



EVALUACIÓN CLINICO-BIOQUÍMICA DEL PROGRAMA PIONERO A NIVEL NACIONAL DE CRIBADO NEONATAL DE MUCOPOLISACARIDOSIS TIPO 1 Y ENFERMEDAD DE POMPE.

P. Sánchez, C. Colón, D. Caiola, B. Martin, ML Couce.

Unidad de Diagnóstico y Tratamiento de Enfermedades Metabólicas Congénitas.

Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela. C.S.U.R. MetabERN.

DECLARACIÓN DE POTENCIALES CONFLICTOS DE INTERESES

Varios autores han recibido honorarios de Sanofi®



INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS

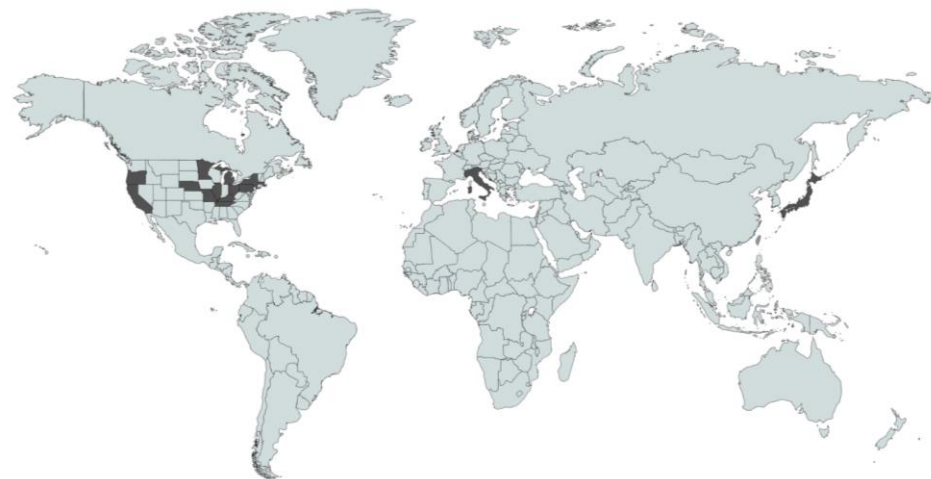
El pronóstico de las enfermedades lisosomales que disponen de tratamiento específico es altamente dependiente de la precocidad del diagnóstico e instauración de tratamiento.

Cribado neonatal para Enf. Pompe se lleva a cabo actualmente en Taiwán, algunos estados de EEUU y Australia, México, Brasil y varios países europeos.



Cells 2020, 9, 1902.

Cribado neonatal para la MPS I se lleva a cabo actualmente en Taiwán, algunos estados de EEUU, Chile, México y varios países europeos.



J Hum Genet 2020,65:557–567.

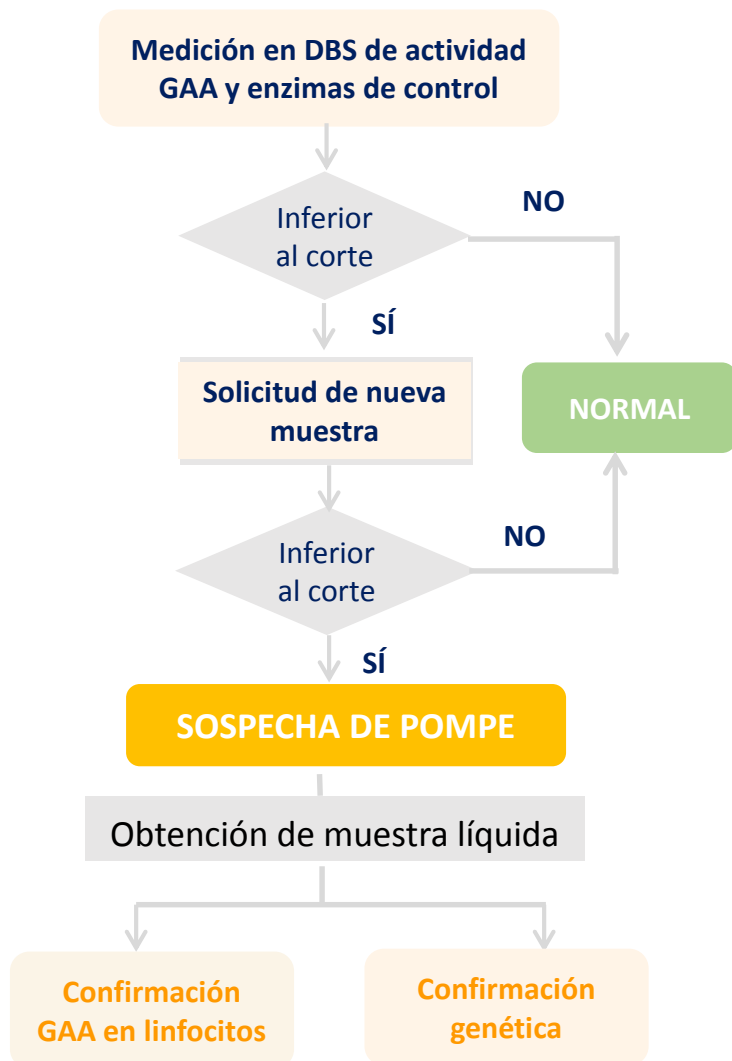
MÉTODOS

Diseño: revisión clínico-bioquímica prospectiva de los 4^{os} meses del Programa Gallego de cribado neonatal de MPS1 y GII.

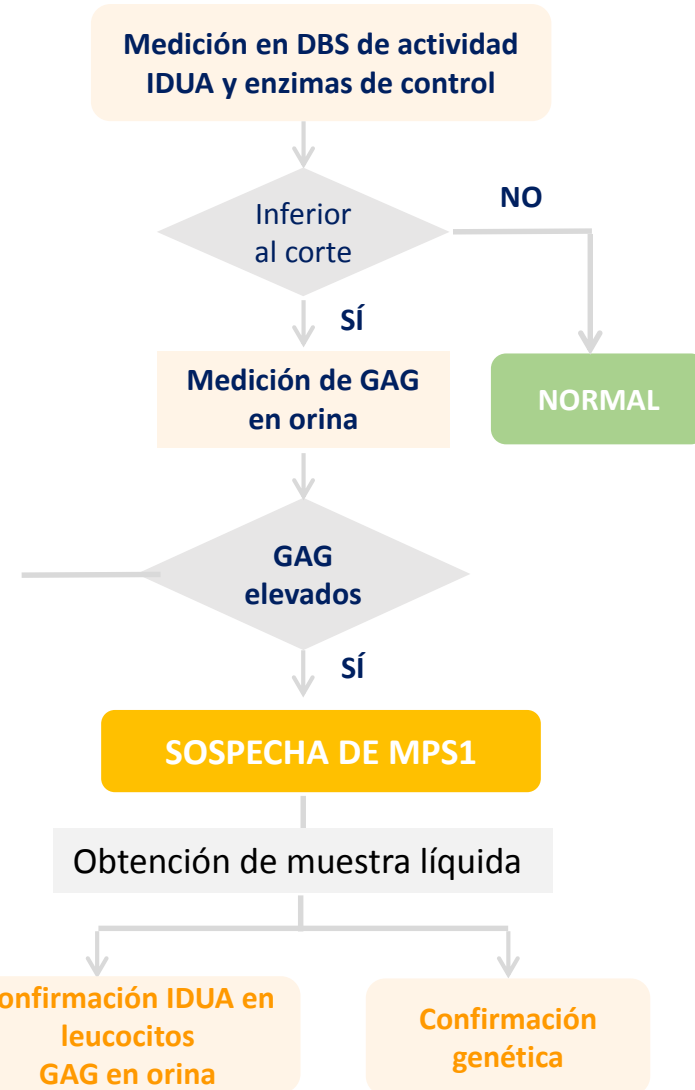
Período de inclusión:01/09/2024-16/01/2025.



ALGORITMO DE CRIBADO NEONATAL DE ENFERMEDAD DE POMPE



ALGORITMO DE CRIBADO NEONATAL DE MUCOPOLISACARIDOSIS TIPO I



GAA: alfa-glucosidasa ácida
 IDUA: alfa iduronidasa
 GAG: glicosaminoglicanos



CASO POSITIVO

- **Caso positivo de MPS1** aquel con **actividad alfa iduronidasa (IDUA) disminuida y GAG elevados**.
- **Caso positivo de Enf. Pompe**: aquel con **actividad alfa-glucosidasa ácida (GAA) disminuida en 2 muestras (DBS)**.

Se descarta la deficiencia múltiple de sulfatasas mediante la cuantificación paralela mediante espectrometría de masas en tándem de otras enzimas lisosomales de control.

CONFIRMACIÓN: actividad disminuida enzimática (IDUA en leucocitos y GAA en linfocitos) y estudio genético.



RESULTADOS

Se han analizado un total de 5606 recién nacidos identificándose 2 casos de GII y un caso de MPS1.

2 casos de Enf. Pompe (GII)

1 caso de MPS1

G II	Actividad enzimática GAA (DBS) (>2,5µmol/L/h)		Actividad enzimática GAA en linfocitos (1,8-11,3nmol/h/mg)		
	1ª muestra	2ª muestra			
Caso 1 V, RNT	2,3	1,8	0,4		
Caso 2 M, RNPT 32s Gemelar bi-bi	1,2	1,4	0,3		
MPS I	Actividad enzimática IDUA (DBS) (>1,8µmol/L/h)		Actividad enzimática IDUA en leucocitos (5,2-33,0nmol/h/mg)	GAG en orina	
				Dermatán sulfato	Heparán sulfato
Caso 3 V, RNT	0,1		indetectable	120,5	417



RESULTADOS

Se han analizado un total de 5606 recién nacidos identificándose 2 casos de GII y un caso de MPS1.

2 casos de Enf. Pompe (GII)

1 caso de MPS1

CASO 1

Estudio cardiológico inicial y evolutivo normal y CK normal.

Indicado seguimiento clínico evolutivo.

Actualmente 6 meses, permanece asintomático. Estudio de segregación familiar: ambos padres son portadores de una de las variantes identificadas.

CASO 2

Estudio cardiológico inicial y evolutivo normal y CK normal.

Actualmente 5 meses, asintomática.

Actividad GAA gemelo (x2): normal.
Consanguinidad familiar. Abuela paterna: CK persistentemente elevada - actividad enzimática en límite normal. Estudio de segregación familiar: ambos padres portadores.

CASO 3

Al diagnóstico presentaba facies levemente infiltrativa y reborde hepático palpable.

Iniciado tratamiento enzimático sustitutivo con laronidasa iv semanal y trasplante de progenitores hematopoyéticos .

Desarrollo psicomotor acorde a la edad. IRVAS frecuentes. Exploración oftalmológica normal.

EVOLUCIÓN CLÍNICA



Se identificaron además **5 casos de pseudodeficiencia de IDUA** con valores bajos de actividad IDUA y cuantificación normal de GAGs.

	Actividad IDUA en sangre en papel ($\mu\text{mol/L/h}$)(v.n. <1,8)	GAG en orina	
		Dermatán sulfato (mg/mmol creat) (v.n. <50)	Heparán sulfato (mg/mmol creat)(v.n.<50)
CASO 3	0,1	120,5	417
Pseudodeficiencias (Psd)			
Psd1 (M, España)	1,1	12,3	7,9
Psd2 (V, Uruguay)	0,9	7,7	8,3
Psd3 (V, Cabo Verde)	0,8	21,4	12,7
Psd4 (M, Cabo Verde)	0,7	26,6	13,1
PSd5 (M, Brasil)	0,6	13,6	5,8

IDUA: alfa-iduronidasa; M: mujer; Psd: pseudodeficiencia; V: varón; v.n.: valor normal.
 Los valores fuera del rango de normalidad se resaltan en negrita.



CONCLUSIONES

La instauración del cribado de estas entidades permite el acceso precoz a tratamiento específico con el cambio significativo de pronóstico que ello supone.

Debe asumirse como limitaciones la imposibilidad de discriminación por cribado de las formas de inicio precoz y tardío de E. Pompe, como en los dos casos identificados, siendo necesario el seguimiento prolongado de estos pacientes para la detección precoz de sintomatología, así como en aquellos casos con variantes de significado incierto.

La estrategia de cribado del programa Gallego de MPSI permite disminuir la tasa de falsos positivos debido a la presencia de alelos pseudodeficientes.



Agradecimientos

A todo el equipo profesional del Programa Gallego de Cribado Neonatal

