

## ESTADO ACTUAL DE LA PESQUISA NEUROMETABOLICA NEONATAL

ISRAEL ALFONSO, GUSTAVO CHARRIA, OSCAR PAPAIZIAN

*Departamento de Neurología, Miami Children's Hospital, Florida International University, Miami FL, USA*

**Resumen** El propósito de la pesquisa neurometabólica en el recién nacido es la detección temprana de desórdenes cuyo tratamiento precoz previene daños permanentes. Las enfermedades actualmente posibles de una pesquisa masiva en el recién nacido normal son la fenilcetonuria, el hipotiroidismo congénito, la galactosemia, la hiperplasia adrenal congénita, la fibrosis quística, la deficiencia de biotinidasa, enfermedad de la orina de jarabe de arce, la anemia drepanocítica, la homocistinuria. Los instrumentos más usados para estas evaluaciones son el espectrómetro de masa y los estudios genéticos.

**Palabra clave:** neonatos, pesquisa

**Abstract** *Updating neonatal neurometabolic screening.* The purpose of neurometabolic screening is the earliest possible detection of treatable disorders. The disorders currently offered to general population screening are phenylketonuria, congenital hypothyroidism, galactosemia, congenital adrenal hyperplasia, cystic fibrosis, biotinidase deficiency, maple syrup urine disease, sickle cell disease, homocystinuria. The methods used for these evaluations are mass spectroscopy and genetic testing.

**Keyword:** neonates, screening

### Pesquisa neurometabólica en el recién nacido

El propósito de la pesquisa neurometabólica en el recién nacido es la detección temprana de desórdenes cuyo tratamiento precoz previene daños permanentes. La posibilidad de prevenir daños definitivos es posible en el recién nacido asintomático y en el recién nacido con síntomas leves y no específicos, tales como excesiva somnolencia, vómitos, hipo-actividad, e hipotonía.

### Pesquisa neuro metabólica en el recién nacido normal

La pesquisa de trastornos neurometabólicos en el recién nacido normal esta íntimamente ligada a la fenilcetonuria (FCU). En 1954, Bickel et al describieron los beneficios de la dieta baja en fenilalanina en el comportamiento neurológico de un niño afectados por FCU<sup>1</sup>. Esta publicación destacó la importancia del diagnóstico temprano de la FCU e impulsó los esfuerzos por encontrar una prueba diagnóstica que permitiera este fin. En 1963, cuando Guthrie et al. publicaron un método para detectar fenilalanina usando unas pocas gotas de sangre se-

cas en papel de filtro (ensayo de inhibición bacteriana de Guthrie), la posibilidad de una pesquisa masiva del recién nacido se convirtió en realidad<sup>2</sup>.

Los criterios necesarios para incluir una enfermedad entre las buscadas en la pesquisa del recién nacido normal son: existencia de una prueba fidedigna, un tratamiento efectivo para la enfermedad, que la condición si no es tratada produzca daño severo, y que la prueba sea accesible a la población<sup>3</sup>. Las enfermedades factibles de pesquisa masiva en el recién nacido normal son la FCU, el hipotiroidismo congénito, la galactosemia, la hiperplasia adrenal congénita, la fibrosis quística, la deficiencia de biotinidasa, enfermedad de la orina de jarabe de arce, anemia drepanocítica, homocistinuria.

Las pruebas de pesquisa en el recién nacido normal se utilizan en muchos países del mundo. En América del Sur tanto Brasil como la Argentina tienen programas muy desarrollados. En Europa, según una publicación en la revista *Genetic Testing*, Alemania se encuentra delante de las demás naciones. En los EE.UU, el despistaje del recién nacido normal es decidido a nivel estatal<sup>4</sup>. Los estudios realizados en la Clínica Mayo usando espectroscopia de masa y revisión doble de la misma sangre, que comenzó en el año 2004, reveló un recién nacido afectado por cada 1672 neonatos estudiados. Usando este método, los falsos positivos fueron 0.09%<sup>5</sup>.

Tradicionalmente, las pruebas de pesquisa en el recién nacido normal se han realizado buscando meta-

**Dirección:** Dr. Israel Alfonso, Medical office Bldg N° 312, 3200 sw 60 CT, Miami FL 33155, USA

e-mail: ialfonso@pediatricneuro.com

bolitos acumulados y enzimas deficientes. El instrumento más usado para estas evaluaciones es el espectrómetro de masa. Los estudios moleculares utilizando DNA de la sangre seca en papel de filtro permitirían eliminar los falsos negativos y los falsos positivos. Los problemas de este método es que una enfermedad puede estar causada por múltiples mutaciones, lo que requiere exámenes muy exhaustivos y por lo tanto el costo del estudio es muy elevado.

### Pesquisa neurometabólica en recién nacidos con síntomas leves y no específicos

Los errores congénitos del metabolismo son probablemente las condiciones más sospechadas en recién nacidos que presentan síntomas leves y no específicos tales como excesiva somnolencia, vómitos, hipo-actividad e hipotonía. Los errores del metabolismo más frecuentes afectan el metabolismo de las proteínas, el ciclo del ácido cítrico, el ciclo de la urea, la cadena respiratoria mitocondrial, los ácidos grasos y los carbohidratos<sup>6</sup>.

### Errores congénitos del metabolismo de las proteínas

Los errores en el metabolismo de las proteínas pueden dividirse en dos grandes grupos de acuerdo con la presencia o ausencia de un aumento de los valores de la leucina.

Los errores del metabolismo proteico que involucran la vía de la leucina y por lo tanto aumentan los valores séricos de la leucina o uno de sus metabolitos son: (1) enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce (EOJA), (2) deficiencia de dihidrolipoil deshidrogenasa, (3) acidemia isovalérica, (4) acidemia glutárica tipo II, 5) deficiencia múltiple de carboxilasas, y (6) deficiencia de hidroximetilglutarato-CoA liasa. En estas enfermedades, la alteración del metabolismo de la leucina se asocia con deficiencias de enzimas involucradas en el metabolismo de otras sustancias (Fig. 1).

Lo fundamental para el diagnóstico de estas entidades es familiarizarse con la vía metabólica de la leucina y recordar los aminoácidos que aumentan, después de cada bloqueo metabólico (Fig. 2).

Los errores del metabolismo proteico en el recién nacido que no involucran la vía de la leucina son la encefalopatía por glicina, acidemia propiónica y metilmalónica, trastornos del metabolismo del piruvato y deficiencia de la sulfito-oxidasa. El diagnóstico de estas condiciones requiere la determinación de aminoácidos, piruvato, lactato y ácidos orgánicos séricos; aminoácidos en el LCR; y los ácidos orgánicos y el sulfito en orina. Las elevaciones de ácido pirúvico ocurren en: (1) defecto primarios y aislados del metabolismo del piruvato (déficit del complejo piruvato deshidrogenasa y deficiencia de piruvato carboxilasa), (2) defectos primarios del metabolismo del piruvato que involucran otras vías metabólicas, y (3) defectos secundarios del metabolismo del ácido pirúvico

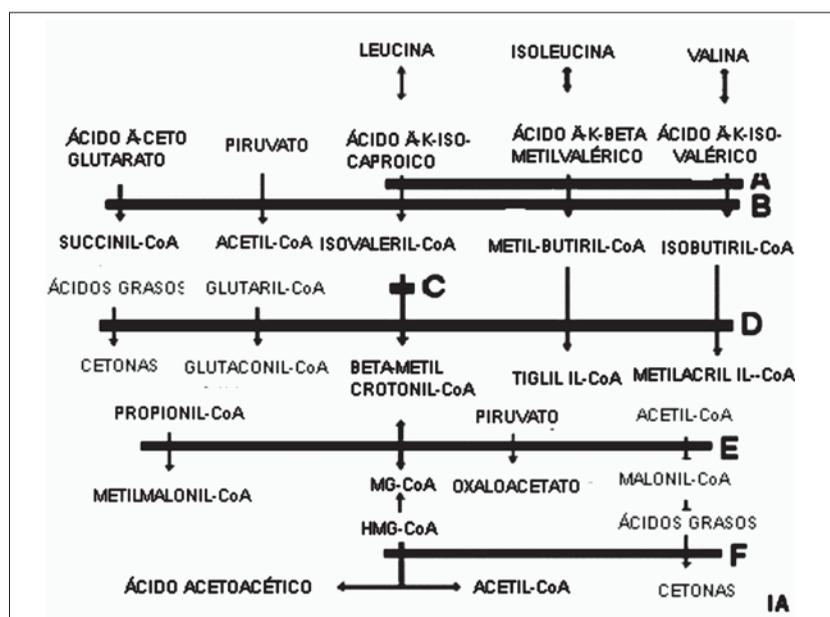


Fig. 1.- Vías metabólicas involucradas en los trastornos de los aminoácidos de cadena ramificada. A: enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce; B: deficiencia de dihidrolipoil deshidrogenasa; C: acidemia isovalérica; D: acidemia glutárica tipo II; E: deficiencia múltiple de carboxilasa; F: deficiencia de HMG-CoA liasa.

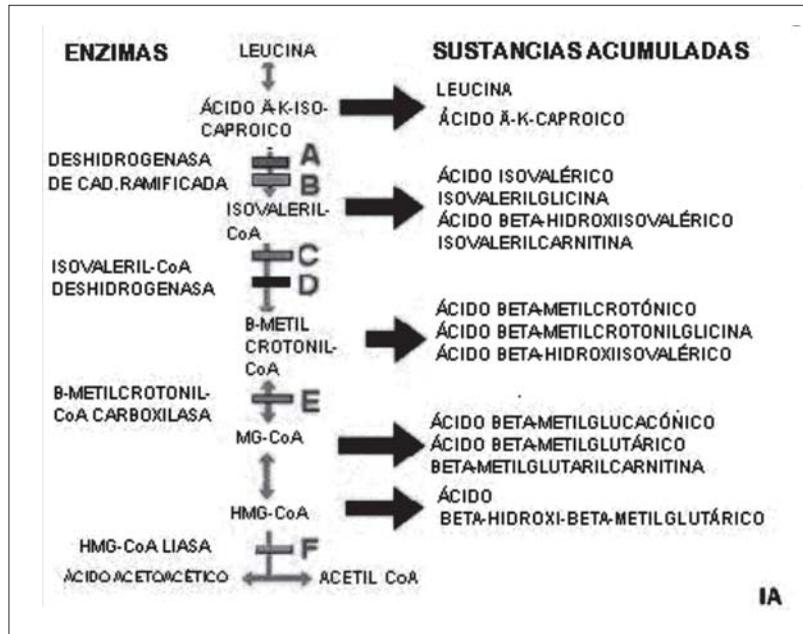


Fig. 2.- Vía metabólica de la leucina que muestra diferentes bloqueos enzimáticos que implican aumento de aminoácidos. A: enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce; B: deficiencia de dihidroliipoil deshidrogenasa; C: acidemia isovalérica; D: acidemia glutárica tipo II; E: deficiencia múltiple de carboxilasa; F: deficiencia de HMG-CoA liasa.

como se observa en algunas aminoacidopatías y en algunas anomalías de los ácidos orgánicos.

La deficiencia del complejo piruvato deshidrogenasa se sospecha en un recién nacido con lactato sérico elevado y con relación lactato/piruvato menor de 25. Esta entidad sólo se excluye por la presencia de lactato normal en el líquido cefalorraquídeo. La deficiencia de piruvato carboxilasa en un neonato comatoso se caracteriza por aumento de cetonas y lactato séricos, y una proporción lactato/piruvato mayor de 35<sup>7-9</sup>.

### Trastornos del ciclo del ácido cítrico

La deficiencia de fumarasa es el trastorno del ciclo del ácido cítrico que con mayor frecuencia se presenta en los recién nacidos y puede asociarse con dilatación ventricular congénita y quistes periventriculares. Estos neonatos tienen aumento de lactato y piruvato, y una proporción lactato/piruvato mayor de 35. La deficiencia de fumarasa se acompaña de una elevación característica en orina de los ácidos orgánicos fumárico y succínico.[10]

### Defectos del ciclo de la urea

La anomalía metabólica primordial en los defectos del ciclo de la urea es la elevación del amonio sérico. El perfil metabólico de cada defecto del ciclo de la urea es el

resultado de una elevación de los aminoácidos antes del bloqueo enzimático y de los aminoácidos de las vías alternas, creados por el exceso de los aminoácidos. Las vías alternas del ciclo de la urea producen glicina, glutamato y ácido orótico. (Fig. 3)

La hiperamonemia neonatal también se observa como consecuencia de la nutrición parenteral total, la insuficiencia hepática grave, asfixia perinatal severa y en varios errores congénitos del metabolismo como las acidemias isovalérica, propiónica, metilmalónica y glutárica tipo II, en el síndrome de hiperornitinemia-hiperamonemia-homocitrulinuria y en las deficiencias de piruvato deshidrogenasa, de ácido N-acetilglutámico-sintetasa y deficiencia múltiple de carboxilasa. Estas causas de hiperamonemia neonatal se distinguen de los defectos del ciclo de urea por la presencia de acidosis metabólica, pruebas de función hepática anormales, y el perfil específico de cada defecto.

### Trastornos de la cadena respiratoria mitocondrial

Los trastornos de la cadena de electrones mitocondriales que ocurren en los recién nacidos son: la deficiencia de NADH-coenzima Q reductasa (complejo I), deficiencia de citocromo C oxidasa (complejo IV), y la deficiencia múltiple de deshidrogenasa de acil-CoA (acidemia glutárica

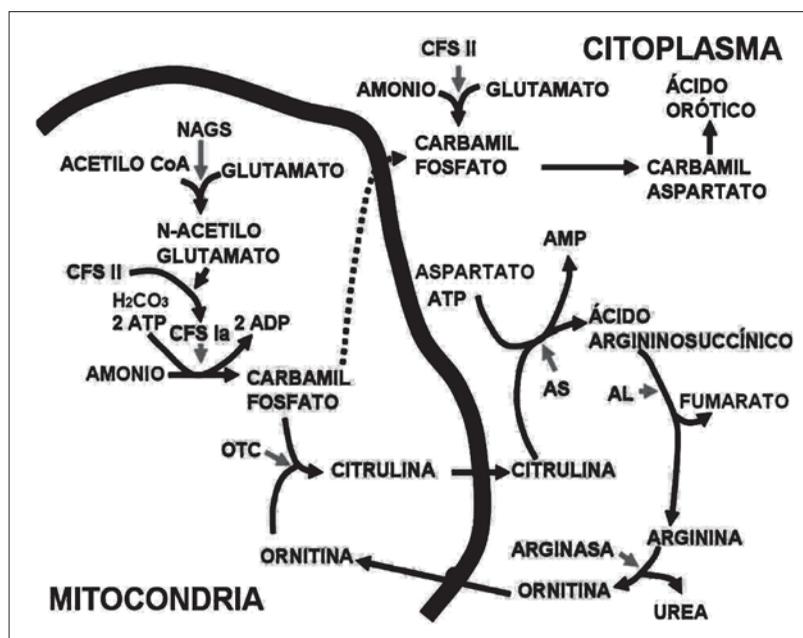


Fig. 3.— Ciclo de la urea y caminos asociados: (1) sistema que activa la carbamilfosfatasa sintetasa tipo I y (2) sistema de formación de orato. La línea azul separa dos compartimentos: mitocondria y citoplasma. NAGS: ácido N-acetilglutámico-sintetasa; CFS II carbamilfosfato sintetasa tipo I inactivada; CFS Ia: carbamilfosfato sintetasa tipo I activada; OTC: ornitina-transcarbamilasa. CFS II: carbamilfosfato sintetasa tipo II; AS: ácido argininosuccínico sintetasa; AL: ácido argininosuccínico liasa.

tipo II). Las deficiencias de los complejos I y IV se presentan con marcada acidosis láctica y pueden presentarse con cardiomiopatía. El coeficiente lactato/piruvato es mayor de 35. El diagnóstico se establece al detectarse una deficiencia de NADH-Co Q reductasa o de citocromo C oxidasa en el músculo<sup>11, 12</sup>.

### Trastornos metabólicos de los ácidos grasos

Los rasgos característicos de los trastornos de la oxidación de los ácidos grasos son: acidosis metabólica moderada, hipoglucemia no cetósica, niveles hemáticos de carnitina total bajos o normales, aciduria dicarboxílica. Con los desajustes de la oxidasa de ácidos grasos también pueden existir hiperamonemia moderada y una elevación no significativa de las transaminasas hepáticas. El diagnóstico definitivo se establece con la demostración del defecto enzimático en leucocitos y fibroblastos. Los trastornos de la oxidación de los ácidos grasos que se presentan en los recién nacidos son: (1) deficiencia de cadenas corta, intermedia o larga de acil-CoA deshidrogenasa; (2) deficiencia múltiple de acil-CoA-deshidrogenasa (acidemia glutárica II);

(3) deficiencia de deshidrogenasa hidroximetilglutaril-CoA; y (4) defectos del ciclo de la carnitina<sup>12</sup>.

### Trastornos del metabolismo de los carbohidratos

El error congénito del metabolismo de los carbohidratos más frecuente es la deficiencia de fructosa-1-6-difosfato. Las características bioquímicas principales de esta condición son la acumulación de ácido láctico y pirúvico, así como cetosis e hipoglucemia<sup>6</sup>.

*En conclusión:* esta breve revisión se ha intentado jerarquizar la importancia de la pesquisa metabólica neonatal de rutina en niños asintomáticos o en neonatos con trastornos neurológicos inespecíficos, que podrían ser causados por enfermedades metabólicas, que una vez identificadas, su tratamiento adecuado evitará el deterioro progresivo e irreversible del paciente. Por otra parte, la identificación de las mismas permitirá un correcto asesoramiento genético familiar.

**Conflicto de interés:** Los autores declaran no tener conflictos de interés.

## Bibliografía

1. Bickel H, Gerrard JW, Hicknan EM. Influence of phenylalanine intake on the chemistry and behavior of a phenylketonuric child. *Acta Paediatr* 1954; 432: 64-67.
2. Guthrie R, Susu A. A simple phenylalanine method for detecting phenylketonuria in large populations of newborn infants. *Pediatrics* 1963; 32: 338-43.
3. Ardaillou R, Le Gall J. Le dépistage neonatal généralisé par des tests d'analyse biologique. *Gyn Obst Fert* 2007; 35: 367-74.
4. Saxena A. Issues in Newborn Screening. *Genetic Testing* 2003; 7: 131-4.
5. Matern D, Tortorelli S, Oglesbee D, Gavrilov D, Rinaldo P. Reduction of the false-positive rate in newborn screening by implementation of MS/MS-based second-tier tests: the Mayo Clinic experience (2004-2007). *J Inherit Metab Dis* 2007; 4: 585-92.
6. Saudubray JM, Sedel F, Walter JH. Clinical approach to treatable inborn metabolic diseases: an introduction. *J Inherit Metab Dis* 2006; 29: 261-74.
7. Munnich A et al. Clinical Presentation of respiratory chain deficiency. In: *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. In: Scriver CR, et al. (eds). New York: Mc Graw-Hill 2001, p 2261-74.
8. Tada K. Nonketotic hyperglycinemia. In: Fernandes J, Saudubray JM, Tada K, (eds.) *Inborn Metabolic Diseases. Diagnosis and Treatment*. Berlin: Springer-Verlag; 1990, p 323-9.
9. Dublin AB, Hald JK, Wootton-Gorges SL. Isolated sulfite oxidase deficiency: MR imaging features. *AJNR Am J Neuroradiol* 2002; 3: 484-5.
10. Loeffen J, Smeets R, Voit T, Hoffmann G, Smeitink J. Fumarase deficiency presenting with periventricular cysts. *J Inherit Metab Dis* 2005; 28: 799-800.
11. Ogier H, Charpentier C, Saudubray J-M. Organic acidemia. In: Fernandes J, Saudubray JM, Tada K, (eds.) *Inborn Metabolic Diseases. Diagnosis and Treatment*. Berlin: Springer-Verlag 1990, p 271-299.
12. Stanley CA. Disorder of fatty acid oxidation. In: Fernandes J, Saudubray JM, Tada K, (eds.) *Inborn Metabolic Diseases. Diagnosis and Treatment*. Berlin: Springer-Verlag 1990: p 395-410.

-----

*En los últimos tiempos, con la prolongación de la vida, se ha acentuado el miedo a los achaques de la tercera edad, caracterizada por una notable decadencia física y una disminución gradual de las capacidades intelectuales. Pero la hipótesis de una decadencia irreversible de estas propiedades no se ha sometido a la confirmación de su carácter inevitable. En el juego "a cartas tapadas" de la vida, para ganar en la fase crítica del hombre, que es la vejez, lo decisivo no es el truco o la deslealtad de un tahúr, sino la capacidad de previsión y habilidad para usar el raciocinio. La apuesta de la partida que "juega" el hombre es alta: transformar la vejez de la etapa más temida y penosa de la vida en la más serena, y no menos productiva que las anteriores.*

Rita Levi Montalcini - (Premio Nobel 1986)

*El as en la manga*. Barcelona: Critica, 1999, p 162-3 (traducción de *L'asso nella manga a brandelli*. Milán: Baldini & Castoldi, 1998)