



MBE-EIM

Nº 2 Octubre-Noviembre 2006

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

Sumario de este número:

- Vacunación en pacientes con enfermedad metabólica (Immunizations for patients with metabolic disorders)
- Ingesta de lípidos en niños fenilcetonúricos con dieta limitada en fenilalanina (Fat intakes of children with PKU on low phenylalanine diets)
- Diagnóstico y manejo de la trimetilaminuria en el niño (Diagnosis and management of trimethylaminuria (FMO3 deficiency) in children)
- Optimización de la dieta en el déficit de 3 hidroxiacil-CoA deshidrogenada de larga cadena (Optimal dietary therapy of long-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency)
- Déficit proteico y disminución del crecimiento en la fenilcetonuria (Protein insufficiency and linear growth restriction in phenylketonuria)

Ref: 06/06

Vacunaciones en pacientes con enfermedad metabólica (Immunizations for patients with metabolic disorders)

Kingsley JD, Varman M, Chatterjee A, Kingsley RA, Roth KS.

PEDIATRICS 2006 August; 118(2): e1-e11

Objetivo: Establecer unas recomendaciones de vacunación en los pacientes afectados de errores innatos del metabolismo

Diseño: Consenso de expertos

Ámbito: USA

Resultados:

Errores Innatos del metabolismo: Aminoácidos y acidemias orgánicas

Enfermedad	Recomendación Vacunal
PKU	Esquema habitual de vacunación (a)
Tirosinemia tipo I	Si recibe NTBC, esquema habitual
Trastorno del ciclo de la urea	Riesgo/beneficio a favor de vacunación (b)
Lisinuria con intolerancia proteínas	Esquema habitual de vacunación (c)
Acidemia metilmalónica	Esquema habitual de vacunación (d)
Acidemia Glutarica tipo I	Riesgo de aguda encefalopatía, precaución
Deficiencia de holocarboxilasa	Si asocia a alteración de inmunidad, vacunas vivas atenuadas están contraindicadas
Déficit de biotinidasa	Si asocia a alteración de inmunidad, vacunas vivas atenuadas están contraindicadas

(a) monitorizar niveles de fenilalanina (b) vigilar fiebre o anorexia, y la respuesta a la vacunación (c) monitorizar el nivel de amonio (d) posibilidad de vacunación anual antigripal

Errores Innatos del metabolismo: metabolismo lipídico

Enfermedad	Recomendación Vacunal
Trastornos beta-oxidación. MCAD	Esquema habitual de vacunación (a)
Lipid-storage disorders – Sind Zellweger	Esquema habitual de vacunación
Adrenoleucodistrofia ligada al X	Esquema habitual de vacunación (a, b)
Gangliosidosis, GM1	Esquema habitual de vacunación
Niemann-Pick A y B	Esquema habitual de vacunación (a,b,c)
Leucodistrofia metacromática	Esquema habitual de vacunación
Leucodistrofia por células globoides (Krabbe)	Esquema habitual de vacunación (a,b,c)

(a) Edad ≥ 24 meses vacunación neumocócica (b) posibilidad de vacunación anual antigripal (c) vacunación meningocócica

Errores Innatos del metabolismo: metabolismo de los carbohidratos

Enfermedad	Recomendación Vacunal
Galactosemia I	Esquema habitual de vacunación
Glucogenosis tipo I	Esquema habitual de vacunación
Aspartilglucosaminuria	Esquema habitual de vacunación (a)

(a) edad ≥ 24 meses vacunación neumocócica

Errores Innatos del metabolismo: purinas pirimidinas

Enfermedad	Recomendación Vacunal
Déficit uridin monofosfato hidrolasa 1	Esquema habitual de vacunación (a, c)
Aciduria orotica	Esquema habitual de vacunación (b)
Déficit adenilsucinasa	Esquema habitual de vacunación (a, c)
Xantino oxidasa y sulfito oxidasa (deficiencia del cofactor molibdeno)	Esquema habitual de vacunación (a, c)
DPD	Esquema habitual de vacunación (a,c)

(a) Edad \geq 24 meses vacunación neumococica (b) posibilidad de evaluar la respuesta vacunal (c) vacunación meningococica

Comentario: En este artículo es resultado de un consenso y un punto de partida para el establecimiento de calendarios vacúnales en estos pacientes basados en la MBE. No obstante parece razonable la propuesta de los autores de contraindicar el empleo de vacunas atenuadas en aquellas enfermedades que se asocien con compromiso de la inmunidad como la lisinuria con intolerancia a las proteínas y déficit de biotinas

Ref 07/06

Ingesta de lípidos en niños con fenilcetonuria con dieta limitada en fenilalanina (Fat intakes of children with PKU on low phenylalanine diets)

Rose HJ, White F, MacDonald A, Rutherford PJ, Favre E.

J Hum Dietet 2005; 18: 395-400.

Objetivo: Valorar la ingesta de ácidos grasos esenciales en niños afectados de PKU en tratamiento dietético

Diseño: Ensayo clínico randomizado abierto prospectivo, con dos grupos control que recibieron sustituto proteico (XP Maxamaid de SHS) y tratamiento que recibieron sustituto proteico con suplementación de lípidos (Anamix de SHS) durante 20 semanas

Ámbito: enfermos de 7 centros de Francia y Reino Unido

Resultados:

- Estudiaron todos los 44 casos de niños PKU, de edades de 1 a 10 años, divididos en dos grupos control 19 casos y grupo test 24 casos.
- La ingesta de grasa w-3 (ácido linolénico 18:3w3) fue pobre en el grupo control, especialmente en los menores de 5 años.
- El grupo test que recibió una suplementación de lípidos presenta un incremento en la ingesta de la grasa w-6 y w-3 y por lo tanto de los ácidos grasos esenciales linoleico (AL) (18:2w6) y linolénico (ALA) (18:3w3), sin diferencias significativas a la población normal.
- No existió diferencias entre el grupo control y test en la ingesta de alimentos naturales
- En el control menor de 5 años la ingesta de grasa representa el 22% de la energía, en test el 31% ($p < 0.001$) y en la población normal 36%.
- En el grupo test el sustituto proteico suplementado contribuye en los aportes de ALA en 48% y en AL un 33%
- En el grupo test la composición de DHA (ácido graso de larga cadena de la serie w-3 sintetizado a partir del ALA) en membrana de eritrocitos presento un incremento mejora significativamente respecto al grupo control, y comparados con la población sana no existieron deficiencias aunque su estatus era pobre.

Comentario:

Este ensayo clínico los autores demuestran que la población afecta de PKU y en especial los menores de 5 años, que es la época de más adhesión a la dieta, los que reciben un suplemento proteico sin enriquecimiento de lípidos esenciales tienen alto riesgo de padecer un inadecuada ingesta de la misma, que se traduciría en menores niveles de los ácidos grasos poliinsaturados de larga cadena en membrana de hematíe, desconociendo sus niveles a nivel encefálico y las repercusiones clínicas.

Ref 08/06

Diagnóstico y manejo de la trimetilaminuria en el niño (Diagnosis and management of trimethylaminuria (FMO3 deficiency) in children)

Chalmers RA, Bain MD, Michelakakis H, Zschocke J, Iles RA.

J Inherit Metab Dis (2006) 29: 162-172.

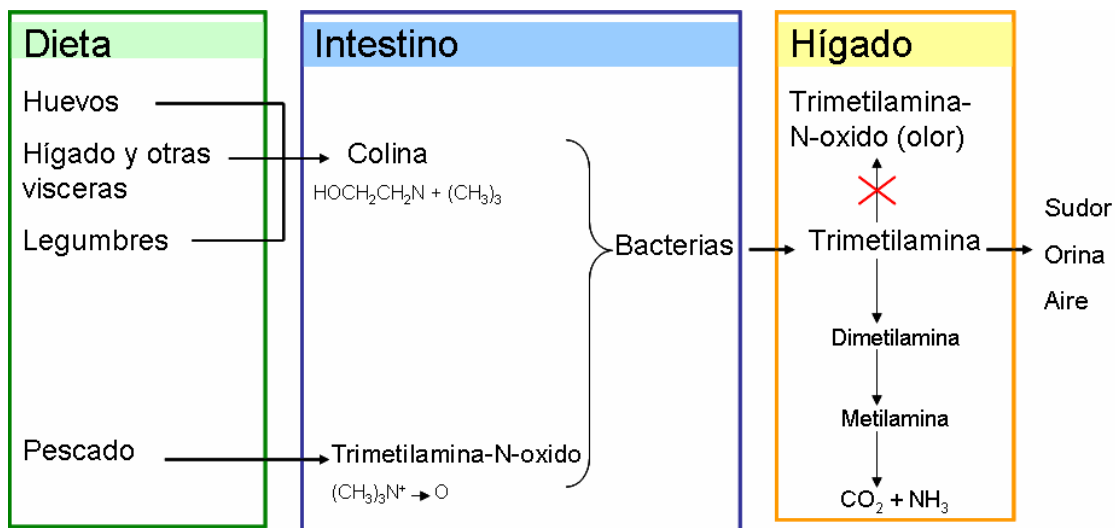
Objetivo: Establecer recomendaciones sobre la trimetilaminuria (TMA) por déficit de FMO3 (McKusick 603079), y en especial valorar el interés del test de colina vs. dieta rica en pescado para el diagnóstico, y la relevancia del empleo de antibióticos que afectan a la flora intestinal en el control terapéutico

Diseño: Valoración de la sensibilidad en el diagnóstico clínico del test con colina y con dieta rica en pescado. Ensayo clínico abierto no randomizado que valora la eficiencia de la ingesta de metronidazol (7.5 mg/kg/día durante 4 semana) y amoxicilina (125 mg/kg/día durante 4 semanas) en la disminución de los metabolitos de la TMA

Ámbito: Unidad de Metabolismo Pediátrico del St George's hospital, London, UK

Sujetos: 6 niños no relacionados (1 chico 5 chicas), rango de edad 5-13 años.

METABOLISMO DE LA TRIMETILAMINA



Resultados:

- Tratamiento recomendado es una dieta baja en colina y TMA
- Emplear jabones y lociones corporales con bajo pH (5.5 – 6.5)
- Eliminar, si fuera necesario (como son las situación de estrés, infección, menstruación), el exceso de producción intestinal de TMA con tabletas de cobre-clorofilina y/o intermitente ciclos de antibiótico oral (por ejemplo metronidazol o antibióticos de amplio espectro) para reducir y moderar la actividad de la flora intestinal (con prescripción médica)
- El test diagnóstico de con una dieta rica en pescado es tan valido como el test mediante sobrecarga oral de colina
- La sobrecarga oral con colina permite valorar la capacidad oxidativa residual del FMO3

Comentario: Artículo que muestra la validez como test diagnostico con sobrecarga de dieta en pescado, y por el diseño no demuestra la utilidad del empleo de antibióticos de amplio espectro para la flora intestinal

1. Dieta baja en colina y TMA

Evitar alimentos con alto contenido de colina: huevos, hígado, riñón y otras vísceras, soja, alubias, guisantes y otras legumbres, productos de colza.

No excederse en la restricción de colina en niños en desarrollo (o en mujeres durante el embarazo o la lactancia) y suplementar con folato, si se requiere, a través de la dieta a ser posible: verduras de hojas verde oscuro, cereales y pan fortificado, zumo de naranja, etc.

Eliminar el pescado marino, incluidos en cefalópodos y crustáceos, especialmente el pescado de aguas profundas (pescado de agua dulce puede ser consumido sin restricciones).

Test de dieta rica en pescado:

Administrar una dieta baja en colina y trimetilamina durante 3 días

Recolectar una o más veces la orina recogida en botes sin conservantes o ácido clorhídrico diluido (4 mol/L)

Comer una dieta que contenga pescado, y realizar alícuotas de la orina eliminada en las siguientes 48 horas.

Analizar creatinina, trimetilamina (TMA) y N-óxido de TMA (TMAO) y calcular en términos de nmol/mol de creatinina y ratio TMA/TMAO

Valoración: los niños afectados de TMA (déficit e FMO3) deberán mostrar un aumento rápido de TMAO con un menor aumento de TMA. Uno no afectado debería mostrar un marcado aumento de TMAO pero sin incremento en la concentración de TMA y acompañado de disminución de cociente TMA/TMAO

Test de colina:

Administrar una dieta baja en colina y trimetilamina durante 3 días

Recolectar una o más veces la orina recogida en botes sin conservantes o ácido clorhídrico diluido (4 mol/L)

Dar la colina oral como bitartrato de colina, disuelta en agua o jugo de naranja y realizar alícuotas de la orina eliminada en las siguientes 72 horas

Analizar creatinina, trimetilamina (TMA) y TMA oxidada (TMAO) y calcular en términos de nmol/mol de creatinina y ratio TMA/TMAO

Valoración: los niños afectados de TMA (déficit e FMO3) deberán mostrar un aumento inicial de TMAO seguido de un gran incremento de TMA mientras TMAO cae. Uno no afectado debería mostrar un marcado aumento de TMAO pero sin incremento en la concentración de TMA

Dosis de colina:

Edad	bitartrato de colina (g)	Equivalente en colina (mmol)
<4	2.5	9.9
4-6	4	15.8
7-9	6	23.7
10-14	10	39.5
>15	15	59.3

Ref 09/06

Dieta optima en el déficit de 3 hidroxiaxil-CoA de larga cadena (Optimal dietary therapy of long-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency)

Gillingham MB, Connor WE, Matern D, Rinaldo P, Burlingame T, Meeuws K, Harding CO.

Molecular Genetics and Metabolism 2003; 79: 114-123.

Objetivo: Valorar el efecto de la dieta sobre unos parámetros bioquímicos de control metabólico en niños afectados de déficit de 3 hidroxiaxil-CoA de larga cadena (LCHAD) y proteína trifuncional (TFP)

Diseño: Estudio longitudinal de 12 meses de evolución

Ámbito: Oregon Health and Science University (OHSU)-USA

Sujetos: 10 niños afectados de LCHAD y TFP (7 niñas y 3 niños) de 1 a 10 años de edad

Resultados:

- En la valoración dietética los niños recibieron una media de ácidos grasos de larga cadena (LCFA) a razón de 11% de la energía (rango 4-30%), MCT un 11%, proteínas 12% (2.5 g/Kg./día rango 1.3-5 g/Kg./día) e hidratos de carbono 66%
- 9 niños recibieron suplemento con carnitina con un media de 77 mg/Kg./día (rango 10 – 153 mg)
- Los niveles plasmáticos de ácido linoleico (AL) (ácido graso esencial precursor de la serie w6) era deficitario en estos pacientes 9/9 y en el araquidonico en 4/9. cuando los valores se expresaron en vez de concentración en porcentaje solo el AL 2/9 eran inferiores al nivel normal
- Los niveles plasmáticos de ácido alpha-linolenico (ALA) (ácido graso esencial precursor de la serie w3) era deficitario en estos pacientes 7/9 y en el docohexaenioco (DHA) en 2/9. cuando los valores se expresaron en vez de concentración en porcentaje solo el ALA 2/9 eran inferiores al nivel normal
- La ingesta de LCFA se correlaciona con las hidroxiaxilcarnitinas de palmitoleico (C16:1) (r^2 : 0.67), oleico (C18:1) (r^2 : 0.63) y linoleico (C18:2) y negativa con la ingesta de MCT (r^2 : 0.46 y 0.57 respectivamente). Los niveles de estas acilcarnitinas no se relacionaban con la suplementación de carnita oral.
- La ingesta de un 10% del aporte calórico como LCFA se asocia a niveles normales de hidroxiaxilcarnitinas
- Los pacientes suplementados con MCT en valores superiores a 10% de la energía presenta de un modo significativo valores inferiores de 3-hidroxiaxilcarnitinas que los que reciben suplementos inferiores ($p < 0.04$)
- El desarrollo pondoestatural fue adecuado.

Comentario:

Los autores sugieren que estos niños deberían recibir unos aportes de LCFA próximos al 10% de energéticos, para asegurar que no exista déficit de ácidos grasos esenciales y el perfil de las acilcarnitinas sea adecuado. El presente trabajo indica el efecto beneficioso que tiene el aporte de MCT (10-20% de total calórico), aunque no valora el potencial beneficio de la dieta con suplementación con heptanoato (C7). La suplementación con carnitina en los parámetros estudiados no tiene ninguna relación

Food and Nutrition Borrada, National Institute of Medicine. Dietary Reference Intakes for Energy, Carbohydrate, Fiber, Fat, Fatty Acids, Cholesterol, Protein and Amino Acids (Macronutrients), National Academy Press, Washington, DC 2002. Para niños de entre 4 y 8 años de edad el consumo recomendado de ácido linoleico es de 10 gramos día y de alpha linolenico es de 0.9 gramos día.

Ref 10/06

Déficit proteico y disminución del crecimiento lineal en la fenilcetonuria (Protein insufficiency and linear growth restriction in phenylketonuria)

Arnold GL, Vladutiu CJ, Kirby RS, Blakely EM, DeLuca JM.

J Pediatr 2002; 141: 243-246.

Objetivo: Valorar la influencia de los aportes proteicos y energéticos en el crecimiento lineal de los niños PKU

Diseño: Estudio transversal retrospectivo

Ámbito: Children's Hospital, University of Rochester School of Medicine and Dentistry. NY, USA.

Sujetos: 38 pacientes diagnóstico de PKU, edad media 8.9 años (rango 2-18 años). Los aportes de suplemento proteico fue: edad 2 – 4 años 30 g/día; edad 4 – 7 años 35 g/día; edad 7 – 11 años 40 g/día y edades igual o superior a 12 años, 50 g/día para las chicas y 55 g/día para los varones.

Resultados:

- El valor medio de la prealbumina fue de 20.5 mg/dl, BMI en el percentil 65 y fenilalanina plasmática 8.3 mg/dl.
- Valores de prealbumina inferiores a 20 mg/dl mostraron una altura 30 ± 26 percentil, y valores superiores a 20 mg/dl el percentil de altura fue de 56 ± 25.6
- Los niveles de prealbumina se asociaron a la edad ($r: 0.65, p<0.001$), la talla ($r: 0.38, p<0.02$) y niveles de fenilalanina plasmáticos ($r: 0.38, p<0.03$)
- Los niños con prealbumina inferior a 20 mg/dl (cuartil inferior de la distribución) respecto a los valores que están en cuartil superior, muestran un descenso medio en los percentiles de altura de 44.9

Comentarios:

Aunque el presente trabajo no tiene suficiente peso desde punto de vista de la MBE, contribuye a tener presentes marcadores del estatus nutricional en especial de los aportes proteicos como es la prealbumina. El punto de corte establecido por los autores de 20 mg/dl, puede ser excesivo en los pacientes jóvenes en el que los niveles de fenilalanina deben ser inferiores a 6 mg/dl.