

Perfil diagnóstico de pacientes afectos de trastornos del ciclo de la urea pre y postcribado neonatal ampliado. Trasplante hepático.



Ana García Ruiz, Alfonso Lendínez Jurado, Javier Blasco Alonso, María José Aguilar Castilla, Raquel Yahyaoui Macías

Sección de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Infantil, UGC Pediatría. Hospital Materno-Infantil de Málaga (HRUM)

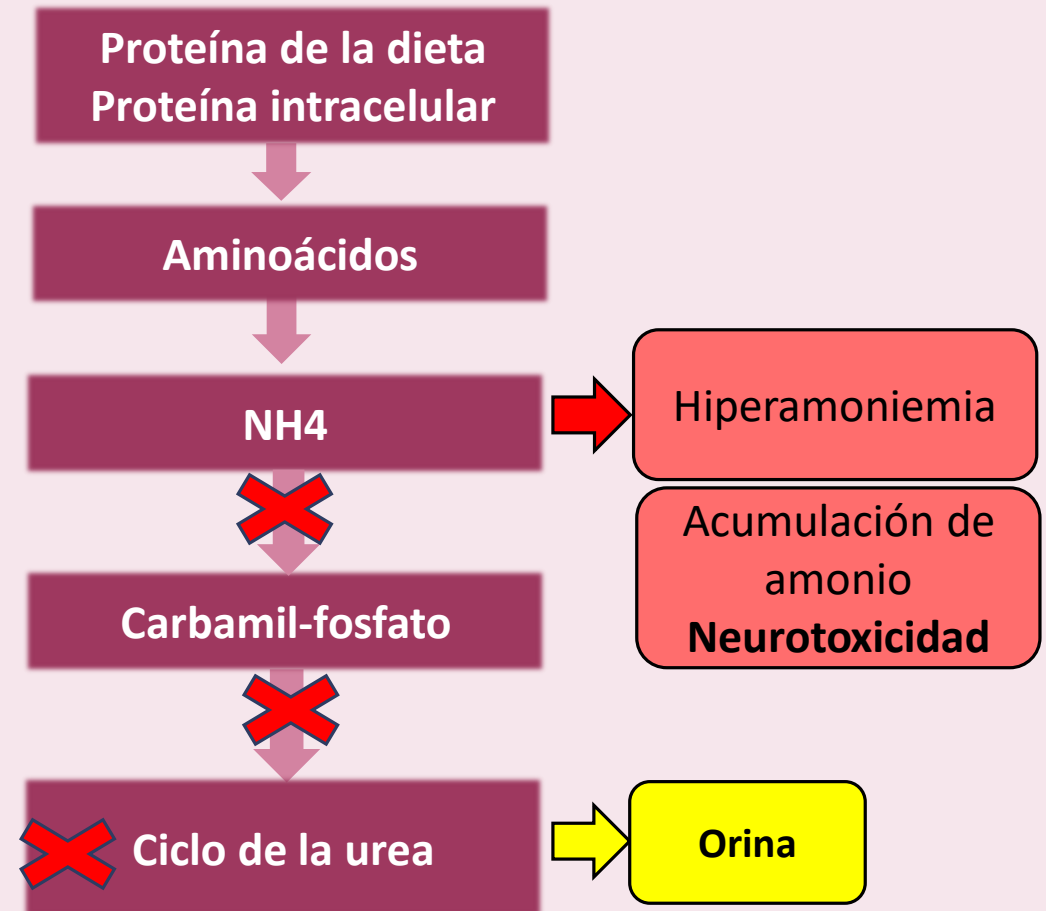
Junio de 2022

INTRODUCCIÓN

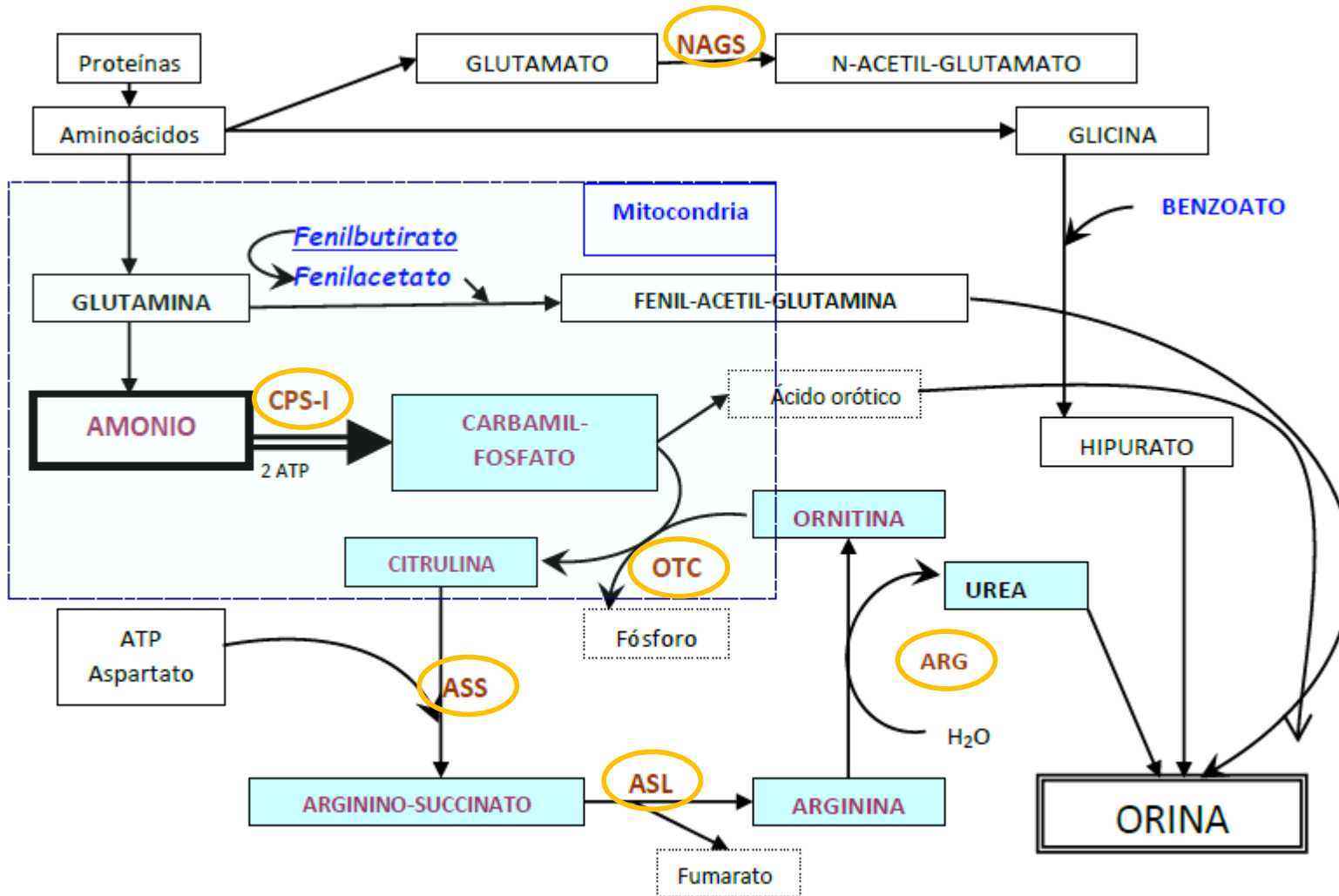
- **Errores innatos del metabolismo (EIM):**
 - Enfermedades producidas por un defecto genético
 - Ausencia/anormalidad de una **enzima** o su cofactor
 - Déficit o acumulación de uno o varios **metabolitos**
- Enfermedades raras. Global: **1/800 personas**
- Debut: periodo neonatal o primera infancia
- **Mal pronóstico:** secuelas neurológicas, éxitus
 - Mejoría del pronóstico con diagnóstico y tratamiento precoz

TRASTORNOS DEL CICLO DE LA UREA

Defectos hereditarios en enzimas del ciclo



Trastornos del ciclo de la urea



- 6 defectos enzimáticos (hígado)
- Incidencia: 1:10.000-50.000 recién nacidos vivos
- 60% de las hiperamoniemias neonatales graves
- Pronóstico:
 - Grado de deficiencia enzimática
 - Edad
 - Precocidad del diagnóstico y del tratamiento

Nutricional

Farmacológico

Trasplante hepático

Programas de cribado neonatal (PCN)

- Programas de salud pública. Objetivos:
 - Detección y tratamiento precoz de **enfermedades congénitas** en **FASE PRESINTOMÁTICA**
 - Mejoría del pronóstico**
 - Consejo genético
- Andalucía:
 - Inicio de PCN: **1978**
 - FENILCETONURIA e HIPOTIROIDISMO
 - 2009: CRIBADO NEONATAL AMPLIADO (CNA)**
 - Espectrometría de masas en tándem (MS/MS): cuantificación simultánea >50 metabolitos
 - Situación actual: **PCN de Enfermedades Endocrino-Metabólicas : 35 enfermedades**; la mayoría **EIM**.

I.- Hipotiroidismo Congénito (CH)

V. - Fibrosis Quística* (CF)

II.- Aminoacidopatías

- ◆ Fenilcetonuria, hiperfenilalaninemia, déficit de cofactor BH4 (PKU, H-PHE, BIOPT)
- ◆ Tirosinemia tipos I, II y III (TYR I, TYR II, TYR III)
- ◆ Enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce (MSUD)
- ◆ Homocistinurias* (HCY)
- ◆ Hipermetioninemia (MET)
- ◆ Argininemia (ARG)
- ◆ Citrulinemia tipo I y II (CIT I, CIT II)
- ◆ Aciduria Argininsuccínica* (ASA)



III.- Defectos de la beta oxidación de los ácidos grasos

- ◆ Deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena corta (SCAD)
- ◆ Deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena media (MCAD)
- ◆ Deficiencia de carnitina/acilcarnitina translocasa (CACT)
- ◆ Déficit de 3 hidroxiacil-CoA deshidrogenasa de cadena larga (LCHAD)
- ◆ Déficit de proteína trifuncional mitocondrial (TFP)
- ◆ Deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena muy larga (VLCAD)
- ◆ Deficiencia múltiple de acil-CoA deshidrogenasa (MAD)
- ◆ Deficiencia de carnitina palmitoiltransferasa I y II (CPT IA, CPT II)
- ◆ Defecto del transporte de la carnitina (CUD)

IV.- Acidurias / acidemias orgánicas

- ◆ Acidemia Propiónica (PA)
- ◆ Acidemia Metilmalónica (MMA: MUT, Cbl A, Cbl B, Cbl C, Cbl D)*
- ◆ Acidemia Isovalérica (IVA)
- ◆ Aciduria Glutárica tipo I* (GA II)
- ◆ Deficiencia múltiple de carboxilasa (MCD)
- ◆ Metilcrotonilglicinuria (3MCC)
- ◆ Aciduria 3-hidroxi-3-metilglutárica (HMG)
- ◆ Déficit de Beta-cetotilasa (BKT)
- ◆ Aciduria 3-metilglutacónica tipo I (3MGA)
- ◆ 2-metilbutirilglicinuria (2MBG)

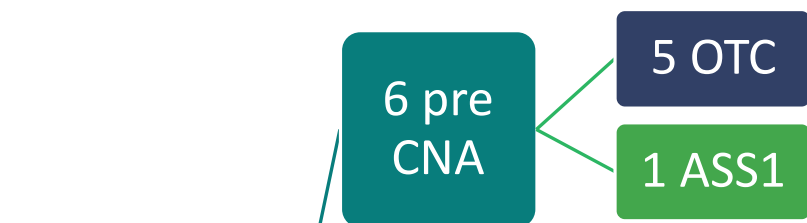
Trasplante hepático

- Indicación: **formas graves** con debut neonatal y **recaídas frecuentes**.
- Supervivencia: 93% al año, 89% a los 5 años y 87% a los 10 años
 - Mejores resultados neurológicos en pacientes trasplantados antes del año
- Beneficios:
 - Ausencia de necesidad de una dieta restrictiva
 - Desaparición del riesgo de hiperamonemia
 - ➔ Disminuye el riesgo de secuelas neurológicas
 - ➔ Mejora la supervivencia

OBJETIVOS. MATERIAL Y MÉTODOS

- **Objetivos:** Revisar el perfil diagnóstico de nuestros pacientes con diagnóstico de TCU en relación al CNA y aclarar la aportación del trasplante hepático.
- **Material y métodos:** Estudio descriptivo retrospectivo. Revisión de historias clínicas (Neonatología, Digestivo, Neurología, UCIP) de pacientes diagnosticados de TCU entre 2002-2022 en un hospital de tercer nivel, describiendo características clínicas y analíticas, evolución general y datos referidos a la indicación del trasplante.

RESULTADOS



17
pacientes
TCU

11 post
CNA

2 OTC

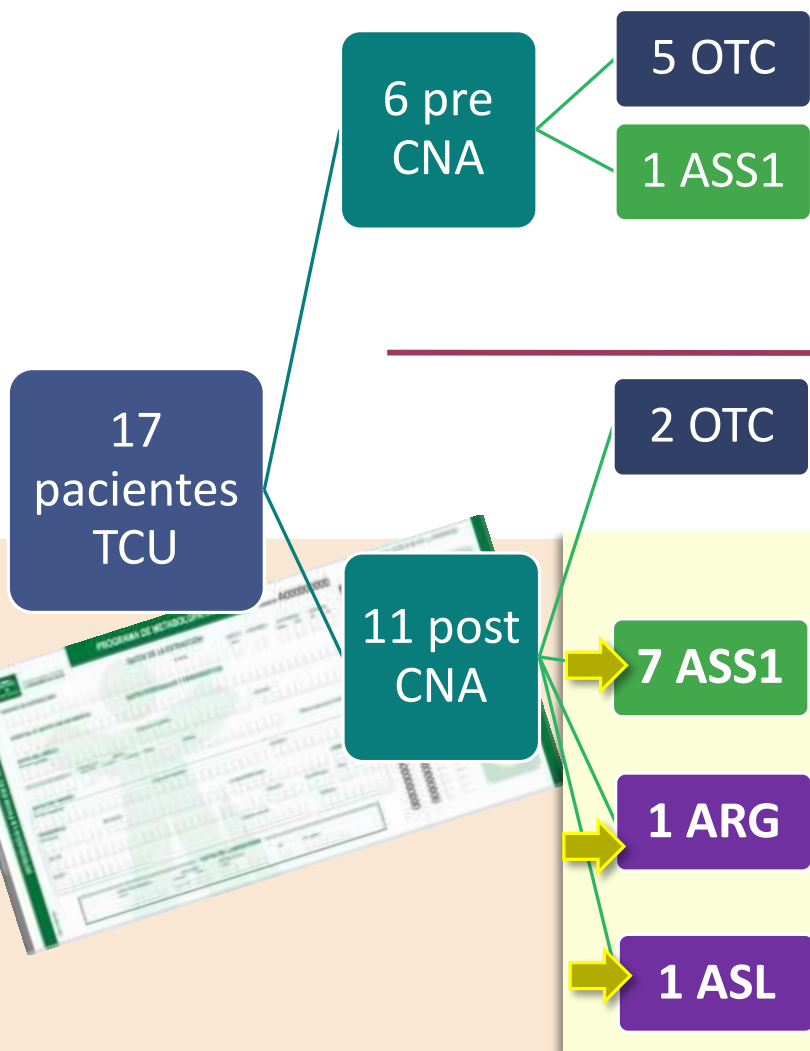
7 ASS1

1 ARG

1 ASL

DEBUT		EVOLUCIÓN	
Edad Síntomas	Cifras de amonio Gravedad	Descompensación Éxitus	Neurológico
< 1 año Hiporexia, vómitos, letargia	Descompensación grave: UCIP	1 éxitus precoz. 2 a los 7 y 14 años	Todos encefalopatía grave (PCI espástica, epilepsia)

RESULTADOS



DEBUT		EVOLUCIÓN	
Edad Síntomas	Cifras de amonio Gravedad	Descompensación Éxitus	Neurológico
< 1 año Hiporexia, vómitos, letargia	Descompensación grave: UCIP	1 éxitus precoz. 2 a los 7 y 14 años	Todos encefalopatía grave (PCI espástica, epilepsia)
< 1 mes Hiporexia IRA	Descompensación grave: amonio máx. 4700 µmol/l UCIP	1 éxitus	1 encefalopatía grave (PCI)
< 1 mes NO	1: amonio 190 µmol/l. AR: 5% 1: amonio 80 µmol/l. AR: 20% 5: amonio normal. AR: 15-26%	NO descompensación	No secuelas neurológicas (salvo 1 TEA)
< 1 mes NO	Amonio <200 µmol/l	NO descompensación	No secuelas neurológicas
< 1 mes Síntomas leves	Amonio <200 µmol/l	Decompensaciones frecuentes	Secuelas neurológicas (retraso psicomotor leve)

Trasplante hepático

- **4 pacientes**

- 2 OTC
- 1 ASS1
- 1 ASL



- **Indicaciones**

- **Descompensaciones** leves **frecuentes**
- **Techo proteico bajo** (<0,4-0,6 g/kg/día)
- Actividad enzimática baja

- **Mediana de edad: 34 meses** (rango: 9 a 63 meses)

Resultados

- Ningún éxitus
- Liberada tolerancia proteica (media proteínas: 0,5 g/kg/día → 2,4 g/kg/día)

Causas de no realización de trasplante

- Ausencia de enfermedad clínicamente significativa (citrulinemias de diagnóstico por CNA)
- Éxitus
- Encefalopatía grave (rechazo desde el centro referencia trasplantador)
- Rechazo familiar

CONCLUSIONES

- El CNA ha logrado la detección de muchos casos en fase presintomática, contribuyendo a una clara reducción de la morbimortalidad.
- No detecta todos los casos:
 - Un CNA normal no asegura la ausencia de TCU.
 - Los déficits enzimáticos graves pueden debutar antes de los resultados del cribado.
- El trasplante hepático debería plantearse en pacientes con riesgo de descompensación grave sin secuelas neurológicas importantes.
 - A pesar de las numerosas complicaciones y la inmunodeficiencia asociada, es una buena opción terapéutica, ya que lleva a la práctica desaparición del riesgo de hiperamonemia, disminuyendo el riesgo de secuelas y mejorando la supervivencia.

Gracias

BIBLIOGRAFÍA

1. Matsumoto S, Häberle J, Kido J, Mitsubuchi H, Endo F, Nakamura K. Urea cycle disorders-update. J Hum Genet. 2019 Sep;64(9):833-847.
2. Häberle J, Burlina A, Chakrapani A, Dixon M, Karall D, Lindner M, Mandel H, Martinelli D, Pintos-Morell G, Santer R, Skouma A, Servais A, Tal G, Rubio V, Huemer M, Dionisi-Vici C. Suggested guidelines for the diagnosis and management of urea cycle disorders: First revision. J Inherit Metab Dis. 2019 Nov;42(6):1192-1230.
3. Summar ML, Mew NA. Inborn Errors of Metabolism with Hyperammonemia: Urea Cycle Defects and Related Disorders. Pediatr Clin North Am. 2018 Apr;65(2):231-246.
4. Enns GM, Porter MH, Francis-Sedlak M, Burdett A, Vockley J. Perspectives on urea cycle disorder management: Results of a clinician survey. Mol Genet Metab. 2019 Sep-Oct;128(1-2):102-108.
5. Castiñeras DE, Couce ML, Marín JL, González-Lamuño D, Rocha H. Situación actual del cribado neonatal de enfermedades metabólicas en España y en el mundo. An Pediatr (Barc). 2019;91(2):128.e1---128.e14