locus: 9q34.1*
*OMIM: 215700*
*Tipo de deficiencia o trastorno metabólico:* Alteración del metabolismo de los aminoácidos. Defecto del ciclo de la urea.
*Incidencia de la enfermedad / Prevalencia en poblaciones:* Incidencia estimada: menor de 1:100.000.
*Tipo de herencia:* Autosómica recesiva.
*Síntomas clínicos:* Encefalopatía hiperamonémica. En la mayoría de los casos la aparición es neonatal y el curso de la enfermedad es grave con vómitos, letargia coma y muerte si no es diagnosticada precozmente y tratada.

### Método de cribado

*Nombre de la prueba:* Perfil de aminoácidos (citrulina) en muestra de sp.
*Método analítico:* Espectrometría de masas en tándem (MS/MS).
*Punto de corte:*

- Citrulina: 28-31 μM.

*Diagnóstico diferencial:* Enfermedades del ciclo de la urea, especialmente con la citrulinemia tipo II, aciduria argininosuccínica y argininemia.

### Método de diagnóstico (diagnóstico de confirmación)

*Nombre de la prueba y espécimen utilizado*

- Cuantificación de aminoácidos mediante CIO o HPLC en plasma y orina.
- Cuantificación de ácido orótico y uracilo mediante GC/MS o HPLC en orina.
- Determinación de la incorporación de [$^{14}$C]-citrulina a proteínas en fibroblastos de piel.
- Análisis de mutaciones del gen *ASS*. Muestra: ADN o sangre anticoagulada.

### Tratamiento

*Tipo dietético:* Restricción proteica. Suplemento de aminoácidos esenciales. Suplemento de arginina. Benzoato sódico, fenilbutirato sódico, fenilacetato sódico o N-carbamilglutamato para la hiperamonemia. Carnitina. Trasplante hepático.
*Simplicidad de la terapia:* Tratamiento de urgencia en las crisis metabólicas.
*Beneficios:* Disminución de mortalidad y morbilidad. Mejor pronóstico en casos detectados precozmente. Consejo genético a la familia. Diagnóstico prenatal.

**Aportación del cribado**: Detección precoz de la enfermedad antes del debut de la misma, evitando la aparición de secuelas irreversibles para el paciente.

### Artículos publicados y/o evidencias propias que documenten lo anterior

**1.** Sanjurjo P, Rodríguez-Soriano J, Vallo A, Arranz A, Rubio V. Neonatal citrullinaemia with satisfactory mental development. *Eur J Pediatr* 1991; 150(10):730-1.
**2.** Fletcher JM, Couper R, Moore D, Coxon R, Dorney S. Liver transplantation for citrullinaemia improves intellectual function. *J Inherit Metab Dis* 1999; 22(5):581-6.

**3.** Vilaseca MA, Kobayashi K, Briones P, Lambruschini N, Campistol J, Tabata A et al. Phenotype and genotype heterogeneity in Mediterranean citrullinemia. *Mol Genet Metab* 2001; 74(3):396-8.
**4.** Häberle J, Pauli S, Linnebank M, Kleijer WJ, Bakker HD, Wanders RJ et al. Structure of the human argininosuccinate synthetase gene and an improved system for molecular diagnostics in patients with classical and mild citrullinemia. *Hum Genet* 2002; 110(4):327-33.
**5.** Sander J, Janzen N, Sander S, Steuerwald U, Das AM, Scholl S et al. Neonatal screening for citrullinaemia. *Eur J Pediatr* 2003; 162(6):417-20.
**6.** Kleijer WJ, Garritsen VH, van den Sterre ML, Berning C, Häberle J, Huijimans JG. Prenatal diagnosis of citrullinemia and argininosuccinic aciduria: evidence for a transmission ratio distortion in citrullinemia. *Prenat Diagn* 2006; 26(3):242-7.
**7.** Tuchman M, Lee B, Lichter-Konecki U, Summar ML, Yudkoff M, Cederbaum SD et al. Urea Cycle Disorders Consortium of the Rare Diseases Clinical Research Network. Cross-sectional multicenter study of patients with urea cycle disorders in the United States. *Mol Genet Metab* 2008; 94(4):397-402.
**8.** Dimmock DP, Trapane P, Feigenbaum A, Keegan CE, Cederbaum S, Gibson J et al. The role of molecular testing and enzyme analysis in the management of hypomorphic citrullinemia. *Am J Med Genet* A 2008 Oct 16.

## CITRULINEMIA TIPO II

**Clasificación: BII**
**Grado de recomendación: B**
**Nivel de evidencia: II**

### Descripción de la enfermedad

*Nombre de la enfermedad:* Citrulinemia tipo II (deficiencia de citrina o transportador mitocondrial de aspartato glutamato).
*Gen: SLC25A13*
*Locus: 7q21.3*
*OMIM: 605814, 603471*
*Tipo de deficiencia o trastorno metabólico:* Alteración del metabolismo de los aminoácidos.
*Incidencia de la enfermedad / Prevalencia en poblaciones:* Incidencia estimada: menor de 1:100.000.
*Tipo de herencia:* Autosómica recesiva.
*Síntomas clínicos:* Hay dos formas:

- Forma neonatal/infantil, denominada colestasis neonatal intrahepática (NICCD), cursa con ictericia, retraso en el crecimiento y disfunción hepática variable. Tiene buen pronóstico.
- Forma adulta (CTNL2) puede cursar como una encefalopatía hiperamonémica con síntomas neuropsiquiátricos y causar la muerte del paciente.

### Método de cribado

*Nombre de la prueba:*

- Perfil de aminoácidos (citrulina) en muestra de sp. Se ha descrito que en el 40% de los niños con deficiencia de citrina también pueden estar elevados los aminoácidos metionina, fenilalanina, tirosina y la galactosa.
- Determinación de acilcarnitinas: aumento de Cartinina libre (C0), acetilcarnitina (C2) y acilcarnitinas de cadena larga.

*Método analítico:* Espectrometría de masas en tándem (MS/MS).
*Punto de corte:*
Citrulina: 28-31 μM.
*Diagnóstico diferencial:* Con citrulinemia tipo I.

### Método de diagnóstico (diagnóstico de confirmación)

*Nombre de la prueba y espécimen utilizado:*

- Cuantificación de aminoácidos en sangre (plasma o suero) y orina.
- Análisis de mutaciones en el gen SLC25A13 (sangre con anticoagulante para la extracción de DNA).

### Tratamiento

*Tipo:*

- Para la NICCD el tratamiento es dietético y consiste en suministrar suplementos de vitaminas liposolubles y de fórmula con triglicéridos de cadena media (MCT).
- Para la CTNL2 el tratamiento consiste en la realización de un trasplante hepático.

*Simplicidad de la terapia:* Tratamiento de urgencia en las crisis metabólicas.
*Beneficios:* Los niños con NICCD tienen buen pronóstico. Algunos mejoran de la colestasis sin tratamiento. El trasplante hepático en los adultos reduce la mortalidad. Consejo genético a la familia y diagnóstico prenatal.

**Aportación del cribado**: Detección precoz de la enfermedad antes del debut de la misma, evitando la aparición de secuelas irreversibles para el paciente.

**Artículos publicados y/o evidencias propias que documenten lo anterior**

**1.** Kobayashi K, Sinasac DS, Iijima M, Boright AP, Begum L, Lee JR et al. The gene mutated in adult-onset type II citrullinaemia encodes a putative mitochondrial carrier protein. *Nat Genet* 1999; 22(2):159-63.
**2.** Kasahara M, Ohwada S, Takeichi T, Kanaeko H, Tomomasa T, Morikawa A et al. Living-related liver transplantation for type II citrullinemia using a graft from heterozygote donor. *Transplantation* 2001; 71(1):157-9.
**3.** Saheki T, Kobayashi K. Mitochondrial aspartate glutamate carrier (citrin) deficiency as the cause of adult-onset type II citrullinemia (CTLN2) and idiopathic neonatal hepatitis (NICCD). *J Hum Genet* 2002; 47(7):333-41.
**4.** Ohura T, Kobayashi K, Abukawa D, Tazawa Y, Aikawa J, Sakamoto O et al. A novel inborn error of metabolism detected by elevated methionine and/or galactose in newborn screening: neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency. *Eur J Pediatr* 2003; 162(5):317-22.
**5.** Tamamori A, Fujimoto A, Okano Y, Kobayashi K, Sakei T, Tagami Y et al. Effects of citrin deficiency in the perinatal period: feasibility of newborn mass screening for citrin deficiency. *Pediatr Res* 2004; 56(4):608-14.
**6.** Ohura T, Kobayashi K, Tazawa Y, Abukawa D, Sakamoto O, Tsuchiya S et al. Clinical pictures of 75 patients with neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency (NICCD). *J Inherit Metab Dis* 2007; 30(2):139-44.
**7.** Saheki T, Kobayashi K, Terashi M, Ohura T, Yanagawa Y, Okano Y et al. Reduced carbohydrate intake in citrin-deficient subjects. *J Inherit Metab Dis* 2008; 31(3):386-94.
**8.** Tabata A, Sheng JS, Ushikai M, Song YZ, Gao HZ, Lu YB et al. Identification of 13 novel mutations including a retrotransposal insertion in SLC25A13 gene and frequency of 30 mutations found in patients with citrin deficiency. *J Hum Genet* 2008; 53(6):534-45.

## ARGININEMIA

**Clasificación: BII**

**Grado de recomendación: B**
**Nivel de evidencia: II**

### Descripción de la enfermedad

*Nombre de la enfermedad:* Argininemia (deficiencia de arginasa).
*Gen: ARG1*
*Locus: 6q23*
*OMIM: 207800*
*Tipo de deficiencia o trastorno metabólico:* Alteración del metabolismo de los aminoácidos. Defecto del ciclo de la urea.
*Incidencia de la enfermedad / Prevalencia en poblaciones:* Estimada 1:360.000. Hay 31 casos descritos.
*Tipo de herencia:* Autosómica recesiva.
*Síntomas clínicos:* Hiperamoniemia, encefalopatía, alcalosis respiratoria, hipotonía, irritabilidad, alteraciones en el comportamiento, falta de descanso, atrofia cerebral, corea, retraso del crecimiento, hipotonía, retraso mental, microcefalia, vómito, convulsiones...

### Método de cribado

*Nombre de la prueba:* Estudio del perfil de aminoácidos (arginina) y guanidinoacetato en sangre impregnada en papel.
*Método analítico:* Espectrometría de masas en tándem (MS/MS).
*Punto de corte:*
Arginina: 31-44 μM.

### Método de diagnóstico (diagnóstico de confirmación)

*Nombre de la prueba y espécimen utilizado:*

- Cuantificación de orótico y/o uracilo en orina mediante GC/MS o HPLC.
- Cuantificación de aminoácidos en LCR y plasma por CIO o HPLC.
- Disminución de la actividad enzimática de arginasa en y/o biopsia hepática.

### Tratamiento

*Tipo dietético y farmacológico:* Dieta baja en aminoácidos. Benzoato sódico.
*Simplicidad de la terapia:* Moderada.
*Beneficios*: Prevención de mortalidad. Mejora de los episodios de crisis y el pronóstico.

**Aportación del cribado**: Detección precoz de la enfermedad antes del debut de la misma, evitando la aparición de secuelas irreversibles para el paciente.

### Artículos publicados y/o evidencias propias que documenten lo anterior

**1.** Uchino T, Snyderman SE, Lambert Qureshi IA, Shapira SK, Sansaricq C et al. Molecular basis of phenotypic variation in patients with argininemia. *Hum Genet* 1995; 96(3):255-60.
**2.** Braga AC Vilariño L, Ferreira E, Rocha H. Hyperargininemia presenting as persistent neonatal jaundice and hepatic cirrhosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1997; 24(2):218-21.
**3.** Harrington JW, Stiefel M, Gianos E. Arginase deficiency presenting with cerebral oedema and failure to thrive. *J Inherit Metab Dis* 2000; 23(5): 517-8.

**4.** Horwich AL. Urea cycle enzymes. In Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, Childs B, Kinzler K, eds. *The metabolic and molecular bases of inherited diseases*. 7ª ed. New York: McGraw-Hill Inc; 2001:1909-1964.
**5.** Scaglia F, Lee B Clinical, biochemical, and molecular spectrum of hyperargininemia due to arginase I deficiency. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2006; 142C(2):113-20.

## TIROSINEMIA TIPO II

**Clasificación: BII**
**Grado de recomendación: B**
**Nivel de evidencia: II**

### Descripción de la enfermedad

*Nombre de la enfermedad:* Tirosinemia tipo II o Síndrome de Richner Hanhart (deficiencia de tirosina aminotransferasa (TAT).
*Gen: 6898*
*Locus: 16q22.1-q22.3*
*OMIM: 276600*
*Tipo de deficiencia o trastorno metabólico*: Alteración del metabolismo de los aminoácidos.
*Incidencia de la enfermedad/Prevalencia en poblaciones*: No ha sido establecida al ser una enfermedad poco frecuente. Hay descritos 10 casos.
*Tipo de herencia*: Autosómica recesiva.
*Síntomas clínicos:* Queratitis con úlceras corneales herpetiformes e hiperqueratosis palmoplantar. Puede existir retraso mental y comportamiento automutilante.

### Método de cribado

*Nombre de la prueba*: Perfil de aminoácidos (tirosina) en sangre impregnada en papel.
*Método analítico*: Espectrometría de masas en tándem (MS/MS) y cromatografía en capa fina.
*Limitaciones de método*: La cuantificación de tirosina por MS/MS no permite distinguir entre los distintos tipos de tirosinemias metabólicas existentes y por ello pueden darse:

- Falsos negativos: es necesario que el paciente reciba una adecuada ingesta proteica para evitarlos.
- Falsos positivos: se han descrito en pacientes que reciben nutrición parenteral, en condiciones fisiológicas del recién nacido (tirosinemia benigna transitoria descrita en el paciente pretérmino o con inmadurez hepática) o en condiciones patológicas del recién nacido (por ejemplo, hepatopatía).

*Punto de corte*:

- Tyr: 201 – 300 μM.

*Diagnóstico diferencial*: Tirosinemia transitoria del recién nacido, tirosinemia tipo I y tipo III.

### Método de diagnóstico (diagnóstico de confirmación)

*Nombre de la prueba y espécimen utilizado*:

- Determinación de metabolitos de tirosina en orina mediante GC/MS (ácidos p-hidroxifenilpirúvico, p-hidroxifenilacético y p-hidroxifenilláctico, n-acetiltirosina y p-tiramina).
- Determinación de tirosina en plasma mediante CIO o HPLC.
- Confirmación diagnóstica con secuenciación del gen que codifica para la TAT.

### Tratamiento

Tipo dietético: alimentación restringida en fenilalanina y tirosina.
*Simplicidad de la terapia*: Moderada. Restricción dietética en Tyr.
*Beneficios:* Corrección de las alteraciones bioquímicas, así como desaparición de lesiones cutáneas y oculares, previniendo el retraso mental si se administra precozmente.

**Aportación del cribado**: Detección precoz de la enfermedad y evitar el posible desarrollo de lesiones cutáneas, oculares y retraso mental.

**Artículos publicados y/o evidencias propias que documenten lo anterior**

**1.** Richner H. Hornhautaffektion bei keratoma palmare et plantare hereditarium. *Klin Mbl Augenheilk* 1938;100:580–8.

**2.** Hanhart E. Neue sonderformen von keratosis palmo-plantaris, u.a. eine regelmässig-dominante mit systematisierten lipomen, ferner 2 einfach-rezessive mit schwachsinn und z.T. mit hornhautveränderungen des auges (ektodermalsyndrom). *Dermatologica* 1947; 94:286-308.

**3.** Natt E, Westphal EM, Toth-Fejel SE, Magenis RE, Buist NRM, Rettenmeier R et al. Inherited and de novo deletion of the tyrosine aminotransferase gene locus at 16q22.1-q22.3 in a patient with tyrosinemia type II. *Hum. Genet* 1987; 77(4): 352-8.

**4.** Huhn R, Stoermer H, Klingele B, Bausch E, Fois A, Farnetani M et al. Novel and recurrent tyrosine aminotransferase gene mutations in tyrosinemia type II. *Hum Genet* 1998; 102(3):305-13.

**5.** Kvittingen EA, Holme E. Disorders of tyrosine metabolism. In Fernandes J, Saudubray JM, van den Berghe G, eds. *Inborn Metabolic Diseases. Diagnosis and Treatment.* 3ª ed. Berlin: Springer; 2000. p. 187-94.

**6.** Macsai MS, Schwartz TL, Hinkle D, Hummel MB, Mulhern MG, Rootman D et al. Tyrosinemia type II: nine cases of ocular signs and symptoms. *Am J Ophthalmol* 2001; 132(4):522-7.

Scott CR. The genetic tyrosinemias. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2006; 142C(2):121-6.

**7.** Meissner T, Betz RC, Pasternack SM, Eigelshoven S, Ruzicka T, Kruse R et al. Richner-Hanhart syndrome detected by expanded newborn screening. *Pediatr Dermatol* 2008; 25(3):378-80.

# TIROSINEMIA TIPO III

**Clasificación: BII**

**Grado de recomendación: B**
**Nivel de evidencia: II**

## Descripción de la enfermedad

*Nombre de la enfermedad*: Tirosinemia Tipo III (deficiencia de 4-hidroxifenilpiruvato dioxigenasa).
*Gen: HPD*
*Locus: 12q24-qter*
*OMIM: 276710*
*Tipo de deficiencia o trastorno metabólico*: Alteración del metabolismo de los aminoácidos.
*Incidencia de la enfermedad/Prevalencia en poblaciones*: Desconocida. No se conoce población con alto riesgo. Hay descritos 2 casos.
*Tipo de herencia*: Autosómica recesiva.
*Síntomas clínicos*: Retraso mental suave y/o convulsiones con ausencia de daño hepático.

## Método de cribado

*Nombre de la prueba*: Perfil de aminoácidos (tirosina) en sangre impregnada en papel.
*Método analítico*: Espectrometría de masas en tándem (MS/MS) y cromatografía en capa fina.
*Limitaciones del método*: La cuantificación de tirosina por MS/MS no permite distinguir entre los distintos tipos de tirosinemias metabólicas existentes y por ello pueden darse:

- Falsos negativos: es necesario que el paciente reciba una adecuada ingesta proteica para evitarlos.
- Falsos positivos: se han descrito en pacientes que reciben nutrición parenteral, en condiciones fisiológicas del recién nacido (tirosinemia benigna transitoria descrita en el paciente pretérmino o con inmadurez hepática) o en condiciones patológicas del recién nacido (por ejemplo, hepatopatía).

*Punto de corte*:
Tyr: 201 – 300 μM.

## Método de diagnóstico (diagnóstico de confirmación)

*Nombre de la prueba y espécimen utilizado*:

- Determinación de metabolitos de tirosina en orina (micción aislada) mediante GC/MS (presencia de 4-hidroxifenilpirúvico, 4-hidroxifenilacético y/o 4-hidroxifenilláctico).
- Determinación de tirosina en plasma mediante CIO o HPLC.
- Confirmación diagnóstica con secuenciación del gen que codifica para la enzima enzima 4-hidroxifenilpiruvato dioxigenasa.

## Tratamiento

*Tipo paliativo*: Dieta pobre en Fenilalanina y Tirosina. Se aconseja suplementar con 1g/día de vitamina C.
*Simplicidad*: Moderada.
*Beneficios*: Notables para la salud del niño.

**Aportación del cribado:** Detección precoz de la enfermedad antes del debut de la misma, evitando la aparición de secuelas irreversibles para el paciente.

**Artículos publicados y/o evidencias propias que documenten lo anterior**

**1.** Awata H, Endo F, Matsuda I. Structure of the human 4-hydroxyphenylpyruvic acid Dioxygenase gen (HPD). *Genomics* 1994; 23(3):534-9.

**2.** Cerone R, Holme E, Schiaffino MC, Caruso U, Maritano L, Romano C. Tyrosinemia type III: diagnosis and ten-year follow-up. *Acta Paediat* 1997; 86(9):1013-5.

**3.** Ruetschi U, Rymo L, Lindstedt S. Human 4-hydroxyphenylpyruvate dioxygenase gen (HPD). *Genomics* 1997; 44(3):292-9.

**4.** Ruetschi U, Cerone R, Pérez-Cerda C, Schiaffino MC, Standing S, Ugarte M et al. Mutations in the 4-hydroxyphenylpyruvate dioxygenase gen (HPD) in patients with tyrosinemia type III. *Human Genet* 2000; 106(6):654-62.

**5.** Tomoeda K, Awata H, Matsuura T, Matsuda I, Ploechl E, Milovac T et al. Mutations in the 4-hydroxyphenylpyruvic acid dioxygenase gen are responsible for tyrosinemia type III and hawkinsinuria. *Molec Genet Metab* 2000; 71(3):506-10.

**6.** Ellaway CJ, Holme E, Standing S, Preece MA, Green A, Ploechl E et al. Outcome of tyrosinaemia type III. *J Inherit Metab Dis* 2001; 24(8):824-31.

**7.** Scott CR. The genetic tyrosinemia. Am J Med Genet C Semen Med Genet 2006; 142C(2): 121-8.

**8.** Item CB, Mihalek I, Lichtarge O, Jalan A, Vodopiutz J, Muhl A et al. Manifestation of hawkinsinuria in a patient compound heterozygous for hawkinsinuria and tyrosinemia type III. *Mol Genet Metab* 2007; 91(4):379-83.

## PATOLOGÍAS ASOCIADAS AL METABOLISMO DE LA β-OXIDACIÓN DE ÁCIDOS GRASOS

Deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena media (MCAD).
Deficiencia primaria de carnitina (CUD).
Deficiencia de L-3-hidroxiacil-CoA deshidrogenasa de cadena larga (LCHAD).
Deficiencia de L-3-hidroxiacil-CoA deshidrogenasa de cadena muy larga (VLCHAD).
Déficit de carnitina palmitoil transferasa I (CPT I).
Déficit de carnitina palmitoil transferasa II (CPT II).
Aciduria glutárica tipo II o deficiencia múltiple de acil CoA deshidrogenasa (MADD).
Deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena corta (SCAD).
Deficiencia de carnitina/acilcarnitina translocasa (CACT).

# DÉFICIT DE ACIL-CoA DESHIDROGENASA DE CADENA MEDIA (MCAD)

**Clasificación: AI**
**Grado de recomendación: A**
**Nivel de evidencia: I**

## Descripción de la enfermedad

*Nombre de la enfermedad*: Deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena media (MCAD)
*Gen: MCAD*
*Locus: 1p31*
*OMIM: 201450*
*Tipo de deficiencia o trastorno metabólico:* Alteración de la ß-oxidación mitocondrial de los ácidos grasos.
*Incidencia de la enfermedad/Prevalencia en poblaciones:* Incidencia estimada entre 1:3.000 y 1:17.000. Presente sobre todo en la raza caucásica, con un número elevado de portadores en el norte de Europa. En Galicia 1:11.333.
*Tipo de herencia:* Autosómica recesiva.
*Síntomas clínicos:* Los signos y síntomas más clásicos incluyen vómitos y letargia, que podrían progresar rápidamente hacia el coma o las crisis convulsivas y posteriormente al colapso cardiorrespiratorio y exitus. En ocasiones existe una hepatomegalia grasa con pruebas de función hepática anormales (elevación de las transaminasas, urea, amonio, alteraciones en los factores de coagulación). Durante los episodios agudos de la enfermedad suele haber hipoglucemia con concentraciones plasmáticas y urinarias de cetonas inadecuadamente bajas; sin embargo, aunque la hipoglucemia hipocetósica es un hallazgo común, la producción de cuerpos cetónicos podría ser normal en episodios de descompensación, por lo que el hallazgo de una hipoglucemia con cetonuria no debería excluir el diagnóstico de MCAD.

## Método de cribado

*Nombre de la prueba:* Determinación de acilcarnitinas en sangre impregnada en papel:

- Elevación de octanoilcarnitina (C8), normalmente acompañada de elevaciones de decanoilcarnitina (C10), hexanoilcarnitina (C6) y decenoilcarnitina (C10:1) así como de la relación C8/C10.
- Las concentraciones plasmáticas de carnitina total suelen estar disminuidas y la fracción de carnitina total esterificada suele aumentar.

*Método analítico:* Espectrometría de masas en tándem (MS/MS).
*Punto de corte:*

- C8: 0.21-0.76 μM.
- C10: 0.27-0.30 μM.
- C6: 0.18-0.25 μM.
- C10:1: 0.19-0.25 μM.
- C8/C10: 2.57-3.00.

*Limitación del método:*

- Falsos positivos: Ciertos tratamientos farmacológicos como el valproato o las dietas MCT (triglicéridos de cadena media) cursan con aumento de C8, C6 y C10 al igual que los portadores de dicha alteración. El ratio C8/C10 es el que permite diferenciar entre un aumento de C8 por tratamiento farmacológico o por deficiencia de MCAD, pues en este último caso el ratio permanece elevado.
- Falsos negativos: En pacientes cuya muestra ha sido tomada después de los 8 días de vida, puesto que las acilcarnitinas disminuyen con la edad del recién nacido.

*Diagnóstico diferencial:* Se debe realizar un diagnóstico bioquímico diferencial con la aciduria glutárica tipo 2 (AG-II), el déficit de 3-hidroxiacil CoA deshidrogenasa de cadena media y corta (M/SCHAD) y el déficit de 3-cetoacil-CoA tiolasa de cadena media (MCKAT), pues también cursan con aumento de

C8 en sangre. En concreto, el ratio C8/C10 permanece aumentado en la deficiencia MCAD pero no en la aciduria glutárica tipo II.

**Método de diagnóstico (diagnóstico de confirmación)**

*Nombre de la prueba y espécimen utilizado*:

- Cuantificación de las acilcarnitinas C6, C8, C10 y ratio C8/C10 en suero o plasma mediante MS/MS.
- Cuantificación de ácidos orgánicos en orina mediante GC/MS: Concentraciones bajas de cetonas y elevadas de ácidos dicarboxílicos de cadena media (procedentes de la omega-oxidación microsomal y peroxisomal de los ácidos grasos) así como conjugados de glicina: suberilglicina y hexanoilglicina.
- Cuantificación de ácidos orgánicos en plasma mediante GC/MS: aumento de los ácidos octanoico, cis-4-decenoico, cis-5-tetradecenoico.
- Estudios de índice de oxidación realizados en fibroblastos de piel cultivada.
- Análisis de mutaciones; la mutación 985A>G es prevalente. Muestra: DNA o sangre anticoagulada.

**Tratamiento**

*Tipo dietético*:

- Evitar periodos de ayuno prolongados.
- Suplementos con carnitina.
- Evitar ingesta de ácidos grasos de cadena media y larga.
- En caso de descompensaciones agudas, ingesta rica en carbohidratos o glucosa intravenosa.

*Simplicidad de la terapia*: Alta. Deben desarrollarse protocolos de actuación en los servicios de urgencias hospitalarias.

**Aportación del cribado**

Prevención de mortalidad. Pronóstico muy bueno con desarrollo normal. Consejo genético a la familia.

**Artículos publicados y/o evidencias propias que documenten lo anterior**

**1.** Van Hove JL, Zhang W, Kahler SG, Roe CR, Chen YT, Terada N et al. Medium Chain acyl-CoA dehydrogenase (MCAD) deficiency: diagnosis by acylcarnitine analysis in blood. *Am. J. Hum Genet* 1993; 52(5):958-66.

**2.** Chace DH, Hillman SL, Van Hove JL, Naylor EW. Rapid diagnosis of MCAD deficiency: quantitatively analysis of octanoylcartinine and other acylcarnitines in newborn blood spots by tandem mass spectrometry. *Clin Chem* 1997; 43(11):2106-13.

**3.** Martínez G, García-Lozano JR, Ribes A, Maldonado MD, Baldellou A, Pineda M, et al. High risk of medium chain acylcoenzyme A dehydrogenase deficiency among gypsies. *Pediatr Res* 1998;44:83-4.

**4.** Martínez G, Ribes A, Briones P, Rodés M, Baldellou A, Pineda M et al. Medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency in Spain. *J Inherit Metab Dis* 1998; 21(6):693-4.

**5.** Chace DH, Di Perna JC, Mitchell BL, Sgroi B, Hofman LF, Naylor EW. Electrospray tandem mass spectrometry for analysis of acylcarnitines in dried postmortem blood specimens collected at autopsy from infants with unexplained cause of death. *Clin Chem* 2001; 47(7):1166-82.

**6.** Carpenter K, Wiley V, Heath D, Wilcken B. Evaluation of newborn screening for medium chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency in 275000 babies. *Arch Dis Child* 2001; 85(2): 105-9.

**7.** Rodríguez Martínez A. Trastornos de la beta-oxidación de los ácidos grasos de cadena media: distintas presentaciones clínicas de un mismo genotipo. *Vox Paediatrica* 2006; 14 (1): 18-27.

**8.** Derks TG, Boer TS, van Assen A, Bos T, Ruiter J, Waterham HR et al. Neonatal screening for medium-chain acyl-CoA dehydrogenase (MCAD) deficiency in The Netherlands: the importance of enzyme analysis to ascertain true MCAD deficiency. J Inherit Metab Dis 2008; 31(1):88-96.

## DEFICIENCIA PRIMARIA DE CARNITINA

**Clasificación: AII**
**Grado de recomendación: A**
**Nivel de evidencia: II**

### Descripción de la enfermedad

*Nombre de la enfermedad*: Deficiencia del transportador de carnitina o deficiencia sistémica o primaria de carnitina (CUD).
*Gen: SLC22A5 (OCTN2).*
*Locus: 5q33.1.*
*OMIM: 212140*
*Tipo de deficiencia o trastorno metabólico*: Alteración de la ß-oxidación mitocondrial de los ácidos grasos.
*Incidencia de la enfermedad / Prevalencia en poblaciones*: Incidencia estimada menor de 1/100.000. En Galicia 1:102.000.
*Tipo de herencia*: Autosómica recesiva.
*Síntomas clínicos*: Hay dos formas. 1) Neonatal, más grave, con descompensación metabólica aguda con hipoglucemia hipocetótica e hiperamonemia y muerte súbita. 2) Tardía (3m-2a) con cardiomiopatía y debilidad muscular. Se ha descrito en adultos (madres de niños no afectos).

### Método de cribado

*Nombre de la prueba*: Cuantificación de acilcarnitinas con disminución de C0 en sangre impregnada en papel.
*Método analítico*: Espectrometría de masas en tándem (MS/MS).
*Punto de corte:* C0 < 11.08 μM.
*Diagnóstico diferencial*: Otros defectos de la β-oxidación de ácidos grasos. Aciduria glutárica tipo I y desnutrición severa.

### Método de diagnóstico (diagnóstico de confirmación)

*Nombre de la prueba y espécimen utilizado*:

- Cuantificación de C0 y acilcarnitinas en suero o plasma mediante MS/MS.
- Ensayo del transporte de carnitina en fibroblastos.
- Análisis molecular del gen SLC22A5. Muestra: DNA o sangre anticoagulada.

### Tratamiento

*Tipo (dietético)*: Suplemento de carnitina vía oral y evitar ayunos.
*Simplicidad de la terapia*: Alta. No se necesita dieta especial ni medicamentos huérfanos.
*Beneficios*: Prevención de mortalidad. Pronóstico muy bueno con desarrollo normal. Consejo genético a la familia.

**Aportación del cribado**: Detección precoz de la enfermedad antes del debut de la misma, evitando la aparición de secuelas irreversibles para el paciente.

### Artículos publicados y/o evidencias propias que documenten lo anterior

**1.** Lamhonwah AM, Olpin SE, Pollitt RJ, Vianey-Saban C, Divry P, Guffon N et al. Novel OCTN2 mutations: no genotype-phenotype correlations: early carnitine therapy prevents cardiomyopathy. *Am J Med Genet* 2002; 111(3):271-84.
**2.** Cederbaum SD, Koo-McCoy S, Tein I, Hsu BY, Ganguly A, Vilain E et al. Carnitine membrane transporter deficiency: a long-term follow up and OCTN2 mutation in the first documented case of primary carnitine deficiency. *Mol Genet Metab* 2002; 77(3):195-201.

**3.** Kinali M, Olpin SE, Clayton PT, Daubeney PE, Mercuri E, Manzur AY et al. Diagnostic difficulties in a case of primary systemic carnitine deficiency with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Eur J Paediatr Neurol* 2004; 8(4):217-9.
**4.** Wattanasirichaigoon D, Khowsathit P, Visudtibhan A, Suthutvoravut U, Charoenpipop D, Kim SZ et al. Pericardial effusion in primary systemic carnitine deficiency. *Inherit Metab Dis* 2006; 29(4):589.

## DEFICIENCIA DE 3-HIDROXIACIL-CoA DESHIDROGENASA DE CADENA LARGA

**Clasificación: AII**

**Grado de recomendación: A**

**Nivel de evidencia: II**

### Descripción de la enfermedad

*Nombre de la enfermedad*: Deficiencia de 3-hidroxiacil-CoA deshidrogenasa de cadena larga (LCHAD).
*Gen: HADHA*
*Locus: 2p23*
*OMIM: 600890*
*Tipo de deficiencia o trastorno metabólico*: Alteración de la ß-oxidación mitocondrial de los ácidos grasos.
*Incidencia de la enfermedad / Prevalencia en poblaciones*: Incidencia estimada: mayor de 1:75.000. En Galicia: 1:34.000.
*Tipo de herencia*: Autosómica recesiva.
*Síntomas clínicos*: Hipoglucemia hipocetósica, acidosis metabólica, disfunción hepática (Reye-like), cardiomiopatía, derrame pericárdico, debilidad muscular. Muerte súbita. Síndrome de HELLP (hemólisis, elevación de enzimas hepáticas y descenso de plaquetas) en madres.

### Método de cribado

*Nombre de la prueba*: Perfil de acilcarnitinas en la muestra de sangre impregnada en papel. Elevación de 3-OH Palmitoilcarnitina (C16OH); 3-OH Palmitoleilcarnitina (C16:1-OH); 3-OH Oleilcarnitina (C18:1-OH); 3-OH Estearoilcarnitina (C18-OH) y el cociente C16-OH/C16.
*Método analítico*: Espectrometría de masas en tándem (MS/MS).
*Punto de corte*:

- C16OH: 0.09-0.15 μM
- C16:1-OH: 0.10-0.15 μM
- C18:1-OH: 0.07-0.10 μM
- C18-OH: 0.07-0.10 μM
- C16-OH/C16: 0.045-0.072

*Diagnóstico diferencial*: Otros defectos de la β-oxidación de ácidos grasos. Deficiencia de la proteína trifuncional (TFP).

### Método de diagnóstico (diagnóstico de confirmación)

*Nombre de la prueba y espécimen utilizado*:

- Cuantificación de ácidos orgánicos en orina (micción aislada) por GC/MS.
- Cuantificación de acilcarnitinas en suero/plasma mediante MS/MS.
- Determinación de la actividad de LCHAD (en déficit), 2-enoil-CoA hidratasa (normal) y 3-cetoacilCoA tiolasa (MCKAT) (deficiencia moderada) en fibroblastos de piel cultivados.
- Análisis molecular del gen HADHA, 60-70% de alelos mutación 1528G>C. Muestra: DNA o sangre anticoagulada.

### Tratamiento

*Tipo* (dietético): Evitar ayuno, Restricción de LCT, suplementación de MCT y carnitina.
*Simplicidad de la terapia*: Moderada. Tratamiento de urgencia en las crisis metabólicas.
*Beneficios*: Prevención de mortalidad. Mejora de los episodios de crisis y el pronóstico. Consejo genético a la familia y prevención de HELLP en madres con niños afectos de LCHAD.

**Aportación del cribado**

Detección precoz de la enfermedad antes del debut de la misma, evitando la aparición de secuelas irreversibles para el paciente. Descartar LCHAD en embarazadas con síndrome de HELLP.

**Artículos publicados y/o evidencias propias que documenten lo anterior**

**1.** Pons R, Roig M, Riudor E, Ribes A, Briones P, Ortigosa L et al. The clinical spectrum of long-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency. *Pediatr Neurol* 1996; 14(3):236-43.

**2.** Hintz SR, Matern D, Strauss A, Bennett MJ, Hoyme HE, Schelley S et al. Early neonatal diagnosis of long-chain 3-hydroxyacyl coenzyme a dehydrogenase and mitochondrial trifunctional protein deficiencies. *Mol Genet Metab* 2002; 75(2):120-7.

**3.** den Boer ME, Wanders RJ, Morris AA, IJlst L, Heymans HS, Wijburg FA. Long-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency: clinical presentation and follow-up of 50 patients. Pediatrics 2002; 109(1):99-104.

**4.** Olpin SE, Clark S, Andresen BS, Bischoff C, Olsen RK, Gregersen N et al. Biochemical, clinical and molecular findings in LCHAD and general mitochondrial trifunctional protein deficiency. J *Inherit Metab Dis* 2005; 28(4):533-44.

**5.** Martínez-Quintana E, Peña-Quintana L, Artíles-Vizcaíno JA, Rodríguez-González F. Long-chain 3-hydroxyacyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency and cardiogenic shock. *Int J Cardiol.* 2008 Jul 26.

**6.** Gutiérrez Junquera C, Balmaseda E, Gil E, Martínez A, Sorli M, Cuartero I et al. Acute fatty liver of pregnancy and neonatal long-chain 3-hydroxyacyl-coenzyme A dehydrogenase (LCHAD) deficiency. *Eur J Pediatr* 2009; 168(1):103-6.

# DEFICIENCIA DE ACIL-CoA DESHIDROGENASA DE CADENA MUY LARGA

**Clasificación: AII**

**Grado de recomendación: A**

**Nivel de evidencia: II**

## Descripción de la enfermedad

*Nombre de la enfermedad*: Deficiencia de acilCoA deshidrogenasa de cadena muy larga (VLCAD)
*Gen: ACADVL*
*Locus: 17p13.1-p11.2*
*OMIM: 201475*
*Tipo de deficiencia o trastorno metabólico*: Alteración de la ß-oxidación mitocondrial de los ácidos grasos.
*Incidencia de la enfermedad / Prevalencia en poblaciones:* Incidencia estimada: mayor de 1:75.000.
*Tipo de herencia*: Autosómica recesiva.
*Síntomas clínicos*: Hay tres formas: 1) Infantil, con hipoglucemia hipocetósica, cardiomiopatía hipertrófica, derrame pericárdico, miopatía, mortalidad elevada. 2) Infantil tardía, más moderada sin problemas cardiacos, hipoglucemia hipocetósica. 3) Adolescente o adulta, con fatiga muscular, mioglobinuria y rabdomiolísis.

## Método de cribado

*Nombre de la prueba*: Perfil de acilcarnitinas en la muestra de sangre impregnada en papel. Elevación de miristodienoilcarnitina (C14:2); miristoleilcarnitina (C14:1); miristoilcarnitina (C14) y el cociente C14:1/C16.
*Método analítico*: Espectrometría de masas en tándem (MS/MS).
*Punto de corte*:

- C14:2: 0.12-0.15 μM
- C14:1: 0.37-0.71 μM
- C14: 0.49-0.72 μM
- C14:1/C16: 0.130-0.200

*Limitación del método:* Interferencia analítica:

- Falsos positivos: La muestra de sangre sobreimpregnada en papel puede ocasionar un aumento de C14 junto con otras acilcarnitinas.

*Diagnóstico diferencial*: Las acilcarnitinas C14 y C14:1 pueden estar presentes en otras alteraciones metabólicas, por ello se debe establecer diagnóstico diferencial con la deficiencia de la proteína trifuncional (TFP), aciduria glutárica tipo II, LCHAD, CPT II y CACT.

## Método de diagnóstico (diagnóstico de confirmación)

*Nombre de la prueba y espécimen utilizado*:

- Cuantificación de ácidos orgánicos en orina (micción aislada) por GC/MS.
- Cuantificación de acilcarnitinas en plasma/suero mediante MS/MS.
- Determinación de la actividad VLCAD con palmitoil-CoA de sustrato en fibroblastos, linfocitos o tejidos (puesto que se expresa en hígado, corazón y músculo esquelético).
- Análisis molecular del gen ACADVL.

## Tratamiento

*Tipo (dietético)*: Evitar ayuno, administración de carbohidratos de absorción lenta. Restricción de triglicéridos de cadena larga (LCT), suplementación de triglicéridos de cadena media (MCT) y carnitina.
*Simplicidad de la terapia*: Moderada. Tratamiento de urgencia en las crisis metabólicas.

*Beneficios*: Prevención de mortalidad. Mejora de los episodios de crisis y el pronóstico. Consejo genético a la familia y prevención de HELLP en madres con niños afectos de VLCAD.
**Aportación del cribado**: Detección precoz de la enfermedad antes del debut de la misma, evitando la aparición de secuelas irreversibles para el paciente. Descartar VLCAD en embarazadas con síndrome de HELLP.

**Artículos publicados y/o evidencias propias que documenten lo anterior**

**1.** Spiekerkoetter U, Sun B, Zytkovicz T, Wanders R, Strauss AW, Wendel U. MS/MS-based newborn and family screening detects asymptomatic patients with very-long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency. *J Pediatr* 2003; 143(3):335-42.
**2.** Liebig M, Schymik I, Mueller M, Wendel U, Mayatepek E, Ruiter J et al. Neonatal screening for very long-chain acyl-coA dehydrogenase deficiency: enzymatic and molecular evaluation of neonates with elevated C14:1-carnitine levels. *Pediatrics* 2006; 118(3):1065-9.
**3.** Schymik I, Liebig M, Mueller M, Wendel U, Mayatepek E, Strauss AW et al. Pitfalls of neonatal screening for very-long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency using tandem mass spectrometry. *J Pediatr* 2006; 149(1):128-30.
**4.** Boneh A, Andresen BS, Gregersen N, Ibrahim M, Tzanakos N, Peters H et al. VLCAD deficiency: pitfalls in newborn screening and confirmation of diagnosis by mutation analysis. *Mol Genet Metab* 2006; 88(2):166-70.
**5.** Peña L, Sanjurjo P. Alteraciones de la beta-oxidación y del sistema carnitina. En: *Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias.* 2ª ed. Madrid: Ergon. 2006.p. 407-428.
**6.** Gobin-Limballe S, Djouadi F, Aubey F, Olpin S, Andresen BS, Yamaguchi S et al. Genetic basis for correction of very-long-chain acyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency by bezafibrate in patient fibroblasts: toward a genotype-based therapy. *Am J Hum Genet* 2007; 81(6):1133-43.

# DÉFICIT DE CARNITINA PALMITOIL TRANSFERASA I

**Clasificación: BII**

**Grado de recomendación: B**

**Nivel de evidencia: II**

Nota: aunque la evidencia científica escrita no es concluyente, esta patología forma parte del panel de cribado en seis paises europeos (Expanded newborn screening in Europe 2007) y en tres de nuestras comunidades autónomas, por lo que el grupo de consenso recomienda su inclusión en el panel principal del cribado neonatal.

## Descripción de la enfermedad

*Nombre de la enfermedad:* Deficiencia de carnitina palmitoil transferasa I (CPT I).
*Gen: CPT1A*
*Locus: 11q13*
*OMIM: 600528*
*Tipo de deficiencia o trastorno metabólico:* Alteración de la ß-oxidación mitocondrial de los ácidos grasos. Defecto en el mecanismo de la lanzadera de la carnitina.
*Incidencia de la enfermedad/Prevalencia en poblaciones:* Incidencia estimada: menor de 1:100.000. Pocos casos descritos.
*Tipo de herencia:* Autosómica recesiva.
*Síntomas clínicos:* Crisis de hipoglucemia hipocetósica que siguen a períodos de ayuno, sobre todo, en los primeros años de vida. Suele aparecer alteraciones neurológicas y puede haber, problemas cardíacos y músculo-esqueléticos.

## Método de cribado

*Nombre de la prueba:* Perfil de acilcarnitinas en sangre impregnada en papel (determinación de aumento de carnitina libre). Para disminuir el número de falsos positivos, se combina el estudio de niveles altos de C0 junto con niveles bajos de C16 (palmitoilcarnitina), C18 (estearilcarnitina) y el ratio elevado C0/(C16+C18).
*Método analítico***:** Espectrometría de masas en tándem.
*Limitación del método:*

- Falsos positivos:
- La C0 puede estar aumentada por una hidrólisis de las acilcarnitinas durante el almacenamiento o durante el proceso de derivatización.
- Se ha observado aumento de los niveles de C0 en pacientes que reciben suplemento de carnitina así como en situaciones donde el metabolismo de los ácidos grasos puede estar afectado.

*Punto de corte*:

- C0: 40-42 μM
- C16: <0.72 μM
- C18: <0.49 μM
- C0/C16+C18: 25-31

*Diagnóstico diferencial***:** Se ha observado aumento de los niveles de C0 en pacientes que reciben suplemento de carnitina así como en pacientes en postoperatorio, con agenesia renal, con miocardiopatía hipertrófica o con depleción de ADN mitocondrial.

## Método de diagnóstico (diagnóstico de confirmación)

*Nombre de la prueba y espécimen utilizado*:

- Cuantificación de acilcarnitinas en plasma/suero mediante MS/MS.
- Estudio de la actividad enzimática de CPT I (fibroblastos de piel cultivados o leucocitos).
- Estudio de mutaciones en el gen que codifica para CPT 1A.

**Tratamiento**

*Tipo dietético:* Evitar ayunos prolongados. Dieta rica en hidratos de carbono.

*Simplicidad de la terapia:* Alta. Una vez diagnosticados, los pacientes son tratados evitando los períodos de ayuno y con dieta rica en hidratos de carbono. Puesto que los ácidos grasos de cadena media entran directamente al interior de la mitocondria sin necesidad de utilizar la lanzadera de la carnitina, la restricción dietética de grasas es compensada con un aporte de triglicéridos de cadena media (MCT).

**Aportación del cribado**

Prevención de mortalidad. Pronóstico muy bueno con desarrollo normal. Consejo genético a la familia.

**Artículos publicados y/o evidencias propias que documenten lo anterior**

**1.** Brown NF, Mullur RS, Subramanian I, Esser V, Bennett MJ, Saudubray JM et al. Molecular characterization of L-CPT I deficiency in six patients: insights into function of the native enzyme. *J Lipid Res* 2001; 42(7):1134-42.

**2.** Fingerhut R, Roschinger W, Muntau AC, Dame T, Kreischer J, Arnecke R et al. Hepatic carnitine palmitoyltransferase I deficiency: acylcarnitine profiles in blood spots are highly specific. *Clin Chem* 2001; 47(10):1763-8.

**3.** Roe CR, Ding J. Mitochondrial Fatty Acid Oxidation Disorders. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, Childs B, Kinzler K, eds. *The Metabolic and Molecular Basis of Inherited Diseases*. 8ª ed. New York: McGraw-Hill Inc; 2001. p. 2297-326.

**4.** Bonnefont JP, Djouadi F, Prip-Buus C, Gobin S, Munnich A, Bastin J. Carnitine palmitoyltransferases I and II: biochemical, molecular and medical aspects. *Mol Aspects Med* 2004; 25(5-6):495-520.

**5.** Korman SH, Waterham HR, Gutman A, Jakobs C, Wanders RJ. Novel metabolic and molecular findings in hepatic carnitine palmitoyltransferase I deficiency. *Mol Genet Metab* 2005 ;86(3):337-43.

**6.** van Vlies N, Ruiter JP, Doolaard M, Wanders RJ, Vaz FM. An improved enzyme assay for carnitine palmitoyl transferase I in fibroblasts using tandem mass spectrometry. *Mol Genet Metab* 2007; 90(1):24-9.

# DÉFICIT DE CARNITINA PALMITOIL TRANSFERASA II

**Clasificación: BII**

**Grado de recomendación: B**
**Nivel de evidencia: II**

Nota: aunque la evidencia científica escrita no es concluyente, esta patología forma parte del panel de cribado en seis paises europeos (Expanded newborn screening in Europe 2007) y en tres de nuestras comunidades autonómicas, por lo que el grupo de consenso recomienda su inclusión en el panel principal del cribado neonatal.

## Descripción de la enfermedad

*Nombre de la enfermedad:* Deficiencia de carnitina palmitoil transferasa II (CPT II).
*Gen: CPT2*
*Locus: 1p32*
*OMIM: 255110*
*Tipo de deficiencia o trastorno metabólico:* Alteración de la ß-oxidación mitocondrial de los ácidos grasos. Defecto en el mecanismo de la lanzadera de la carnitina
*Incidencia de la enfermedad/Prevalencia en poblaciones*: Incidencia estimada: menor de 1:100.000. Pocos casos descritos.
*Tipo de herencia:* Autosómica recesiva.
*Síntomas clínicos:* Los pacientes con la forma leve y de clínica variable presentan caracteres dismórficos, malformaciones estructurales, fallo renal, convulsiones y arritmias cardíacas. Los niveles de carnitina libre suelen estar normales. Los pacientes con la forma grave (de presentación neonatal y con desenlace fatal) presentan convulsiones, hepatomegalia, hipoglucemia no cetósica, cardiomiopatía, hipotonía y debilidad muscular.

## Método de cribado

*Nombre de la prueba:* Estudio del perfil de acilcarnitinas en sangre impregnada en papel (aumento de los niveles de acilcarnitinas de cadena larga C16, C18, C18:1 y C18:2).
*Método analítico:* Espectrometría de masas en tándem (MS/MS).
*Punto de corte*:

- C16: 5.75-7.47 μM
- C18: 1.71-1.80 μM
- C18:1: 2.38-2.50 μM
- C18:2: 0.50-0.60 μM

*Diagnóstico diferencial:* con la acidemia glutárica tipo II (AG-II) y con el déficit de carnitina-acilcarnitina translocasa (CACT). Los pacientes afectos de CACT no presentan facies dismórficas ni malformaciones estructurales de sus órganos internos.

## Método de diagnóstico (diagnóstico de confirmación)

*Nombre de la prueba y espécimen utilizado*:

- Cuantificación de acilcarnitinas en plasma/suero mediante MS/MS**.**
- Cuantificación de ácidos orgánicos en orina.
- Estudio de la actividad enzimática en fibroblastos de piel, leucocitos, biopsia muscular o hepatocitos y análisis molecular del correspondiente gen.

**Aportación del cribado**: Detección precoz de la enfermedad antes del debut de la misma, evitando la aparición de secuelas irreversibles para el paciente.

**Tratamiento**

- *Tipo dietético:* Evitar el ayuno prolongado. Los ácidos grasos de cadena media son beneficiosos para estos pacientes puesto que estos ácidos grasos no necesitan de la lanzadera de la carnitina para acceder al interior mitocondrial.
- *Simplicidad de la terapia:* Alta. En caso de crisis, administración iv de glucosa y carnitina. El tratamiento prolongado consiste en evitar el ayuno prolongado.

**Aportación del cribado**

Prevención de mortalidad. Pronóstico muy bueno con desarrollo normal. Consejo genético a la familia.

**Artículos publicados y/o evidencias propias que documenten lo anterior**

**1.** Demaugre F, Bonnefont JP, Colonna M, Cepanec C, Leroux J, Saudubray JM. Infantile form of Carnitine palmitoyltransferase II deficiency with hepatomuscular symptoms and sudden death. Physiopathological approach to Carnitine palmitoyltransferase II deficiency. *J Clin Invest* 1991; 87(3):859-64.

**2.** Hug G, Bove KE, Soukup S. Lethal neonatal multiorgan deficiency of Carnitine palmitoyltransferase II. *N Engl J Med* 1991; 325(26):1862-4.

**3.** Zinn AB, Zurcher VL, Kraus F, Strohl C, Walsh-Sukys MC. Carnitine palmitoyltransferase B (CPT B) deficiency: a heritable cause of neonatal cardiomyopathy and dysgenesis of the kidney. *Pediatr Res* 1991; 29:73A.

**4.** Albers S, Marsden D, Quackenbush E, Stark A, Levy HL, Irons M. Detection of neonatal carnitine palmitoyltransferase II deficiency by expanded newborn screening with tandem mass spectrometry. *Pediatrics 2001*; 107(6):E103.

**5.** Bonnefont JP, Djouadi F, Prip-Buus C, Gobin S, Munnich A, Bastin J. Carnitine palmitoyltransferases 1 and 2: biochemical, molecular and medical aspects. *Mol Aspects Med* 2004; 25(5-6):495-520.

**6.** Illsinger S, Lücke T, Peter M, Ruiter JP, Wanders RJ, Deschauer M et al. Carnitine-palmitoyltransferase 2 deficiency: novel mutations and relevance of newborn screening. *Am J Med Genet* A. 2008; 146A(22):2925-8.

# ACIDURIA GLUTÁRICA TIPO II

**Clasificación: BII**

**Grado de recomendación: B**

**Nivel de evidencia: II**

## Descripción de la enfermedad

*Nombre de la enfermedad*: Aciduria glutárica tipo II o deficiencia múltiple de acilCoA deshidrogenasa (MADD).
*Genes: ETFA; ETFB; ETFDH*
*Locus: 15q23q25; 19q13.3; 4q32qter*
*OMIM: 231680; 130410; 231675*
*Tipo de deficiencia o trastorno metabólico:* Alteración de la ß-oxidación mitocondrial de los ácidos grasos.
*Incidencia de la enfermedad / Prevalencia en poblaciones*: Incidencia estimada menor de 1:100.000.
*Tipo de herencia*: Autosómica recesiva.
*Síntomas clínicos*: Hay tres formas: 1) Neonatal con anomalías congénitas (malformaciones faciales y cerebrales, quistes renales); 2) Neonatal sin anomalías congénitas. Ambas formas neonatales son muy graves, cursan con hipoglucemia hipocetósica, acidosis metabólica, disfunción hepática, cardiomiopatía, coma y muerte; 3) Tardía con hipoglucemia hipocetósica, vómitos cíclicos. Algunos casos responden a riboflavina (vit. B2).

## Método de cribado

*Nombre de la prueba*: Cuantificación de acilcarnitinas en sp. Especies marcadoras C4-C18 saturadas e insaturadas, en especial, aumento de C5, C8, C10, C14, C14:1.
*Método analítico*: Espectrometría de masas en tándem (MS/MS).
*Punto de corte:*

- C4: 0.74-0.99 μM
- C5: 0.39-0.48 μM
- C6: 0.18-0.25 μM
- C8: 0.21-0.76 μM
- C10: 0.27-0.30 μM

*Diagnóstico diferencial*: Deficiencia de acilCoA deshidrogenada de cadena media de (MCAD), aciduria glutárica tipo I (AG I) y aciduria isovalérica.

## Método de diagnóstico (diagnóstico de confirmación)

*Nombre de la prueba y espécimen utilizado*:

- Cuantificación de ácidos orgánicos en orina por GC/MS (ácidos 2-OHglutárico, 3-OHisovalérico, 4-OHbutírico, 5-OHhexanoico, etilmalónico, glutárico, dicarboxílicos, 2-metilbutirilglicina, isobutirilglicina e isovalerilglicina).
- Cuantificación de acilcarnitinas en suero/plasma mediante MS/MS.
- Determinación de la actividad flavoproteína transportadora de electrones (ETF). Muestra: biopsia muscular y fibroblastos de piel.
- Análisis molecular de los genes ETFA; ETFB; ETFDH. Muestra: DNA o sangre anticoagulada.

## Tratamiento

*Tipo (dietético)*: Dieta baja en proteínas y grasa, suplementación de carnitina y riboflavina.
*Simplicidad de la terapia*: Moderada. Tratamiento de urgencia en las crisis metabólicas.

**Aportación del cribado**

Diagnóstico. Evitar mortalidad. Disminución de la ansiedad familiar. Consejo genético a la familia.

**Artículos publicados y/o evidencias propias que documenten lo anterior**

**1.** Abdenur JE, Chamoles NA, Schenone AB, Jorge L, Guinle A, Bernard C et al. Multiple acyl-CoA-dehydrogenase deficiency (MADD): use of acylcarnitines and fatty acids to monitor the response to dietary treatment. *Pediatr Res* 2001; 50(1):61-6.

**2.** Curcoy A, Olsen RK, Ribes A, Trenchs V, Vilaseca MA, Campistol J, Osorio JH, Andresen BS, Gregersen N. Late-onset form of beta-electron transfer flavoprotein deficiency. *Mol Genet Metab* 2003;78:247-9.

**3.** Olsen RK, Andresen BS, Christensen E, Mandel H, Skovby F, Nielsen JP et al. DNA-based prenatal diagnosis for severe and variant forms of multiple acyl-CoA dehydrogenation deficiency. *Prenat Diagn* 2005; 25(1):60-4.

**4.** Schiff M, Froissart R, Olsen RK, Acquaviva C, Vianey-Saban C. Electron transfer flavoprotein deficiency: functional and molecular aspects. *Mol Genet Metab* 2006; 88(2):153-8.

**5.** Olsen RK, Olpin SE, Andresen BS, Miedzybrodzka ZH, Pourfarzam M, Merinero B et al. ETFDH mutations as a major cause of riboflavin-responsive multiple acyl-CoA dehydrogenation deficiency. *Brain* 2007; 130(Pt 8):2045-54.

**6.** Angle B, Burton BK. Risk of sudden death and acute life-threatening events in patients with glutaric acidemia type II. *Mol Genet Metab* 2008; 93(1):36-9.

**7.** Singla M, Guzman G, Griffin AJ, Bharati S. Cardiomyopathy in multiple Acyl-CoA dehydrogenase deficiency: a clinico-pathological correlation and review of literature. *Pediatr Cardiol* 2008; 29(2):446-51.

# DEFICIENCIA DE ACIL-CoA DESHIDROGENASA DE CADENA CORTA

**Clasificación: BII / CI-II.**

**Grado de recomendación: B o C**
**Nivel de evidencia: I ó II**

## Descripción de la enfermedad

*Nombre de la enfermedad*: Deficiencia de acilCoA deshidrogenasa de cadena corta (SCAD) o aciduria etilmalónica.
*Gen: ACADS*
*Locus: 12q22ter*
*OMIM: 600890*
*Tipo de deficiencia o trastorno metabólico*: Alteración de la ß-oxidación mitocondrial de los ácidos grasos.
*Incidencia de la enfermedad / Prevalencia en poblaciones*: Incidencia estimada entre 1:40.000 y 1:100.000. En Galicia 1:51.500.
*Tipo de herencia*: Autosómica recesiva.
*Síntomas clínicos*: Fenotipo variable. La mitad de los casos presentan hipotonía y retraso en el desarrollo. Otros más graves con acidosis metabólica, fallo de medro y signos neurológicos. Otros son asintomáticos.

## Método de cribado

*Nombre de la prueba*: Perfil de acilcarnitinas en la muestra de sangre impregnada en papel: Elevación de Butirilcarnitina (C4) y los cocientes C4/C2; C4/C3; C4/C8
*Método analítico*: Espectrometría de masas en tándem (MS/MS).
*Punto de corte:*

- C4: 0.74-0.99 μM
- C4/C2: 0.030-0.040
- C4/C3: 0.40-0.50
- C4/C8: 14.11-15.00

*Limitación del método*:

- Butirilcarnitina (C4) y su isómero isobutirilcarnitina presentan una relación m/z de 288. El incremento de cada uno de estos isómeros define, respectivamente, a dos patologías diferentes (SCAD e isobutiril CoA deshidrogenasa) que no pueden ser diferenciadas exclusivamente mediante la determinación de C4 por MS/MS.
- Falsos positivos: C4, junto con C3 y C2, pueden estar aumentados en pacientes que reciben administración de carnitina, en pacientes con cetosis (junto con acilcarnitinas de cadena corta) o en muestras de pacientes recién fallecidos.

*Diagnóstico diferencial*: Isobutirilglicinuria; aciduria glutárica tipo II; encefalopatía etilmalónica.

## Método de diagnóstico (diagnóstico de confirmación)

*Nombre de la prueba y espécimen utilizado:*

- Cuantificación de ácidos orgánicos en orina por GC/MS (ácidos etilmalónico, metilsuccínico, adípico, butirilglicina, hexanoilglicina).
- Cuantificación de acilcarnitinas en plasma/suero mediante MS/MS.
- Determinación de la actividad SCAD en ensayo acoplado a reducción de ETF con butiril-CoA de sustrato. Muestra: biopsia muscular o fibroblastos de piel cultivados.
- Análisis molecular del gen ACADS. Se ha descrito la variante alélica de susceptibilidad 625G>A. Muestra: DNA o sangre anticoagulada.

**Tratamiento**
*Tipo (dietético)*: Evitar ayuno.
*Simplicidad de la terapia*: Alta. Tratamiento de urgencia en las crisis metabólicas.
*Beneficios*: Mejora de los episodios de crisis y el pronóstico. Consejo genético a la familia.

**Aportación del cribado**
Diagnóstico. Disminución de la ansiedad familiar. Consejo genético a la familia.

**Artículos publicados y/o evidencias propias que documenten lo anterior**
**1.** Gregersen N, Winter VS, Corydon MJ, Corydon TJ, Rinaldo P, Ribes A et al. Identification of four new mutations in the short-chain acyl-CoA dehydrogenase (SCAD) gene in two patients: one of the variant alleles, 511C—>T, is present at an unexpectedly high frequency in the general population, as was the case for 625G—>A, together conferring susceptibility to ethylmalonic aciduria. *Hum Mol Genet* 1998;7(4):619-27.
**2.** Merinero B, Pérez-Cerdá C, Ruiz Sala P, Ferrer I, García MJ, Martínez Pardo M et al. Persistent increase of plasma butyryl/isobutyrylcarnitine concentrations as marker of SCAD defect and ethylmalonic encephalopathy. *J Inherit Metab Dis* 2006; 29(5):685.
**3.** Pedersen CB, Bischoff C, Christensen E, Simonsen H, Lund AM, Young SP et al. Variations in IBD (ACAD8) in children with elevated C4-carnitine detected by tandem mass spectrometry newborn screening. *Pediatr Res* 2006; 60(3):315-20.
**4.** Zafeiriou DI, Augoustides-Savvopoulou P, Haas D, Smet J, Triantafyllou P, Vargiami E et al. Ethylmalonic encephalopathy: clinical and biochemical observations. *Neuropediatrics* 2007; 38(2):78-82.
**5.** Jethva R, Bennett MJ, Vockley J. Short-chain acyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency. *Mol Genet Metab* 2008; 95(4):195-200.
**6.** Jethva R, Ficicioglu C. Clinical outcomes of infants with short-chain acyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency (SCADD) detected by newborn screening. *Mol Genet Metab* 2008; 95(4):241-2.
**7.** Waisbren SE, Levy HL, Noble M, Matern D, Gregersen N, Pasley K et al. Short-chain acyl-CoA dehydrogenase (SCAD) deficiency: an examination of the medical and neurodevelopmental characteristics of 14 cases identified through newborn screening or clinical symptoms. *Mol Genet Metab* 2008; 95(1-2):39-45.
**8.** Pedersen CB, Kølvraa S, Kølvraa A, Stenbroen V, Kjeldsen M, Ensenauer R et al. The ACADS gene variation spectrum in 114 patients with short-chain acyl-CoA dehydrogenase (SCAD) deficiency is dominated by missense variations leading to protein misfolding at the cellular level. *Hum Genet* 2008; 24(1):43-56.

# DEFICIENCIA DE CARNITINA/ACILCARNITINA TRANSLOCASA

**Clasificación: BII**

**Grado de recomendación: B**

**Nivel de evidencia: II**

Nota: aunque la evidencia científica escrita no es concluyente, esta patología forma parte del panel de cribado en seis países europeos (Expanded newborn screening in Europe 2007) y en tres de nuestras comunidades autonómicas, por lo que el grupo de consenso recomienda su inclusión en el panel principal del cribado neonatal.

## Descripción de la enfermedad

*Nombre de la enfermedad*: Deficiencia de Carnitina/Acilcarnitina Translocasa (CACT).
*Gen: CACT*
*Locus: 3p21.31 y pseudogen en 6p12*
*OMIM: 212138*
*Tipo de deficiencia o trastorno metabólico:* Alteración de la ß-oxidación mitocondrial de los ácidos grasos. Defecto en el mecanismo de la lanzadera de la carnitina.
*Incidencia de la enfermedad/Prevalencia en poblaciones***:** Hasta el 2007 se han descrito 30 pacientes.
*Tipo de herencia*: Autosómica recesiva.
*Síntomas clínicos:*

- Fenotipo severo: Acontece en el período neonatal con problemas cardiorrespiratorios. Si el paciente sobrevive, sufre posteriormente de debilidad muscular, hipertrofia cardíaca, hipoglucemia hipocetósica e hiperamoniemia. En ocasiones, el paciente fallece por problemas cardíacos. Estos pacientes no presentan actividad enzimática CACT.
- Fenotipo suave: Pacientes con actividad CACT residual que presentan hipoglucemias hipocetósicas severas sin manifestaciones cardíacas. Se ha descrito esteatosis severa en el hígado, corazón y riñón.

## Método de cribado

*Nombre de la prueba:* Determinación de acilcarnitinas de cadena larga (C16, C16:1, C18, C18:1 y C18:2) así como niveles de carnitina libre bajos en sangre impregnada en papel.
*Método analítico:* Espectrometría de masas en tándem (MS/MS).
*Punto de corte*:

- C16: 5.75-7.47 μM
- C18: 1: 71-1.80 μM
- C18:1: 2.38-2.50 μM
- C18:2: 0.50-0.60 μM

*Diagnóstico diferencial*: Con déficit de carnitina palmitoil transferasa II (CPTII).

## Método de diagnóstico (diagnóstico de confirmación)

*Nombre de la prueba y espécimen utilizado:*

- Cuantificación de acilcarnitinas en plasma/suero mediante MS/MS
- Estudio de la actividad enzimática de CACT en músculo, hígado, linfocitos o fibroblastos de piel.
- Secuenciación de ADN en el gen que codifica para la proteína CACT. Muestra: DNA o sangre anticoagulada.

*Limitaciones del método:*
La cuantificación de ácidos orgánicos en orina mediante GC/MS no nos permite distinguir una deficiencia de CACT pues el aumento de los ácidos láctico, dicarboxílicos y 3-hidroxidicarboxílicos son inespecíficos de los errores innatos del metabolismo.

**Tratamiento**

- *Tipo dietético*: Dieta rica en carbohidratos y baja en grasas aunque suplementada con triglicéridos de cadena media (MCT) puesto que los ácidos grasos de cadena corta y media no necesitan de la lanzadera de la carnitina para llegar a la mitocondria. Existe controversia en cuanto a la administración de carnitina libre por el riesgo de acúmulo de acilcarnitinas de cadena larga. Administración de glucosa iv en caso de crisis.
- *Simplicidad de la terapia:* Alta.

**Aportación del cribado**

Prevención de mortalidad. Pronóstico muy bueno con desarrollo normal. Consejo genético a la familia.

**Artículos publicados y/o evidencias propias que documenten lo anterior**

**1.** Ogier de Baulney H, Slama A, Touati G, Turnbull DM, Pourfarzam M, Brivet M. Neonatal hyperammonemia caused by a defect of carnitine-acylcarnitine translocase. *J Pediatr* 1995; 127(5):723-8.
**2.** Chalmers RA, Stanley CA, English N, Wigglesworth JS. Mitochondrial carnitine-acylcarnitine translocase deficiency presenting as sudden neonatal death. *J Pediatr* 1997; 131(2):220-5.
**3.** Morris AA, Olpin SE, Brivet M, Turnbull DM, Jones RA, Leonard JV. A patient with carnitine-acylcarnitine translocase deficiency with a mild phenotype. *J Pediatr* 1998; 132(3Pt1):514-6.
**4.** Iacobazzi V, Invernizzi F, Baratta S, Pons R, Chung W, Garavaglia B et al. Molecular and functional analysis of SLC25A20 mutations causing carnitine-acylcarnitine translocase deficiency. *Hum Mutat* 2004; 24(4):312-20.
**5.** Stanley CA Carnitine deficiency disorders in children. *Ann N Y Acad Sci* 2004;1033:42-51.
**6.** Rubio-Gozalbo ME, Bakker JA, Waterham HR, Wanders RJ. Carnitine-acylcarnitine translocase deficiency, clinical, biochemical and genetic aspects. *Mol Aspects Med* 2004; 25(5-6): 521-32.
**7.** Lee R, Lam CW, Lai CK, Yuen YP, Chan KY, Shek CC et al. Carnitine-acylcarnitine translocase deficiency in three neonates presenting with rapid deterioration and cardiac arrest. Hong Kong Med 2007; 13(1):66-8.
**8.** Pierre G, Macdonald A, Gray G, Hendriksz C, Preece MA, Chakrapani A. Prospective treatment in carnitine-acylcarnitine translocase deficiency. *J Inherit Metab Dis* 2007; 30(5):815.
**9.** Bonnefont JP, Bastin J, Behin A, Djouadi F. Bezafibrate for an inborn mitochondrial beta-oxidation defect. *N Eng J Med* 2009; 360(8):838-40.

## PATOLOGÍAS ASOCIADAS AL METABOLISMO DE LOS ÁCIDOS ORGÁNICOS

Aciduria glutárica tipo I.
Acidemia isovalérica.
Aciduria 3-hidroxi 3-metil glutárica.
Deficiencia de ß-cetotiolasa.
Acidemia metilmalónica CblA y CblB.
Acidemia metilmalónica CblC y CblD.
Acidemia metilmalónica (MUT).
Acidemia propiónica.
Aciduria metilglutacónica.
Deficiencia de isobutiril-CoA deshidrogenasa (IBD).
Metilcrotonilglicinuria.
Metilbutirilglicinuria.

# ACIDURIA GLUTÁRICA TIPO I

**Clasificación: AI**
**Grado de recomendación: A**
**Nivel de evidencia: I**

## Descripción de la enfermedad

*Nombre de la enfermedad*: Aciduria glutárica tipo I (deficiencia de glutaril-CoA deshidrogenasa).
*Gen: GCDH*
*Locus: 19p13.2*
*OMIM: 231670*
*Tipo de deficiencia o trastorno metabólico:* Alteración del metabolismo de los ácidos orgánicos.
*Incidencia de la enfermedad/Prevalencia en poblaciones*: Incidencia estimada menor de 1/75.000. Las poblaciones con más prevalencia son la Comunidad Amish, los indios Oji-Cree de Canadá y la irlandesa. En Galicia 1:34.000.
*Tipo de herencia*: Autosómica recesiva.
*Síntomas clínicos:*
Afectación grave del desarrollo neurológico tras crisis encefalopática generalmente por fiebre, vacunaciones o intervenciones quirúrgicas. Daño agudo bilateral estriatal, trastornos del movimiento como distonía y espasticidad y ataxia. Bioquímicamente, se definen dos subgrupos de pacientes, bajos o altos excretores, según los niveles de ácido glutárico en orina:

- Bajos excretores ——> [ác glutárico] < 100 mmol/mol creat.
- Altos excretores ——> [ác glutárico] > 100 mmol/mol creat.

## Método de cribado

*Nombre de la prueba*: Determinación de glutarilcarnitina (C5-DC) y el ratio C5-DC/C16 en sangre impregnada en papel.
*Método analítico*: Espectrometría de masas en tándem (MS/MS).
*Punto de corte:*

- C5-DC: 0.10-0.17 μM

*Limitación de la técnica:* C5DC presenta la misma relación m/z que C10-OH (3-OH-decanoilcarnitina), metabolito presente en la deficiencia del enzima hidroxiacil-CoA deshidrogenasa de cadena media (MCHAD), por lo que son necesarios los métodos de confirmación diagnóstica para diferenciarlos.

- Falsos negativos:
  - Se han descrito en muestras de recién nacidos mayores de 7 días de vida.
  - Los bajos excretores pueden presentar niveles de C5-DC normales.

*Diagnóstico diferencial*: Se han encontrado concentraciones elevadas de C5-DC en otras patologías como en la deficiencia de la deshidrogenasa de acil-CoA de cadena media (MCAD) y en la aciduria glutárica tipo 2 aunque en este caso la C5DC se acompaña del incremento en la concentración otras acilcarnitinas.

**Método de diagnóstico** (diagnóstico de confirmación):
*Nombre de la prueba y espécimen utilizado:*

- Cuantificación de ácidos orgánicos en orina (micción aislada) mediante GC/MS: aumento de los ácidos glutárico, glutacónico y 3-OH-glutárico La determinación del ácido 3-OH-glutárico es más específica ya que los bajos excretores pueden tener niveles normales de ácido glutárico en orina.
- Cuantificación de acilcarnitinas en plasma y orina mediante MS/MS. La determinación de glutarilcarnitina en orina es particularmente específica para los bajo excretores.
- Estudio de la actividad enzimática de la glutaril-CoA deshidrogenasa en fibroblastos de piel.

- Análisis molecular del gen GCDH. Se conocen unas 150 mutaciones patológicas. Muestra: sangre anticoagulada.

**Tratamiento**

*Tratamiento dietético:* Restricción proteica y fórmula libre de aminoácidos precursores. Suplementos de carnitina y riboflavina.

*Simplicidad de la terapia*: Alta. Tratamiento de urgencia en las crisis metabólicas.

*Beneficios*: Disminución de mortalidad y morbilidad. Mejor pronóstico en casos detectados precozmente. Consejo genético a la familia. Diagnóstico prenatal.

**Aportación del cribado**

El diagnostico precoz de esta patología permite el pronto establecimiento de un tratamiento adecuado reduciéndose de forma significativa la frecuencia de crisis encefalopáticas y sus secuelas posteriores. Posibilidad de realizar consejo genético y prevenir nuevos casos en la familia.

**Artículos publicados y/o evidencias propias que documenten lo anterior**

**1.** Baric I, Wagner L, Feyh P, Liesert M, Buckel W, Hoffmann GF. Sensitivity of free and total glutaric and 3-hydroxyglutaric acid measurement by stable isotope dilution assays for the diagnosis of glutaric aciduria type I. *J Inherit Metab Dis* 1999; 22(8): 867-81.

**2.** Busquets C, Merinero B, Christensen E, Gelpi JL, Campistol J, Pineda M et al. Glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency in Spain: evidence of two groups of patients, genetically and biochemically distinct. *Pediatr Res* 2000; 48(3): 315-22.

**3.** Zschocke J, Quak E, Guldberg P, Hoffmann GF. Mutation analysis in glutaric aciduria type I. J *Med Genet* 2000; 37(3):177- 81.

**4.** Lindner M, Kölker S, Schulze A, Christensen E, Greenberg CR, Hoffmann GF. Neonatal screening for glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency. *J Inherit Metab Dis* 2004; 27(6): 851-9.

**5.** Kyllerman M, Skjeldal OH, Lundberg M, Holme I, Jellum E, von Döbeln U et al. Dystonia and dyskinesia in glutaric aciduria type 1: Clinical heterogeneity and therapeutic consideration. *Mov Disord* 2004; 91(1): 22-30.

**6.** Kölker S, Garbade S, Greenberg CR, Leonard JV, Saudubray JM, Ribes A et al. Natural history, outcome, and treatment efficacy in children and adults with glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency. *Pediatr Res* 2006; 59(6): 840-7.

**7.** Couce Pico ML, Castiñeiras Ramos DE, López Sousa M, Fernández Seara MJ, Eirís Puñal J, Cocho de Juan JA. Importancia del diagnóstico precoz y el tratamiento temprano en el pronóstico de la aciduria glutárica tipo *I. An Pediatr (Barc).* 2008; 69(3):239-43.

**8.** Gitiaux C, Roze E, Kinugawa K, Flamand-Rouvière C, Boddaert N, Apartis E, et al. Spectrum of movement disorders associated with glutaric aciduria type 1: a study of 16 patients. *Mov Disord.* 2008; 23(16):2392-7.

**9.** Bijarnia S, Wiley V, Carpenter K, Christodoulou J, Ellaway CJ, Wilcken B. Glutaric aciduria type I: outcome following detection by newborn screening. *J Inherit Metab Dis.* 2008; 31(4):503-7.

# ACIDEMIA ISOVALÉRICA

**Clasificación: AI**
**Grado de recomendación: A**
**Nivel de evidencia: I**

## Descripción de la enfermedad

*Nombre de la enfermedad*: Acidemia isovalérica (IVA). Deficiencia de la isovaleril-CoA deshidrogenasa.
*Gen: IVD*
*Locus: 15q14-15*
*OMIM: 243500*
*Tipo de deficiencia o trastorno metabólico*: Alteración del metabolismo de los ácidos orgánicos. Deficiencia en el catabolismo de la Leu.
*Incidencia de la enfermedad / Prevalencia en poblaciones*: Puede variar desde 1/62500 en algunas regiones de Alemania a 1:250000 en USA.
*Tipo de herencia*: Autosómica recesiva.
*Síntomas clínicos*: Es una enfermedad grave que puede manifestarse de dos formas distintas:

a) Fenotipo severo neonatal: entre los 3 y 6 días de vida comienzan a rechazar la alimentación llegando a sufrir una encefalopatía aguda neonatal acompañada de episodios recurrentes de vómitos, letargia, coma.
b) Fenotipo crónico intermitente: el primer episodio suele ocurrir durante el primer año de vida normalmente desencadenado por infecciones respiratorias o una gran ingesta proteica. Estos pacientes suelen tener un adecuado desarrollo psicomotor y solo algunos pueden presentar algún grado de retraso en el desarrollo.
c) Se han descrito también individuos asintomáticos.

Es característico el "olor a pies sudados" debido a la acumulación de ácido isovalérico.

## Método de cribado

*Nombre de la prueba*: Perfil de acilcarnitinas en sangre impregnada en papel. Aumento de isovalerilcarnitina (C5).
*Método analítico*: Espectrometría de masas en tándem (MS/MS).
*Punto de corte*:
C5: 0.39-0.48 μM
*Limitaciones del método*: La isovalerilcarnitina (C5) presenta la misma relación m/z que su isómero el 2-metilbutirilcarnitina, por lo que la acidemia isovalérica y la deficiencia de 2-metilbutiril-CoA deshidrogenasa no pueden distinguirse mediante MS/MS.

- Falsos positivos:
- El ácido piválico produce un aumento en la señal a la misma relación m/z que C5.
- En pacientes que reciben suplementos de carnitina (en los que además del aumento en la C5 se observa un aumento generalizado de las acilcarnitinas de cadena corta).

*Diagnóstico diferencial*: Puede haber elevaciones de la C5 en:

- Deficiencia de la acil-CoA deshidrogenasa de cadena corta ramificada (SBCAD) o 2-metilbutirilglicinuria.
- Déficit de la proteína trifuncional.
- Aciduria glutárica tipo 2. Aciduria etilmalónica.
- Administración de antibióticos generadores de ácido piválico.

**Método de diagnóstico (diagnóstico de confirmación)**

*Nombre de la prueba y espécimen utilizado*

- Cuantificación de ácidos orgánicos en orina (micción aislada) mediante GC/MS: aumento de isovalerilglicina y ácido 3-OH-isovalérico así como de otros metabolitos asociados a la acumulación de isovaleril-CoA (ácidos 4-OH-isovalérico, metilsuccínico, metilfumárico e isovalerilglucurónido).
- Cuantificación de acilcarnitinas en plasma/suero mediante MS/MS.
- Estudio de la actividad enzimática de la isovaleril-CoA deshidrogenesa o incorporación de $^{14}$C-isovalerato en fibroblastos de piel. Muestra: biopsia de piel.
- Análisis molecular del gen IVD. La mutación 932C>T (A282V) es prevalente en pacientes identificados a través del cribado neonatal ampliado. Muestra: sangre anticoagulada.

**Tratamiento**

*Tipo dietético*: Restricción dietética de proteínas, en especial de leucina y suplementos de carnitina y/o glicina. Se debe evitar periodos prolongados de ayuno.

*Simplicidad de la terapia*: Moderada. Tratamiento de urgencia en las crisis metabólicas.

*Beneficios*: Disminución de mortalidad y morbilidad. Mejor pronóstico en casos detectados precozmente. Consejo genético a la familia. Diagnóstico prenatal**.**

**Aportación del cribado**

La detección precoz de esta patología evita la aparición de secuelas irreversibles para el paciente. Posibilidad de realizar consejo genético y prevenir nuevos casos en la familia.

**Artículos publicados y/o evidencias propias que documenten lo anterior**

**1.** Abdenur JE, Chamoles NA, Guinle AE, Schenone AB, Fuertes AN. Diagnosis of isovaleric acidaemia by tandem mass spectrometry: false positive result due to pivaloylcarnitine in a newborn screening programme. *J Inherit Metab Dis* 1998; 21(6): 624-30.

**2.** Vockley J, Rogan PK, Anderson BD, Willard J, Seelan RS, Smith DI et al. Exon skipping in IVD RNA processing in isovaleric acidemia caused by point mutations in the coding region of the IVD gene. *Am J Hum Genet* 2000; 66(2): 356-67.

**3.** Sweetman L, Williams JC. Branched chain organic acidurias. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly D, Valle D, Childs B, Kinzler K, eds. T*he metabolic and molecular bases oh inherited diseases.* 8ª ed. New York: McGraw-Hill Inc; 2001. p. 2125-63.

**4.** Ensenauer R, Vockley J, Willard JM, Huey JC, Sass JO, Edland SD et al. A common mutation is associated with a mild, potentially asymptomatic phenotype in patients with isovaleric acidaemia diagnosed by newborn screening. *Am J Hum Genet* 2004; 75(6): 1136-42.

**5.** Vockley J, Ensenauer R. Isovaleric acidemia: new aspects of genetic and phenotypic heterogeneity. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2006; 142C(2):95-103.

**6.** Dionisi-Vici C, Deodato F, Röschinger W, Rhead W, Wilcken B 'Classical' organic acidurias, propionic aciduria, methylmalonic aciduria and isovaleric aciduria: long-term outcome and effects of expanded newborn screening using tandem mass spectrometry. *J Inherit Metab Dis* 2006; 29(2-3):383-9.

# ACIDURIA 3-HIDROXI 3-METIL GLUTÁRICA

**Clasificación: AII**
**Grado de recomendación: A**
**Nivel de evidencia: II**

## Descripción de la enfermedad

*Nombre de la enfermedad*: Aciduria 3-hidroxi 3-metil glutárica (deficiencia de 3-hidroxi 3-metil glutaril-CoA liasa).
*Gen: HMGCL*
*Locus: 1p36.1*
*OMIM: 246450*
*Tipo de deficiencia o trastorno metabólico*: Alteración del metabolismo de los ácidos orgánicos. Deficiencia en el catabolismo de la Leucina.
*Incidencia de la enfermedad / Prevalencia en poblaciones*: Incidencia estimada menor de 1:100.000, mayor en área mediterránea. En Galicia 1:102.000.
*Tipo de herencia*: Autosómica recesiva.
*Síntomas clínicos*: Hasta el 50 % de los casos presenta sintomatología en la primera semana de vida; el resto en torno a los 2 años. Los pacientes no tratados presentan hipoglucemia hipocetósica severa y acidosis, hiperamonemia, epilepsia y muerte en el 20 % de los casos.

## Método de cribado

*Nombre de la prueba*: Perfil de acilcarnitinas: elevación de 3-hidroxi-isovalerilcarnitina (C5OH) y 3-metil-glutarilcarnitina (C6DC) en muestra de sangre impregnada en papel.
*Método analítico*: Espectrometría de masas en tándem (MS/MS), pérdida de molécula m/z: 102.
*Limitación del método:* la C5OH presenta la misma relación m/z que su isómero 2-metil-3-OH-butiril-carnitina, por lo que las diferentes deficiencias metabólicas que cursan con aumento de estas acilcarnitinas no van a poder ser diferenciadas mediante MS/MS.
*Punto de corte*:

- C5OH: 0,37-0,66 μM
- C6DC: 0,10-0,12 μM

*Diagnóstico diferencial*: Con otras patologías que cursan con C5OH elevada como aciduria 2-metil-3-hidroxibutírica, deficiencia de beta-cetotiolasa, aciduria 3-metilglutacónica, metilcrotonilglicinuria y deficiencia múltiple de carboxilasas.

## Método de diagnóstico (diagnóstico de confirmación)

*Nombre de la prueba y espécimen utilizado*:

- Cuantificación de ácidos orgánicos en orina (micción aislada) mediante GC/MS: aumento de los ácidos 3-OH 3-metilglutárico, 3-OH-isovalérico, 3-metilglutacónico, 3-metilglutárico y 3-metil-crotonilglicina.
- Cuantificación de acilcarnitinas (C5OH y 3-metilglutarilcarnitina (C6DC)) en plasma/suero mediante MS/MS.
- Estudio de la actividad enzimática de la 3-hidroxi-3-metil-glutaril-CoA liasa en fibroblastos de piel o leucocitos.
- Análisis molecular del gen en sangre anticoagulada.

## Tratamiento

- *Tipo*: Preventivo con restricción de leucina (Leu), evitando ayuno y dietas cetogénicas e hiperproteicas. Manejo de situaciones agudas de cetoacidosis con glucosa IV y bicarbonato.

- *Simplicidad de la terapia*: Moderada. No son necesarios alimentos especiales ni fármacos huérfanos. Necesita seguimiento periódico.
- *Beneficios*: Diagnóstico e intervención precoz previene significativamente la mortalidad mejorando el pronóstico de la enfermedad. Consejo genético y posibilidad de diagnóstico prenatal.

**Aportación del cribado**

Detección precoz de la enfermedad antes del debut de la misma, evitando la aparición de secuelas irreversibles para el paciente. Posibilidad de realizar consejo genético y prevenir nuevos casos en la familia.

**Artículos publicados y/o evidencias propias que documenten lo anterior**

**1.** Vilaseca Busca MA, Ribes Rubio A, Briones Godino P, Cusi Sánchez V, Baraíbar Castelló R, Gairi Taull JM..Sudden death of a patient with 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A lyase deficiency]. *An Esp Pediatr* 1990; 32(2):149-53.

**2.** Casale CH, Casals N, Pié J, Zapater N, Pérez-Cerdá C, Merinero B et al. A nonsense mutation in the exon 2 of the 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A lyase (HL) gene producing three mature mRNAs is the main cause of 3-hydroxy-3-methylglutaric aciduria in European Mediterranean patients. *Arch Biochem Biophys* 1998; 349(1):129-37.

**3.** Bonafé L, Troxler H, Kuster T, Heizmann CW, Chamoles NA, Burlina AB et al. Evaluation of urinary acylglycines by electrospray tandem mass spectrometry in mitochondrial energy metabolism defects and organic acidurias. *Mol Genet Metab* 2000; 69(4):302-11.

**4.** Pérez-Cerdá C, Merinero B. Alteraciones del catabolismo de leucina y valina. Déficit múltiple de carboxilasas. En: Sanjurjo P, Baldellou A eds. *Diagnóstico y tratamiento de enfermedades metabólicas hereditarias*. 2ª ed. Madrid: Ergon. 2006; 393-406.

**5.** Pié J, López-Viñas E, Puisac B, Menao S, Pié A, Casale C et al. Molecular genetics of HMG-CoA lyase deficiency. *Mol Genet Metab* 2007; 92(3):198-209.

## DEFICIENCIA DE BETA-CETOTIOLASA

**Clasificación: AII**
**Grado de recomendación: A**
**Nivel de evidencia: II**

### Descripción de la enfermedad

*Nombre de la enfermedad*: Deficiencia de beta-cetotiolasa o acetoacetil-CoA tiolasa mitocondrial
*Gen: ACAT1*
*Locus: 11q 22.3-q23.1*
*OMIM: 203750*
*Tipo de deficiencia o trastorno metabólico*: Alteración del metabolismo de los ácidos orgánicos. Deficiencia en el catabolismo de la isoleucina.
*Incidencia de la enfermedad / Prevalencia en poblaciones*: Incidencia estimada menor de 1/100000. Prevalencia mayor en Túnez.
*Tipo de herencia*: Autosómica recesiva.
*Síntomas clínicos*: Presentación clínica variable oscilando desde desarrollo normal sin episodios metabólicos a retraso severo y muerte después de un primer episodio.

### Método de cribado

*Nombre de la prueba*: Perfil de acilcarnitinas: elevación de C5OH (2-metil-3-hidroxibutirilcarnitina o 3-hidroxi-isovalerilcarnitina) y C5:1 (tiglilcarnitina).
*Método analítico*: Espectrometría de masas en tándem (MS/MS) .
*Punto de corte*:

- C5OH: 0,37 - 0,66 μM
- C5:1: 0,08 - 0,28 μM

*Diagnóstico diferencial*: Aciduria 2-metil-3-hidroxibutírica, aciduria 3-hidroxi 3-metil glutárica y aciduria 3-metilglutacónica. Metilcrotonilglicinuria y deficiencia múltiple de carboxilasas.

### Método de diagnóstico (diagnóstico de confirmación)

*Nombre de la prueba y espécimen utilizado:*

- Cuantificación de ácidos orgánicos en orina (micción aislada) mediante GC/MS: aumento de los ácidos 2-metil-3-OH-butírico, 2-metilacetoacético, 3-OHbutírico y 6-metiluracilo, butanonona y tiglilglicina.
- Cuantificación de acilcarnitinas (C5OH y C5:1) en plasma/suero mediante MS/MS.
- Estudio de la actividad enzimática de acetoacetilCoA tiolasa mitocondrial en fibroblastos de piel o leucocitos.
- Análisis molecular del gen *ACAT1* en sangre antiagulada.

### Tratamiento

- *Tipo* preventivo: evitando ayuno y dietas cetogénicas e hiperproteicas. Manejo de situaciones agudas de cetoacidosis con glucosa IV y bicarbonato.
- *Simplicidad de la terapia*: Alta. No son necesarios alimentos especiales ni fármacos huérfanos.
- *Beneficios*: Un diagnóstico e intervención precoz previene significativamente la mortalidad mejorando el pronóstico de la enfermedad. Posibilidad de consejo genético.

### Aportación del cribado

Detección precoz de la enfermedad antes del debut de la misma, evitando la aparición de secuelas irreversibles para el paciente. Posibilidad de realizar consejo genético y prevenir nuevos casos en la familia.

**Artículos publicados y/o evidencias propias que documenten lo anterior**

**1.** Søvik O. Mitochondrial 2-methylacetoacetyl-CoA thiolase deficiency: an inborn error of isoleucine and ketone body metabolism. *J Inherit Metab Dis* 1993; 16(1):46-54.

**2.** Sewell AC, Herwig J, Wiegratz I, Lehnert W, Niederhoff H, Song XQ. Mitochondrial acetoacetyl-CoA thiolase (beta-ketothiolase) deficiency and pregnancy. *J Inherit Metab Dis* 1998; 21(4):441-2.

**3.** Fukao T, Scriver CR, Kondo N. t2 Collaborative Working Group The clinical phenotype and outcome of mitochondrial acetoacetyl-CoA thiolase deficiency (beta-ketothiolase or T2 deficiency) in 26 enzymatically proved and mutation-defined patients. *Mol Genet Metab* 2001 ;72(2):109-14.

**4.** Fukao T, Nakamura H, Nakamura K, Pérez-Cerdá C, Baldellou A, Barrionuevo CR et al. Characterization of six mutations in five Spanish patients with mitochondrial acetoacetyl-CoA thiolase deficiency: effects of amino acid substitutions on tertiary structure. *Mol Genet Metab* 2002; 75(3):235-43.

**5.** Zhang GX, Fukao T, Rolland MO, Zabot MT, Renom G, Touma E et al. Mitochondrial acetoacetyl-CoA thiolase (T2) deficiency: T2-deficient patients with "mild" mutation(s) were previously misinterpreted as normal by the coupled assay with tiglyl-CoA. *Pediatr Res* 2004; 56(1):60-4.

**6.** Korman SH. Inborn errors of isoleucine degradation: a review. *Mol Genet Metab* 2006; 89(4):289-99.

## ACIDEMIA METILMALÓNICA: CblA Y CblB

**Clasificación: AII**

**Grado de recomendación: A**
**Nivel de evidencia: II**

### Descripción de la enfermedad

*Nombre de la enfermedad*: Acidemia metilmalónica (MMA): grupos de complementación Cbl A y Cbl B.
*Gen: MMAA; MMAB*
*Locus: 4q31.1-q31.2; 12Q24*
*OMIM: 251100; 251110*
*Tipo de deficiencia o trastorno metabólico*: Alteración del metabolismo de los ácidos orgánicos. Deficiencia en la síntesis de adenosilcobalamina.
*Incidencia de la enfermedad / Prevalencia en poblaciones*: Incidencia estimada menor de 1/48000 nacidos vivos para todos los grupos de complementación.
*Tipo de herencia*: Autosómica recesiva.
*Síntomas clínicos*:

- Los pacientes no tratados presentan retraso del desarrollo, hipotonía y alta mortalidad durante episodios agudos.
- En el 30 – 40 % de los casos se presentan con cetoacidosis en la primera semana de vida.
- Existe otra forma de presentación tardía (mas de 1 año de vida) que supone el 10 % de los casos.

### Método de cribado

*Nombre de la prueba*: Perfil de acilcarnitinas: elevación de propionil-carnitina (C3) y ratios C3/C2 (propionilcarnitina / acetilcarnitina) y C3/C16 (propionilcarnitina /palmitoilcarnitina) en muestra de sangre impregnada en papel. Recomendable implementar pruebas de 2° nivel determinando los ácidos metilmalónico y 3-OH-propiónico en sp.
*Método analítico*: Espectrometría de masas en tándem (MS/MS).
*Punto de corte*:

- C3: 4,63-5,50 μM
- C3/C2: 0,17-0,20
- C3/C16: 1,70-2,00

*Limitación del método:*

- Falsos negativos: Se ha descrito algun caso sin aumento de C3.
- Falsos positivos: Se ha descrito aumento de C3 en niños sanos, probablemente debido a otras causas diferentes de un defecto metabólico (por ejemplo, en recién nacidos con ictericia).

*Diagnóstico diferencial*:
Con las demás acidemias metilmalónicas (grupos de complementación Cbl C y Cbl D y deficiencia de MM-CoA mutasa), déficit múltiple de las carboxilasas (MCD) y con la acidemia propiónica (PA).

### Método de diagnóstico (diagnóstico de confirmación)

*Nombre de la prueba y espécimen utilizado*:

- Cuantificación de ácidos orgánicos en orina (ácidos metilmalónico, metilcítrico, 3-OH-propiónico y tiglilglicina) mediante GC/MS.
- Cuantificación de aminoácidos (aumento de glicina) en plasma mediante CIO o HPLC.
- Cuantificación de acilcarnitinas (C3, ratios C3/C2 y C3/C16 y C4DC) en plasma/suero mediante MS/MS.
- Estudios de incorporación de $^{14}$C-propionato y su respuesta a OH-cobalamina y análisis de complementación genética en fibroblastos de piel.
- Análisis de mutaciones del gen correspondiente. Muestra sangre anticoagulada.

**Tratamiento**

*Tipo dietético*: Restricción proteica y suplementación con OH-cobalamina y L-carnitina. Manejo adecuado de situaciones agudas.

*Simplicidad de la terapia*: Moderada. Se requieren protocolos bien establecidos.

*Beneficios*: Reducción de la morbi y mortalidad. Consejo genético y posibilidad de diagnóstico prenatal.

**Aportación del cribado**

Detección precoz de la enfermedad antes del debut de la misma, evitando la aparición de secuelas irreversibles para el paciente. Posibilidad de realizar consejo genético y prevenir nuevos casos en la familia.

**Artículos publicados y/o evidencias propias que documenten lo anterior**

**1.** Chace DH, DiPerna JC, Kalas TA, Johnson RW, Taylor EW. Rapid diagnosis of methilmalonic and propionic acidemias: quantitative tandem mass spectrometric análisis of propionylcarnitine in filter-paper blood specimens obtained form newborns. *Clin Chem* 2001; 47(11): 2040-4.

**2.** Lerner-Ellis JB, Dobson CW, Wai T, Watkins D, Tirone JC, Leclerc D et al. Mutations in the MMAA gene in patients with the cblA disorder of vitamin B12 metabolism. *Hum Mutat* 2004; 24(6):509-16.

**3.** Lerner-Ellis JP, Gradinger AB, Watkins D, Tirone JC, Villeneuve A, Dobson CM et al. Mutation and biochemical analysis of patients belonging to the cblB complementation class of vitamin B12-dependent methylmalonic aciduria. *Mol Genet Metab* 2006; 87(3):219-25.

**4.** la Marca G, Malvagia S, Pasquini E, Innocenti M, Donati MA, Zammarchi E. Rapid 2nd-tier test for measurement of 3-OH-propionic and methylmalonic acids on dried blood spots: reducing the false-positive rate for propionylcarnitine during expanded newborn screening by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Clin Chem* 2007; 53(7):1364-9.

**5.** Merinero B, Pérez B, Pérez-Cerdá C, Rincón A, Desviat LR, Martínez MA et al. Methylmalonic acidaemia: examination of genotype and biochemical data in 32 patients belonging to mut, cblA or cblB complementation group. *J Inherit Metab* Dis 2008; 31(1):55-66.

## ACIDEMIA METILMALÓNICA: CblC Y CblD

**Clasificación: AII**
**Grado de recomendación: A**
**Nivel de evidencia: II**

### Descripción de la enfermedad

*Nombre de la enfermedad*: Acidemia metilmalónica (MMA): grupos de complementación Cbl C y CblD.
*Gen: MMACHC, MMADHC*
*Locus: 1p34.1, 2q23.2.*
*OMIM: 277440, 277410*
*Tipo de deficiencia o trastorno metabólico*: Alteración del metabolismo de los ácidos orgánicos. Deficiencia en la síntesis de adenosil y metilcobalamina.
*Incidencia de la enfermedad / Prevalencia en poblaciones*: Incidencia estimada menor de 1/48000 nacidos vivos para todos los grupos de complementación.
*Tipo de herencia*: Autosómica recesiva.
*Síntomas clínicos*: El 80 – 90 % de los casos se presentan en el primer año de vida, incluyendo las presentaciones de la primera semana de vida. Presentación severa en pacientes no tratados (retraso del desarrollo, anemia megaloblástica, convulsiones, etc.

### Método de cribado

*Nombre de la prueba*: Perfil de acilcarnitinas en muestra de sangre impregnada en papel: elevación de C3 (propionil-carnitina) y de los ratios C3/C2 (propionilcarnitina/acetilcarnitina) y C3/C16 (propionilcarnitina/palmitoilcarnitina). Recomendable implementar pruebas de 2° nivel determinando los ácidos metilmalónico y 3-OH-propiónico en sp.
*Método analítico*: Espectrometría de masas en tándem (MS/MS).
*Punto de corte*:

- C3: 4,63-5,50 μM
- C3/C2: 0,17-0,20
- C3/C16: 1,70-2,00

*Limitación del método:*

- Falsos negativos: se ha dado algun caso de aciduria metilmalónica que no ha cursado con aumento de C3.
- Cbl C y CblD pueden no ser detectadas en el cribado neonatal debido a los bajos niveles de metabolitos.
- Falsos positivos: se ha descrito aumento de C3 en niños sanos, probablemente debido a otras causas diferentes de una deficiencia metabólica (por ejemplo, en recién nacidos con ictericia).

*Diagnóstico diferencial*: Con las demás acidemias metilmalónicas (MMA) (grupos de complementación Cbl A y Cbl B y deficiencia de MMA-CoA mutasa) y con la acidemia propiónica (PA).

### Método de diagnóstico (diagnóstico de confirmación)

*Nombre de la prueba y espécimen utilizado*:

- Cuantificación de ácidos orgánicos en orina (ácidos metilmalónico, metilcítrico, 3-OH-propiónico y tiglilglicina) mediante GC/MS.
- Cuantificación de aminoácidos (aumento de glicina y homocistina) en plasma y orina mediante CIO o HPLC.
- Cuantificación de homocisteina en plasma por HPLC.
- Cuantificación de acilcarnitinas (C3, ratios C3/C2 y C3/C16 y C4DC) en plasma/suero mediante MS/MS.

- Estudios de incorporación de $^{14}$C-propionato y su respuesta a OH-cobalamina y análisis de complementación genética en fibroblastos de piel.
- Análisis de mutaciones en el gen correspondiente. Muestra: sangre anticoagulada.

**Tratamiento**

*Tipo*: Restricción proteica y suplementación con cobalamina y L-carnitina y antibióticos. Manejo adecuado de situaciones agudas.
*Simplicidad de la terapia*: Moderada. Se requieren protocolos bien establecidos.
*Beneficios*: Consejo genético y posibilidad de diagnóstico prenatal.

**Aportación del cribado**

Detección precoz de la enfermedad antes del debut de la misma mejorando su pronóstico.
Posibilidad de realizar consejo genético y prevenir nuevos casos en la familia.

**Artículos publicados y/o evidencias propias que documenten lo anterior**

**1.** A.Ribes, P.Briones, M.A.Vilaseca, M.Lluch, M.Rodés, A.Maya, J.Campistol, P.Pascual, T.Suormala and R.Baumgartner. Methylmalonic aciduria with homocystinuria, biochemical studies, treatment, and clinical course of a CblC patient. *Eur J Pediatr* 1990; 149, 412-415.
**2.** Rosenblatt DS, Aspler AL, Shevell MI, Pletcher BA, Fenton WA, Seashore MR. Clinical heterogeneity and prognosis in combined methylmalonic aciduria and homocystinuria (cblC). *J Inherit Metab Dis* 1997; 20(4):528-38.
**3.** Chace DH, DiPerna JC, Kalas TA, Johnson RW, Naylor EW. Rapid diagnosis of methilmalonic and propionic acidemias: quantitative tandem mass spectrometric análisis of propionylcarnitine in filter-paper blood specimens obtained form newborns. *Clin Chem.* 2001; 47(11): 2040-4.
**4.** Urbón Artero A, Aldana Gómez J, Reig Del Moral C, Nieto Conde C, Merinero Cortés B.Neonatal onset methylmalonic aciduria and homocystinuria: *Biochemical and clinical improvement with betaine therapy]An Esp Pediatr* 2002;56(4):337-41.
**5.** Suormala T, Baumgartner MR, Coelho D, Zavadakova P, Kozich V, Koch HG et al. The cblD defect causes either isolated or combined deficiency of methylcobalamin and adenosylcobalamin synthesis. *J Biol Chem* 2004; 279(41):42742-9.
**6.** Morel CF, Lerner-Ellis JP, Rosenblatt DS. Combined methylmalonic aciduria and homocystinuria (cblC): phenotype-genotype correlations and ethnic-specific observations. *Mol Genet Metab* 2006 ;88(4):315-21.
**7.** Nogueira C, Aiello C, Cerone R, Martins E, Caruso U, Moroni I et al Spectrum of MMACHC mutations in Italian and Portuguese patients with combined methylmalonic aciduria and homocystinuria, cblC type. *Mol Genet Metab* 2008; 93(4):475-80.
**8.** Coelho D, Suormala T, Stucki M, Lerner-Ellis JP, Rosenblatt DS, Newbold RF et al.. Gene identification for the cblD defect of vitamin B12 metabolism. *N Engl J Med* 2008; 358(14):1454-64.
**9.** Miousse IR, Watkins D, Coelho D, Rupar T, Crombez EA, Vilain E, et al. Clinical and Molecular Heterogeneity in Patients with the CblD Inbon Error of Cobalamin Metabolism. *J Pediatr* 2008 Dec 4.

# ACIDEMIA METILMALÓNICA (MUT)

**Clasificación: AII**
**Grado de recomendación: A**
**Nivel de evidencia: II**

## Descripción de la enfermedad

*Nombre de la enfermedad*: Acidemia metilmalónica (AMM). Deficiencia de metilmalonil-CoA mutasa (MAM).
*Gen: MUT*
*Locus: 6p21*
*OMIM: 251000*
*Tipo de deficiencia o trastorno metabólico*: Alteración del metabolismo de los ácidos orgánicos. Deficiencia en el catabolismo de la isoleucina y valina.
*Incidencia de la enfermedad / Prevalencia en poblaciones*: Incidencia estimada mayor de 1:75.000.
*Tipo de herencia*: Autosómica recesiva.
*Síntomas clínicos*: El 80 % de los pacientes *mut°* se manifiestan clínicamente en la primera semana de vida, mientras que los *mut*$^-$ suelen hacerlo después del primer mes.
Presentación muy severa en pacientes no tratados: retraso del desarrollo, hipotonía muscular y significativa mortalidad durante los episodios agudos.

## Método de cribado

*Nombre de la prueba*: Perfil de acilcarnitinas en muestra de sangre impregnada en papel: elevación de C3 (propionil-carnitina) y de los ratios C3/C2 (propionilcarnitina/acetilcarnitina) y C3/C16 (propionil-carnitina/palmitoilcarnitina). Recomendable implementar pruebas de 2° nivel determinando los ácidos metilmalónico y 3-OH-propiónico en sp.
*Método analítico*: Espectrometría de masas en tándem (MS/MS).
*Punto de corte*:

- C3: 4,63-5,50 μM
- C3/C2: 0,17-0,20
- C3/C16: 1,70-2,00

*Limitación del método:*

- Falsos negativos: se ha dado algun caso de aciduria metilmalónica que no ha cursado con aumento de C3.
- Falsos positivos: se ha descrito aumento de C3 en niños sanos, probablemente debido a otras causas diferentes de una deficiencia metabólica (por ejemplo, en recién nacidos con ictericia).

*Diagnóstico diferencial*: Con las demás acidemias metilmalónicas (MMA), grupos de complementación Cbl A, Cbl B, Cbl C y Cbl D, con la acidemia propiónica (PA) y con el déficit de vitamina B12 materna por dieta vegetariana.

## Método de diagnóstico (diagnóstico de confirmación)

*Nombre de la prueba y espécimen utilizado*:

- Cuantificación de ácidos orgánicos (metilmalónico, metilcítrico, 3-OH-propiónico y tiglilglicina) mediante GC/MS.
- Cuantificación de aminoácidos (aumento de glicina) en plasma mediante CIO o HPLC.
- Cuantificación de acilcarnitinas (C3 y ratios C3/C2 y C3/C16 y C4DC (metilmalonilcarnitina)) en plasma/suero mediante MS/MS.
- Cuantificación de ácidos grasos de cadena impar en plasma.

- Determinación de la actividad enzimática MCM en fibroblastos de piel.
- Análisis molecular del gen MUT. Muestra: sangre anticoagulada.

**Tratamiento**

*Tipo*: Restricción proteica, fórmulas libres de precursores, L-carnitina y antibióticos. Manejo adecuado de situaciones agudas.

*Simplicidad de la terapia*: Moderada. En algunos casos puede ser necesario trasplante hepático o hepatorenal.

*Beneficios*: La detección precoz mejora el pronóstico y reduce la morbi-mortalidad. Consejo genético y posibilidad de diagnóstico prenatal.

**Aportación del cribado**

Detección precoz de la enfermedad antes del debut de la misma, evitando la aparición de secuelas irreversibles para el paciente. Posibilidad de realizar consejo genético y prevenir nuevos casos en la familia.

**Artículos publicados y/o evidencias propias que documenten lo anterior**

**1.** Nallor EW, Chace DH. Automated tandem mass spectrometry for mass newborn screening for disorders in fatty acid, organic acid, and amino acid metabolism. *J Child Neurol* 1999; 14(1): S4-8.

**2.** Chace DH, DiPerna JC, Kalas TA, Johnson RW, Naylor EW. Rapid diagnosis of methylmalonic and propionic acidemias: quantitative tandem mass spectrometric analysis of propionylcarnitine in filter-paper blood specimens obtained form newborns. *Clin Chem.* 2001; 47(11): 2040-4.

**3.** Martínez MA, Rincón A, Desviat LR, Merinero B, Ugarte M, Pérez B. Genetic analysis of three genes causing isolated methylmalonic acidemia: identification of 21 novel allelic variants. *Mol Genet Metab* 2005; 84(4):317-25.

**4.** Kaplan P, Ficicioglu C, Mazur AT, Palmieri MJ, Berry GT. Liver transplantation is not curative for methylmalonic acidopathy caused by methylmalonic-CoA mutase deficiency. *Mol Genet Metab* 2006; 88(4):322-6.

**5.** Fowler B, Leonard JV, Baumgartner MR. Causes of and diagnostic approach to methylmalonic acidurias. *J Inherit Metab Dis* 2008; 31(3):350-60.

**6.** Marble M, Copeland S, Khanfar N, Rosenblatt DS. Neonatal vitamin B12 deficiency secondary to maternal subclinical pernicious anemia: identification by expanded newborn screening. *J Pediatr* 2008; 152(5):731-3.

# ACIDEMIA PROPIÓNICA

**Clasificación: AII**
**Grado de recomendación: A**
**Nivel de evidencia: II**

## Descripción de la enfermedad

*Nombre de la enfermedad*: Acidemia propiónica (Deficiencia de propionil-CoA carboxilasa, PCC).
*Gen*: *PCCA, PCCB*
*Locus*: *13q32 3q21-q22*
*OMIM*: *232000; 232050*
*Tipo de deficiencia o trastorno metabólico*: Alteración del metabolismo de los ácidos orgánicos. Deficiencia en el catabolismo de isoleucina y valina.
*Incidencia de la enfermedad / Prevalencia en poblaciones*: Incidencia estimada 1:75000, mayor en Arabia Saudí (1:2000-1:5000) y en Groenlandia (1:1000). En Galicia 1:102000.
*Tipo de herencia*: Autosómica recesiva.
*Síntomas clínicos*: El 25% de los casos presentan acidosis metabólica severa en el período neonatal. Sin tratamiento, acidosis metabólica e hiperamoniemia conducen a daño neurológico severo, coma y muerte. A partir del cribado neonatal se han identificado formas con fenotipo más suave.

## Método de cribado

*Nombre de la prueba*: Perfil de acilcarnitinas en muestra de sangre impregnada en papel: elevación de C3 (propionil-carnitina) y de los ratios C3/C2 (propionilcarnitina/acetilcarnitina) y C3/C16 (propionilcarnitina/palmitoilcarnitina).
*Método analítico*: Espectrometría de masas en tándem (MS/MS).
*Punto de corte*:

- C3: 4,63–5,50 μM
- C3/C2: 0,17-0,20
- C3/C16: 1,70-2,00

*Limitación del método:*

- Falsos positivos: Se ha descrito aumento de C3 en niños sanos y en situaciones de ictericia hemolítica del recién nacido.

*Diagnóstico diferencial*: Todos los tipos de acidemia metilmalónica, deficiencia múltiple de carboxilasas.

## Método de diagnóstico (diagnóstico de confirmación)

*Nombre de la prueba y espécimen utilizado*:

- Cuantificación de ácidos orgánicos en orina (propionilglicina, tiglilglicina, y ácidos 3-OH-propiónico, 3-OH-isovalérico, metilcítrico) mediante GC/MS.
- Cuantificación de aminoácidos (aumento de glicina) en plasma y orina mediante CIO o HPLC.
- Cuantificación de acilcarnitinas (C3 y ratios C3/C2 y C3/C16) en plasma/suero mediante MS/MS.
- Cuantificación de ácidos grasos largos de cadena impar (OLCFAs) en plasma.
- Estudio de la actividad enzimática de PCC en linfocitos o fibroblastos.
- Análisis molecular del gen correspondiente. Muestra: sangre anticoagulada.

## Tratamiento

*Tipo dietético*: Restricción proteica, fórmula libre de aminoácidos precursores y suplemento de L-carnitina y antibióticos.
*Simplicidad de la terapia*: Moderada. Se requieren protocolos bien establecidos y seguimiento periódico de especialistas.

*Beneficios*: Una intervención precoz y manejo adecuado de situaciones agudas mejora claramente el pronóstico de la enfermedad. Consejo genético y posibilidad de diagnóstico prenatal.

**Aportación del cribado**

Detección precoz de la enfermedad antes del debut de la misma mejorando su pronóstico.
Posibilidad de realizar consejo genético y prevenir nuevos casos en la familia.

**Artículos publicados y/o evidencias propias que documenten lo anterior**

**1.** Pérez-Cerdá C, Merinero B, Rodríguez-Pombo P, Pérez B, Desviat LR, Muro S et al. Potencial relationship between genotype and clinical outcome in propionic acidaemia patients. *Eur J Human Genet* 2000; 8(3):187-94.

**2.** Desviat LR, Pérez B, Pérez-Cerdá C, Rodriguez-Pombo P, Clavero S, Ugarte M. Propionic acidemia: mutation update and functional and structural effects of the variant alleles. *Mol Genet Metab* 2004: 83(1-2):28-37.

**3.** Aldámiz-Echevarría Azuar L, Prats Viñas JM, Sanjurjo Crespo P, Prieto Perera JA, Layaburu Echeverría MT. Infantile spasms as the first manifestation of propionic acidemia. *An Pediatr* 2005; 63(6):548-50.

**4.** Barshes NR, Vanatta JM, Patel AJ, Carter BA, O'Mahony CA, Karpen SJ et al. Evaluation and management of patients with propionic acidemia undergoing liver transplantation: a comprehensive review. *Pediatr Transplant* 2006;10(7):773-81.

**5.** Deodato F, Boenzi S, Santorelli FM, Dionisi-Vici C. Methylmalonic and propionic aciduria. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2006; 142C(29):104-12.

**6.** Delgado C, Macías C. García-Valdecasas MS, Pérez M, Ruiz del Portal L, Jiménez LM. Subacute presentation of propionic acidemia. *J Child Neurol* 2007; 22(12):1405-7.

**7.** la Marca G, Malvagia S, Pasquini E, Innocenti M, Donati MA, Zammarchi E. Rapid 2nd-tier test for measurement of 3-OH-propionic and methylmalonic acids on dried blood spots: reducing the false-positive rate for propionylcarnitine during expanded newborn screening by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Clin Chem* 2007; 53(7):1364-9.

# ACIDURIA 3-METILGLUTACÓNICA

**Clasificación: BII**

**Grado de recomendación: B**

**Nivel de evidencia: II**

**Descripción de la enfermedad**

*Nombre de la enfermedad:* Aciduria metilglutacónica o deficiencia de 3-metilglutaconil CoA hidratasa incluye 5 trastornos diferentes:

Tipo I: *Gen AUH* (transmisión autosómica recesiva).

*Locus: 9q22.2*

*OMIM: 250950*

*Incidencia de la enfermedad/Prevalencia en poblaciones:* Desconocida.

Menos de 20 casos publicados.

*Síntomas clínicos:* Retraso psicomotor, acidosis metabólica, distonía muscular, hepatomegalia, micro/macrocefalia, espasmos y debilidad en brazos y piernas.

Tipo II: *Gen TAZ* (transmisión recesiva ligada al cromosoma X).

*Locus: Xq28*

*OMIM: 302060*

*Incidencia de la enfermedad/Prevalencia en poblaciones:* 1:200.000 niños varones. (Síndrome de Barth).

*Síntomas clínicos:* Miocardiopatía dilatada, infecciones recurrentes debidas a neutropenia, miopatía esquelética y retraso en el crecimiento.

Tipo III: *Gen OPA3* (transmisión autosómica recesiva).

*Locus: 19q13.2-3*

*OMIM: 258501*

*Incidencia de la enfermedad/Prevalencia en poblaciones:* 1:10.000 en la población Jewish Iraquí.

(Síndrome de Costeff).

*Síntomas clínicos:* Atrofia óptica bilateral, hipotonía muscular, coreoatetosis, paraparesis espástica, ataxia cerebelar y nistagmus.

Tipo IV: Genes: *POLGI, SUCLA2, TMEM70, RYRI*

*OMIM: 250951*

*Incidencia de la enfermedad/Prevalencia en poblaciones:* Desconocida.

*Síntomas clínicos:* Retraso psicomotor variable, hipertonicidad, hipotonía, atrofia óptica, miocardiopatía, miopatía y disfunción hepática. Algunos presentan lactacidemia y/o defectos de uno o varios complejos de la cadena respiratoria.

Tipo V: *Gen DNAJC19* (transmisión autosómica recesiva).

*Locus: 3q26.3*

*OMIM: 610198*

*Incidencia de la enfermedad/Prevalencia en poblaciones:* Desconocida.

Sólo se han descrito 18 casos en la población Hutterite de Canadá y el Norte de USA.

*Síntomas clínicos:* Miocardiopatía dilatada y ataxia cerebelar que origina retraso motor significativo. Retraso en el crecimiento y disgenesis testicular variable en la mayoría de la población masculina afectada.

*Tipo de deficiencia o trastorno metabólico:* Alteración del metabolismo de los ácidos orgánicos.
Deficiencia en el catabolismo de la leucina.

**Método de cribado**

*Nombre de la prueba*: Perfil de acilcarnitinas: 3- hidroxiisovaleril carnitina (C5-OH) en muestra de sangre impregnada en papel.

*Método analítico*: Espectrometría de masas en tándem (MS/MS).

*Punto de corte:*

- C5OH: 0,37 - 0,66 μM.

*Diagnóstico diferencial*: La C5OH está también aumentada en la aciduria 3-OH-3-metilglutárica, aciduria 3-metilcrotonilglicinuria, deficiencia de ?-cetotiolasa mitocondrial, deficiencia múltiple de carboxilasas y en la deficiencia de 2-metil-3-hidroxibutirilCoA deshidrogenasa.

**Método de diagnóstico (diagnóstico de confirmación)**

*Nombre de la prueba y espécimen utilizado*:

- Cuantificación de ácidos orgánicos en orina mediante GC/MS:
  3-metilglutacónico y 3-metilglutárico en los 5 tipos.
  3-hidroxi-isovalérico en el tipo I.
  Aconitato, succinato y 2-cetoglutarato en el tipo II.
- Cuantificación de la actividad de 3- metilglutaconil CoA hidratasa en el tipo I y de niveles de cardiolipina en el tipo II, en fibroblastos de piel.
- Estudio molecular mediante secuenciación génica en los 5 tipos. Espécimen: sangre anticoagulada.

**Tratamiento**

Tipo I: Paliativo. Suplementación con carnitina y restricción moderada de leucina.

Tipo II: Paliativo. El tratamiento es esencialmente de soporte. El ácido pantoténico puede ser beneficioso en algunos casos.

Tipo III: Tratamiento de soporte. La terapia con Q10 no ha proporcionado cambios en el estado clínico.

Tipo IV: Tratamiento de soporte. No existe tratamiento efectivo disponible.

Tipo V: Tratamiento de soporte. No existe tratamiento efectivo disponible.

**Aportación del cribado**

Detección y diagnóstico precoz de la enfermedad. Disminución de la ansiedad familiar. Consejo genético a la familia.

**Artículos publicados y/o evidencias propias que documenten lo anterior**

**1.** Ostman-Smith I, Brown G, Johnson A, Land JM. Dilated cardiomyopathy due to type II X-linked 3-methylglutaconic aciduria: successful treatment with pantothenic acid. *Brit Heart J* 1994; 72(4):349-53.

**2.** Besley GT, Lendon M, Broadhead DM, Hill J, Heptintall LE, Phillips B. Mitochondrial complex deficiencies in a male with cardiomyopathy and 3-methylglutaconic aciduria. *J Inherit Metab Dis* 1995; 18(2):221-3.

**3.** Johnson J, Kelley RI, Feigenbaum A, Cox GF, Iyer GS, Funanage VL et al. Mutation characterization and genotype-phenotype correlation in Barth syndrome. *Am J Hum Genet* 1997; 61(5):1053-58.

**4.** Shoji Y, Takahashi T, Sawaishi Y, Ishida A, Matsumori M, Shoji Y et al. 3-methylglutaconic aciduria type I: clinical heterogeneity as a neurometabolic disease. *J Inherit Metab Dis* 1999; 22(1):1-8.

**5.** Anikster Y, Kleta R, Shaag A, Gahl WA, Elpeleg ON. Type III 3-methylglutaconic aciduria (optic atrophy plus syndrome, or Costeff optic atrophy syndrome): identification of the OPA3 gene and its found mutation in Iraqi Jews. *Am J Hum Genet* 2001; 69(6):1218-24.

**6.** Kleta R, Skovby F, Christensen E, Rosenberg T, Gahl WA, Anikster Y. 3-methylglutaconic aciduria type III in a non Iraqi-Jewish kindred: clinical and molecular findings. *Mol Genet Metab* 2002; 76(3):201.

**7.** Ly TB, Peters V, Gibson KM, Liesert M, Buckel W, Wilcken B et al. Mutations in the AUH gene cause 3-methylglutaconic aciduria type I. *Hum Mut 2003*; 21(4):401-7.
**8.** Barth PG, Valianpur F, Bowen VM, Lam J, Duran M, Vaz FM et al X-linked cardioskeletal myopathy and neutropenia (Barth syndrome): an update. *Am J Med Genet* 2004; 126A(4):349-54.
**9.** Schmidt M, Birkebaek N, Gonzalez I, Sunde L. Barth syndrome without 3-methylglutaconic aciduria. *Acta Paediatr* 2004; 93(3):419-21.
**10.** Gunay-Aygun M. 3-Methylglutaconic aciduria: a common biochemical marker in various syndromes with diverse clinical features. *Mol Genet Metab* 2005; 84:1-3.
**11.** Eriguchi M, Mizuta H, Kurohara K, Kosugi M, Yakushiji Y, Okada R et al. 3-methylglutaconic aciduria type I causes leukoencephalopathy of adult onset. *Neurology* 2006; 67:1895-6.
**12.** Davey KM, Parboosingh JS, McLeod DR, Chan A, Casey R, Ferreira P et al. Mutation of DNAJC19, a human homologue of yeast inner mitochondrial membrane co-chaperones, causes DCMA syndrome, a novel autosomal recessive Barth syndrome-like condition. *J Mol Genet* 2006; 43(5):385-93.
**13.** Muñoz-Jareño N, Martín D, Pérez-Cerdá C, Merinero B, Ugarte M, Campos-Castelló J. 3- methylglutaconic aciduria type IV manifesting as Leigh syndrome in 2 siblings. *J Child Neurol* 2007; 22(2):218-21.

# DEFICIENCIA DE ISOBUTIRIL-CoA DESHIDROGENASA

**Clasificación: BII**

**Grado de recomendación: B**
**Nivel de evidencia: II**

## Descripción de la enfermedad

*Nombre de la enfermedad*: Deficiencia de isobutiril-CoA deshidrogenasa (IBD).
*Gen: ACAD8.*
*Locus: 11q25*
*OMIM: 604773*
*Tipo de deficiencia o trastorno metabólico*: Alteración del metabolismo de los ácidos orgánicos. Defecto del catabolismo de la Valina.
*Incidencia de la enfermedad/Prevalencia en poblaciones*: No se conoce. Sólo se han publicado 9 casos hasta el año 2007.
*Tipo de herencia*: Autosómica recesiva.
*Síntomas clínicos*: Miocardiopatía dilatada, anemia, retraso en el crecimiento y bajos niveles de carnitina.

## Método de cribado

*Nombre de la prueba*: Perfil de acilcarnitinas en muestra de sangre impregnada en papel: Butiril/Isobutirilcarnitina (C4).
*Método analítico*: Espectrometría de masas en tándem (MS/MS).
*Punto de corte:*

- C4: 0,74 - 0,99 μM.

*Limitaciones del método:* C4 está aumentada tanto en la deficiencia de isobutiril CoA deshidrogenasa como en la SCAD.
*Diagnóstico diferencial*: Con la deficiencia de acilCoA deshidrogenada de cadena corta (SCAD) en la que se observa aumento en orina de los ácidos etilmalónico, 2-etilsuccínico pero los valores de butirilglicina son normales, la aciduria glutárica tipo 2 y aciduria etilmalónica.

## Método de diagnóstico (diagnóstico de confirmación)

*Nombre de la prueba y espécimen utilizado*

- Ácidos orgánicos (isobutirilglicina) en orina (GC/MS).
- Perfil de acilcarnitinas en plasma (MS/MS).
- Separación de isómeros (butiril/isobutirilcarnitina).
- Cuantificación de la actividad enzimática de Isobutiril-CoA deshidrogenasa en fibroblastos.
- Análisis molecular del gen ACAD8. Especímen: sangre anticoagulada.

## Tratamiento

*Tipo: Dietético/Paliativo*. Administración de carnitina y restricción moderada de ingesta de proteínas (reducción de valina) y de grasas.

## Aportación del cribado

Detección y diagnóstico precoz de la enfermedad. Disminución de la ansiedad familiar. Consejo genético a la familia.

**Artículos publicados y/o evidencias propias que documenten lo anterior**

**1.** Koeberl DD, Young SP, Gregersen N, Vockeley J, Smith WE, Benjamin DK et al. Rare disorders of metabolism with elevated butyryl- and isobutyryl-carnitine detected by tandem mass spectrometry newborn screening. *Pediatr Res* 2003; 54(2):219-23.

**2.** Sass JO, Sander S, Zschocke J. Isobutyryl-CoA dehydrogenase deficiency: Isobutyrylglycinuria and ACAD8 gene mutations in two infants. *J Inherit Metab Dis* 2004; 27(6):241-5.

**3.** Pedersen CB, Bischoff C, Christensen E, Simonsen H, Lund AM, Young SP et al. Variations in IBD (ACAD8) in children with elevated $C_4$-carnitine detected by tandem mass spectrometry newborn screening. *Pediatr Res 2006*; 60(3):315-20.

**4.** Oglesbee D, He M, Majumder N, Vockley J, Ayesha A, Angle B et al. Development of a newborn screening follow-up algorithm for the diagnosis of isobutyryl-CoA dehydrogenase deficiency. *Genet Med 2007*; 9(2):108-16.

**5.** Ferrer I, Ruiz-Sala P, Vicente Y, Merinero B, Pérez-Cerdá C, Ugarte M. Separation and identification of plasma short-chain acylcarnitine isomers by HPLC/MS/MS for the diferential diagnosis of fatty acid oxidation defects and organic acidemias. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2007; 860(1):121-6.

# METILCROTONILGLICINURIA

**Clasificación: BII**

**Grado de recomendación: B**
**Nivel de evidencia: II**

## Descripción de la enfermedad

*Nombre de la enfermedad:* Metilcrotonilglicinuria. Deficiencia de 3-metilcrotonil-CoA carboxilasa (MCC).
*Gen: MCCC1, MCCC2*
*Locus: 3q25-q27, 5q12-q13*
*OMIM: 210200, 210210*
*Tipo de deficiencia o trastorno metabólico*: Alteración del metabolismo de los ácidos orgánicos.
*Incidencia de la enfermedad/Prevalencia en poblaciones*: 1:40 000-1:50 000.
*Tipo de herencia*: Autosómica recesiva.
*Síntomas clínicos*: Hipoglucemia, hiperamoniemia, acidosis metabólica, cetonuria, náuseas, vómitos, fallo hepático, convulsiones y coma. Se han descrito numerosos casos asintomáticos.

## Método de cribado

*Nombre de la prueba*: Perfil de acilcarnitinas: 3-OH-isovalerilcarnitina (C5OH) y 3-metilcrotonilcarnitina (isómero de la tiglilcarnitina; C5:1) en muestra de sangre impregnada en papel.
*Método analítico*: Espectrometría de masas en tándem (MS/MS).
*Limitaciones de método*:

- Falsos positivos: Recién nacidos de madres con el déficit de la beta-metilcrotonil-CoA carboxilasa presentan valores muy elevados de C5OH con perfil de ácidos orgánicos normales.
- C5OH presenta la misma relación m/z que 2-metil-3-OH-butirilcarnitina, por lo que MS/MS por sí sola no va a permitirnos diferenciar el defecto enzimático de β-metilcrotonil-CoA carboxilasa de la deficiencia de beta-cetotiolasa y la 2-metil-3-OH-butiril-CoA dehidrogenasa, que cursan con aumento de 2-metil-3-OH-butirilcarnitina (C5OH).

*Punto de corte*:

- C5OH: 0,37 - 0,66 μM.

*Diagnóstico diferencial*: El perfil de acilcarnitinas que define esta enfermedad también está aumentado en otras alteraciones metabólicas. Así, C5OH está aumentada en la aciduria 3-OH-3-metilglutárica, aciduria metilglutacónica, deficiencia de β-cetotiolasa mitocondrial, deficiencia múltiple de carboxilasas y en la deficiencia de 2-metil-3-hidroxibutirilCoA deshidrogenasa.

## Método de diagnóstico (diagnóstico de confirmación)

*Nombre de la prueba y espécimen utilizado:*

- Cuantificación de ácidos orgánicos en orina (beta-metilcrotonilglicina, ácido 3-OH-isovalérico) mediante GC/MS.
- Cuantificación de acilcarnitinas (C5OH y C5:1) en plasma mediante MS/MS.
- Cuantificación de la actividad de la enzima de β-metilcrotonil-CoA carboxilasa en leucocitos o fibroblastos.
- Estudio molecular del gen.

## Aportación del cribado

Detección y diagnóstico precoz de la enfermedad. Disminución de la ansiedad familiar. Consejo genético a la familia.

**Tratamiento**

*Tipo dietético:* Moderada restricción proteica (leucina) y administración de carnitina (50-100 mg/Kg/día).
*Simplicidad de la terapia*: Moderada.

**Artículos publicados y/o evidencias propias que documenten lo anterior**

**1.** Gibson KM, Bennet MJ, Naylor EW, Morton DH. 3-Methylcrotonyl-coenzyme A carboxylase deficiency in Amish/Mennonite adults identified by detention of increases acylcarnitines in blood spots of their children. *J Pediatr* 1998; 132(3 Pt 1): 519-23.

**2.** Gallardo ME, Desviat LR, Rodríguez JM, Esparza-Gordillo J, Pérez-Cerdá C, Pérez B et al. The molecular basis of 3-methylcrotonylglycinuria, a disorder of leucine catabolism. *Am J Hum Genet* 2001; 68:334-46.

**3.** Koeberl DD, Millington DS, Smith WE, Weavil SD, Muenzer J, McCandless SE et al. Evaluation of 3-methylcrotonyl-CoA carboxylase deficiency detected by tamdem mass spectrometry newborn screening. *J Inherit Metab Dis* 2003;26(1):25-35.

**4.** Baumgartner MR, Dantas MF, Suormala T, Almashanu S, Giunta C, Friebel D et al. Isolated 3-methylcrotonyl-Coa carboxylase deficiency: evidence for an allelespecific dominant negative effect and responsiveness to biotin therapy. *Am J Hum Genet* 2004;75(5):790-800.

**5.** Friebel D, von der Hagen M, Baumgartner ER, Fowler B, Hahn G, Feyh P et al. The first case of 3-methylcrotonyl-Coa carboxylase deficiency responsive to biotin. *Neuropediatrics* 2006; 37(2):72-78.

**6.** Pérez-Cerdá C, Merinero B. Alteraciones del catabolismo de leucina y valina. Déficit múltiple de carboxilasas. En: Sanjurjo P, Baldellou A eds. *Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias*. 2ª ed. Madrid: Ergon. 2006. p. 393-406.

# METILBUTIRILGLICINURIA

**Clasificación: BII**
**Grado de recomendación: B**
**Nivel de evidencia: II**

## Descripción de la enfermedad

*Nombre de la enfermedad*: Metilbutirilglicinuria. Deficiencia de 2-metilbutiril-CoA deshidrogenasa).
*Gen:* ACADSB
*Locus:* 10q25-q26
*OMIM:* 600301
*Tipo de deficiencia o trastorno metabólico*: Alteración del metabolismo de los ácidos orgánicos.
*Incidencia de la enfermedad/Prevalencia en poblaciones*:

- <1:1000000. Poblaciones más afectadas: Hmong del Sudeste de Asia y Hmong Americanos de Minnesota y Wisconsin.

*Tipo de herencia*: Autosómica recesiva.
*Síntomas clínicos*: Pérdida de apetito, retraso en el crecimiento, espasticidad, coreoatetosis, letargia, fiebre, náuseas, vómitos, acidosis metabólica, hipoglucemia, convulsiones, coma…

## Método de cribado

*Nombre de la prueba*: Perfil de acilcarnitinas en muestra de sangre impregnada en papel: C5 (2-metilbutirilcarnitina).
*Método analítico*: Espectrometría de masas en tándem (MS/MS).
*Limitaciones de método*: Se requiere separación cromatográfica para poder confirmar si la acilcarnitina C5 detectada por MS/MS es 2-metilbutirilcarnitina o isovalerilcarnitina.
*Punto de corte:*

- C5 ó 2-metilburilcarnitina: 0,39 - 0,48 μM.

*Diagnóstico diferencial*: Aciduria isovalérica. Acidurias glutárica y etilmalónica. Administración de antibióticos generadores de ácido piválico y en general con todas las metabolopatías que cursan con aumento de C5.

## Método de diagnóstico (diagnóstico de confirmación)

*Nombre de la prueba y espécimen utilizado:*

- Cuantificación de ácidos orgánicos (2-metilbutirilglicina) en orina mediante GC/MS.
- Cuantificación de acilcarnitinas (C5) en plasma mediante MS/MS.
- Cuantificación de la actividad de la enzima 2-metilbutirilCoA deshidrogenasa en leucocitos y/o fibroblastos.
- Estudio mutacional del gen correspondiente. Muestra: DNA o sangre anticoagulada.

## Tratamiento

*Tipo dietético/farmacológico*: Evitar períodos prolongados de ayuno. Dieta con restricción proteica (isoleucina) y a veces administración de L-carnitina.
*Simplicidad de la terapia*: Moderada.

**Aportación del cribado**: Detección precoz de la enfermedad antes del debut de la misma, evitando la aparición de secuelas irreversibles para el paciente.

**Artículos publicados y/o evidencias propias que documenten lo anterior**

**1.** Andresen BS, Christensen E, Corydon TJ, Bross P, Pilgaard B, Wanders RJ et al. Isolated 2-methylbutyrylglycinuria caused by short/branched-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency: identification of a new enzyme defect, resolution of its molecular basis, and evidence for distinct acyl-CoA dehydrogenases in isoleucine and valine metabolism. *Am J Hum Genet.* 2000; 67(5):1095-103.

**2.** Gibson KM, Burlingame TG, Hogema B, Jakobs C, Schutgens RB, Millington D et al. 2-methylbutyryl-coenzyme A dehydrogenase deficiency: a new inborn error of L-isoleucine metabolism. *Pediatr Res.* 2000; 47(6):830-3.

**3.** Matern D, He M, Berry SA, Rinaldo P, Whitley CB, Madsen PP, et al. Prospective diagnosis of 2-methylbutyryl-CoA dehydrogenase deficiency in the Hmong population by newborn screening sing tandem mass spectrometry. *Pediatrics* 2003;112(1 Pt 1):74–8.

**4.** van Calcar SC, Gleason LA, Lindh H, Hoffman G, Rhead W, Vockley G, et al. 2-methylbutyryl-CoA dehydrogenase deficiency in Hmong infants identified by expanded newborn screen. Oficial Publication of the State Medical Society of Wisconsin: *WMJ* 2007; 106(1):12-5.

**5.** Sass JO, Ensenauer R, Röschinger W, Reich H, Steuerwald U, Schirrmacher O et al. 2-methylbutyryl-coenzyme A dehydrogenase deficiency: functional and molecular studies on a defect in isoleucine catabolism. *Mol Genet Metab.* 2008; 93(1):30-5.

## OTRAS PATOLOGÍAS ENDOCRINO-METABÓLICAS

Hipotiroidismo congénito.
Hemoglobina S y sus combinaciones.
Fibrosis quística.
Deficiencia de biotinidasa.
Galactosemia.
Hiperplasia adrenal congénita.

# HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO

**Clasificación: AI**
**Grado de recomendación: A**
**Nivel de evidencia: I**

## Descripción de la enfermedad

*Nombre de la enfermedad*: Hipotiroidismo congénito.
*Gen:* Se han postulado los genes TTF1, TTF2, PAX 8 y TSHR. Un análisis extenso de los cuatro genes en busca de mutaciones mostró que en 5 de 19 familias estudiadas éstas no existían, lo que demuestra la existencia de otros genes vinculados a esta enfermedad.
*Locus: 2q12-q14*
*OMIM: #218700*
*Tipo de deficiencia o trastorno metabólico:* Alteración del sistema endocrino, insuficiencia tiroidea.
*Incidencia de la enfermedad/Prevalencia en poblaciones***:**

- Sexo femenino > sexo masculino (2:1)
- En España: 1:2.344.
- Población hispana de EEUU: 1:1.894.
- Hipotiroidismo atireótico en blancos 1:5.526, en negros: 1:32.377.

*Tipo de herencia*: Autosómica recesiva.
*Síntomas clínicos:* En niños no tratados retraso mental grave, macroglosia, hernia umbilical, pelo ralo, piel seca, retraso de crecimiento y nanismo.

## Método de cribado

*Nombre de la prueba***:**

- Determinación de TSH en sangre recogida en papel a partir de las 48 primeras horas de vida.
- Determinación simultánea de T4 total y TSH en sangre recogida en papel absorbente a partir de 48 primeras horas de vida.

*Método analítico***:**

- Radioinmunoanálisis (RIA)
- Fluoroinmunoensayo (FIA, DELFIA)
- Enzimoinmunoensayo (ELISA)

*Limitaciones del método*:

- La estrategia de detección basada sólo en la determinación de TSH no permitiría detectar los hipotiroidismos congénitos de origen secundario (hipofisario) o terciario (hipotalámico). También incrementaría el número de falsos positivos en prematuros o por el empleo de desinfectantes yodados, etc.
- La estrategia de detección basada sólo en la determinación de T4 permite la detección de HC secundario, terciario y por déficit de TBG. Sin embargo aumenta la posibilidad de falsos negativos debidos a hipofuncionamiento glandular (ectopias, etc.).
- Recomendación de repetir la prueba a las dos semanas de vida en gemelos debido a la posibilidad de una transfusión feto-fetal, recién nacidos de bajo peso (<1.500g) y extrema prematuridad (<32 semanas).

*Punto de corte:*

- Basado únicamente en la determinación de TSH:
  - 10µ U/mL en sangre total. Si > 25µ U/mL se procede al estudio de confirmación diagnóstica. Entre 10 y 25µ U/mL se procede a una segunda determinación.
- Basado en la determinación de TSH y T4:
  - TSH: 25µ U/mL y T4: 6µ U/mL

**Método de diagnóstico (diagnóstico de confirmación):**

*Nombre de la prueba:*

- Nivel sérico de T4 total, T4 libre, T3 libre, TSH y Tiroglobulina.
- Ecografía y Gammagrafía tiroidea.

*Método analítico*: Fluoroanálisis, enzimoanálisis o radioinmunoanálisis.

*Limitaciones del método:*

- Uso de radioisótopos en el método RIA.

*Punto de corte:* Valores normales:

- T4 libre 4.5 – 12 ng/dL
- TSH 0.4 – 4 mU/L
- Tg < 60 ng/mL

Si los niveles de TSH están discretamente elevados y los de T4 libre son normales el diagnóstico puede ser hipertirotropinemia transitoria o hipotiroidismo compensado.

**Tratamiento**

*Tipo farmacológico:* Evita el retraso mental y normaliza crecimiento.

*Simplicidad de la terapia:* Elevada (Levotiroxina sódica sintética, vía oral en comprimidos o viales).

*Eficacia:* Alta (capaz de prevenir todas las consecuencias negativas de la enfermedad).

**Aportación del cribado**

Muy importante. La detección precoz evita las lesiones del SNC y permite un desarrollo físico y neurológico totalmente normal en el niño.

**Artículos publicados y/o evidencias propias que documenten lo anterior**

**1.** Toublanc JE, Comparision of epidemiological data on congenital hypothyroidism in Europe with those other parts in the Word. *Horm Res* 1992; 38(5-6):230-5.

**2.** American Academy of Pediatrics – Section on Endocrinology. Newborn Screening for congenital hypothyroidism: recommended guidelines. *Pediatrics* 1993; 91:1203-9.

**3.** Rodríguez Arnao MD, Rodríguez Sánchez A, Pose Cabarcos AF, Rodríguez Arnao J. Tratamiento del hipotiroidismo. *An Esp Pediatr* 2002; 56(4): 53-61.

**4.** Lott JA, Sardovia-Iyer M, Speakman KS, Lee DK. Age-dependent cutoff values in screening newborns for hypothyroidism. *Clin Biochem* 2004; 37(9):791-797.

**5.** Garriga Gascón MJ, López Siguero JP, Ibáñez Moya A, Perán Mesa S. Valores normales de TSH en el cribado neonatal del hipotiroidismo congénito en nacimientos gemelares. *An Esp Pediatr.* 2006; 65(2):129-33.

**6.** Osborn DA. Hormonas tiroideas para la prevención de trastornos del neurodesarrollo en recién nacidos prematuros (Revisión Cochrane traducida). En: *Biblioteca Cochrane Plus*, 2006 Número 2. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: *http://www.update-software.com*. (Traducida de The Cochrane Library, 2006 Issue 2. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).

**7.** Grupo de trabajo de la Guía de práctica clínica de hipotiroidismo congénito. *Guía de Práctica Clínica de Hipotiroidismo Congénito.* Santiago de Compostela: Consellería de Sanidad, Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Galicia, avalia-t; 2008. Serie de Guías de Práctica Clínica: GPC2008/01.

# SÍNDROME DREPANOCÍTICO: HEMOGLOBINA S Y SUS COMBINACIONES

**Clasificación: AI**
**Grado de recomendación: A**
**Nivel de evidencia: I**

## Descripción de la enfermedad

*Nombre de la enfermedad:* Anemia Falciforme. Drepanocitosis. Anemia de células drepanocíticas.
*OMIM: 603903*
*Tipo de deficiencia o trastorno metabólico:* Hemoglobinopatía.
*Síntomas clínicos :* La anemia falciforme es debida a la presencia de la hemoglobinopatía S, variante patológica de la HbA de adultos. La manifestación clínica asociada es una anemia hemolítica crónica moderada-severa con crisis de dolor por procesos vaso oclusivos. Las infecciones debidas a *S. pneumoniae y H. influenzae* constituyen la complicación más frecuente de la anemia falciforme, y son responsables de un elevado porcentaje de fallecimientos en estos enfermos, especialmente en la primera infancia.
La hemoglobinopatía S puede existir bajo 4 formas diferentes:

- **Forma heterocigota o rasgo falciforme**: la mutación afecta a un solo alelo de los dos que codifican la cadena β: genotipo $\beta^A$ / $\beta^S$. Los pacientes presentan un 40% de HbS y no presenta manifestaciones clínicas.
- **Forma homocigota o anemia falciforme**: la mutación afecta a los 2 alelos que codifican la cadena β: genotipo $\beta^S$ / $\beta^S$. Los pacientes presentan el síndrome drepanocítico con graves síntomas clínicos.
- **Forma doble heterocigota HbS/β-Talasemia**: en el paciente coexisten 2 alelos anormales del gen de la cadena β, uno presenta la mutación de la HbS y el otro una mutación de β-Talasemia. La clínica no es tan grave como en la forma homocigota S.
- **Forma doble heterocigota HbS/HbC:** en el paciente coexisten 2 alelos anormales del gen de la cadena β, uno presenta la mutación de la HbS y el otro la mutación de la HbC: genotipo $\beta^S$ / $\beta^C$. La expresión clínica suele ser menos severa.
- **Otras formas de asociación de HbS** con distintas hemoglobinopatías, como HbE, HbD o β-Talasemia: Variabilidad clínica diversa.

*Población/es con más prevalencia:*
África subsahariana: 1.18%, Norte de África: 0.05%, Afrocaribeños: 0.2%.

## Método de cribado

*Nombre de la prueba:* Detección de hemoglobina S y (Hb A, F, A2, S, C, E y D).
*Métodos analíticos***:**

- Cromatografía líquida de alta resolución de intercambio catiónico (HPLC).
- Electroforesis capilar
- Isoelectroenfoque
- Fluoroinmunoanálisis

*Limitaciones del método:*

- HPLC y electroforesis capilar: La técnica utilizada permite la separación de las variantes de la hemoglobina más frecuentes F, A, S, D, C y E. Otras variantes menos frecuentes pueden eluir en estas ventanas.
- Fluoroinmunoanálisis: solo detecta HbA y Hb S y establece ratios entre ambas.
- Pacientes prematuros pueden presentar falsos negativos debido a que presentan valores muy bajos de hemoglobina adulta en el momento del nacimiento. En estos casos se recomienda repetir el test a los 3-6 meses de edad.

*Punto de corte:*

- HPLC: la aparición de picos asociados a tiempos de retención de las ventanas S, C, D y E superiores a un 1% del área total serán considerados resultados positivos.
- Electroforesis capilar: la aparición de picos asociados a tiempos de retención de las ventanas S, C, D y E serán considerados resultados positivos.
- Isoelectroenfoque: la presencia de manchas correspondientes a Hb diferentes de la F, A y Fetal acetilada.

**Metodo de diagnóstico (diagnóstico de confirmación)**

La confirmación de cualquier variante detectada requiere el análisis de secuencia de aminoácidos o el análisis genético de mutaciones.

**Tratamiento**

*Tipo paliativo***:** Profilaxis de sepsis producida por *S. pneumoniae y H. influenzae* mediante vacunación y terapia antibiótica con penicilina.

*Simplicidad de la terapia*: Alta: Seguimiento ambulatorio. Vacunación en los centros de asistencia primaria y tratamiento.

*Eficacia:* Media: eficacia demostrada de la profilaxis mediante penicilina y vacunación para disminuir la incidencia de infecciones y la mortalidad asociada.

**Aportación del cribado**

El cribado neonatal facilita el diagnóstico. Evita multiples consultas de los afectados a las urgencias hospitalarias. Evita episodios trombóticos en los niños y con ello dolor y sufrimiento para el recién nacido y sus familias. Ahorra ingresos hospitalarios de alto consumo de recursos como son los de UCI.

**Artículos publicados y/o evidencias propias que documenten lo anterior**

**1.** Consensus Conference. Newborn screening for sickle cell disease and other hemoglobinopathies. *JAMA* 1987; 258(9):1205-9.

**2.** Lorey F, Cunningham G, Shafer F, Lubin B, Vichinsky E. Universal screening for hemoglobinopathies using high performance liquid chromatography. Clinical results of million screens. *Eur J Hum Genet* 1994; 2(4):262-71.

**3.** Cronin EK, Normand C, Henthorn JS, Hickman M Davies SC. Costing model for neonatal screening and diagnosis of haemoglobinopathies. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1998; 79(3):161-7.

**4.** Riddington C, Owusu-Ofori S. *Prophylactic antibiotics for preventing neumococcal infection in children with sickle cell disease (Cochrane review).* The Cochrane Library 2004: Issue 1.

**5.** Mañú Pereira MM, Maya A, Cararach V, Sabrià J, Boixadera J, Quintó LI et al. Cribado neonatal de hemoglobinopatías y déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD) en Cataluña. Estudio piloto en población anónima no relacionada. *Med Clin* 2006; 126(8):281-5.

**6.** Kaye C, Committe on Genetics, Accurso F, LaFranchi S, Lane PA, Northrup H et al. Introduction to the newborn screening fact sheets. *Pediatrics* 2006; 118(3):1304-12.

**7.** Mañú Pereira MM, Martínez A, Sitjà E, Cararach V, Sabrià J, Boixadera J et al. Cribado neonatal de hemoglobinopatías y déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD) en Cataluña. Estudio molecular de la anemia falciforme asociada a alfa talasemia y déficit de G6PD. *Med Clin* 2007; 129(5);161-4.

**8.** Cela de Julián E, Dulín Íñiguez E, Guerrero Soler M, Arranz Leirado M, Galarón García P, Beléndez Bieler C et al. Evaluación en el tercer año de implantación del cribado neonatal universal de anemia falciforme en la Comunidad de Madrid. *Ann Pediatr* 2007; 66(4):382 – 6.

# FIBROSIS QUÍSTICA

**Clasificación: BI**
**Grado de recomendación: B**
**Nivel de evidencia: I**

## Descripción de la enfermedad

*Nombre de la enfermedad*: Fibrosis quística. Mucoviscidosis.
*Gen: CFTR*
*Locus: 7q31*
*OMIM: 219700*
*Tipo de deficiencia o trastorno metabólico*: Alteración del transporte iónico de membrana.
*Incidencia de la enfermedad/Prevalencia en poblaciones*:

- En España 1:3.449.
- La mayor prevalencia se encuentra en la raza caucasiana.

*Tipo de herencia*: Autosómica recesiva.
*Patogenia*: La presencia de la proteína CFTR anómala tiene como consecuencia un trastorno en el funcionamiento de los canales de cloro de las células epiteliales, con la consiguiente excreción excesiva de los iones cloruro y sodio en el lumen que ocasiona la producción de un moco anormalmente viscoso, por deshidratación, particularmente en el epitelio del sistema respiratorio del tracto digestivo y aparato reproductor.
*Síntomas clínicos:* La clínica es muy variable, aunque centrada en los aparatos: a) respiratorio (infecciones broncopulmonares graves y repetitivas, fibrosis pulmonar que puede precisar trasplante); b) digestivo (principalmente esteatorrea que produce malnutrición importante) y c) reproductor.

## Método de cribado

*Nombre de la prueba:* Tripsina Inmuno Reactiva (IRT) en sangre impregnada en papel.
*Métodos analíticos*: enzimoinmunoanálisis, fluoroinmunoanálisis.
*Limitaciones del método*:

- Numerosos falsos positivos, próximos al 1% de los analizados:
  - Muestra tomada antes de las 72 horas de vida del recién nacido (hipertripsinemia transitoria fisiológica del RN).
  - Estrés neonatal, deshidratación, test de Apgar bajo, distrés respiratorio, hipoglucemia, anormalidades congénitas (trisomía 13 y 18), alteraciones hepáticas, malformaciones.
- Falsos negativos descritos en pacientes con íleo meconial.

*S y E del método*: Buena sensibilidad en doble muestra. Deficiente especificidad.
*Punto de corte*: Cada laboratorio debe establecer su o sus puntos de corte.

## Método de diagnóstico (diagnóstico de confirmación)

*Nombre de la prueba*: Estudio de las mutaciones genéticas asociadas a la enfermedad.
*Método analítico*: Secuenciación del gen, empleo de kits comerciales para la detección de las mutaciones más prevalentes.
*Nombre de la prueba*: Test del sudor.
*Método analítico*: Medición del $Cl^-$ y $Na^+$ en el sudor del RN estimulado por pilocarpina.

## Tratamiento

En los controles mensuales o bimensuales se realizan aspirados nasofaríngeos o cultivos de esputo para detectar los gérmenes que colonizan la vía aérea. El resultado obtenido en los cultivos per-

mite iniciar un tratamiento antibiótico precoz y eficaz según estudios de sensibilidad a los antimicrobianos.

**Aportación del cribado**

Prevención de la deshidratación y la desnutrición en los recién nacidos con FQ. También existen beneficios en la función pulmonar al retrasar la aparición de infecciones mediante diferentes abordajes terapéuticos que puede evitar el trasplante. Identificación del caso índice con sus posibles mutaciones por lo que se facilita a la familia una herramienta para la posible planificación familiar.

**Artículos publicados y/o evidencias propias que documenten lo anterior**

**1.** Rommens JM, Zengerling S, Burns J, Melmer G, Kerem BS, Plavsic N et al. Identification and regional localization of DNA markers on chromosome 7 for the cloning of the cystic fibrosis gene. *Am J Hum Genet.* 1988; 43(5):645-63.

**2.** Gibson LE, Cooke RE. A test for the Concentration of Electrolytes in Cystic Fibrosis of the Pancreas Utilizing Pilocarpine by Iontophoresis. *Pediatrics* 1998; 102(1):230-1.

**3.** Cheillan D, Vercherat M, Chevalier-Porst F, Charcosset M, Rolland MO, Dorche C. False-positive results in neonatal screening for cystic fibrosis based on a three-stage protocol (IRT/DNA/IRT): Should we adjust IRT cut-off to ethnic origin? *J Inherit Metab Dis.* 2005; 28(6):813-8.

**4.** Mérelle ME, Nagelkerke AF, Lees CM, Dezateux C. Cribaje (screening) de la enfermedad fibroquística en el recién nacido (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2006 Número 2. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: http://www.update-software.com. (Traducida de *The Cochrane Library*, 2006 Issue 2. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).

**5.** Massie J, Curnow L, Tzanakos N, Francis I, Robertson CF. Markedly elevated immunoreactive trypsinogen levels in the absence of cystic fibrosis gene mutations is not an indication for further testing. *Arch Dis Child* 2006; 91(3):222-5.

**6.** McKay KO. Cystic fibrosis: Benefits and clinical outcome. *J Inherit Metab Dis.* 2007; 30(4): 544-55.

**7.** Giusti R, Badwell A, Iglesias A. New York State cystic fibrosis consortium: the first 2.5 years of experience with cystic fibrosis newborn screening in an ethnically diverse population. *Pediatrics* 2007; 119(2):460-7.

**8.** Wilcken B. Newborn screening for cystic fibrosis: Techniques and strategies. *J Inherit Metab Dis* 2007; 30(4):537-43.

**9.** Ratjen F. Recent advances in cystic fibrosis. *Pediatr Respir Rev* 2008; 9(2): 144-8.

# DEFICIENCIA DE BIOTINIDASA

**Clasificación:**

**Grado de recomendación: A**
**Puntuación "Score": 0.95 sobre 1**

Nota: aunque la evidencia científica escrita no es concluyente, la puntuación obtenida por un nutrido grupo de pediatras norteamericanos fue muy alta (Newborn screening: toward a uniform screening panel) por lo que el grupo de consenso recomienda su inclusión en el panel principal del cribado neonatal).

## Descripción de la enfermedad

*Nombre de la enfermedad*: Deficiencia de biotinidasa (deficiencia múltiple de carboxilasas).
*Gen*: BTD
*Locus*: 3p25
*OMIM*: 253260
*Tipo de deficiencia o trastorno metabólico*: Alteración en el metabolismo de las vitaminas (biotina).
*Incidencia de la enfermedad / Prevalencia en poblaciones*: Incidencia estimada mayor de 1:75.000. En Galicia 1:61.226.-
*Tipo de herencia*: Autosómica recesiva.
*Síntomas clínicos*: Presentación clínica desde las primeras semanas de vida hasta 10 años. Convulsiones mioclónicas, hipotonía, dermatitis seborreica o atópica, alopecia parcial o total y conjuntivitis, retraso psicomotor, sordera sensoneuronal, problemas respiratorios. Hay descritos casos asintomáticos con deficiencia profunda.

## Método de cribado

*Nombre de la prueba*: Actividad biotinidasa en sangre impregnada en papel.
*Método analítico*: Ensayo colorimétrico cualitativo o semicuantitativo (espectrofotometría).
*Limitaciones de método*: La actividad del enzima puede disminuir en las muestras conservadas a temperatura elevada y por exceso de tiempo transcurrido desde su obtención. La administración de sulfamidas puede causar falsos negativos.
*Punto de corte*: Visualización de color tras reacción enzimática (0,20 unidades de absorbancia).
*Diagnóstico diferencial*: Se ha descrito actividad biotinidasa plasmática muy baja en recién nacidos muy prematuros y en neonatos tratatos con anticonvulsivantes o con fallo hepático agudo.

## Método de diagnóstico (diagnóstico de confirmación)

*Nombre de la prueba y espécimen utilizado:*

- Cuantificación de ácidos orgánicos en orina (micción aislada) por GC/MS (ácido láctico, 3-OH isovalérico, 3-OH-propiónico, metilcítrico y 3-metilcrotonilglicina).
- Cuantificación de acilcarnitinas (C5OH) en suero/plasma.
- Determinación de la actividad biotinidasa en suero (deficiencia profunda o parcial).
- Determinación de actividades carboxilasas mitocondriales en linfocitos, antes del tratamiento.
- Análisis molecular del gen BTD. Espécimen: sangre anticoagulada.

## Tratamiento

*Tipo (farmacológico)*: Administración de biotina (5-10 mg/día) en la deficiencia profunda y 1-5 mg/día en la deficiencia parcial sólo en periodos de stress metabólico.
*Simplicidad de la terapia*: Muy sencillo, de bajo coste y de fácil adherencia por parte del paciente (dosis oral diaria).
*Beneficios*: Importancia del tratamiento precoz puesto que algunos de los síntomas (pérdida auditiva, atrofia óptica) no revierten con el tratamiento. Sin embargo, otros síntomas como los cutáneos, con-

vulsiones y ataxia revierten tras iniciar el tratamiento. Por otra parte, algunos pacientes con deficiencia parcial podrían presentar manifestación sintomática y podrían beneficiarse del tratamiento.

**Artículos publicados y/o evidencias propias que documenten lo anterior**

**1.** Wolf B, Jensen K, Hüner G, Demirkol M, Baykal T, Divry P et al. Seventeen novel mutations that cause profound biotinidase deficiency. *Mol Genet Metab* 2002; 77(1-2):108-11.
**2.** Möslinger D, Mühl A, Suormala T, Baumgartner R, Stöckler-Ipsiroglu S. Molecular characterisation and neuropsychological outcome of 21 patients with profound biotinidase deficiency detected by newborn screening and family studies. *Eur J Pediatr* 2003; 162(1): S46-S49.
**3.** Weber P, Scholl S, Baumgartner ER. Outcome in patients with profound biotinidase deficiency: relevance of newborn screening. *Dev Med Child Neurol* 2004; 46(7):481-4.
**4.** Baykal T, Gokcay G, Gokdemir Y, Demir F, Seckin Y, Demirkol M et al. Asymptomatic adults and older siblings with biotinidase deficiency ascertained by family studies of index cases. *J Inherit Metab Dis* 2005; 28(6):903-12.
**5.** Wolf B. Biotinidase: its role in biotinidase deficiency and biotin metabolism. *J Nutr Biochem* 2005; 16(7):441-5.

# GALACTOSEMIA

**Clasificación:**

**Grado de recomendación: A**
**Puntuación "Score": 0.88 sobre 1**

Nota: aunque la evidencia científica escrita no es concluyente, la puntuación obtenida por un nutrido grupo de pediatras norteamericanos fue muy alta (Newborn screening: toward a uniform screening panel) por lo que el grupo de consenso recomienda su inclusión en el panel principal del cribado neonatal).

## Descripción de la enfermedad

*Nombre de la enfermedad*: Galactosemia clásica. Deficiencia de galactosa-1-P-uridil transferasa (GALT).
*Gen: GALT*
*Locus: 9p13*
*OMIM: 230400*
*Tipo de deficiencia o trastorno metabólico:* Metabolismo de carbohidratos.
*Incidencia de la enfermedad / Prevalencia en poblaciones:* 1:50.000; 1:23.000 en Irlanda. 1:100.000 en Suecia.
*Tipo de herencia*: Autosómica recesiva.
*Síntomas clínicos*: Vómitos, rechazo del alimento, falta de medro, depresión neurológica, insuficiencia hepática grave: ictericia, edemas, ascitis, diatesis hemorrágica, hepatomegalia; cataratas, tubulopatía proximal, sepsis, shock y muerte. Formas crónicas: cirrosis.

## Método de cribado

*Nombre de la prueba*:

- Determinación de niveles de Gal y Gal-1-P en sangre.
- Actividad GALT en sangre impregnada en papel.

*Método analítico*:
Microbiológico. Espectrometría de masas en tándem (MS/MS). Colorimétrico (enzimático). Fluorescencia.
*Limitaciones de método:*

- Dependiente de la dieta. El niño debe estar recibiendo fórmula con galactosa o leche materna. Se han descrito falsos negativos en pacientes que reciben nutrición parenteral.
- Dependiendo del método empleado pueden no detectarse otras causas de Galactosemia, por deficiencia de GALK (galactokinasa) o GALE (galactosa-4-epimerasa).

*Punto de corte:*

- Gal-1-P: 0.5 μM.

*Diagnóstico diferencial*: Galactosemia por deficiencia de GALK (galactokinasa) o GALE (galactosa-4-epimerasa).

## Método de diagnóstico (diagnóstico de confirmación)

*Nombre de la prueba y espécimen utilizado*:

- Determinación de la actividad Galactosa-1-P-uridil transferasa en eritrocitos.
- Análisis molecular del gen *GALT* en DNA o sangre anticoagulada.

## Tratamiento

*Tipo (dietético)*: Eliminación de la galactosa de la dieta de por vida.
*Simplicidad de la terapia*: Media.
*Beneficios*: Reducción de mortalidad. Prevención de complicaciones a largo plazo. Consejo genético a la familia.

**Aportación del cribado**

Detección precoz de la enfermedad antes del debut de la misma, evitando la aparición de secuelas irreversibles para el paciente.

**Artículos publicados y/o evidencias propias que documenten lo anterior**

**1.** Gitzelman R. Estimation of galactose-1-phosphate in erythrocytes: a rapid and simple enzymatic method. *Clin Chim Acta* 1969; 26(2): 313-6.

**2.** Misuma H, Wada H, Kawakami N, Ninomiya H, Shohmori T. Galactose and galactose-1-phosphate spot test for galactosemia screening. *Clin Chim Acta* 1981; 111(1):27-32.

**3.** Bowling FG, Brown AR. Development of a protocol of newborn screening for disorders of the galactose metabolic pathway. *J Inherit Metab Dis* 1986; 99(1):99-104.

**4.** Jensen UG, Brandt NJ, Christensen E, Skovby F, Norgaard-Pedersen B, Simonsen H. Neonatal screening for galactosemia by quantitative analysis of hexose monophosphates using tandem mass spectrometry: a retrospective study. *Clin Chem* 2001; 47(8):1364-72.

**5.** Zaffanello M, Zamboni G, Schadewaldt P, Borgiani P, Novelli G. Neonatal Screening, clinical features and genetic testing for galactosemia. *Genet Med* 2005; 7(3):211-2.

**6.** Bosch AM. Classical galactosaemia revisited. *J Inherit Metab Dis* 2006; 29(4):516-25.

**7.** Gort L, Boleda MD, Tyfield L, Vilarinho L, Rivera I, Cardoso ML et al. Mutational spectrum of classical galactosaemia in Spain and Portugal. *J Inherit Metab Dis.* 2006; 29(6):739-42.

**8.** Loeber JG. Neonatal screening in Europe; the situation in 2004. *J Inherit Metab Dis.* 2007; 30(4):430-8.

**9.** Calderon FR, Phansalkar AR, Crockett DK, Miller M, Mao R. Mutation database for the galactose-1-phosphate uridyltransferase (GALT) gene. *Hum Mutat.* 2007; 28(10):939-43.

# HIPERPLASIA ADRENAL CONGÉNITA

**Clasificación: BII**
**Grado de recomendación: B**
**Nivel de evidencia: II**

## Descripción de la enfermedad

*Nombre de la enfermedad*: La hiperplasia adrenal congénita incluye 5 trastornos diferentes según las alteraciones enzimáticas existentes en cada caso.
*Tipo de deficiencia o trastorno metabólico*: Trastorno del metabolismo hormonal. Alteración de la síntesis del Cortisol y Aldosterona que origina acúmulo de andrógenos precursores.

- Tipo I: Déficit de 21-α-hidroxilasa (OMIM 201910). Incidencia de 1/16.000 nacidos vivos. Más frecuente en población Yupik Eskimos en Alaska (1/300 a 1/700).
- Tipo II: Déficit de 11-α-hidroxilasa (OMIM 202010). Incidencia de 1/100.000 a 1/250.000 nacidos vivos. Mas frecuente en judíos israelíes de origen norteafricano.
- Tipo III: Déficit de 3-α-hidroxiesteroide-deshidrogenasa (OMIM 201810). Incidencia desconocida. Enfermedad muy grave cuyo déficit total es incompatible con la vida.
- Tipo IV: Déficit de 17-hidroxilasa/17-20-liasa (OMIM 202110). Incidencia desconocida. Sólo están descritos unos 200 pacientes.
- Tipo V: Hiperplasia lipoidea congénita (OMIM 201710). Incidencia desconocida. Están descritos menos de 100 pacientes.

*Incidencia de la enfermedad / Prevalencia en poblaciones:* En España la incidencia media, en las comunidades que se realiza, es de 1:12.718.
*Tipo de herencia*: Autosómica recesiva.
*Síntomas clínicos:*

- Tipo I. Existen 3 formas diferenciadas con clínica diferente.
  - Forma clásica con pérdida salina: Genitales ambiguos en niñas, con síndrome de pérdida salina en periodo neonatal. Genitales normales en niños con pérdida salina, adrenarquia prematura y posible infertilidad.
  - Forma clásica virilizante simple: Genitales ambiguos en niñas con aceleración del crecimiento y edad ósea y posible infertilidad. Genitales normales en niños con pene alargado, aceleración del crecimiento y edad ósea, adrenarquia prematura y posible infertilidad.
  - Forma no clásica o de presentación tardía: Genitales normales, con adrenarquia prematura y posible infertilidad tanto en niños como en niñas. Clitoromegalia en las niñas.
- Tipo II. Genitales ambiguos en niñas con hipertensión, adrenarquia prematura y posible infertilidad. Pene elongado en niños con hipertensión, aceleración del crecimiento y edad ósea y adrenarquia prematura.
- Tipo III: Genitales ambiguos y síndrome de pérdida salina tanto en niños como en niñas.
- Tipo IV: Genitales ambiguos en niños o de aspecto completamente femenino. Tanto en uno como otro sexo se produce hipertensión e hipopotasemia.
- Tipo V. Genitales ambiguos en niños o de aspecto completamente femenino. Tanto en uno como en otro sexo se produce hiperpigmentación, síndrome de pérdida de sal y retraso puberal.

*Localización genética*:

- Tipo I. Gen CYP21A2. Localización: 6p21.3. Transmisión autosómica recesiva.
- Tipo II. Gen CYP11B1. Localización: 8q21-22. Transmisión autosómica recesiva.
- Tipo III. Gen 3αHSD1. Localización: 1p13.1. Transmisión autosómica recesiva.
- Tipo IV. Gen CYP17. Localización 10q24-25. Transmisión autosómica recesiva.
- Tipo V. Gen StAR. Localización: 8p11.2. Transmisión autosómica recesiva.

**Método de cribado**

*Nombre de la prueba:* 17-hidroxiprogesterona en sangre impregnada en papel.

*Métodos analíticos*:

- Inmunoensayos.
- En la actualidad puede aplicarse la espectrometría de masas en tándem con determinación simultánea de 17-hidroxiprogesterona, cortisol, 11-deoxicortisol, androstenodiona y deoxicorticosterona.

*Punto de corte:*

- 17-OH progesterona: 10-30 ng/mL (30.2-90.6 nM).

- RN bajo peso y prematuros: 17-OH progesterona < 50 ng/mL (<151 nM).

*Limitación del método*: El número de falsos positivos aumenta si la muestra se toma durante las primeras 24 horas de vida del recién nacido o en recién nacidos pre-términos.

En los casos graves de pérdida de sal y virilizante, habitualmente el diagnóstico clínico es anterior a la prueba de cribado, pues en el sistema sanitario español el control pediátrico es habitual en todos los recién nacidos, por lo que estamos ante una posible prueba redundante y de menor eficacia.

**Método de diagnóstico (diagnóstico de confirmación)**

Depende del tipo de enfermedad de que se trate.

- Tipo I. *Nombre de la prueba*: Δ4-Androstenodiona (incrementada) y Actividad Renina plasmática (incrementada).

  *Método analítico*: Inmunoensayos.

  *Nombre de la prueba*: Análisis genético (Gen CYP21A2).

  *Método analítico*: Secuenciación del gen.

- Tipo II. *Nombre de la prueba*: Δ4-Androstenodiona (incrementada), Aldosterona (disminuída) y Actividad Renina plasmática (disminuída).

  *Método analítico*: Inmunoensayos.

  *Nombre de la prueba*: Análisis genético (Gen CYP11B1).

  M*étodo analítico*: Secuenciación del gen.

- Tipo III. *Nombre de la prueba*: Dehidroepiandrosterona (muy incrementada).

  *Método analítico*: Inmunoensayos.

  *Nombre de la prueba*: Análisis genético (Gen 3βHSD1).

  *Método analítico*: Secuenciación del gen.

- Tipo IV. *Nombre de la prueba*: Δ4-Androstenodiona, Dehidroepiandrosterona y Actividad Renina plasmáticas (todas ellas disminuídas).

  *Método analítico*: Inmunoensayos.

  *Nombre de la prueba*: Análisis genético (Gen CYP17).

  *Método analítico*: Secuenciación del gen.

- Tipo V. *Nombre de la prueba*: Δ4-Androstenodiona y Dehidroepiandrosterona (muy disminuídas), Actividad Renina plasmáticas (muy incrementada).

  *Método analítico*: Inmunoensayos.

  *Nombre de la prueba*: Análisis genético (Gen StAR).

  *Método analítico*: Secuenciación del gen.

**Tratamiento**

- *Tipo I. Paliativo:* El objetivo consiste en corregir el déficit de mineralocorticoides y glucocorticoides, frenar el hiperandrogenismo para asegurar el crecimiento normal y el desarrollo de la función gonadal y evitar las crisis de pérdidas salinas con rehidratación de los pacientes.
- *Tipo II. Paliativo*: Tratamiento exclusivo con glucocorticoides. A veces se requiere el empleo de hipotensores.

- *Tipo III: Paliativo*: El objetivo consiste en corregir el déficit de mineralocorticoides y glucocorticoides, frenar el hiperandrogenismo para asegurar el crecimiento normal y el desarrollo de la función gonadal y evitar las crisis de pérdidas salinas con rehidratación de los pacientes.
- *Tipo IV: Paliativo:* Tratamiento exclusivo con glucocorticoides. Asimismo, en los dos sexos se hará necesario un tratamiento sustitutivo de andrógenos o estrógenos para inducir la pubertad.
- *Tipo V: Paliativo:* Tratamiento inmediato con gluco y mineralocorticoides para evitar la pérdida salina y la insuficiencia suprarrenal generalizada.

**Aportación del cribado**

Detección precoz de la enfermedad antes del debut de la misma, evitando la aparición de secuelas irreversibles para el paciente.

**Artículos publicados y/o evidencias propias que documenten lo anterior**

**1.** Cutler GB, Laue L. Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *New Eng J Med* 1990; 323(26):1806-13.

**2.** Mébarki F, Sánchez R, Rhéaume E, Laflamme N, Simard J, Forest MG et al. Non salt-losing male pseudohermaphroditism due to the novel homozygous N100S mutation in the type II 3β-hydroxysteroid dehydrogenase (HSK3B2) gene. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995; 80(7): 2127-34.

**3.** Nordenstrom A, Thilen A, Hagenfeldt L, Larsson A, Wedell A. Genotyping is a valuable diagnostic complement to neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84(5):1505-9.

**4.** Wolthers OD, Rumsby G, Techatraisak K, Honour JW, Hindmarsh PC. 17-hydroxylase/17,20 lyase deficiency diagnosis during childhood. *Horm Res* 2002; 57(3-4):133-6.

**5.** New MI. Inborns errors of adrenal steroidogenesis. Mol Cell Endocrinol 2003; 211(1-2):75-83.

**6.** Speiser PW, White PC. Congenital adrenal hyperplasia. *New Eng J Med* 2003; 349(8):776-88.

**7.** Lacey JM, Minutti CZ, Magera MJ, Tauscher AL, Casetta B, McCann M et al. Improved specificity of newborn screening for congenital adrenal hyperplasia by second-tier steroid profiling using tandem mass spectrometry. *Clin Chem* 2004; 50(3):621-5.

**8.** Minutti CZ, Lacey JM, Magera MJ, Hahn SH, McCann M, Schulze A et al. Steroid profiling by tandem mass spectrometry improves the positive predictive value of newborn screening for congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(8):3687-93.

**9.** Merke DP, Bornstein SR. Congenital adrenal hyperplasia. Lancet 2005; 365(9477):2125-36.

**10.** Motaghedi T, Betensky BP, Slowinska B, Cerame B, Cabrer M, New MI et al. Update on the prenatal diagnosis and treatment of congenital adrenal hyperplasia due to 11-β-hydroxylase deficiency. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2005; 18(2):133-42.

**11.** Janzen N, Peter M, Sander S, Steuerwald U, Terhardt M, Holtkamp U et al. Newborn Screening for congenital adrenal hyperplasia: Additional steroid profile using liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92(7):2581-9.

# EPÍLOGO

Los programas de cribado neonatal cumplen una importante tarea de prevención en todo el territorio nacional. Sin embargo, en este momento, existe un componente de distorsión territorial muy importante que hace que no exista principio de equidad entre la atención preventiva que reciben nuestros recién nacidos dependiendo de la Comunidad Autónoma donde vean la luz.

Los profesionales que firmamos este documento, los que lo avalan y las Sociedades Científicas consultadas creemos en ese principio de equidad y también creemos que los programas han de crecer en función del avance del conocimiento, al que modestamente contribuimos al poner al alcance de todas aquellas personas interesadas, este documento, que es el resultado de un año de trabajo.

Desde el convencimiento de que la inversión en prevención es siempre coste-efectiva y de que sólo el mayor conocimiento de estas enfermedades nos permitirá avanzar hacia mejores tratamientos y nuevas estrategias que disminuyan la mortalidad de los afectados por ellas y mejoren la calidad y expectativa de sus vidas, proporcionándoles un mejor estado global de salud, no tenemos la menor duda de que es mejor actuar para detectar que esperar a que aparezcan. Esto también lo hemos aprendido a través de las experiencias relatadas por los padres de niños afectados por estas patologías.

En este momento, en el que existe un gran clamor social respecto al diagnóstico de las llamadas "enfermedades raras", que ha llegado con claridad hasta nuestras instituciones nacionales y europeas prometiendo cobertura económica para el diseño de nuevas estrategias con ese fin, creemos que disponemos de una oportunidad única para que este grupo de enfermedades que proponemos para incluir en los programas de cribado neonatal, y que son un pequeño grupo de ese otro, sean diagnosticadas de forma precoz, sean mejor conocidas y podamos aportar a las familias de esos niños la información necesaria para que se adapten a su nueva realidad lo antes posible, disminuyendo su peregrinaje hacia el diagnóstico.

Los programas de cribado ya tienen una estructura consolidada en nuestro sistema sanitario y por ello la incorporación de nuevas detecciones tiene un coste muy inferior que el que supondría comenzar de cero. Además, la mayoría de las enfermedades propuestas en este documento comparten tecnología y procedimiento analítico, por lo que el coste de la detección es el mismo para una que para el grupo completo. Nuestros programas de cribado neonatal, con la dotación suficiente, serán capaces de ofrecer una cobertura total para la detección de un notable número de enfermedades "raras".

Contamos con un gran número de experiencias duraderas a nivel mundial con programas de cribado ampliado. Creemos que no se debe abandonar la idea de ampliar los programas porque en la detección se produzcan algunos casos de falsos positivos y/o negativos. Debemos, eso sí, mejorar nuestro nivel de formación y competencia tecnológica para que esos casos sean lo más reducidos posible y mejorar los mecanismos de información a los padres hasta confirmar el diagnóstico de certeza de sus hijos con el objetivo de reducir su grado de ansiedad. Debemos también conseguir un gran consenso con todas las partes implicadas incluyendo a la Administración, los profesionales, las sociedades científicas y la sociedad, representada por los padres de los niños afectados. Y debemos hacerlo cumpliendo los dictados de la ética deontológica, desde una concepción de lo bueno, para el niño y su familia, y lo correcto, ajustado a la legalidad vigente. **Pero debemos hacerlo ya**.

## RECONOCIMIENTOS

La Federación Española de Asociaciones de padres de niños afectados de PKU y OTM, preocupada e implicada en conseguir la homogenización y ampliación de los programas de cribado en las diferentes CCAA, ha ofrecido su apoyo incondicional para el desarrollo de este trabajo.

Tabla 4. Alteraciones en el metabolismo y transporte de aminoácidos

| Descripción de la enfermedad | | Método de cribado<br>Método analítico:<br>MS/MS | Método de diagnóstico | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | Parámetros de seguimiento bioquímico | | | Análisis adicionales | |
| **Nombre de la enfermedad<br>Deficiencia enzimática<br>recomendación/evidencia** | **Síntomas clínicos/bioquímicos<br>(en pacientes sin tratamiento)** | **Metabolito marcador de cribado y<br>punto de corte** | **aminoácidos<br>(plasma/orina o sp)<br>(CIO o HPLC o MS/MS)** | **Cuantificación de ácidos orgánicos en orina/plasma(GC/MS)** | **Otros estudios** | **Estudios de actividad enzimática** | **Análisis molecular** |
| **Fenilcetonuria**<br>fenilalanina hidroxilasa<br>**AI** | Retraso mental y motor grave, autismo, hiperactividad, convulsiones, alteración del comportamiento | Phe= 97-136 µM | Phe<br>Tyr | Ács. Fenilpirúvico, fenilacético, fenillácticos | | | gen PAH |
| **Defecto en la síntesis de BH4**<br>GTPCH, PTPS, SR<br>**AI** | Retraso mental progresivo<br>Fenotipo diverso : desde formas leves a severas | Phe= 97-136 µM | | | Pterinas (neopterina y biopterina) en orina y LCR.<br>HVA, 5-HIIA en LCR | DHPR en sangre | Genes<br>GTPCH<br>PTPS<br>SR |
| **Defecto en la regeneración de BH4**<br>PCD, DHPR<br>**AI** | | | | | | | PCD<br>DHPR |
| **Enfermedad de jarabe de arce**<br>descarboxilasa de aminoácidos de cadena ramificada<br>**AII** | Retraso del crecimiento, daño neurológico permanente, convulsiones, coma | Leu+Ile = 200-250 µM<br>Val = 140-190 µM | Val<br>Leu<br>Ile<br>Aloile | α –hidroxiácidos y α-cetoácidos de cadena ramificada | Test DNPH positivo | Descarboxilación de leucina | Genes BCKDHA, BCKDHB, DBT, DLD |
| **Tirosinemia tipo I**<br>fumarilacetoacetato hidrolasa<br>**AII** | Fallo hepático y renal | Tyr = 201-300 µM<br>Succinilacetona: 5 µM. | Tyr<br>Met | Succinilacetona<br>p-OHfenilacético<br>p-OHfenillíctico<br>p-OHfenilpirúvico | | δ-ALAD<br>fumarilacetoacetato hidrolasa | gen FAH |
| **Homocistinuria**<br>cistationina-β-sintasa<br>**A/Score 0.76/I** | Tromboembolismo, retraso mental, retraso del desarrollo, *Ectopia lentis* a partir de los 2 años, retraso mental, osteoporosis | Met = 47-60 µM | Hcy-Hcy (homocistina)<br>tHcy (homocisteína)<br>Met | | | cistationina-β-sintasa | gen CBS |

Tabla 4. Alteraciones en el metabolismo y transporte de aminoácidos (cont.)

| Descripción de la enfermedad | | Método de cribado Método analítico: MS/MS | Método de diagnóstico | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | Parámetros de seguimiento bioquímico | | | Análisis adicionales | |
| **Nombre de la enfermedad Deficiencia enzimática recomendación/evidencia** | **Síntomas clínicos/bioquímicos (en pacientes sin tratamiento)** | **Metabolito marcador de cribado y punto de corte** | **aminoácidos (plasma/orina o sp) (CEO o HPLC o MS/MS)** | **Cuantificación de ácidos orgánicos en orina/plasma(GC/MS)** | **Otros estudios** | **Estudios de actividad enzimática** | **Análisis molecular** |
| **Aciduria argininosuccínica** Argininosuccinato liasa **BII** | Retraso del crecimiento, ataxia, daño neurológico permanente, coma | Citr = 28-31 µM | Ác argininsuccínico y sus anhidridos citr | Ac. orótico y uracilo | | Incorporación de citrulina a proteínas | gen ASL |
| **Citrulinemia tipo I** Argininosuccinato sintetasa **BII** | Retraso del crecimiento, ataxia, daño neurológico permanente, coma | Citr = 28-31 µM | citr | Ac. orótico uracilo | | Incorporación de citrulina a proteínas | gen ASS |
| **Citrulinemia tipo II** transportador mitocondrial de aspártico (citrina) **BII** | Colestasis neonatal intrahepática: ictericia, retraso de crecimiento, disfunción hepática | Citr = 28-31 µM | Citr, met, phe, tyr | | Galactosa ,C0, C2, y acilcarnitinas de cadena larga | | gen SLC25A13 |
| **Argininemia** Arginasa **BII** | Cuadriplejia espástica progresiva, convulsiones, retraso mental y del desarrollo, irritabilidad, anorexia, vómitos… | Arg = 31-44 µM | Arg | Orótico uracilo | Guanidinoacetato en plasma | arginasa | gen ARG1 |
| **Tirosinemia tipo II** tirosina aminotransferasa **BII** | Queratitis, úlceras corneales herpetiformes,hiperqueratosis palmoplantar. En ocasiones, retraso mental, microcefalia, retraso del crecimiento. | Tyr = 201-300 µM | Tyr | p-OHfenilacético p-OHfenillàctico p-OHfenilpirúvico N-acetiltirosina p-tiramina | | | gen TAT |
| **Tirosinemia tipo III** 4-OHfenilpirúvico dioxigenasa **BII** | Retraso mental y convulsiones sin daño hepático | Tyr = 201-300 µM | Tyr | p-OHfenilacético p-OHfenillàctico p-OHfenilpirúvico | | | gen HPD |

Tabla 5. Alteraciones en el metabolismo de la β-oxidación mitocondrial

| Descripción de la enfermedad | | Método de cribado<br>Método analítico:<br>MS/MS | Método de diagnóstico | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | Parámetros de seguimiento bioquímico | | | Análisis adicionales | |
| **Nombre de la enfermedad<br>Deficiencia enzimática<br>recomendación/evidencia** | **Síntomas clínicos/bioquímicos<br>(en pacientes sin tratamiento)** | **Metabolito marcador de cribado y punto de corte** | **Cuantificación de AC plasma (MS/MS)** | **Cuantificación de ácidos orgánicos en orina (GC/MS)** | **Otros estudios en plasma** | **Estudios de actividad enzimática** | **Análisis molecular** |
| **MCAD**<br>acilCoA deshidrogenasa de cadena media<br>**AI** | Hipoglucemia hipocetótica, vómitos, letargia, convulsiones, coma, hipotonía, disfunción hepática, letargia | C8=0.21-0.76 µM<br>C10 = 0.27-0.30 µM<br>C8/C10=2.57-3.00 | C0(↓)<br>C8<br>C10 | Hexanoilglicina<br>Suberilglicina<br>Ác. 5-OHhexanoico<br>Ács dicarboxílicos<br>3-fenilpropionilglicina | Octanoico<br>cis-4-decenoico<br>Cuerpos cetónicos (↓) | Oxidación de octanoico | gen MCAD |
| **CUD**<br>transportador de carnitina<br>**AII** | Hipoglucemia hipocetótica, hiperamoniemia, cardiomiopatía, debilidad muscular, letargia, disfunción hepática | C0 < 11.08 µM | C0(↓) | | | transporte de carnitina | gen SLC22A5 |
| **LCHAD**<br>3-hidroxiacilCoA deshidrogenasa de cadena larga<br>**AIII** | Hipoglucemia hipocetótica, acidosis metabólica, disfunción hepática, cardiomiopatía, hipotonía, convulsiones, miopatía progresiva | C16OH = 0.09-0.15 µM<br>C16:1-OH= 0.10-0.15 µM<br>C18:1-OH= 0.07-0.10 µM<br>C18-OH= 0.07-0.10 µM<br>C16-OH/C16= 0.045-0.072 | C0(↓)<br>C16OH<br>C16:1-OH<br>C18:1-OH<br>C18-OH | Ác 3-OHdicarboxílicos<br>Ác. dicarboxílicos | Ác 3-OHdicarboxílicos de cadena larga<br>Cuerpos cetónicos (↓ o N) | LCHAD | gen HADHA |
| **VLCAD**<br>acilCoA deshidrogenasa de cadena muy larga<br>**AIII** | Hipoglucemia hipocetótica, cardiomiopatía, disfunción hepática, miopatía esquelética, muerte súbita en la infancia con esteatosis hepática, mioglobinuria, rabdiomiolisis | C14:2=0.12-0.35 µM<br>C14:1=0.37-0.71 µM<br>C14=0.49-0.72 µM<br>C14:1/C16=0.13-0.28 | C0 (↓)<br>C14:1<br>C14:2<br>C14 | Ácidos dicarboxílicos de cadena larga y media | Ác. tetradecenoico | Oxidación de palmitoil-CoA | gen ACADVL |

Tabla 5. Alteraciones en el metabolismo de la β-oxidación mitocondrial (cont.)

| Descripción de la enfermedad | | Método de cribado<br>Método analítico:<br>MS/MS | Método de diagnóstico | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | Parámetros de seguimiento bioquímico | | | Análisis adicionales | |
| Nombre de la enfermedad<br>Deficiencia enzimática<br>recomendación/evidencia | Síntomas clínicos/bioquímicos<br>(en pacientes sin tratamiento) | Metabolito marcador de cribado y punto de corte | Cuantificación de AC plasma (MS/MS) | Cuantificación de ácidos orgánicos en orina (GC/MS) | Otros estudios en plasma | Estudios de actividad enzimática | Análisis molecular |
| **CPT I**<br>carnitina palmitoiltransferasa I<br>**BII** | Hipoglucemia hipocetósica, alteraciones neurológicas, cardíacas y músculo-esqueléticas | C0> 40-42 µM<br>C16 < 0.72 µM<br>C18 < 0.49 µM<br>C0/(C16+C18)= 2.02-3.12 | C0<br>C16<br>C18 | | | CPT I A | gen CPT 1 A |
| **CPT II**<br>carnitina palmitoiltransferasa II<br>**BII** | Hipoglucemia hipocetósica, convulsiones, hepatomegalia, cardiomiopatía, hipotonía, debilidad muscular | C16 = 5.75-7.47 µM<br>C18= 1.71-1.80 µM<br>C18:1= 2.38-2.50 µM<br>C18:2= 0.58-0.60 µM | C0 (↓)<br>C16<br>C18<br>C18:1<br>C18:2 | Ác. dicarboxílicos | | CPT II | gen CPT 2 |
| **Acidemia Glutárica II**<br>múltiple de acilCoA deshidrogenasa<br>**BII** | Variable, desde acidosis neonatal letal con displasia cerebral a cardiomiopatía en el adulto | C4= 0.74-0.99 µM<br>C5=0.39-0.48 µM<br>C6=0.18-0.25 µM<br>C8=0.21-0.76 µM<br>C10=0.27-0.30 µM | C0 (↓)<br>C4<br>C5<br>C6<br>C8<br>C10 | Ácido glutárico y otros ácidos dicarboxílicos de C4 a C10<br>Acilglicinas | | Actividad flavoproteína transportadora de electrones | genes ETFA, ETFB, ETFDH |
| **SCAD**<br>AcilCoA deshidrogenasa de cadena corta<br>**BII** | Alimentación pobre, vómitos, retraso del crecimiento, debilidad muscular progresiva, convulsiones | C4= 0.74-0.99 µM<br>C4/C2=0.03-0.04<br>C4/C3=0.40-0.50<br>C4/C8=14.11-15.00 | C4<br>C3 | Etilmalónico<br>2-metilsuccínico<br>butirilglicina | Cuerpos cetónicos N | SCAD | gen ACADS |
| **CACT**<br>carnitina/acilcarnitina translocasa<br>**BII** | Hipoglucemia hipocetósica, hiperamonemia, cardiomiopatía, hipotonía, disfunción hepática | C16=5.75-7.47 µM<br>C18=1.71-1.80 µM<br>C18:1=2.38-2.50 µM<br>C18:2=0.58-0.60 µM | C0 (↓) o N<br>C16<br>C18<br>C18:1<br>C18:2 | Ác. dicarboxílicos | | CACT | gen CACT |

## Tabla 6. Alteraciones en el metabolismo de los ácidos orgánicos

| Descripción de la enfermedad | | Método de cribado<br>Método analítico:<br>MS/MS | Método de diagnóstico | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | Parámetros de seguimiento bioquímico | | | Análisis adicionales | |
| Nombre de la enfermedad<br>Deficiencia enzimática<br>recomendación/evidencia | Síntomas clínicos/bioquímicos<br>(en pacientes sin tratamiento) | Metabolito marcador de cribado y punto de corte | Cuantificación de AC plasma (MS/MS), | Cuantificación de ácidos orgánicos en orina (GC/MS) | Otros estudios | Estudios de actividad enzimática | Análisis molecular |
| Aciduria Glutárica I<br>Glutaril-CoA deshidrogenasa<br>A I | Distonía, macrocefalia, episodios de encefalopatía, hemorragia subdural | C5DC = 0.10-0.17 µM | C5DC | Ác glutárico<br>Ác 3-OH glutárico<br>Ac glutacónico | C5DC en orina | Glutaril-CoA deshidrogenasa | Gen GCDH |
| Acidemia isovalérica<br>Isovaleril-CoA deshidrogenasa<br>A I | Episodios de vómitos, letargia, coma, olor a pies sudados | C5 = 0.39-0.48 µM | C5 | Isovalerilglicina<br>Ác 3-OH isovalérico<br>Ác 4-OH isovalérico<br>Metilsuccínico<br>Metilfumárico<br>isovalerilglucurónido | | oxidación ác. Isovalérico | Gen IVD |
| Aciduria 3-OH-3-metilglutárica<br>3-OH-3-metilglutaril CoA liasa<br>A III | Hipoglucemia hipocetósica severa, acidosis, hiperamonemia, epilepsia | C5OH = 0.37-0.66 µM<br>C6DC = 0.10-0.12 µM | C5OH<br>C6DC | 3-OH-3-metilglutárico<br>3-OH isovalérico<br>3-metilglutacónico<br>3-metilglutárico | | 3-OH-3-metilglutaril CoA liasa | Gen HMGCL |
| β-cetotiolasa<br>β-cetotiolasa<br>A III | Episodios de cetosis, acidosis, vómitos y letargia | C5OH = 0.37-0.66 µM<br>C5:1 = 0.08-0.28 µM | C5OH<br>C5:1 | 2-metil-3-OH butírico<br>2-metilacetoacético<br>Tiglilglicina<br>butanona | | acetoacetilCoA tiolasa mitocondrial | Gen ACAT1 |
| Ac metilmalónica Cbl A, B<br>AdoCbl (Cbl A, Cbl B)<br>A III | Cetoacidosis, retraso del crecimiento, cuadriparesia espástica, convulsiones | C3 = 4.63-5.50 µM<br>C3/C2 = 0.17-0.20<br>C3/C16 = 1.70-2.00 | C3<br>C4DC | Metilmalónico<br>Metilcítrico 3-OH propiónico | | □ 14C-propionato con y sin OHCbl | Genes MMAA, MMAB |

Tabla 6. Alteraciones en el metabolismo de los ácidos orgánicos (cont.)

| Descripción de la enfermedad | | Método de cribado Método analítico: MS/MS | Método de diagnóstico | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | Parámetros de seguimiento bioquímico | | | Análisis adicionales | |
| Nombre de la enfermedad Deficiencia enzimática recomendación/evidencia | Síntomas clínicos/bioquímicos (en pacientes sin tratamiento) | Metabolito marcador de cribado y punto de corte | Cuantificación de AC plasma (MS/MS), | Cuantificación de ácidos orgánicos en orina (GC/MS) | Otros estudios | Estudios de actividad enzimática | Análisis molecular |
| **Ac metilmalónica CblC,D** MeCbl (Cbl C, Cbl D) **AII** | | | | Tiglilglicina | tHcys en pl | | Genes MMACHC, MMADHC |
| **Ac metilmalónica** Metilmalonil CoA mutasa **A II** | Cetoacidosis, retraso del crecimiento, vómitos, anorexia, hipotonía, cardiomiopatía, pancreatitis recurrente, fallo renal progresivo | | | | | Metilmalonil CoA mutasa | Gen MUT |
| **Acidemia propiónica** Propionil CoA carboxilasa **A II** | Acidosis metabólica, hiperamoniemia, daño neurológico, coma | | | Propionilglicina, tiglilglicina 3-OHpropiónico 3-OHisovalérico metilcítrico | | Propionil CoA carboxilasa | Gen PCCA, PCCB |
| **Aciduria 3-metilglutacónica** 3-metilglutaconil CoA hidratasa **B II** | Fenotipo variable (ver texto) | C5OH = 0.37-0.66 µM | C5OH | Ac 3-metilglutacónico Ác 3-metilglutárico 3-OHisovalérico (tipo I) | | 3-metilglutaconil CoA hidratasa | Genes AUH |
| **Isobutirilglicinuria** Isobutiril-CoA deshidrogenasa **B II** | Miocardiopatía dilatada, anemia, retraso crecimiento | C4 = 0.74-0.99 µM | C4 | isobutirilglicina | | | Gen ACAD8 |
| **β-metilcrotonilglicinuria** Metilcrotonil CoA carboxilasa **B II** | Muy variable: hipoglucemia, hiperamoniemia, acidosis metabólica, cetonuria, náuseas, vómitos, fallo hepático o fenotipo normal | C5 = 0.39-0.48 µM | C5OH C5:1 | B-metilcrotonilglicina Ác 3-OHisovalérico | | Metilcrotonil CoA carboxilasa | Genes MCC1, MCC2 |
| **2-metilbutirilglicinuria** 2-metilbutiril CoA deshidrogenasa **B II** | Atrofia muscular, retraso mental, letargia, apnea, taquicardia | | | 2-metilbutirilglicina C5 | | | Gen ACADSB |

Tabla 7. Otras patologías metabólicas no cribadas mediante MS/MS

| Descripción de la enfermedad | | | Método de cribado | | Método de diagnóstico | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Nombre de la enfermedad recomendación/evidencia | | Síntomas clínicos/bioquímicos (en pacientes sin tratamiento) | Metabolito marcador de cribado y punto de corte | Método analítico | Parámetros de seguimiento bioquímico/ Otros estudios | Análisis adicionales | |
| | | | | | | Estudios de actividad enzimática | Análisis molecular |
| **Hipotiroidismo primario congénito AI** | | Retraso mental, macroglosia, hernia umbilical, retraso del crecimiento, pelo ralo, piel seca | TSH < 10 µU/ml T4 > 6 µU/ml | RIA FIA ELISA | T4 TSH TGB | | |
| **Síndrome drepanocítico AI** | | Anemia hemolítica crónica, dolor, episodios vaso oclusivos, infecciones | HbS y sus variantes Punto de corte: presencia de HbS y sus variantes | HPLC Electroforesis capilar Isoelectroenfoque FIA | | | Secuencia de aminoácidos Gen HBB |
| **Fibrosis quística BI** | | Manifestaciones clínicas a nivel respiratorio y digestivo | IRT (valores definidos por cada laboratorio) | ELISA FIA | Test de sudor | | Gen CFTR |
| **Deficiencia de biotinidasa A/Score 0,95/1** | | Convulsiones mioclónicas, hipotonía, dermatitis, alopecia, conjuntivitis, retraso psicomotor, sordera, problemas respiratorios | Actividad biotinidasa. Punto de corte: visualización de color tras reacción enzimática | Espectrofotometría | AO (orina): ácido láctico, 3-OHisovalérico, 3-OHpropiónico, metilcítrico, β-metilcrotonilglicina AC en plasma: C5OH | Actividad biotinidasa en suero | Gen BTD |
| **Galactosemia A/Score 0,88/1** | | Vómitos, rechazo del alimento, retraso del crecimiento, depresión neurológica, insuficiencia hepática, cataratas, tubulopatía proximal, sepsis, shock | Gal-1-P = 0.5 mM | MS/MS | | Actividad Gal-1-P uridiltransferasa | Gen GALT |
| | | | Actividad GALT | fluorescencia | | | |
| **Hiperplasia adrenal congénita BII** | I | Tres fenotipos diferentes: forma clásica con pérdida salina, forma clásica virilizante simple, forma no clásica o de presentación tardía | 17-OHprogesterona < 10-30 ng/ml (30.2-90.6 nmol/L) en bajo peso y prematuros, vn < 50 ng/ml (< 151 nmol/L) | ELISA MS/MS | Δ-4-androstenodiona↑ Renina ↑ | | Gen CYP21A2 |
| | II | Niñas: genitales ambiguos, hipertensión, adrenarquia prematura, infertilidad Niños: pene elongado, aceleración del crecimiento y edad ósea, hipertensión, adrenarquia prematura | | | Δ-4-androstenodiona↑ Aldosterona ↓ Renina ↓ | | Gen CYP21A2 |
| | III | Genitales ambiguos, síndrome de pérdida salina en ambos sexos | | | Dehidroepiandrosterona ↑↑ | | Gen CYP11B1 |
| | IV | Genitales ambiguos o femeninos en niños. En ambos sexos: hipertensión, hipopotasemia | | | Δ4-androstenodiona ↓ Dehidroepiandrosterona ↓ Renina ↓ | | Gen 3BHSD1 |
| | V | Genitales ambiguos o femeninos en niños. En ambos sexos: hiperpigmentación, síndrome de pérdida de sal, retraso puberal | | | Δ-4-androstenodiona↓↓ Dehidroepiandrosterona ↓↓ Renina ↑↑ | | Gen CYP17 |

# ANEXOS

## Índice de siglas y acrónimos

| | |
|---|---|
| -ALAD: | δ-aminolevulínico dehidratasa |
| 2M3HBA: | aciduria 2-metil-3-OHbutírica |
| 5-HIAA: | ácido 5-OHindol acético |
| AG I: | aciduria glutárica |
| AG-II: | aciduria glutárica tipo II |
| Alo Ile: | aloisoleucina |
| BH4: | tetrahidrobiopterina |
| C0: | carnitina libre |
| C10: | decanoilcarnitina |
| C10OH: | 3-hidroxidecanoilcarnitina |
| C14: | tetradecanoilcarnitina |
| C14:1: | tetradecenoilcarnitina |
| C16: | hexadecanoilcarnitina |
| C16OH: | hidroxihexadecanoilcarnitina |
| C18: | octadecanoilcarnitina |
| C18:1: | octadecenoilcarnitina |
| C2: | acetilcarnitina |
| C3: | propionilcarnitina |
| C4: | butirilcarnitina |
| C5:1: | tiglilcarnitina /beta-metilcrotonilcarnitina |
| C5DC: | glutarilcarnitina |
| C5OH: | 3-OH isovalerilcarnitina |
| C6DC: | 3-metilglutarilcarnitina |
| C8: | octanoilcarnitina |
| CACT: | deficiencia de carnitina/acilcarnitina translocasa |
| CBS: | cistationina beta sintasa |
| CCAA: | comunidades autónomas. |
| GC/MS: | cromatografía de gases/espectrometría de masas |
| CIO: | cromatografía de intercambio iónico |
| CPT I/II: | déficit de carnitina palmitoil transferasa I/II |
| CUD: | deficiencia primaria de carnitina |
| DHPR: | dihidropterina reductasa |
| ETF: | flavoproteína transportadora de electrones |
| FAO: | oxidación de los ácidos grasos |
| FQ: | fibrosis quística |
| GA-I: | aciduria glutárica tipo I |
| GA-II: | aciduria glutárica tipo II |
| Gal: | galactosa |
| Gal-1-P: | galactosa-1-fosfato |
| GC: | cromatografía de gases |
| GNMT: | glycine n-methyltransferase |
| GTPCH: | GTP ciclohidrolasa |
| HC: | hipotiroidismo congénito |
| HMGA: | 3-metilglutaconil CoA hidratasa |
| HPA: | hiperfenilalaninemia |
| HPLC: | cromatografía líquida de alta resolución |

| | |
|---|---|
| HVA: | ácido homovanílico |
| IBD: | isobutiril CoA deshidrogenasa |
| Ile: | isoleucina |
| IRT: | tripsina inmunorreactiva |
| IVA: | aciduria isovalérica |
| LCHAD: | 3-hidroxiacil CoA deshidrogenasa de cadena larga |
| LCR: | líquido cefalorraquídeo |
| LCT: | triglicéridos de cadena larga |
| Leu: | leucina |
| M/SCHAD: | 3-hidroxiacil-CoA deshidrogenasa de cadena media y corta |
| MADD: | deficiencia múltiple de la acil CoA deshidrogenasa |
| MAT: | metionina adenosil transferasa |
| MCAD: | acil-CoA deshidrogenasa de cadena media |
| MCD: | déficit múltiple de las carboxilasas |
| MCHAD: | hidroxiacil CoA deshidrogenasa de cadena media |
| MCKAT: | déficit de 3-cetoacil-CoA tiolasa de cadena media |
| MCT: | triglicéridos de cadena media |
| MCT: | triglicéridos de cadena media |
| MMA: | aciduria metilmalónica |
| MS/MS: | espectrometría de masas en tandem |
| MS: | metionina sintasa |
| MSR: | deficiencia de metionina sintasa reductasa |
| MSUD: | enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce |
| MTHFR: | metiltetrahidrofólico reductasa |
| NTBC: | 2-(2-Nitro-4-trifluorometilbenzoil)-1-3-ciclohexanediona |
| PA: | aciduria propiónica |
| PBG-S: | porfobilinógeno sintasa |
| PCD: | Pterina-4-carbinoalamino dehidratasa |
| PHA: | hiperfenilalaninemia |
| Phe: | fenilalanina |
| PKU: | fenilcetonuria |
| PTPS: | 6-piruvoil-tetrahidropterin sintasa |
| RIA: | radioinmunoanálisis |
| SA: | succinilacetona |
| SBCAD: | acil-CoA deshidrogenasa de cadena corta ramificada |
| SCAD: | acil-CoA deshidrogenasa de cadena corta |
| SNC: | sistema nervioso central |
| Sp: | sanpre impregnada en papel |
| SR: | sepiapterina reductasa |
| SSCP: | polimorfismo de conformación de cadena única |
| T4: | tiroxina |
| TAT: | tirosina aminotransferasa |
| TFP: | proteína trifuncional |
| TNT: | tirosinemia neonatal transitoria |
| TSH: | tirotropina |
| Val: | valina |
| VLCAD: | deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadenas muy largas |
| VLCHAD: | deficiencia de L-3-hidroxiacil-CoA deshidrogenada de cadena muy larga. |

AECOM

La Asociación Española para el Estudio de los Errores Congénitos del Metabolismo (AECOM), que está compuesta por diversos profesionales con dedicación preferente al Diagnóstico y Tratamiento de los Errores Congénitos del Metabolismo (Médicos Pediatras, Bioquímicos, Biólogos, Farmacéuticos, Licenciados en Dietética y Nutrición) avala y auspicia el documento "Programas de Cribado neonatal en España: actualización y propuestas de futuro".

Es un documento de consenso en cuya elaboración han participado profesionales cualificados de las Sociedades Científicas SEEIM-AEP, SEQC y AECOM.

Nuestra Sociedad tiene entre sus objetivos responsabilizarse de la promoción y fomento de actividades que favorezcan la implantación de un cribado neonatal uniforme en todo el Estado y que garantice un acceso equitativo y universal a los programas de Salud dirigidos a los recién nacidos en todas sus Comunidades Autónomas, garantizando las mismas condiciones para la asistencia sanitaria y Planificaciones en la salud.

Este documento de cribado neonatal es fruto de la conjunción de conocimientos, de la experiencia y del interés común en mejorar la salud de la población, y establece las bases para la aplicación de un avance implicando en el beneficio a toda la Sociedad. Es por ello que la Sociedad científica AECOM apoya y se siente totalmente identificada con los temas y contenidos reflejados en las referidas actualizaciones

Santiago de Compostela, 3 de agosto de 2009.

María Luz Couce Pico

Presidenta de AECOM

Sociedad Española de Errores Innatos del Metabolismo

DOCUMENTO DE APOYO DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE ERRORES INNATOS DEL METABOLISMO (SEEIM-AEP) AL DOCUMENTO DE CONSENSO SOBRE *"Programas de cribado neonatal en España: Actualización y propuestas de futuro"* ELABORADO POR UN COMITÉ DE EXPERTOS.

Una vez revisado y discutido el documento sobre "*Programas de cribado neonatal en España: actualización y propuestas de futuro*" en cuya elaboración han participado profesionales pertenecientes a las sociedades científicas de química (SEQ), pediatría (SEEIM-AEP) y de errores congénitos del metabolismo (AECOM), la SEEIM-AEP en su calidad de sociedad científica cualificada, avala íntegramente su contenido. La SEEIM es una Sociedad científica integrada en la Asociación Española de Pediatría y representa a los pediatras responsables de la atención de los niños con enfermedades metabólico-hereditarias. Como Presidente de dicha Sociedad y miembro de la comisión que ha elaborado el documento, acredito el rigor científico del documento de consenso que ha sido elaborado por diferentes profesionales expertos implicados en el diagnóstico y seguimiento de los niños con Errores Innatos del Metabolismo.

Este documento ha sido presentado y sometido a diferentes miembros de la SEEIM. Ha sido elaborado de acuerdo a los criterios científicos y evidencias actuales, considerando la realidad sanitaria de nuestro país ya que los profesionales que hemos participado conocemos el alcance real de estas patologías. .

Acompañando este documento de aval al documento, desde la SEEIM queremos manifestar nuestra responsabilidad en la promoción de actividades que favorezcan el desarrollo de programas de cribado que sean uniformes en todo el Estado, de acuerdo a las evidencias actuales y al desarrollo socio-sanitario de nuestro país. Adjuntamos un documento introductorio que justifica nuestra posición al respecto de los programas de cribado. Asimismo, desde la SEEIM consideramos la oportunidad de presentar dicho documento en los órganos ministeriales y autonómicos oportunos, y nos ponemos a su disposición para establecer los mecanismos que permitan una adecuada implantación de los programas de cribado ampliado.

Fdo. Domingo González-Lamuño Leguina
Presidente de la SEEIM-AEP

SOCIEDAD ESPAÑOLA DE BIOQUÍMICA
CLÍNICA Y PATOLOGÍA MOLECULAR

Barcelona, 16 de junio de 2009

La Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular (SEQC), a propuesta de su Comité Científico y una vez realizados los trámites preceptivos para toda su producción científica, decide

AUSPICIAR Y HACER SUYO el documento titulado

**Programas de cribado neonatal en España: Actualización y propuestas de futuro.**

Documento colaborativo y de consenso elaborado por un amplio grupo de profesionales que desarrollan su actividad en las diferentes áreas relacionadas con los programas de cribado neonatal: detección, diagnóstico bioquímico y genético, diagnostico clínico, tratamiento y seguimiento.

Los miembros que componen la Comisión de Diagnostico Perinatal de nuestra sociedad han trabajado de forma estrecha y coordinada con profesionales pertenecientes a otras dos importantes sociedades científicas: la Asociación Española para el estudio de los Errores Congénitos del Metabolismo (AECOM) y la Sociedad Española de Errores Innatos del Metabolismo, integrada en la Asociación Española de Pediatría.

Fruto de este esfuerzo colectivo es la redacción de este documento que aporta un análisis actual y una visión de futuro de estos importante programas de salud pública. Además se ha realizado un intenso trabajo de revisión bibliográfica y posterior síntesis de la información plasmada en fichas por enfermedades donde además se las clasifica en función de la evidencia científica encontrada.

Nos parece un documento notable y por ello nuestra Sociedad avala íntegramente su contenido.

José Ángel Cocho
Presidente Comité Científico

Francisco Alvarez
Presidente de la SECQ.

N.I.F. G 17044098

C/. Padilla, 323-325, Despacho 68, 08025 Barcelona - Tel. 934 462 670 - Fax 934 462 672 - 934 503 161 - e-mail: secre@seqc.es

## FEDERACIÓN ESPAÑOLA DE FENILCETONURIA Y OTROS TRASTORNOS METABÓLICOS PKU Y OTM

*Tras la primera reunión celebrada en Pamplona en el 2006, y sobre todo tras la reunión celebrada en Madrid en noviembre del 2007; en las que los distintos representantes de las C.C.A.A., las sociedades científicas, representantes de la Administraciónes Públicas y los profesionales del cribado neonatal, tomando como punto de partida las conclusiones del informe de julio de 2006, presentado ante el Consejo Inter territorial del Sistema Nacional de Salud como "Informe sobre la situación de los Programas de Cribado Neonatal en España ", debatimos sobre la necesidad de la ampliación del cribado neonatal a nuevas patologías metabólicas. Todos y como no, los propios afectados y sus familias, sentimos el ineludible deber de continuar hacia adelante y profundizar más en el desarrollo de un nuevo programa ampliado de cribado neonatal de ámbito nacional, que a su vez fuera un punto de partida para la consideración de otros aspectos no menos relevantes como:*

*1. El establecimiento de Protocolos Unitarios para detectar y tratar a pacientes con errores congénitos del metabolismo.*

*2. La creación de centros o unidades de referencia a nivel nacional.*

*3. Generar alertas informáticas en Hospitales.*

*4. Dotar de cursos de especialización y capacitación para profesionales y otras especializaciones en este tipo de patologías.*

*La Constitución Española en su artículo 43, reconoce el derecho a la protección de la Salud y establece que es competencia de los poderes públicos el organizar y tutelar la salud pública a través de medidas preventivas y de las prestaciones y servicios necesarios.*

*En el Real Decreto 1030/2006 de 15 de septiembre, se establece la cartera de servicios comunes del Sistema Nacional de Salud. En su actualización, se pretende garantizar la protección de la salud, la equidad y la accesibilidad a una adecuada atención sanitaria, a la cual tenemos derecho todos los ciudadanos.*

*Pues bien, tras un largo camino, no exento de dificultades y gracias a contar en España con grandes profesionales ,con una gran capacidad humana y experiencia en el campo de los enfermedades metabólicas, se ha dado un gran paso a la hora de establecer las bases para que el cribado neonatal ampliado a nivel nacional, sea una realidad en breve..*

*Es nuestro deseo y el de todos los que han participado de alguna u otra manera en la elaboración de este documento, que de una vez por todas, tanto las instituciones estatales como autonómicas, den un paso hacia adelante y apuesten por el futuro, que no es otro que el de garantizar que un número mayor de recién nacidos puedan optar por un diagnostico precoz, evitar su muerte o una minusvalía de por vida.*

*Nuevamente, nuestro agradecimiento a todos los que han hecho posible que este documento sea una realidad, así como a las distintas empresas colaboradoras sin las cuales tampoco sería posible, Y con el, nuestra satisfacción por haber impulsado a su creación, con una máxima, "hay que ayudar a sanar al enfermo, pero también es importante ayudar al sano a no enfermar".*

GOBIERNO
DE ESPAÑA
MINISTERIO
DE SANIDAD
Y POLÍTICA SOCIAL
REAL PATRONATO
SOBRE DISCAPACIDAD