



LIH
AL DÍA
Boletín Científico

GENPLUX

Programa Nacional de Tamizaje Neonatal y Diagnóstico Genético

Acompañando a los especialistas en la búsqueda de enfermedades del metabolismo neonatal

El programa de tamizaje neonatal GENPLUX evalúa en los recién nacidos desórdenes hematológicos, errores innatos del metabolismo, alteraciones hormonales y/o deficiencias enzimáticas que no se identifican fácilmente con exámenes de rutina o antes de presentar síntomas y secuelas en el recién nacido. Un diagnóstico, tratamiento y atención integral y oportuno puede reducir algunas de las complicaciones asociadas con este tipo de desórdenes.

Con el apoyo de profesionales en Neonatología, Pediatría, Neurología y Endocrinología Pediátrica en Bogotá y otras ciudades, seguimos trabajando en este tema, incrementando nuestro conocimiento y continuando con esta misión tan importante por los recién nacidos en nuestro país.

¿QUÉ TÉCNICA UTILIZAMOS EN EL TAMIZAJE NEONATAL?

La Espectrometría de Masas en Tandem (MS/MS) es una técnica de separación e identificación múltiple de analitos, basada en el patrón específico de fragmentación iónica que produce cada compuesto bajo determinadas condiciones de análisis y en la separación-detección de cada especie iónica según su relación masa/carga. El análisis es muy rápido y solo requiere una limitada preparación de la muestra. Ello permite reemplazar el enfoque tradicional de tamizaje, esto es, la utilización de una muestra por cada ensayo para detectar un biomarcador de una sola enfermedad, por la realización de un análisis simultáneo que captura varios biomarcadores por enfermedad y así diagnosticar al mismo tiempo más de 50 desórdenes en la misma muestra.

La expansión de los programas de tamizaje neonatal por MS/MS representa un reto, aunque aún no existe total consenso sobre cuales enfermedades deben incluirse en este procedimiento, un paso importante en los últimos años ha sido la aplicación de la espectrometría de masas en tandem (MS-MS), puesto que permite la detección de la mayor parte de las aminoacidopatías, de las acidurias orgánicas y de los defectos de la oxidación de los ácidos grasos.

El diagnóstico asintomático neonatal de esos pacientes por MS/MS evitaría la aparición de manifestaciones clínicas graves, muchas veces irreversibles, de rápida progresión y eventualmente fatales; contribuyendo a la reducción de morbilidad y mortalidad. Resultados preliminares indican que los niños objeto del tamizaje podrían experimentar menos problemas de salud y desarrollo y desempeñarse mejor en distintos aspectos de la vida diaria que los niños diagnosticados clínicamente en forma más tardía.

BUSCAMOS EN TU INTERIOR, LA CLAVE DE TU BIENESTAR



¿QUÉ DESÓRDENES SE EVALÚAN POR ESTA TÉCNICA?

Desórdenes de Aminoácidos: Los errores congénitos de metabolismo de los aminoácidos (AA) son un conjunto de patologías que tienen en común la imposibilidad de metabolizar diferentes AA debido a la alteración en una vía metabólica específica por disfunción enzimática. Dentro de este grupo se encuentran:

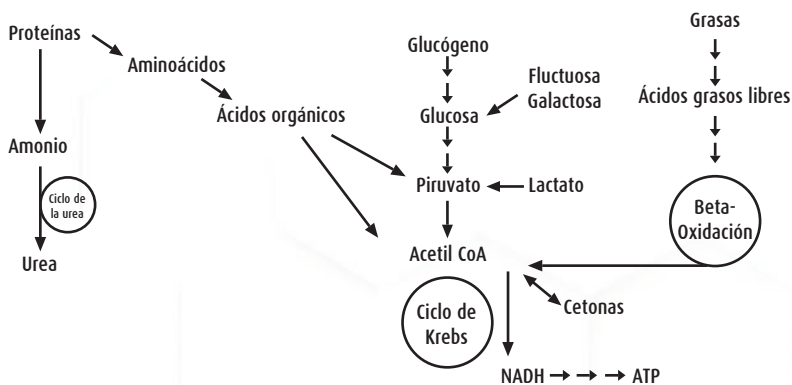
Fenilcetonuria, Hiperfenilalaninemias, Hiperornitinemia, Hipermetioninemias, Tirosinemia, Citrulinemia, Enfermedad de la Orina con olor a Jarabe de Arce, Acidemia Argininosuccínica e Hiperglucinemias.

Desórdenes de Ácidos Orgánicos: Los ácidos orgánicos son compuestos carboxílicos de bajo peso molecular (<300 Da) intermediarios o productos finales en el metabolismo de los aminoácidos, lípidos e hidratos de carbono. Los cambios clínicos aparecen no solamente por la acumulación de intermediarios tóxicos, sino por las alteraciones en el metabolismo energético mitocondrial. Dentro de este grupo se encuentran:

Acidemia Propiónica, Acidemia Metilmalónica, Deficiencia de Isobutiril CoA eshidrogenasa (IBCD), Aciduria 2 Metil 3 Hidroxibutiril (2M3HBA), Deficiencia Múltiple CoA Carboxilasa, Acidemia Glutarica Tipo I (GAI) entre otras.

Desórdenes de Ácidos Grasos: Los defectos de oxidación de los ácidos grasos corresponden a un grupo de alteraciones metabólicas hereditarias que afectan la producción intramitocondrial de energía a partir de los lípidos. Clínicamente se expresan con hipoglucemia no cetósica, insuficiencia hepática aguda, miocardiopatía o miopatía desencadenada por un ayuno prolongado. Dentro de este grupo se encuentran:

Deficiencia 2, 4 Dienoil CoA Reductasa, Deficiencia Carnitine/Acylcarnitine Traslocasa (CAT), Deficiencia de Carnitina Palmitoil Transferasa Tipo I (CPT-I) y Tipo II (CPT-2), Deficiencia de Proteína Trifuncional (TFP), Deficiencia de AcilCoA Deshidrogenasa de Cadena Corta (SCAD), Media (MCAD), Larga (LCHAD9) y Muy Larga (VLCAD) entre otros



¿QUÉ DIFERENCIA A GENPLUX DE OTROS PROGRAMAS DE TAMIZAJE?

Existen otros programas que realizan tamizaje por MS/MS, sin embargo en nuestro caso los resultados son analizados por un grupo de reconocidos especialistas en el área pediátrica. Además, incluimos el estudio de oftalmología realizado por un especialista en oftalmología pediátrica y el examen auditivo que estudia no solamente los potenciales evocados sino que por medio de una técnica combinada lleva a una detección más sensible y precisa

BUSCAMOS EN TU INTERIOR, LA CLAVE DE TU BIENESTAR

TRASTORNOS BIOQUÍMICOS

ENFERMEDAD INCIDENCIA Y GENÉTICA FECHA IMPLEMENTACIÓN	DEFECTO	SÍNTOMAS CLÍNICOS SI NO SE TRATA	MÉTODO DE TAMIZAJE	VALORES NORMALES	METAS DEL TAMIZAJE	DEFECTOS DEL TAMIZAJE
Hipotiroidismo Congénito 1/3.000 Esporádico si hay Dishormonogen esis AR (autosómico recesivo) desde 1980	Insuficiente producción de Tiroxina debido a una Tiroidea ausente, disfuncional o ectópica lo que se llama Hipotiroidismo congénito primario o defecto en la producción de la TSH por la Pituitaria lo que se llama Hipotiroidismo secundario	La mayoría de recién nacidos no presentan síntomas. Puede haber ictericia extremamiento facies gruesas lengua grande, maduración esquelética retrasada, fontanela posterior amplia, bradicardia o hipotermia.	Medición de TSH. Cuando la TSH esta elevada y la Pituitaria esta normal indica que la glándula tiroidea no está funcionando bien	De < 24 horas Resultados poco conclusivos, de 17 días normal: < 32 u/ml. Borde: 33 - 55u/ml. positivo: 55 u/ml. de 8 días a 6 meses normal: < 9 u/ml. positivo: >9 u/ml	Identificar todos los niños con Hipotiroidismo congénito e iniciar terapia antes de los 14 días de vida.	Cuando se toma antes de las 48 horas, no da buenas conclusiones ya que hay un pico de TSH en el nacimiento. El TSH solo identifica las fallas primarias de la glándula y algunos niños con muy bajo peso al nacer con Hipotiroidismo congénito no les aumenta el TSH sino hasta despues.
Galactosemia 1/53.000 clásica 1/6.000 variantes AR desde 1992	Defecto Enzimatico de la Transferasa. Elevación de la Galactosa y los metabolitos de la Galactosa.	Clásica: muerte súbita, sepsis por E Coli, ictericia, hepatomegalia, cataratas, acidemia, retraso mental. Variantes: los mismos síntomas pero más leves	Aumento total de la Galactosa en sangre. El ensayo esta basado en glóbulos rojos empacquetados. Se le hace el tamizaje a la enzima específicamente en algunas situaciones.	Galactosa total: < 13 mg % si la enzima esta presente. Se puede hacer la enzima solamente si ha tenido una dieta de Galactosa o Lactosa.	Identificar los niños con Galactosemia clásica. Prevenir y empezar una dieta inmediatamente e identificar las variantes que tienen tratamiento.	Esta prueba no es confiable si no hay lactosa en la dieta o si hay infusión intravenosa o transfusión de glóbulos rojos
Hiperplasia Adrenal Congénita CAH 1/19.000 AR desde 2000	Defectos enzimáticos del Cortisol y en la síntesis de Aldosterona que lleva a un aumento de la ACTH aumento en la secreción de los andrógenos y virilización de los genitales. Puede haber muerte por colapso circulatorio cuando es una forma con pérdida de sal.	Las mujeres tienen genitales externos virilizados. En los hombres genitales externos normales, vomito, colapso circulatorio, hiponatremia e hipercalemia desde el 5 día de la vida.	Elevación de la 17 a Hidrox progesterona (17-OHP)	Dependiendo del peso. Si el bebé pesa menos de 1250 gr El valor debe ser < 114 ng / ml. Si el peso esta entre 1250-1750 gr El valor debe ser < 69 ng 1 ml. de 1750-2250 gr <46 ng / ml Mayor de 2250 gr < 37 ng 1 ml	Identificar los niños con la forma que tiene pérdida de sal que los puede llevar a la muerte que es la deficiencia de 21 Hidroxilasa y tratarlos en la primera semana de vida. En las mujeres que tienen genitales ambiguos hacerles una correcta asignación de sexo	Cuando la muestra se toma demasiado temprano en la vida puede ser inconclusiva debido a que en la placenta hay 17 OHP este tamizaje solo detecta la deficiencia de 21 OHase pero algunos ambiguos hacerles una correcta asignación de sexo
Deficiencia de Biotinidasa 1/61.000 AR desde 2003	Disminución en la actividad de la Biotinidasa que se necesita para liberar la Biotina de la proteína para que las Carboxilasas funcionen adecuadamente y no se produzcan metabolitos que pueden ser nocivos en el cuerpo	Hipotonía, convulsiones, coma, taquipnea, estridor, alopecia conjuntivitis y dermatitis	Actividad de la enzima Biotinidasa	Mayor de 11eru (unidades de respuesta enzimatica)	Identificar los niños con deficiencia de la actividad de la Biotinidasa	La severidad y el inicio de los síntomas puede variar. Existen resultados falsos negativos que se ven sobretodo cuando se usan Sulfonamidas. Siempre hay que repetir la prueba 5 días despues que la Sulfonamidas han sido discontinuadas
Fibrosis Quística 1/6.000 AR desde 2008	Defecto del gen que codifica la proteína: Regulador de la Conductancia Transmembrana (CFTR) de FQ, el cual regula la circulación de sal dentro y fuera de las células y cuando no funciona, produce altos niveles de sal en el sudor.	Afecta pulmones y aparato digestivo. También se presentan alteraciones en páncreas ocasionando diarrea, heces grasosas voluminosas, desnutrición, alteración en crecimiento y pérdida de peso.	Niveles elevados de Tripsinogeno Inmuno reactivo (IRT)	IRT < 54 ng/ml	Identificar todos los niños con niveles elevados de IRT. Identificar la condición e iniciar seguimiento a temprana edad.	Retrasos en el análisis o exposición al calor pueden causar resultados falsos negativos.

DESORDENES DE LOS AMINOÁCIDOS

Desordenes de Aminoácidos AR desde 2004	Defectos en el metabolismo de los A.A. Causados por defectos específicos en la biosíntesis de algunas de sus enzimas	Hipotonía, hipotermia, pobre desarrollo psicomotor, daño a sus órganos vitales, convulsiones o coma. El efecto de este desorden depende de la edad en que los síntomas ocurran	Metabolitos elevados a cada persistente, retardo del desarrollo específico	Depende de cada desorden específico	Identificar los niños con metabolitos elevados. Mirar la necesidad de dieta y terapia con algún cofactor y empezar inmediatamente	Una ingesta inadecuada de proteína o A.A. Ya sea por vía oral o IV puede hacer que se retrase el aumento de los niveles de estos A.A. Si el bebé tiene alimentación parenteral puede haber alteración de esta prueba.
Fenil Cetonuria AR Desde 1968	Defecto enzimático de la Fenilalanina Hidroxilasa. Aumento de Fenilalanina y Fenilcetonas	Retardo mental y convulsiones	Aumento de la Fenilalanina	< 4 mg % Teniendo en cuenta que algunos pacientes tienen alimentación por vía oral o IV de proteínas, o A.A. o están en un estado catabólico.	Identificar todos los niños con elevación de Fenilalanina mayor de 4 mg% y necesidad del tratamiento antes del día 14.	Cuando hay una ingesta inadecuada de proteína o A.A. Vía oral o IV.

BUSCAMOS EN TU INTERIOR, LA CLAVE DE TU BIENESTAR



DESORDENES DE ÁCIDOS GRASOS

Desordenes de la Oxidación de Ácidos Grasos AR Desde 2004	Acumulación de los Ácidos Grasos y disminución en el metabolismo de la energía celular debido a un defecto enzimático en la vía del metabolismo de los Ácidos Grasos	Durante la primera crisis el niño puede presentar acidosis metabólica, vómito persistente, hipoglucemia letárgica, agnosa, encefalopatía, coma, falla cardiopulmonar, muerte súbita, o muerte inexplicada	Aumento del metabolito por el método MS/MS relativo a cada uno de los desordenes	Depende de cada desorden	Identificar los niños con metabolitos elevados, mirar la necesidad de terapia con dieta, o con algún cofactor y empezar inmediatamente	La confirmación puede requerir análisis de orina de Ácidos Orgánicos y del perfil de Acil Carnitina o de estudio de DNA
Acyl CoA Dehidrogenasa He cadena media MCAD 1/12.000 AR Desde 2004	Deficiencia de la enzima MCAD que es necesaria para la ruptura de ciertos ácidos grasos llevando a la acumulación de los derivados de la Acil CoA grasos en el hígado y en el cerebro	Se dispara sobre todo durante largos periodos de ayuno, hipoglucemia, letargia, vómito y mala función hepática. En las enfermedades virales que disminuyen la ingesta pueden disparar estos síntomas	Aumentada la Octanoylcarnitina	C8 > 0.41 pMol/ L	Identificar los niños con aumento de la Octanoylcarnitina y valorar la necesidad de terapia con dieta baja en grasas y Carnitina. Empezar tratamiento inmediatamente	La confirmación puede requerir un análisis de Ácidos Orgánicos en orina y un perfil de Acil Carnitina o estudios de DNA

DESORDENES DE ACIDO ORGÁNICOS

Desordenes de Ácidos Orgánicos AR Desde 2004	Defecto del metabolismo proteico donde unas enzimas esenciales están ausentes o no funcionan adecuadamente causando acumulación de Ácidos Orgánicos en la sangre y en la orina	Vómito, acidosis metabólica, cetosis, hiperamonemia, acidosis láctica, hipoglucemia, falla en el crecimiento, hipotonia, retardo del desarrollo psicomotor, sepsis desordenes hematológicos y por último la muerte. El efecto de este desorden depende de la edad en que los síntomas ocurren.	Aumento de los metabolitos utilizando la MS/MS específica para este desorden	Depende de cada desorden específico	Identificar los niños con metabolitos elevados, mirar la necesidad de dieta y terapia con algún cofactor y empezar inmediatamente	La confirmación requiere un análisis de Ácidos Orgánicos en orina, de perfil de Acil Carnitina en sangre, y estudios enzimáticos
--	--	--	--	-------------------------------------	---	--

HEMOGLOBINOPATIAS

Hemoglobinopatias 1/350 Altoamericanos AR Desde 1988	Hemoglobina anómala. Homocigotos SS, Heterocigotos SC o Heterocigotos AS, AC	Anemia de células falciformes asociada a sepsis a crisis de dolor, neumonía, anemia litiasis biliar o esplenomegalia	Foco isoelectrico con HPLC o Electroforesis en acetato de celulosa para confirmación	Patrón: Hemoglobina FA	Identificar niños con anemia de células falciformes para manejar sus patologías e identificar niños que tengan trazas de la condición para consejería genética	Las hemoglobinas anómalas deben ser confirmadas. La transfusión de glóbulos rojos afecta los resultados y siempre se debe hacer el tamizaje antes de la transfusión
---	---	--	--	---------------------------	--	---

LECTURAS RECOMENDADAS:

Tamizaje neonatal por espectrometría de masas en tándem: actualización Campos Hernández D. Tamizaje neonatal por espectrometría de masas en tándem: actualización. Rev Panam Salud Pública. 2010;27(4):309-18. Barrera Avellaneda, L. A.:

Estudios bioquímicos de los errores innatos del metabolismo en Colombia, durante dos décadas. Rev. Acad. Colomb. Cienc. 33(128): 377-394, 2009. ISSN 0370-3908.

Tamiz de los errores innatos del metabolismo por espectrometría de masas en tándem: principales biomarcadores Rev. méd. Chile vol.139 no.10 Santiago oct. 2011