



MBE-EIM

Nº 8 Noviembre - Diciembre 2007

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

Sumario de este número:

- **Ataxia de Friedreich: Ensayo clínico piloto con eritropoyetina humana recombinante.** (Friedreich's ataxia: Clinical pilot trial with recombinant human erythropoietin)
- **Diálisis peritoneal en neonatos con errores innatos del metabolismo: ¿Esta obsoleta?** (Peritoneal dialysis in neonates with inborn errors of metabolism: is it really out of date?)
- **Puntuando la evolución del curso natural de la mucopolisacaridosis tipo III A (Síndrome de Sanfilippo tipo A)** (Scoring evaluation of the natural course of Mucopolysaccharidosis Type IIIA (Sanfilippo Syndrome Type A))
- **Percentiles de urea en niños con fallo renal crónico: datos del proyecto Italkid** (Urea percentiles in children with chronic renal failure: Data from the Italkid project)

Ref: 33/07

Ataxia de Friedreich: Ensayo clínico piloto con eritropoyetina humana recombinante. (Friedreich's ataxia: Clinical pilot trial with recombinant human erythropoietin)

Boesch S, Sturm B, Hering S, Goldenberg H, Poewe W, Scheiber-Mojdekar B.

Ann Neurol 2007; 62: 521-524.

La ataxia de Friedreich (AF) está causada por expansión en el gen frataxin del trinucleotido GAA

Objetivo: Valorar el efecto de eritropoyetina humana recombinante (rHuEPO) en los niveles frataxin en linfocitos de pacientes afectados de Friedreich (AF), otros objetivos fueron valorar su efecto en el estrés oxidativo, variación en la clínica mediante Scale for rating of Ataxia (SARA) y la seguridad del tratamiento.

Métodos: doce pacientes afectados de AF (8 varones, 4 mujeres) recibieron tres veces a la semana 5000 UI de rHuEPO por vía subcutánea, por un periodo de 8 semanas.

Diseño: Estudio abierto, fase II test de la hipótesis.

Ámbito: Departamento de Neurología de la Universidad de Innsbruck - Austria

Resultados:

- De los 10 pacientes que completaron el tratamiento, en 7 se objetivó un incremento de los niveles de frataxin en leucocitos (media 27% rango 15-63%).
- Los niveles de 8-hidroxi-2-deoxiguanosina en orina (basal 21,6 +/- 11,2 a las 8 semanas 10,9 +/- 2,3 ng/mg creatinina) y los peróxidos en sueros (basal 162,1 +/- 171 a las 8 semanas 128,7 +/- 162,4 $\mu\text{mol/l}$) como marcadores del estrés oxidativo, descendieron de forma significativa en suero ($p < 0,002$ y $0,04$ respectivamente)
- Aquellos pacientes que mostraron un incremento en los niveles de frataxin, presentaron una reducción del 11,55 en SARA
- Los niveles de hematocrito se incrementaron, en dos casos por encima de los valores de referencia.
- Los niveles de ferritina descendieron significativamente (basal 93,17 +/- 65,41 a las 8 semanas 13,09 +/- 7,78 $\mu\text{g/L}$ $p < 0,02$).
- No se observaron diferencias significativas en la tensión arterial durante el estudio, y los electrocardiogramas permanecieron sin modificaciones.

Comentario:

Los autores establecen que la eritropoyetina reduce el estrés oxidativo e incrementa los niveles de frataxin en pacientes con AF. El significado clínico y el interés terapéutico debería ser establecido, pero tiene el interés que establece posibles áreas de trabajo y dianas terapéuticas.

Ref 34/07

Diálisis peritoneal en neonatos con errores innatos del metabolismo: ¿Esta obsoleto? (Peritoneal dialysis in neonates with inborn errors of metabolism: is it really out of date?)

Pela I, Seracini D, Donati MA, Lavoratti G, Pasquini E, Materassi M.

Pediatr Nephrol 2008; 23; 163–168.

Objetivo: Revisar su experiencia con la diálisis peritoneal en neonatos afectados de un EIM y con hiperamonemia, y comparar sus resultados con los referidos en la literatura.

Diseño: Estudio retrospectivo.

Ámbito: Hospital Meyer, Florencia - Italia.

Sujetos: Desde enero 1994 a diciembre 2002, 7 pacientes afectados de un error innato del metabolismo EIM presentaron episodios de hiperamonemia en las primeras 4 semanas de vida. Todos los pacientes recibieron infusión IV de glucosa (10 mg/kg min) y L-arginina (2 mmol/kg) durante las 2 primeras horas, continuando con la arginina 2 mmol/kg durante las siguientes 24 h, carnitina (100-200 mg/kg día), hidroxicobalamina (1mg/día), y biotina (10 mg/día). En los pacientes afectados de un trastorno del ciclo de la urea (UCD), benzoato sódico, 250 mg/kg durante las primeras 2 horas, continuando con 250-500 mg/kg las siguientes 24 horas. La diálisis peritoneal (DP) fue iniciada cuando los niveles de amonio superaban los 1000 µg/dl o cuando a pesar el tratamiento dietético y farmacológico los niveles eran superiores a 700 µg/dl.

Resultados:

- De los 7 pacientes, 3 padecían acidemia propiónica, 1 acidemia metilmalónica y 3 estaban afectados de trastornos del ciclo de la urea, el inicio de la DP fue entre las 58-110 horas tras el inicio de la clínica
- Los pacientes con acidemia orgánica (AO) los niveles de amonio descendieron por debajo 200 µmol/l en una media de 20 horas, los de ciclo de la urea: uno que padecía déficit carbamil fosfato sintetasa precisó de 5 días de diálisis, falleciendo a los 13 meses, otro paciente con OTC falleció a las pocas horas de inicio de la DP, y el paciente que padecía un déficit arginino succinico liasa (ASL) alcanzo ese nivel a las 24 horas de iniciada la DP.
- Un paciente con acidemia propionica falleció a los 19 días por sepsis, los otros dos casos de AP y la acidemia metilmalónica han presentado una buena evolución clínica. El paciente con déficit AGL presenta un deterioro motor y mental medio.
- El tiempo de coma fue una variable muy significativa para predecir la evolución (<14,5 horas buen pronostico).
- La revisión bibliográfica que realizan los autores sobre el empleo de hemodiálisis y hemofiltración en pacientes afectados de un trastorno del ciclo de la urea en la época de recién nacido, muestra la siguiente mortalidad: Picca 2 casos sobre 5 pacientes y McBryde 7/11.

Comentario:

En este trabajo los autores valoran como potencialmente útil el empleo de la DP en estos pacientes. Sin embargo, no podemos estar de acuerdo, ya que en los únicos casos en que fue útil fue para los casos de acidemia orgánica, para los que hoy en día existen otros potenciales tratamientos, como el carbamilglutamato. En los trastornos del ciclo de la urea, solo la hemodiálisis o la hemodiafiltración han demostrado utilidad, y si tenemos en cuenta que la mayoría de las depuraciones extrarenales por hiperamonemia tienen lugar en la época neonatal, parece más lógico que estos niños sean enviados a los centros que dispongan de estas medidas terapéuticas.

Puntuando la evolución del curso natural de la mucopolisacaridosis tipo III A (Síndrome de Sanfilippo tipo A) (Scoring evaluation of the natural course of Mucopolysaccharidosis Type IIIA (Sanfilippo Syndrome Type A))

Meyer A, Kossow K, Gal A, Muhlhausen C, Ullrich K, Braulke T, Muschol N

Pediatrics 2007;120:e1255-e1261.

Objetivo: Conocer la historia natural de la mucopolisacaridosis tipo III, en especial la tipo A y B. Métodos: Encuesta familiar. Los autores definen como normal desarrollo en el lenguaje, si habla antes de los 15 meses y en el área motora, si tiene deambulación independiente antes de los 18 meses de vida

Diseño: estudio transversal

Ámbito: University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Alemania

Resultados:

- Fueron valorados 89 pacientes con MPS III (51,7% varones y 48,3% mujeres) procedentes de 82 familias. Del total de pacientes, 71 (79,8%) fueron tipo A, 14 pacientes (15,7%) tipo B, y 4 (4,5%) de tipo C.
- La edad media al tiempo de estudio fue 13,2 años [rango: 1,8–32,8 años]
- El desarrollo inicial en el lenguaje y motor normal fue alcanzado en el 26,1% de los MPS III tipo A y el 14,3% de los de tipo B. El 66,7% de los pacientes con MPS III A mostró un retraso muy significativo en la adquisición del lenguaje (71,4% tipo B). Dos pacientes MPS III A (7,3 y 8,5 años) nunca hablaron. Respecto al área motora del desarrollo, se objetivo retrasado en el 33,3% de los casos MPS III A y el 50% de los de tipo B.
- El retraso en ambas áreas (lenguaje y desarrollo motor) fue observado en el 26,1% de los casos MPS III A y el 35,7% MPS III B.
- Los primeros síntomas de la MPS III A fueron a los 7 meses de edad, pero el diagnóstico se estableció a la edad de 4,5 años (rango: 0,25–13,8 años). Los primeros síntomas fueron alteraciones en el lenguaje y conducta anormal (hiperactividad, agresividad, e inconsciencia de situaciones peligrosas).
- El 85,9% presentaban facies tosca, el 73,2% macrocefalia y un paciente microcefalia; pero solo un 10% de los enfermos de MPS III A presentaban facies tosca al inicio de los síntomas, frente a un 30% MPS III B.
- La regresión en el lenguaje en MPS III A se inició a los 2,8 años, mientras las funciones motoras y cognitivas iniciaron la regresión a una edad media de 4,1 y 3,0 años, respectivamente. La regresión severa de dichas funciones tuvo lugar a los 5,7, 9,9 y 8,2 años respectivamente, y la pérdida total tuvo lugar a los 8,2, 12,4 y 13,1 años, respectivamente.
- La evolución de estas funciones en los MPS III B fue similar, aunque las funciones motora y cognitiva empeoraron de un modo más lento con un retraso de 5,6 y 5,5 años con respecto a la tipo A.
- El fallecimiento tuvo lugar a los 15,2 años (rango: 8,5–25,5 años).

Comentario:

La MPS III, es un defecto de metabolismo del heparan, existen 4 defectos enzimáticos que da lugar a los diferentes tipos de MPS III (A, B, C y D). Los autores nos muestran del curso evolutivo de esta enfermedad estableciendo pequeñas diferencias entre el grupo A y B. Resaltar el tiempo en que se demora el diagnóstico.

Ref 36/07

Percentiles de urea en niños con fallo renal crónico: datos del proyecto Italkid (Urea percentiles in children with chronic renal failure: Data from the Italkid project)

Montini G, Pisanello L, Testa S, Daccò V, Dello Strologo L, Taioli E, Zacchello G, Avolio L, Ciofani A, Claris-Appiani A, Ardissino G

Pediatr Nephrol 2003; 18: 261–265.

Objetivo: Realizar una curva de percentiles de urea plasmática para los diferentes rangos de insuficiencia renal.

Métodos: La valoración de la función renal se realizó mediante la fórmula de Schwartz. Los datos se obtuvieron del registro italiano de fallo renal crónico pediátrico, se seleccionaron pacientes de entre 2 y 20 años de edad y con una función renal inferior a 75 ml/min 1,73 m² en tratamiento conservador.

Diseño: estudio epidemiológico

Ámbito: 127 unidades de nefrología infantil, Italia

Resultados:

- Se estudiaron un total de 690 pacientes (485 varones) con una edad media de 9,56 +/- 4,54 años en los que se realizaron 2805 observaciones. Una media de 258 (rango 99-380) observaciones fueron realizadas en cada categoría de aclaramiento de creatinina.

Niveles de Urea plasmática (mg/dl) en relación a percentiles

AC	n	10	25	50	75	90
5.0-9.9	99	97	138	179	232	274
10.0-19.9	258	77	100	136	166	194
20.0-29.9	263	48	71	99	124	151
30.0-39.9	234	42	60	77	97	116
40.0-49.9	255	36	55	64	80	98
50.0-59.9	312	29	40	52	62	75
60.0-69.9	380	29	36	45	54	62
70.0-79.9	284	29	35	41	48	58

AC: aclaramiento de creatinina ml/min 1,73 m², n: número de casos

Comentario:

Este trabajo puede ser una ayuda para localizar aquellos de nuestros pacientes que muestren unos niveles de urea en rangos superiores al percentil 75, como indicativos de exceso proteico o situaciones de catabolismo.