



MBE-EIM

Nº 1 Agosto-Septiembre 2006

© Sociedad Española de Errores Innatos del Metabolismo
www.eimaep.org/mbe-eim/

Sumario de este número:

- Editorial
- Natural history, outcome, and treatment efficacy in children and adults with glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency.
- Methylmalonic and propionic acidurias: Management without or with a few supplements of specific amino acid mixture
- Protein substitute dosage in PKU: how much do young patients need?
- Controlled clinical trial of dichloroacetate for treatment of congenital lactic acidosis in children
- Natural history of nonketotic hyperglycinemia in 65 patients

Editorial

Con esta publicación de carácter periódico, la SEEIM pretende realizar una revisión sistemática de los artículos sobre errores innatos del metabolismo que aparecen en las principales revistas científicas. Serán seleccionados aquellos estudios con un enfoque clínico, evolutivo y pronóstico y que tengan un diseño que aporten conocimiento en una MBE.

Creemos que es un esfuerzo que sin duda redundara en el beneficio de nuestros pacientes.

Tendremos como asesores de nuestros comentarios, y de la selección de artículos al grupo de MBE.

Esperamos que tenga, por parte de todos vosotros, una gran acogida y os agradecemos que nos ayudéis con vuestros comentarios y colaboración

El Presidente de la SEEIM

Ref: 01/06

Natural history, outcome, and treatment efficacy in children and adults with glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency.

Kolker S, Garbade SF, Greenberg CR, Leonard JV, Saudubray JM, Ribes A, Kalkanoglu HS, Lund AM, Merinero B, Wajner M, Troncoso M, Williams M, Walter JH, Campistol J, Marti-Herrero M, Caswill M, Burlina AB, Lagler F, Maier EM, Schwahn B, Tokatli A, Dursun A, Coskun T, Chalmers RA, Koeller DM, Zschocke J, Christensen E, Burgard P, Hoffmann GF

Pediatr Res 2006 Jun; 59(6):840-847

Objetivo: Valorar la historia natural, la eficacia del tratamiento y la curva de supervivencia en los pacientes afectados de déficit de Glutaril-CoA deshidrogenada (Enf Glutarica tipo I)

Diseño: estudio transversal

Ámbito: 35 centros metabólicos internacionales

Resultados:

- Se han descrito unas 150 mutaciones, la mutación predice el fenotipo bioquímico
- El genotipo determina la actividad residual
- Altos o bajos excretores de ácido glutárico (punto de corte 100 mmol GA/mol creatinina), no se diferencian clínicamente
- El fenotipo bioquímico no predice el clínico
- Sobre 265 – 185 debutaron como crisis encefálica (70%), inicio insidioso (13%), y tardío (2%)
- La macrocefalia se da desde el nacimiento en el 74% de los casos en los de crisis encefálica
- El debut de la crisis encefálica es a los 9 meses (IC95% 1-37 m)
- La edad media al diagnóstico fue 15m (IC95% 1-785m)
- El 50% fallece antes de los 25 años
- En asintomáticos es útil: L carnitina y la dieta limitada en proteínas + suplementada con aminoácidos sin lisina y bajo en triptofano
- En sintomáticos es útil: L carnitina
- El empleo de riboflavina no supone especial beneficio

Comentario: En este artículo nos permite conocer que existe gran variabilidad en los planteamientos terapéuticos, pero no obstante permite valorar mejor la utilidad del empleo de una dieta específica y sobre todo del suplemento de carnitina. En base de los resultados epidemiológicos los autores valoran el interés de su cribaje universal en la época neonatal.

Ref 02/06

Methylmalonic and propionic acidurias: Management without or with a few supplements of specific amino acid mixture

Touati G, Valayannopoulos V, Mention K, de Lonlay P, Jouvét P, Depondt E, Assoun M, Souberbielle JC, Rabier D, Ogier de Baulny H, Saudubray JM

J Inher Metab Dis 2006 Apr; 29(2-3): 288-298.

Objetivo: Valorar la historia natural, la eficacia del tratamiento y la curva de supervivencia en los pacientes con academia metilmalónica y propiónica

Diseño: estudio transversal

Ámbito: Hospital Necker Enfants-Malades Paris (Francia)

Resultados:

Estudiaron todos los 137 casos desde 1970 al 2005, divididos en dos periodos 1970-87 y 1988-2005

En el periodo 1988-2005 su casuística fue:

Enfermedad	Inicio	num.	Fallecidos inmediato	Fallecido tardío	Vivo
Ac Metilmalónica	Neonatal	33	6	9	18
	Infantil	13	0	0	13
	Tardío	5	1	0	4
	Total	51	7	9	35
Ac Propiónica	Neonatal	24	4	6	14
	Infantil	4	0	0	4
	Tardío	2	0	0	2
	Total	30	4	6	20

- Es decir en el periodo neonatal se diagnostican el 70% de los casos de los que el 58% corresponden a los niños con acidemia metilmalónica, la mortalidad media de los casos de inicio neonatal es del 42%, que representa el 96% en total de los niños fallecidos.
- Desde el punto de vista de la dieta baja en proteína: unos recibieron toda como proteína natural (PN) y otros aportes de proteína natural con suplemento de aminoácidos (PN+AA) (50% de los casos a partir de los 6 años).
- Los aportes proteicos fueron de 0.92, 0.78 y 0.77 g/Kg./día a los 3, 6 y 11 años respectivamente en los niños que toda la proteína era natural, y 0.75, 0.74 y 0.54 g/Kg./día de proteína natural a los 3, 6 y 11 años respectivamente en los que recibieron suplemento de aminoácidos. Y el correspondiente suplemento de aminoácidos fue 0.58, 0.50 y 0.34 g/Kg./día respectivamente.
- Los aportes energéticos por grupos y edades fueron: grupo PN 93.1, 80.7 y 66.4 Kcal./Kg./día a las edades de 3, 6 y 11 años respectivamente. Grupo PN+AA 85.9, 70.2 y 52.2 Kcal./Kg./día a las edades de 3, 6 y 11 años respectivamente.
- El índice urea/creatinina en orina fue superior a 30 mmol/mmol en el grupo PN-AA, a diferencia del grupo PN cuyo valores son inferiores
- En el control de aminoácidos en plasma mostraron valores bajos o muy bajos de valina e isoleucina, y n menor grado los niveles de leucina y fenilalanina.
- En el estudio de parámetros nutricionales, los niveles de prealbumina se mantuvieron en – 1 SDS.
- El crecimiento y la composición corporal fue casi normal en la mayoría de los niños, aunque en algunos pocos fue insuficiente.
- La calciuria fue baja pese a los suplementos

Comentario:

Este artículo presenta varios aspectos relevantes, en primer lugar y como los autores indican en su discusión la ganancia pondero-estatural fue semejante a la descrita por otros autores con política de aportes de aminoácidos muy superior, y en base puede ser a que la tolerancia media de proteína natural fue a los 6 años de 15.4 ± 4.49 gramos/día para AMM y 16.85 ± 3.51 gramos/día en la AP, en comparación de otros errores innatos del metabolismo como la fenilcetonuria en el que la tolerancia suele ser de 8.90 ± 1.46 gramos/día y la enfermedad del jarabe de arce (MSUD) de 8.95 ± 2.36 gramos/día.

Ref 03/06

Protein substitute dosage in PKU: how much do young patients need?

MacDonald A, Chakrapani A, Hendriksz C, Daly A, Asplin D, Hall K, Booth IW.

Arch Dis Child 2006; 91: 588-593.

Objetivo: Determinar, en pacientes PKU, si bajas dosis de sustituto proteico vs. dosis recomendadas por el UK MCR alcanza el mismo control metabólico

Diseño: Ensayo clínico randomizado crossover prospectivo, con dos protocolos el A con dosis de sustituto proteico equivalente a 2 gramos/Kg./día y el B con una equivalencia a 1.2 g/Kg./día durante 14 días cada periodo

Ámbito: Birmingham Children's Hospital

Sujetos: 25 pacientes de edades entre 2 a 10 años con edad media de 6 años diagnosticados de fenilketonuria en buen control (en los últimos 6 meses el 70% de los niveles de fenilalanina plasmática (Phe) en rango de buen control)

Resultados:

- El protocolo A fue asociado con menores niveles de Phe
- La variabilidad de los niveles de Phe fueron muy superiores respecto a la situación basal en el protocolo B, antes del desayuno 301 $\mu\text{mol/L}$ (IC 95% 215 a 386), a la noche 337 $\mu\text{mol/L}$ (IC 95% 248 a 431), existiendo gran variación interindividual. La variabilidad de los niveles de Phe en el protocolo A no se diferencio de la situación basal
- En el grupo de baja dosis de proteína la ingesta energética fue inferior 8 Kcal./Kg./día (3 – 12 Kcal./Kg./día)
- La disminución de la ingesta energética se correlaciono positivamente con phe (r: 0.522, r^2 : 0.273, $p < 0.01$)

Comentario: Los autores indican que aportes proteicos similares a los recomendados en la población general se asocia a un incremento en la Phe, y están en la línea de autores como Acosta en el que se indica altos aportes de equivalente proteico (3.12 gramos de proteína por 100 Kcal.). En el presente estudio que tiene el interés de su diseño debemos quizás indicar que los sustitutos proteicos empleados fueron los que habitualmente emplearon los pacientes y por lo tanto de compañías diferentes. Aunque valoraron el interés del aporte energético concomitante, este hecho pudiera influenciar en los resultados en el grupo de bajo aporte proteico

Medical Research Council Working Party on Phenylketonuria. Recommendations on the dietary management of phenylketonuria. Arch Dis Child 1993; 68: 426-427.

Acosta PB, Yannicelli S. Protein intake affects phenylalanine requirements and growth of infants with phenylketonuria Acta Paediatr 1994; 84 (suppl 407): 66-67.

World Health Organisation. Energy and protein requirements. Report of a Joint FAO/WHO/UNU Expert Consultation. Who Technical Report Series No 714. Geneva WHO, 1985.

EC Scientific Committee for Food Report (31 st series). Nutrient and energy intakes for the European Community. Luxembourg: Office for Official Publications of the European Communities, 1993.

Ref 04/06

Controlled clinical trial of dichloroacetate for treatment of congenital lactic acidosis in children

Stacpoole PW, Kerr DS, Barnes C, S. Bunch ST, Carney PR, Fennell EM, Felitsyn NM, Gilmore RL, Greer M, Henderson GN, Hutson AD, Neiberger RE, O'Brien RG, Perkins LA, Quisling RG, Shroads AL, Shuster JJ, Silverstein JH, Theriaque DW, and Valenstein E

Pediatrics 2006; 117: 1519-1531.

Objetivo: Valorar la eficacia del tratamiento con dicloroacetato (DCA) en la acidosis láctica

Diseño: Ensayo clínico randomizado doble ciego prospectivo, con dos grupos placebo y tratado con dicloroacetato a razón de 12.5 mg/Kg. cada 12 horas durante 6 meses

Ámbito: General Clinical Research Center de la Universidad de Florida

Sujetos: 43 pacientes de edades entre 0.9 a 19 años: 11 diagnosticados de deficiencia de piruvato deshidrogenada, 25 defectos de la cadena respiratoria y 7 con mutaciones en el ADN mitocondrial (1 MERRF, 6 MELAS)

Resultados:

- Datos al inicio: La mayoría de los pacientes mostraba mayor nivel de ácido láctico en LCR que venoso (4.3 ± 1.9 mmol/L, 2.2 ± 1.6 mmol/L respectivamente)
- Existe una correlación modesta entre el ácido láctico sanguíneo y en orina ($r=0.36$, $p=0.69$)
- No observaron diferencias significativas en score Global Assessment of Treatment Efficacy, es decir en el desarrollo neurológico, crisis metabólicas, crecimiento, lactato basal y en la calidad de vida.
- La respuesta al test de carbohidratos mejoró en el grupo tratado con DCA
- No se objetivaron alteraciones en la conducción nerviosa en el electrocardiograma, hepáticas y signos vitales atribuibles al tratamiento con DCA
- El DCA altera el metabolismo de la tirosina por inhibición de la malilacetoacetato isomerasa dando lugar a una acumulación de malilacetona y δ aminoñevulinato (potenciales tóxicos hepáticos).

Comentario:

Los autores que el tratamiento con DCA no dio lugar a mejoría clínica aunque fue bien tolerado. En parte esta buena tolerancia, en contra de lo referido por otros autores, puede deberse a que el preparado de DCA es una fórmula líquida que contiene clorhidrato de tiamina (0.2% wt/vol) y DCA (5% wt/vol) con artificial edulcorante y coloreada en rojo, y parece ser que la tiamina evitaría los efectos secundarios atribuidos a la utilización prolongada con DCA.

Ref 05/06

Natural history of nonketotic hyperglycinemia in 65 patients

Hoover-Fong JE, Shah S, Van Hove JLK, Applegarth D, Toone J, Hamosh A,

Neurology 2004; 63: 1847–1853

Objetivo: Valorar la evolución de los niños afectados de NKH con debut neurológico

Diseño: Estudio transversal retrospectivo

Ámbito: International NKH Family Network.

Sujetos: 65 pacientes (36 varones, 29 mujeres) pertenecientes a 58 familias., El diagnóstico se estableció por el cálculo del cociente de glicina LCR/plasma, en ausencia de terapia con ácido valproico. Un cociente > 0.08 era diagnóstico, superior a 0.04 es probable diagnóstico. Se considera presentación atípica de NKH su debut a partir de los 6 meses

Resultados:

- La edad gestacional, el peso medio, talla y perímetro craneal al nacer fueron normales.
- Dos tercios de los niños recibieron ventilación durante el periodo neonatal, y de estos fallecieron el 40%
- Un tercio de los pacientes falleció, 8 niñas durante el periodo neonatal, y 14 pacientes posteriormente (2 niñas, 12 varones)
- La edad media de fallecimiento en los varones fue 4 años y 2 meses (rango 2.3 meses a 15 años), mediana 2 años y 7.5 meses. En las chicas la edad media 6.5 meses (rango 5 días a 2 años 9 meses) media 0.35 meses (t -test, $p = 0.02$).
- De los 25 pacientes que vivieron más de 3 años, 10 fueron capaces de caminar y dicen palabras y todos son varones
- Es factor de pobre pronóstico del desarrollo y motor es la presencia de unas alteraciones en el cuerpo calloso y/o hidrocéfalo
- 58 casos (90.0%) tuvieron un EEG con 17 que mostraron un patrón de burst supresión y 3 hipsarritmias
- 44 casos (67.7%) desarrollaron convulsiones durante el periodo neonatal, 14 sujetos después de 28 días. Por lo que en total el 58 de 65 (89.2%) tuvieron convulsiones.
- 18 de los 64 pacientes (28.1%) fueron tratados con dextrometofano y benzoato sodico, 12 de estos sujetos de los 18 (66%) mostraron una mejoría en base a un incremento del estado de conciencia o disminución de las convulsiones
- El cociente LCR/plasma no era predictor de la evolución de los niños

Comentarios:

Aunque el presente trabajo no tiene suficiente valor desde punto de vista de la MBE, constituye una revisión importante de esta enfermedad, y llama la atención la diferencia de pronóstico en razón al sexo.