

MBE-EIM

Nº 6 Julio - Agosto 2007

Índice:

- **Manifestaciones psiquiátricas en el adolescente y adulto por errores innatos del metabolismo** (Psychiatric manifestations revealing inborn errors of metabolism in adolescents and adults)
- **Acidurias metilmalónicas su evolución es influenciada por el defecto de base (mut0, mut_, cbIA, cbIB).** (Long-term outcome in methylmalonic acidurias is influenced by the underlying defect (mut0, mut_, cbIA, cbIB))
- **Variación del ácido úrico en orina y plasma: Válido marcador para el cribaje de los errores innatos del metabolismo de las purinas y otras condiciones patológicas** (Uric acid change in urine and plasma: An effective tool in screening for purine inborn errors of metabolism and other pathological conditions)
- **Tratamiento con células hematopoyéticas en la enfermedad metabólica** (Hematopoietic cell therapy for metabolic disease)

Ref: 25/07

Manifestaciones psiquiátricas en el adolescente y adulto por errores innatos del metabolismo (Psychiatric manifestations revealing inborn errors of metabolism in adolescents and adults)

Sedel F, Baumann N, Turpin JC, Lyon-Caen O, Saudubray JM, Cohen D.

J Inherit Metab Dis 2007online agosto

Objetivo: Describir los EIM que presentan alteraciones psiquiátricas y agruparlos, así como establecer un sencillo algoritmo que ayude a los clínicos en el diagnóstico de EIM con alteraciones psiquiátricas

Diseño: Comité de expertos.

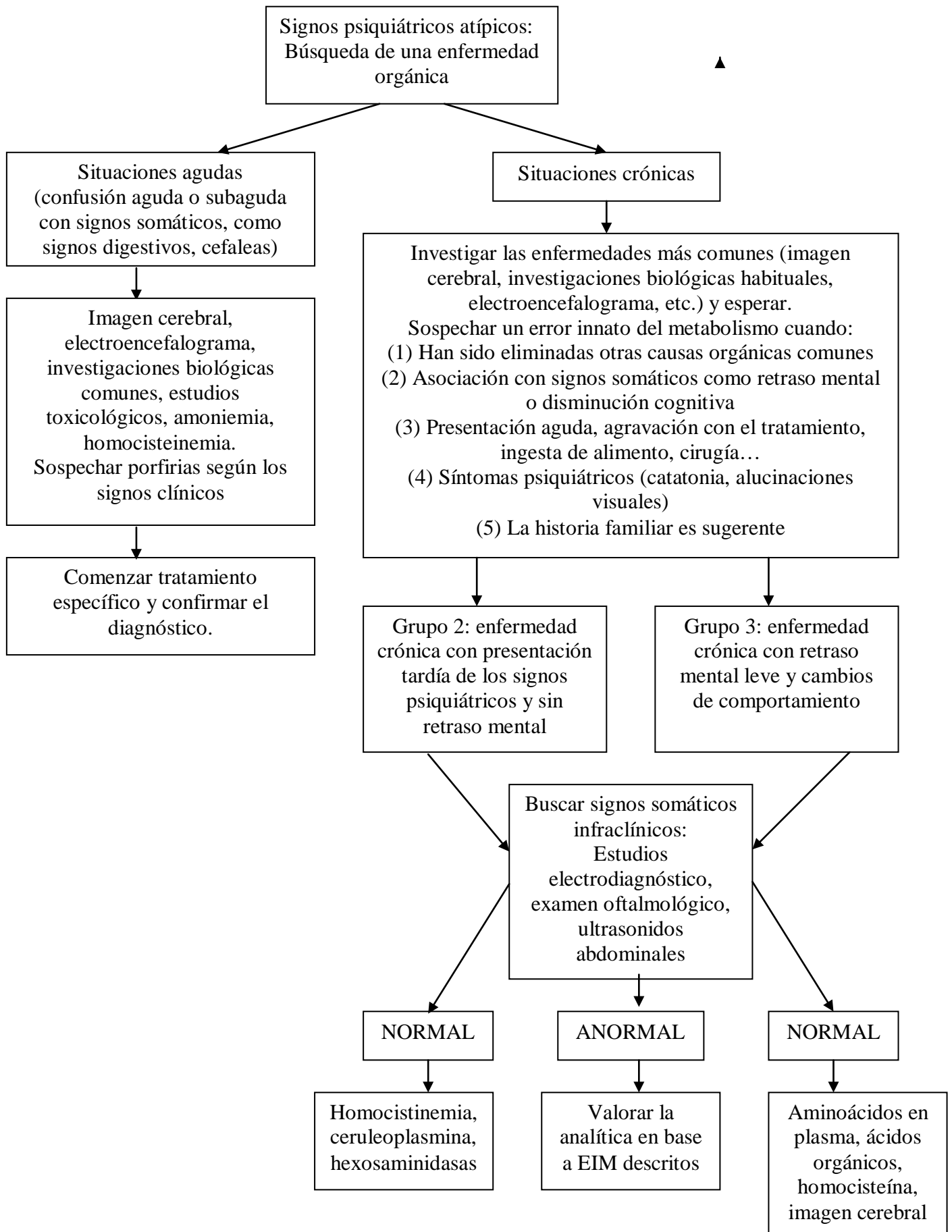
Ámbito: Hospital de la Salpetriere, Paris, France

Resultados:

- Los EIM con presentación aguda, suele suceder asociado a medicación, intervención quirúrgica, enfermedad asociada. El fenotipo suele ser el de una psicosis y las causas principales son los trastornos del ciclo de la urea (UC), homocistinuria (CBS)– trastornos de la remetilación (MTHFR), y las porfirias (PF)
- Clínica psiquiátrica en adolescentes adulto jóvenes de presentación crónica, se daría en la homocistinuria, enfermedad del Wilson xantomatosis cerebrotendinosa, hiperglicemia no cetótica (GNK), deficiencia succinil semialdehído deshidrogenada (SSD), transporte de la creatina (CRE)
- Presentación clínica crónica de enfermedades con poco tratamiento estarían la adrenoleucodistrofia (ALD), mannosidosis beta y alpha (MA), gangliosidosis GM2, Niemann-Pick tipo C (NPC), leucodistrofia metacromática (MLD), menos frecuentemente MPS III (Sanfilippo) y enfermedad de Fabry.
- Los autores establecen una tabla de los signos psiquiátricos más frecuentes en estos procesos

	Confusión	Retraso mental	Alteraciones en la conducta	Catatonía	Alucinaciones visuales	Psicosis	Depresión
UC	+	+/-	+	+	+	+	+
MTHFR	+	+	+	+	+	+	+
CBS		+	+			+/-	+
PF	+		+	+		+	+
Wilson		+/-	+	+		+/-	+
MLD			+			+	
GM2			+	+	+	+	+
NPC			+	+	+	+	+
MA		+	+				
ALD			+			+	+
GNK		+	+				
CRE		+	+				
SSD		+	+				
MPS III		+	+				
Fabry							+

- En este artículo se representa un algoritmo para el diagnóstico de EIM en el área psiquiátrica.



Comentario:

Es un interesante artículo en el que los autores ponen de manifiesto que se basa sobre todo en su amplia experiencia más que en la MBE, pero aporta conocimiento sobre los EIM, que tienen manifestación psiquiátrica y un algoritmo interesante.

Ref 26/07

Acidurias metilmalonicas su evolución es influenciada por el defecto de base (mut0, mut-, cblA, cblB). (Long-term outcome in methylmalonic acidurias is influenced by the underlying defect (mut0, mut-, cblA, cblB))

Horster F, Baumgartner MR, Viardot C, Suormala T, Burgard P, Fowler B, Hoffmann GF, Garbade SF, Kolker S, Baumgartner ER

Pediatr Res 2007; 62; 225–230.

Objetivo: Valorar la evolución de las acidurias metilmalonicas aisladas en base al defecto enzimático

Diseño: Estudio de cohorte de una media de valoración de 18 años (rango 7-33 años).

Ámbito: Varios centros europeos.

Sujetos: 83 pacientes afectados de aciduria metilmalónica aislada, enzimáticamente 42 casos fueron mut0, 10 mut-, 20 cblA, 11 cblB.

Resultados:

- Respondieron a la cobalamina 1 de cblB, 3 de los mut-, y todos cblA. Fue difícil valorar la respuesta en aquellos que eran bajos eliminadores de ácido metilmalónico en orina (MMAO).
- Con gran inter e intraindividual variación, la mayor eliminación de MMAO fue en el grupo mut0, y menor en mut- y cblA. Los de cblB fue un valor intermedio.
- 48 pacientes se inició los síntomas clínicos en la primera semana de la vida, aunque sin alcanzar diferencias significativas existe una tendencia que las formas más precoces son las mut0
- Existió diferencias en la mortalidad, de modo que fue mayor en el grupo mut0, y claramente menor en el cblA, pero valorando la cohorte en periodos en la últimos 10 años existió una mejoría significativa en la supervivencia del grupo mut0.
- El fallo en el crecimiento (47% en mut0 – 5% en cblA) y valores bajos del perímetro craneal fue un dato clínico frecuente (NS entre los grupos enzimáticos).
- La insuficiencia renal (GFR < 60ml/min./1.73m²) sucedió en el 43% de los pacientes de edad superior a 2 años (61% mut0, 66% cblB, 21% cblA, ninguno de mut-). Los niveles de MMAO se correlacionan con la afectación renal (No se evidencio insuficiencia renal si la los valores de MMAO < 2000mmol/mol de creatinina).
- La afectación neurológica fue frecuente 30% movimientos anormales, convulsiones 25%, retraso mental 20%. Por defecto enzimático los más afectados fueron el grupo mut0 en el área del conocimiento.
- La pancreatitis fue diagnosticada en 2 casos de mut0.

Comentario:

En este trabajo de cohorte se puede valorar diferencias evolutivas en base al defecto enzimático de la aciduria metilmalónica aislada, también que en el grupo de más riesgo (mut0), la mejora del tratamiento ha supuesto una mejor evolución. Los autores de planten el cribaje neonatal de esta enfermedad debido a lo precoz de clínica, pero comentan que los casos como mut-, cblA y B, muy probablemente sería útil para disminuir la morbilidad.

Ref 27/07

Variación del ácido úrico en orina y plasma: Válido marcador para el cribaje de los errores innatos del metabolismo de las purinas y otras condiciones patológicas (Uric acid change in urine and plasma: An effective tool in screening for purine inborn errors of metabolism and other pathological conditions)

Simoni RE, Ferreira Gomes LNL, Scalco FB, Oliveira CPH, Aquino Neto FR, Costa de Oliveira ML.

J Inherit Metab Dis 2007; 30: 295-309.

Objetivo: Valorar el interés como biomarcador bioquímico – clínico de la determinación simultánea de los niveles de ácido úrico en plasma (UP) y orina (UO)

Diseño: Revisión basada en la búsqueda sistemática de artículos relacionados

Ámbito: Universidad Federal de Rio de Janeiro - Brasil

Resultados:

- Patología que presentan Hiperuricosuria (eUO) e Hiperuricemia (eUP)

Enfermedad	UO/creatinina	UP
ALTERACIÓN DE LAS PURINAS		
- Sindr. Lesch-Nyhan	E	E
- Sindr. Kelley Seegmiller	E	E
- PRS hiperactividad	E	E
- Def MAD (mio-adenilato deaminasa)	E o N	E
PRIMARIA HIPERURICEMIA	E o N	E
GOTA	E 10-15%	E o N
FRUTOSEMIA	E	E
DEF FRUCTOSA 1-6 BIFOSFATASA	E	E
GLUCOGENOSIS TIPO III, V; VII	E	E
MCAD	E	E

E: elevado: N: normal

Otras enfermedades o situaciones que se puede dar incrementos de UO y UP serían:

Enfermedad de Pager
 Hiperfosfatasa (Pager infantil o Síndrome de Bakwin-Eiger)
 Psoriasis
 Anemia hemolítica
 Enfermedades mielo-limfoproliferativas
 Desordenes del metabolismo del ATP (hipoxia tisular, rabdomiolisis; hipofosfatemia, autismo, citotóxicos, infusión de fructosa, vitamina B12, extractos pancreáticos (puede no llevar AP elevado), dieta rica en purinas)

- Patología que presentan Hiperuricosuria (eUO) e Hipouricemia (bUP)
 En este apartado estarían al Hipouricemia aislada, probablemente por alteración en la reabsorción tubular, Otras afectaciones renales como en el Fanconi y síndrome de Hartnup. Otras causas es la diabetes insulina dependiente, drogas, cirrosis hepática, hipertensión endocraneal, síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética, enfermedad de Alzheimer. AIDS, y contaminación bacteriana.
- Patología que presentan Hipouricosuria (bUO) e Hiperuricemia (eUP)

Gota e hiperuricemia primaria idiopática en el 80% de los casos

Glucogenosis tipo I
Nefropatía hiperuricemia familiar juvenil - FJHN (mutación en el gen UMOD)
EIM que afectan al glomérulo y/o túbulo
Anemia hemolítica
Cirrosis hepática
Ejercicio intenso
Insuficiencia renal
Cetoacidosis
Pre-eclampsia
Enfermedad renal poliquística
Síndrome de Bartter
Sarcoidosis
Hipotiroidismo
Hiperparatiroidismo
Intoxicación (berillium)
Contaminación bacteriana
Drogas (diuréticos, laxantes, salicilatos, ciclosporina. Levodopa etc)
Abuso de alcohol
Idiopática

- Patología que presentan Hipouricosuria (bUO) e Hipouricemia (bUP)
Dentro del grupo de EIM del metabolismo de las purinas estaría
Deficiencia PNP (purina nucleosido fosforilasa)
Clásica Xantinuria tipo I, II y III
Otras causas: drogas como el alopurinol
- Patología que presentan Normouricosuria y Normouricemia
Dentro del grupo de EIM del metabolismo de las purinas estaría:
Deficiencia de adenosina deaminasa (ADA)
Deficiencia de Adenilosuccinato liasa (ADSL)
Deficiencia de Adenina fosforibosiltransferasa (APRT)

Comentario:

Este trabajo tiene el gran interés que recopila de una forma sintética y práctica el empleo del ácido úrico como biomarcador en las enfermedades metabólicas.

Ref 28/07

Tratamiento con células hematopoyéticas en la enfermedad metabólica (Hematopoietic cell therapy for metabolic disease)

Orchard PJ, Blazar BR, Wagner J, Charnas L, Krivit W, Tolar J.

J Pediatr 2007; 151: 340-346.

Objetivo: Revisión del empleo del trasplante con células hematopoyéticas (HCT) en los EIM.

Diseño: Revisión de la literatura y experiencia del grupo

Ámbito: Universidad de Minnesota, Minneapolis, USA

Resultados:

- En la MPS I (enfermedad de Hurler) el HCT para el deterioro neurológico, pero esto es sobre todo si es realizado antes de los 2 años de edad
- Actualmente en la MPS I se realiza HCT no relacionados y de cordón umbilical (este depende del peso del pacientes) aunque suele tener peor evolución que el HCT relacionado
- La afectación de las válvulas cardiacas, hueso en el MPS I, no se modifica por el HCT
- En la MPS VI (Maroteaux-Lamy) el HCT mejora la visceromegalia, pero al disponer de terapia con enzima sustitutorio se cuestiona su empleo.
- Otras MPS como Enfermedad de Hunter (MPS II), Sanfilippo (MPS III), Morquio (MPS IV) el empleo de HCT no supone una mejoría. En la MPS VII (enfermedad de Sly) no existe evidencia suficiente.
- Dentro de otras enfermedades lisosomales el empleo de HCT precoz en la enfermedad Wolman (déficit de lipasa ácida) supone una resolución de la visceromegalia y de la malaabsorción . En la enfermedad I-cell (mucopolipidosis II) la HCT parece que mejora clínicamente. En la alpha Manonosidosis su empleo estabiliza al área neurocognitiva y músculo-esquelética. Aparentemente no supone la HCT una mejoría en: gangliosidosis (Tay-Sachs, Sandhoff, GM1), Niemann-Pick y Batten
- En al Leucodistrofia la terapéutica con HCT, si es precoz en la Adrenoleucodistrofia (ALD) estabiliza la enfermedad, pero cuando la enfermedad esta avanzada los resultados son pobres. Hoy en día su empleo en paciente asintomático no está recomendada.
- Leucodistrofia de células globoides en la forma infantil el HCT es poco eficiente, el la forma tardía puede parar la evolución.
- Está recomendado el empleo de la HCT en la Leucodistrofia metacromática en su forma juvenil y adulto. En las forma infantil (menor de 4 años) en ocasiones se mantiene la progresión de la ataxia y espasticidad.

Comentario:

Este trabajo es parte de la revisión y de la experiencia de los autores y de un modo sencillo da una idea de las indicaciones de la HCT en los errores innatos del metabolismo.