



Comunicaciones orales

XIV Congreso Nacional de Errores Congénitos del Metabolismo

Santiago de Compostela, 15-17 de diciembre de 2021

Comunicaciones orales

O-01. DIFERENCIACIÓN A HEPATOCITOS DE CÉLULAS PLURIPOTENTES INDUCIDAS EN ACIDURIA METILMALÓNICA TIPO CBLB: UNA PLATAFORMA DE EVALUACIÓN DEL EFECTO DE CHAPERONAS FARMACOLÓGICAS

Pérez González B^{*1}, Briso-Montiano A¹, Richard E¹, Ruiz-Sala P¹, Morato López E², Desviat L¹, Ugarte M¹, Rodríguez-Pombo P¹

¹Centro de Biología Molecular, Universidad Autónoma de Madrid, CIBERER, IdiPAZ, Centro de Diagnóstico de Enfermedades Moleculares, Madrid. ²Centro de Biología Molecular, Universidad Autónoma de Madrid.

Objetivos: La aciduria metilmalónica aislada tipo cblB (MMA-cblB, OMIM #251110) está causada por la deficiencia en el enzima ATP:cob(1)alamin adenosiltransferasa (ATR, E.C.2. 5.1.17), siendo una enfermedad metabólica grave. A pesar de los tratamientos el resultado no siempre es el adecuado. Una de las complicaciones que se han descrito es la aparición de hepatocarcinomas. Resultados previos de nuestro grupo demostraron el potencial uso de chaperonas farmacológicas (PCs) como un posible tratamiento en combinación con la hidoxicobalamina. Su mecanismo de acción consiste en aumentar la concentración de la proteína ATR mutante si esta es portadora de una variante de plegamiento y por tanto la actividad residual del enzima ATR disminuyendo los niveles de ácido metilmalónico (MMA). En este trabajo presentamos la generación de células hepáticas (definidas como *hepatocyte-like cells*, HLCs) por diferenciación de células pluripotentes inducidas (iPSC) derivadas de un paciente MMA-cblB y su uso como plataforma de evaluación de tratamientos como las PCs.

Métodos: La producción de HLCs se llevó a cabo mediante una diferenciación progresiva desde un estado embrionario hasta un estadio hepático final mediante el cultivo celular en presencia de diferentes factores de crecimiento. La expresión de marcadores de diferenciación se analizó por técnicas moleculares de inmunofluorescencia, *western-blot* y qPCR, mientras que la actividad enzimática se cuantificó por precipitación de proteína marcada con ¹⁴C. Finalmente, el estudio proteómico se realizó por cuantificación mediante RP-LC-MS/MS y marcaje TMT para la posterior identificación y clasificación de proteínas mediante análisis *in silico*.

Resultados: La línea HLCs MMA-cblB generada presentaba bajos niveles de proteína y actividad ATR. La determinación de la concentración de ácido metilmalónico por espectrometría de masas reveló que

el MMA en cblB HLC era nueve veces mayor que el detectado en el medio de cultivo de HLC sano. El análisis proteómico de este modelo hepático de MMA-cblB reveló tres sistemas principalmente afectados: la red de proteostasis el metabolismo de aminoácidos, lípidos y glucosa y el sistema hepático de inflamación y respuesta inmune de fase aguda. El tratamiento con PCs en combinación con hidoxicobalamina incrementó los niveles de proteína ATR inmunorreactiva, recuperando la actividad enzimática. Además, se detectó la reducción significativa (> 60%) de los niveles de MMA. El análisis proteómico tras el tratamiento permitió detectar la recuperación de los niveles de proteínas asociadas a los sistemas desregulados, destacando la recuperación de los niveles de proteína marcadoras de daño hepático como son la alfa-fetoproteína y alfa-1-antitripsina proteínas que estaban aumentadas antes del tratamiento.

Conclusiones: El modelo celular hepático de MMA tipo cblB presentado es una excelente aproximación para estudios de patofisiología y como plataforma de evaluación de fármacos. Además, los resultados demuestran que las chaperonas farmacológicas son efectivas en la disminución de los niveles de MMA y en consecuencia en la recuperación del daño hepático.

O-02. EVALUACIÓN DE LA ACTIVIDAD DE DIFERENTES ENZIMAS LISOSOMALES COMO POTENCIALES BIOMARCADORES DE CRIBADO EN LA ENFERMEDAD DE NIEMANN-PICK TIPO C

López de Frutos L^{*1}, Serrano Gonzalo I², Correcher-Medina P³, Vitoria Miñana I³, López-Manzanera L⁴, Cantarín V⁵, González Gutiérrez-Solana L⁵, de Castro López M⁶, de las Heras Montero J⁷, López-Ariztegui N⁸, Romero-Imbroda J⁹, Sanchís G¹⁰, Köhler R¹¹, Giraldo Castellano P¹²

¹Grupo de Investigación en Enfermedad de Gaucher (GIIS-012), FEETEG.

²Grupo de investigación en enfermedad de Gaucher (GIIS012), Instituto de Investigación Sanitaria de Aragón. ³Unidad de Nutrición y Metabolopatías, Servicio de Pediatría, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia. ⁴Unidad de Trastornos del Movimiento, Servicio de Neurología, Hospital Universitario de la Princesa, Madrid. ⁵Servicio de Neuropediatría, Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, Madrid. ⁶Unidad de Enfermedades Metabólicas, Servicio de Pediatría, Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela. ⁷Unidad de Trastornos Congénitos de Metabolismo, Servicio de Pediatría, Hospital Universitario Cruces, Vizcaya. ⁸Unidad de Trastornos del Movimiento, Servicio de Neurología, Hospital Universitario Virgen de la Salud, Toledo. ⁹Servicio de Neurología, Hospital Quirónsalud Málaga. ¹⁰Servicio

de Neurología, Hospital Clínico San Cecilio, Granada. ¹¹Grupo de investigación en enfermedad de Gaucher (GIIS012), Fundación Agencia Aragonesa para la Investigación y el Desarrollo (ARAID). ¹²Grupo de investigación en enfermedad de Gaucher (GIIS-012), FEETEG.

Objetivos: La enfermedad de Niemann-Pick tipo C (NPC) es una enfermedad de depósito lisosomal (EDL) causada por alteración en la homeostasis del transporte de colesterol. La falta de egrésión de colesterol libre del lisosoma conlleva el acúmulo de otros metabolitos (gangliósidos y otros glicolípidos)¹. También encontramos afectada la actividad de enzimas lisosomales, diversos estudios demuestran una reducción de la actividad esfingomielinasa (ASM) y b-glucocerebrosidasa (b-GLU), así como el incremento de otras enzimas lisosomales como a-galactosidasa A, b-glucuronidasa o lactosilceramidasa II²⁻³. El objetivo de este trabajo es evaluar si la alteración en la actividad de enzimas lisosomales puede resultar útil para realizar un cribado que permita acelerar la orientación diagnóstica en pacientes con NPC.

Métodos: Se seleccionaron pacientes con NPC confirmada genéticamente mediante la identificación de dos variantes patogénicas en el gen NPC1 (MIM*607623). Antes de que el paciente fuera puesto en tratamiento, se obtuvo sangre seca recogida en papel de filtro y un extracto leucocitario. Se determinó la actividad de las enzimas lipasa ácida lisosomal (LAL, EC:3.1.1.13) y beta-galactosidasa (b-GAL, EC:3.2.1.23) en gota de sangre seca, y la actividad b-GLU (EC:3.2.1.45) y ASM (EC:3.1.4.12) en el extracto de leucocitos, siguiendo protocolos previamente publicados. Los valores obtenidos se compararon con los de la población de referencia de nuestro laboratorio, mediante test estadísticos no paramétricos (U de Mann-Whitney), considerando un p-valor inferior a 0,05 como estadísticamente significativo. Se modelaron las curvas ROC y se calculó el área bajo de curva (AUC), finalmente se estimaron los puntos de corte para la actividad de aquellas enzimas que se encontraban diferencialmente expresadas.

Resultados: Se analizaron 100 sujetos control cuyas actividades enzimáticas promedio [mediana (percentil 25-75)] fueron las siguientes: LAL [1,4 (1,08-2,10)] nmol/punch/h; b-GAL [176,2 (136,00-231,80)] nmol/punch/h; b-GLU [8,9 (6,93-11,23)] nmol/mg/h; ASM [0,4 (0,31-0,50)] nmol/mg/h. La población NPC contaba con 15 sujetos con una mediana de edad de 15,3 años (2,00-32,50), incluyendo 5 pacientes con NPC infantil precoz, 5 infantil tardía y 5 adultos, de los cuales 10 eran mujeres y 5 varones. A nivel clínico un 73,3% (11/15) presentaba alteraciones viscerales, un 53,3% (8/15) neurológicas y un 33,3% (5/15) psiquiátricas. Las actividades enzimáticas promedio fueron: LAL [2,1 (1,73-3,00)] nmol/punch/h; b-GAL [201,6 (167,80-220,30)] nmol/punch/h; b-GLU [5,5 (4,29-6,12)] nmol/mg/h; ASM [0,3 (0,24-0,49)] nmol/mg/h. Se observó una reducción de actividad significativa para la enzima b-GLU (p = 0,0001; AUC = 0,91), y un incremento de actividad LAL (p = 0,004; AUC = 0,73). Se estimó un punto de corte inferior a 6,68 nmol/mg/h para la actividad b-GLU (sensibilidad 80%; especificidad 100%), y superior a 1,72 nmol/punch/h para la actividad LAL (sensibilidad 80%; especificidad 68%). No se observaron cambios respecto a los resultados previos, al estratificar la población NPC en función de las manifestaciones clínicas, pero si se observó que, en el grupo de pacientes adultos, la actividad ASM mostraba una reducción respecto al grupo control (p = 0,014; AUC = 0,82) estableciéndose el punto de corte para la actividad ASM inferior a 0,34 nmol/mg/h (sensibilidad 71%; especificidad 80%).

Conclusiones: La disminución de la actividad b-GLU y el incremento de actividad LAL en pacientes con sospecha de EDL y una clínica poco específica, pueden ser marcadores bioquímicos útiles en el cribado de NPC ante una sospecha clínica, aunque es necesario tener un mayor tamaño muestral para poder dar robustez a los resultados obtenidos y, sobre todo, al estudio en cada subgrupo de la enfermedad.

Agradecimientos: este trabajo ha sido financiado por una ayuda a la investigación de FEETEG.

Bibliografía

1. Berry-Kravis E. Niemann-Pick Disease, Type C: Diagnosis, Management and Disease-Targeted Therapies in Development. *Semin Pediatr Neurol.* 2021;37.
2. Tamura H, Takahashi T, Ban N, et al. Niemann - Pick type C disease: Novel NPC1 mutations and characterization of the concomitant acid sphingomyelinase deficiency. *Mol Genet Metab.* 2006;87:113-21.
3. Pentchev PG, Gal A, Booth A, et al. A lysosomal storage disorder in mice characterized by a dual deficiency of sphingomyelinase and glucocerebrosidase. *Biochim Biophys Acta.* 1980;619(3):669-79.

O-03. DIAGNÓSTICO DE ENFERMEDADES METABÓLICAS POR NEXT-GENERATION SEQUENCING EN PACIENTES PEDIÁTRICOS

Oliva Mussarra C^{*1}, Martí Sanchez L², Armstrong Morón J², Fernández Isern G², Maynou Fernández J², O'Callaghan M³, Julià-Palacios N³, García-Cazorla A³, Meavilla Olivas S⁴, Yubero Siles D², Palau Martínez F², Artuch R¹

¹Servicio de Laboratorio, Departamento de Bioquímica; ²Servicio de Medicina Genética y Molecular; ³Servicio de Neuropediatría; ⁴Servicio de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición, Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona.

Objetivos: Evaluar el rendimiento diagnóstico de la aplicación de técnicas de NGS para la identificación de enfermedades raras en general y metabólicas hereditarias en particular.

Métodos: Población de estudio: entre enero de 2017 y julio de 2021 se analizaron 3.172 muestras procedentes de diferentes servicios pediátricos del hospital: genética clínica (34%), neurología (33%), unidad de patología neuromuscular (9%), unidad de enfermedades metabólicas (8%), oftalmología (6%) y en menor porcentaje, cardiología, nefrología, inmunología, otorrinolaringología, dermatología, pediatría, UCI, y neonatos. Rango de edad de 1 día a 18 años. Estudios de secuenciación masiva (NGS): durante estos 4,5 años se utilizaron dos kits comerciales diferentes para la construcción de las librerías de NGS, kits de diseño comercial de exoma clínico de de Illumina (TruSight One™ Sequencing Panel y TSO Expanded, 2017-19) y de Agilent (Custom Comprehensive panel 17 Mb, desde 2020). La secuenciación genómica se realizó en un secuenciador NextSeq500 (Illumina) y el análisis bioinformático se procesó con un pipeline in-house desarrollado en la unidad de bioinformática. Se analizaron genes asociados a la información clínica de los pacientes, bien por códigos HPO o por lista de consenso de genes por grupos de enfermedades. Los pacientes con diagnóstico de enfermedades metabólicas hereditarias fueron confirmados bioquímicamente. Se excluyeron del estudio los pacientes identificados en el cribado neonatal (n = 46).

Resultados: De los 3.126 pacientes estudiados genéticamente, se alcanzó el diagnóstico en el 33,3% de los casos (n = 1.043). Este porcentaje es similar al observado en otras series¹. Un 23,3% de los casos presentaron hallazgos de significado clínico incierto y un 43,3% fueron negativos. De los 1.043 resultados genéticos positivos, se identificaron 101 pacientes con enfermedades metabólicas hereditarias (EMH), incluyendo trastornos lisosomales, peroxisomales, del metabolismo intermediario, del metabolismo energético mitocondrial, de la neurotransmisión, y del metabolismo de vitaminas, cofactores y otros ciclos metabólicos específicos. Los servicios peticionarios que identificaron pacientes con mutaciones en genes asociados a EMH fueron: neurología (n = 44), unidad de enfermedades metabólicas (n = 46), genética clínica (n = 4), unidad de patología neuromuscular (n = 3) y oftalmología (n = 2). En total se identificaron 588 genes diferentes, entre los cuales, 66 están relacionados con patología metabólica. De los genes metabólicos los más frecuentes fueron el NPC1 y el SLC2A1 (con 7 pacientes cada uno). Se diagnosticaron además 45 casos más aplicando otros estudios (secuenciación de ADN mitocondrial y estudios de WES/WGS y RNASeq). Gracias a estos estudios, hemos participado en la identificación de 2 nuevas enfermedades, una causada por mutaciones en el gen SHMT2, que produce una en-

fermedad mitocondrial (phenotype MIM #619121) y la otra debida a mutaciones en collectrina, cuya alteración causa un defecto en el transporte de aminoácidos tipo Hartnup (*300631)^{2,3}.

Conclusiones: La aplicación de las técnicas NGS ha mejorado el diagnóstico de los pacientes con enfermedades raras. Esta mejora ha sido especialmente relevante en aquellas enfermedades que no disponían de biomarcadores específicos. Cada vez es más frecuente que el diagnóstico genético se anticipe al bioquímico, que sigue siendo muy útil para confirmar la patogenicidad de las variantes y para un diagnóstico rápido de enfermedades potencialmente tratables.

Bibliografía

- Monies D, Abouelhoda M, AlSayed M, Alhassnan Z, Alotaibi M, Kayyali H, et al. The landscape of genetic diseases in Saudi Arabia based on the first 1000 diagnostic panels and exomes. *Hum Genet.* 2017;136(8):921-39.
- García-Cazorla A, Verdura E, Juliá-Palacios N, Anderson EN, Goicoechea L, Planas-Serra L, et al. Impairment of the mitochondrial one-carbon metabolism enzyme SHMT2 causes a novel brain and heart developmental syndrome. *Acta Neuropathol.* 2020;140(6):971-5.
- Pillai NR, Yubero D, Shayota BJ, Oyarzábal A, Ghosh R, Sun Q, et al. Loss of CLTRN function produces a neuropsychiatric disorder and a biochemical phenotype that mimics Hartnup disease. *Am J Med Genet A.* 2019;179(12):2459-68.

O-04. EVALUACIÓN COMPARATIVA DE LA COMPOSICIÓN CORPORAL, SALUD ÓSEA Y ACTIVIDAD FÍSICA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON TRASTORNOS DEL METABOLISMO INTERMEDIARIO

Sánchez Pintos P^{*1}, de Castro López M¹, Iglesias Rodríguez A², Camba Gareta M², Abdelaziz-Salem N³, Leis Trabazo R⁴, Couce Pico M⁵

¹Unidad de Enfermedades Metabólicas Congénitas (UDyTEMC), Servicio de Neonatología, Instituto de Investigación Sanitaria de Santiago de Compostela (IDIS), CIBERER, MetabERN, Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela. ²Unidad de Enfermedades Metabólicas Congénitas (UDyTEMC), Servicio de Neonatología, Laboratorio de Metabolopatías, MetabERN, Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela. ³Facultad de Medicina, Universidad de Santiago de Compostela. ⁴Servicio de Gastroenterología Pediátrica, Departamento de Pediatría, CIBEROBN, Universidad de Santiago de Compostela, Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela. ⁵Unidad de Enfermedades Metabólicas Congénitas (UDyTEMC), Servicio de Neonatología, Instituto de Investigación Sanitaria de Santiago de Compostela (IDIS), CIBERER, MetabERN, Universidad de Santiago de Compostela, Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela.

Objetivos: El tratamiento dietético de los pacientes con enfermedades metabólicas congénitas (EMC) del metabolismo intermediario puede conllevar deficiencias nutricionales que pueden comprometer su crecimiento y desarrollo¹⁻⁵. El conocimiento de las repercusiones nutricionales secundarias al tratamiento dietético específicas en cada grupo de EMC puede contribuir a diseñar estrategias y recomendaciones dietéticas individualizadas para las mismas. El objetivo de este estudio es comparar la composición corporal, el estado nutricional y la salud ósea en pacientes pediátricos afectados de trastornos del metabolismo de los hidratos de carbono, β -oxidación de ácidos grasos y aminoacidopatías, entre sí y con respecto a controles sanos, y su relación con los estilos de vida, ingesta alimentaria y actividad física.

Métodos: 99 pacientes con EMC de entre 5-19 años, el 95% diagnosticados por cribado, y 98 controles pareados por edad y sexo fueron analizados para determinar sus características antropométricas y de composición corporal (masa grasa, masa muscular, composición corporal y densidad mineral ósea-DMO) mediante densitometría ósea. Se recogieron variables clínicas, datos socioeconómicos, de ingesta alimentaria (encuesta dietética de 3 días) y de actividad física mediante *The International Physical Activity Questionnaire*, recogiendo el número de horas de actividad física intensa semanal ($< 7h$ o $= 7h$) y

de días con práctica de ejercicio vigoroso a la semana) y biomarcadores nutricionales. El análisis estadístico fue realizado mediante SPSS Statistics 22.

Resultados: El 77,8% de los pacientes presentaban un trastorno del metabolismo de los aminoácidos, el 12,1% del metabolismo de los hidratos de carbono y el 10,1% de β -oxidación. En comparación con los controles, en los pacientes con EMC destaca una talla significativamente menor (z-score: -0,28 vs 0,15; p: 0,008), particularmente en aquellos afectados de trastornos del metabolismo de los HC (-1,173 $\pm$ 1,04) y de los aminoácidos (-0,267 $\pm$ 1,18), así como una menor DMO (0,89 frente a 1,6; p: 0,001) y un mayor riesgo de osteopenia (z-score < -2 : 33,3% vs 20,4%) y osteoporosis (z-score $< -2,5$: 7,1% vs 0%). Igualmente presentan un mayor sedentarismo (el 89% de los pacientes frente al 65% de los controles no realizan actividad física intensa 3 días/semana, p: 0,0001, y solo el 10% frente al 19% de los controles cumplen las recomendaciones de la OMS de actividad física, p: 0,041) y una mayor adiposidad valorada por la circunferencia de la cintura (z-score: -0,08 vs -0,58; p: 0,005), sin diferencias significativas en el IMC ni el consumo calórico total entre ningún subgrupo de las EMC consideradas y los controles, pero un marcado mayor consumo de carbohidratos (234,57 $\pm$ 119,76 vs. 201,79 $\pm$ 39,26 g/día; p: 0,013). La estratificación de los parámetros de composición corporal de acuerdo a los diferentes grupos de EMC mostró un z-score significativamente mayor de masa grasa y una densidad mineral ósea significativamente menor en los pacientes afectados con aminoacidopatías y un mayor riesgo de osteopenia y osteoporosis en el subgrupo de trastornos de los hidratos de carbono (50% y 1,7%, respectivamente) y de los aminoácidos (32,5% y 6,5%). Destaca una correlación positiva entre la DMO y la ingesta de proteína natural.

Conclusiones: Los pacientes con EMC presentan un riesgo aumentado de talla baja, osteopenia, sedentarismo y adiposidad abdominal que la población general. Modificaciones dietéticas, respetando las restricciones impuestas por su patología, y de estilos de vida, pueden contribuir a un estilo de vida más saludable y a mejorar su salud ósea.

Bibliografía

- Langeveld M, Hollak CEM. Bone health in patients with inborn errors of metabolism. *Rev Endocr Metab Disord.* 2018; 19, 81-92.
- Evans M, Truby H, Boneh A. The Relationship between Dietary Intake, Growth, and Body Composition in Inborn Errors of Intermediary Protein Metabolism. *J Pediatr.* 2017;188:163-72.
- Boyer SW, Barclay LJ, Burrage LC. Inherited Metabolic Disorders: Aspects of Chronic Nutrition Management. *Nutr Clin Pract.* 2015;30:502-10.
- De Castro MJ, de Lamas C, Sánchez-Pintos P, González-Lamuno D, Couce ML. Bone Status in Patients with Phenylketonuria: A Systematic Review. *Nutrients.* 2020;12:2154.
- Francini-Pesenti F, Gugelmo G, Lenzini L, Vitturi N. Nutrient Intake and Nutritional Status in Adult Patients with Inherited Metabolic Diseases Treated with Low-Protein Diets: A Review on Urea Cycle Disorders and Branched Chain Organic Acidemias. *Nutrients.* 2020;12:3331.

O-05. PARKINSONISMO INFANTIL EN ENFERMEDADES NEUROMETABÓLICAS Y GENÉTICAS RARAS

Sigatullina M^{*1}, Alfonsi C¹, Serratosa A¹, Tristán-Noguero A², Artuch R⁴, Oyarzábal Sanz A⁴, Darling A¹, Juliá-Palacios N¹, Fons C¹, Ortigoza-Escobar D¹, Campistol Plana J¹, García-Cazorla A¹

¹Neurología Pediátrica, Hospital Sant Joan de Deu, Barcelona.

²Laboratorio de Investigación, Hospital Clínico, Barcelona. ³Laboratorio de Metabólicas, Hospital Sant Joan de Deu, Barcelona. ⁴Laboratorio de Investigación, Fundación Hospital Sant Joan de Deu, Barcelona.

Objetivos: El parkinsonismo pediátrico (PP) o síndrome rígido-hipocinético pediátrico (SHR) es un trastorno del movimiento poco común e infradiagnosticado. Los síntomas truncales incluyen rigidez, temblor, inestabilidad postural, bradicinesia e hipocinesia. Su detección sigue siendo difícil ya que en edad pediátrica suele ser incom-

pleto en cuanto a los síntomas previos, y complejo (asociado a hipotonía, las anomalías oculares, signos piramidales u otros síntomas). Además, el PP imita a otros síndromes neurológicos más comunes como la parálisis cerebral e hipotonías que se asemejan a las enfermedades neuromusculares. El objetivo principal: describir una serie de pacientes pediátricos de nuestro centro con formas extremadamente raras de SHR. Los defectos de las aminos biógenas, las enfermedades de depósito lisosomal y del metabolismo de los metales se han excluido de esta serie.

Métodos: Revisión retrospectiva de 35 pacientes diagnosticados de SHR en los últimos 20 años. Se realizó análisis de las características clínicas, medición de neurotransmisores (NT) en LCR, neuroimagen, etiología genética y respuesta a L-Dopa.

Resultados: 14 niñas (38%) y 22 niños (61%) con edad media de debut de los síntomas de 1,8 años (0 meses-13 años). Las características clínicas predominantes fueron: hipotonía (81%), bradicinesia/hipocinesia (81%), rigidez (70%), hipomimia (70%), anomalías oculomotoras (61%). En función de la edad de presentación los síntomas predominantes fueron diferentes: de 0-2 años con inicio de síntomas de forma aguda (hipotonía axial y/o difusa, hipocinesia, crisis oculogiras, rigidez generalizada); de 2-10 años con inicio subagudo en forma de inestabilidad de la marcha, hipomimia, hipocinesia, rigidez distal e distonía; > 10 años con trastorno de conducta; bradicinesia, rigidez, distonía. 30 pacientes (86%) tenían alteraciones del perfil de NT en LCR: 13 (43%) con niveles de 5-HIAA y HVA bajos; 7 (23%) con HVA bajo de forma aislada y 4 (13%) con disminución de GABA en LCR. Nuestro estudio reveló correlaciones de genotipo-fenotipo en los siguientes genes: enfermedades mitocondriales en 8 pacientes (22%): WARS2, NDUFAF6, GMF1, DNM1L(2), POLG, PTC3, CHCHD6; Déficit de señalización glutamatérgica (GRIN1); Defectos del metabolismo de nucleótidos: 2 (TREX1; RNASEH2B); Defectos del tráfico celular (KIF1A); Canalopatías: 4 (CACNA1A; SCN3A; KCNT1; KCNQ3); miscelánea de funciones (TMEM240; AUTS2; FOXG1); 7 pacientes están en estudio etiológico avanzando (WES y -ómicas). 10 pacientes tuvieron una respuesta favorable a la L-Dopa (todos tenían niveles de HVA bajo); 5 pacientes sin respuesta a pesar de niveles bajos de HVA. La alteración de la neuroimagen se objetivó en 24 pacientes (68%) especialmente en aquellos con una progresión clínica desfavorable.

Conclusiones: Las enfermedades mitocondriales han resultado las más frecuentes en nuestra serie. Cabe destacar además el hallazgo de un repertorio heterogéneo de genes con funciones neurobiológicas diversas (señalización neuronal, canales y otros). Muchos de ellos imitan, sobre todo en presentaciones precoces, a los déficits primarios de la síntesis de neurotransmisores a nivel clínico y bioquímico (depleción de neurotransmisores), por lo cual hay que considerarlos en el diagnóstico diferencial. También es importante mencionar que existe una respuesta (parcial y/o transitoria) a la L-Dopa independientemente de la etiología y el nivel de NTs, por lo cual es aconsejable probar este tratamiento en cualquier caso en el PP. En 40% de pacientes los metabolitos de la dopamina no estaban disminuidos por lo cual otros mediadores químicos y mecanismos celulares no descritos pueden estar en la base biológica del PP.

Estudio financiado por la Fundación Marató TV3 pretende elucidar estos mecanismos y encontrar nuevas dianas terapéuticas (pediatricparkinsonism@fsjd.org).

O-06. ESTUDIO INTERNACIONAL PROSPECTIVO PARA EVALUAR EL BENEFICIO DEL TRATAMIENTO CRÓNICO CON ÁCIDO CARGLÚMICO EN ACIDEMIA METILMALÓNICA Y PROPIONICA. ANÁLISIS INTERMEDIO Y RESULTADOS PROVISIONALES

Pedro Giner C¹, Morais López A², Martín Hernández E³, Cañedo Villarroya E⁴, del Toro Riera M⁵, Ruiz Gómez M⁶, Belanguer Quintana A⁷, Bueno Delgado M⁸, García Jiménez M⁹, Gil Ortega D¹⁰, de las Heras Montero J¹¹

¹Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, Madrid. ²Hospital Universitario La Paz, Madrid. ³Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid. ⁴Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, Madrid. ⁵Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona. ⁶Hospital Universitario Son Espases, Palma de Mallorca. ⁷Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid. ⁸Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla. ⁹Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza. ¹⁰Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia. ¹¹Hospital Universitario de Cruces, Bilbao.

Objetivos: Las acidemias metilmalónica (AMM) y propiónica (AP) son enfermedades hereditarias caracterizadas por la acumulación de metabolitos tóxicos e hiperamonemia secundaria. El ácido carginámico es un análogo del N-acetilglutamato que disminuye los niveles de amonio por su activación del ciclo de la urea, afectado secundariamente en AMM y AP. Dado que la efectividad y seguridad del ácido carginámico a largo plazo no está bien establecida, el estudio internacional PROTECT (siete países europeos) tiene como objetivo principal conocer el número y la duración de las posibles descompensaciones de los pacientes con AMM y AP cuando se realiza un tratamiento a largo plazo con ácido carginámico. Se presentan los primeros datos del estudio en un análisis intermedio de los diez primeros pacientes.

Métodos: Estudio prospectivo, longitudinal y observacional de pacientes diagnosticados con AMM o AP en tratamiento crónico con ácido carginámico durante un mínimo de 6 meses. Se recogen datos clínicos acerca de las hospitalizaciones, descompensaciones, complicaciones de la enfermedad, tratamientos recibidos y eventos adversos pre y postratamiento con ácido carginámico. Seguimiento de 18 meses tras la entrada en el estudio (tiempo mínimo de tratamiento con ácido carginámico al final del seguimiento 2 años). Además, se invita a los pacientes (o sus cuidadores principales) a una entrevista telefónica para recogida de datos relacionados con calidad de vida. Análisis de datos con SAS/STAT versión 9.4.

Resultados: De los 67 pacientes actualmente incluidos en el estudio PROTECT (21 españoles) se analizan los resultados de los 10 primeros (7 varones): 4 AMM y 6 AP. Procedencia: España (1), Noruega (1), Francia (3) y Reino Unido (5). La edad media fue de 5 años (1,2 -12,8) y la duración media del tratamiento 36 meses. Los datos disponibles muestran una reducción media de un 41% de las descompensaciones tras el inicio de tratamiento con ácido carginámico (rango: -100% a +60%). Cuatro pacientes tenían datos de hospitalizaciones antes y después del tratamiento y, de estos, 3 presentaron una tasa de hospitalización menor tras iniciar el tratamiento. Los niveles medios de amonio en sangre se redujeron desde 250 µmol/L (rango 97-2569) hasta 105 µmol/L (rango 97-171) tras el tratamiento.

Conclusiones: En el análisis provisional de la muestra de pacientes con AMM y AP del estudio PROTECT, el tratamiento crónico con ácido carginámico parece asociado a una menor frecuencia de eventos de descompensación, un menor número de hospitalizaciones debido a las mismas y menores niveles de amonio en plasma. Estos resultados son altamente consistentes con los resultados previamente publicados.

O-07. CARACTERIZACIÓN GENÉTICA DE CASOS DETECTADOS EN CRIBADO CON DEFECTOS DE SLC22A5

Soriano-Sexto A¹, Leal F¹, Bravo Alonso I¹, Gil Ortega D², Quijada Fraile P³, Martín Hernández E³, Morais López A⁴, Pedrón Giner C⁵, Martín Rivada Á⁵, Stanescu S⁶, Verdú A⁷, Morales Conejo M⁸, García Jiménez I⁹, Rodríguez-Pombo P¹, Ugarte M¹, Ruiz-Sala P¹, Pérez González B¹

¹Centro de Biología Molecular, Universidad Autónoma de Madrid, CIBERER, IdiPAZ, Centro de Diagnóstico de Enfermedades Moleculares, Madrid. ²Unidad de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica, Hospital Virgen de la Arrixaca, Murcia. ³Unidad de Enfermedades Mitocondriales y Enfermedades Metabólicas

Hereditarias, Hospital Universitario 12 de Octubre, CIBERER, Madrid.

⁴Unidad de Nutrición Infantil y Enfermedades Metabólicas, Hospital Universitario La Paz, Madrid. ⁵Unidad de Gastroenterología y Nutrición, Hospital Universitario Niño Jesús, Madrid. ⁶Unidad de Enfermedades Metabólicas Congénitas, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid.

⁸Unidad de Neuropediatría, Hospital Virgen de la Salud, Toledo.

⁹Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario 12 de Octubre, CIBERER, Madrid. ¹⁰Unidad de Enfermedades Metabólicas, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza.

Objetivos: La deficiencia primaria de carnitina, causada por variantes en SLC22A5, es una patología autosómica recesiva que produce un defecto en el transportador de carnitina (OCTN2). El rango fenotípico de los pacientes es muy amplio, incluyendo desde neonatos con descompensación metabólica hasta adultos asintomáticos, lo que dificulta la estimación de la frecuencia. Los pacientes responden a dosis farmacológicas orales de carnitina. Esta enfermedad se detecta en el cribado neonatal cuantificando la carnitina libre (C0) en sangre en papel. La carnitina es transferida al feto a través de la placenta y así los niveles bajos de C0 pueden den ser un reflejo de un defecto materno. Además existen defectos secundarios y por ello es necesario repetir el análisis bioquímico tras dos semanas de vida, medir el transporte de carnitina en fibroblastos o secuenciar el gen. En este trabajo recogemos los resultados del estudio de treinta y cuatro pacientes con sospecha de un defecto en SLC22A5.

Métodos: Se ha realizado la secuenciación exómica y de la región promotora de SLC22A5 empleando técnicas de secuenciación Sanger o secuenciación masiva en combinación con sistemas convencionales de análisis de reordenamientos genómicos. La C0 y acilcarnitinas en plasma se analizaron como ésteres de butilo por espectrometría de masas en tándem con dilución de isótopos estables.

Resultados: Se realizó el análisis genético de SLC22A5 de treinta y cuatro pacientes con sospecha de un defecto en OCTN2. De ellos, once eran progenitores maternos de los niños detectados en cribado. Los pacientes presentaban, en el momento del diagnóstico, niveles de C0 entre 2,40-20,63 $\mu\text{mol/L}$ (VN progenitores maternos: 21,50-64,58 $\mu\text{mol/L}$. VN recién nacidos: 11,90-26,90 $\mu\text{mol/L}$). La secuenciación exómica de SLC22A5 permitió la identificación de variantes bialélicas en trece pacientes (38,23%) con niveles entre 2,40-11,89 $\mu\text{mol/L}$, una única variante en once casos (32,35%) con niveles de C0 de 5,41-20,63 $\mu\text{mol/L}$ y ninguna variante en diez casos (29,41%) con valores de C0 comprendidos entre 6,75-19,74 $\mu\text{mol/L}$. Ninguno presentó grandes deleciones que afectaran al gen, permaneciendo sin resolver el 61,76% de los casos con las técnicas convencionales. El espectro mutacional incluye un total de veinticinco variantes en treinta y siete alelos, catorce estaban descritas (56%) y once eran nuevas (44%), siendo c.845G>A (p.Arg282Gln) el cambio más frecuente (13,51% de los alelos). Con el propósito de completar el estudio se secuenció el promotor de SLC22A5 ya que no se captura en los estudios de exomas. Así se identificó en cinco alelos (tres heterocigotos y un homocigoto) el cambio descrito c.-149G>A aumentando un 19% la frecuencia de diagnóstico. Esta variante genera un nuevo sitio de inicio de la traducción que introduce una nueva pauta de lectura, provocando una disminución en los niveles de proteína. En estos casos los valores de C0 fueron de 6,75-9,93 $\mu\text{mol/L}$ y la medida de la actividad de OCTN2 en un heterocigoto para c.-149G>A fue similar a la de controles sanos. Los otros diecisiete pacientes (50%) permanecen sin diagnóstico definitivo siendo sus niveles de C0 de 5,41-20,63 $\mu\text{mol/L}$.

Conclusiones: Para reducir la brecha diagnóstica es necesario analizar las regiones exónicas de los genes, así como secuencias implicadas en la regulación de la expresión génica. Los pacientes que aún quedan sin diagnóstico podrán tener variantes en regiones no estudiadas del genoma (*enhancers*, regiones de unión de miRNAs), alteraciones epigenéticas o una disminución de carnitina secundaria.

Introducción y objetivos: La deficiencia primaria de carnitina, causada por variantes en SLC22A5, es una patología autosómica recesiva que produce un defecto en el transportador de carnitina (OCTN2). El rango fenotípico de los pacientes es muy amplio, incluyendo desde neonatos con descompensación metabólica temprana hasta adultos asintomáticos, lo que dificulta la estimación de la frecuencia. Los pacientes responden a dosis farmacológicas orales de carnitina. Esta enfermedad se detecta en el cribado neonatal cuantificando la carnitina libre (C0) en sangre en papel. La carnitina es transferida al feto a través de la placenta. Por ello, los niveles disminuidos detectados en los primeros días de vida pueden ser un reflejo de los maternos. Así, para confirmar el defecto, descartar falsos negativos y poder ofrecer un correcto tratamiento es necesario repetir el análisis bioquímico tras dos semanas de vida, medir el transporte de carnitina en fibroblastos o secuenciar el gen. En este trabajo recogemos los resultados de treinta y cuatro pacientes con sospecha de un defecto en SLC22A5 remitidos a nuestro laboratorio para su estudio genético.

O-08. IMPACTO DE LA INCORPORACIÓN DE LA PROTEÍNA ASOCIADA A PANCREATITIS (PAP) COMO PRUEBA DE SEGUNDO NIVEL EN LA DETECCIÓN DE FIBROSIS QUÍSTICA. COMPARATIVA DE ESTRATEGIAS DOBLE MUESTRA VS MUESTRA SIMPLE

López Galera R¹, Paredes Fuentes A², Argudo Ramírez A¹, González de Aledo Castillo J², Pajares García S³, Delgado López G², Flores Jiménez J², Ramón Moreno E², Castillo Martínez N², Pérez García J², Badenas Orquin C⁴, Gatner Tizzano S⁵, Cols Roig M⁶, Asensio de la Cruz O⁷, Asso Ministrall L⁸, Prats Viedma B⁸, Marín Soria J², García-Villoria J⁹

¹Laboratorio de Cribado Neonatal, Sección de Errores Congénitos del Metabolismo-IBC, Servicio de Bioquímica y Genética Molecular, IDIBAPS, Hospital Clínic de Barcelona. ²Laboratorio de Cribado Neonatal, Sección de Errores Congénitos del Metabolismo-IBC, Servicio de Bioquímica y Genética Molecular, Hospital Clínic de Barcelona. ³Laboratorio de Cribado Neonatal, Sección de Errores Congénitos del Metabolismo-IBC, Servicio de Bioquímica y Genética Molecular, CIBERER, Hospital Clínic de Barcelona. ⁴Sección de Genética Molecular, Servicio de Bioquímica y Genética Molecular, Hospital Clínic de Barcelona. ⁵Unidad de Referencia Diagnóstica de Fibrosis Quística, Hospital Vall Hebron, Barcelona. ⁶Unidad de Referencia Diagnóstica de Fibrosis Quística, Hospital Sant Joan de Deu. Esplugues. ⁷Unidad de Referencia Diagnóstica de Fibrosis Quística, Hospital Parc Taulí. Sabadell. ⁸Agència de Salut Pública, Departament de Salut, Generalitat de Catalunya, Barcelona. ⁹Laboratorio de Cribado Neonatal, Sección de Errores Congénitos del Metabolismo-IBC, Servicio de Bioquímica y Genética Molecular, IDIBAPS, CIBERER, Hospital Clínic de Barcelona.

Objetivos: La detección de fibrosis quística (FQ) se implementó en el programa de cribado neonatal (PCN) de nuestra CCAA en 1999 con una estrategia de doble muestra para tripsina inmunorreactiva y en dos períodos de vida del recién nacido (RN): muestras TIR1 de 48 horas y muestras TIR2 de 21-30 días. Esta estrategia tenía un porcentaje de solicitud de segundas muestras del 1,5%, una especificidad del 75% y un valor predictivo positivo (VPP) inferior al 4%. En noviembre de 2017 se incorporó la proteína asociada a la pancreatitis (PAP) como prueba de segundo nivel con el objetivo de reducir la tasa de falsos positivos (FP) y aumentar la especificidad. Los objetivos son: evaluar el impacto de la eficacia en la detección de FQ en nuestro PCN con la incorporación del PAP como prueba de segundo nivel y comparar las estrategias de doble muestra y simple.

Métodos: Se analizaron 232.057 muestras de RN entre noviembre de 2017 y agosto de 2021. La TIR (ng/mL) (Neonatal IRT, PerkinElmer®) y el PAP (ng/mL) (MucoPAP-F, Dynabio®) se cuantificaron por inmunofluorescencia. El análisis de DNA para el gen CFTR se realizó con el kit Elucigene® CF-EU2v1 (50 mutaciones). En el período estudiado se

aplicaron dos estrategias con diferentes puntos de corte: a) Doble muestra TIR1+PAP+TIR2 (noviembre de 2017- marzo de 2020): [TIR1 = 50-80+PAP = 1,95+TIR2 = 35] o [TIR = 60-80+PAP = 1,95+TIR2 = 35] o [TIR1 = 80-150+PAP = 1+TIR2 = 35] o [TIR1 = 150+TIR2 = 35]. A todos los RN con detección positiva a TIR2 se les realizó el análisis de DNA y la prueba del test del sudor. b) Muestra simple TIR1+PAP+DNA (abril de 2020-agosto de 2021): [TIR1 = 60-80+PAP = 1,95+DNA] o [TIR2 = 80-150+PAP = 1+DNA] o [TIR1 = 150]. A todos los RN con detección positiva para una o dos mutaciones, [TIR1 = 100+PAP = 1] sin mutaciones o [TIR1 = 150] se les realizó la prueba del test de sudor. Se calcularon la sensibilidad (S), la especificidad (E), el VPP y la edad media del RN en el momento de la detección (EMD).

Resultados: 6.291 muestras fueron positivas a TIR1 con análisis de PAP; se solicitaron 1.531 segundas muestras (1,0% del total de RN analizados con estrategia de doble muestra), se ha realizado 763 análisis de DNA y se han detectado 502 casos positivos derivados a las Unidades de Referencia de Diagnóstico Clínico. Se ha confirmado mediante estudio molecular y test de sudor: 24 FQ, 35 CFSPID (Cystic Fibrosis Screen Positive Inconclusive Diagnostic), 73 portadores y 370 FP. No se han reportado falsos negativos. Los resultados de S, E, VPP y la EMD para cada una de las estrategias utilizadas TIR1+PAP+TIR2 y TIR1+PAP+DNA fueron: 100%, 82,8%, 3,5% y 42 días vs 100%, 99,8%, 8,1% y 21 días respectivamente.

Conclusiones: La inclusión del PAP incrementa la eficiencia de la detección de FQ con respecto a la estrategia de doble muestra sin PAP. La estrategia más eficiente para la detección de FQ utilizando PAP como prueba de segundo nivel es TIR1+PAP+DNA ya que se logra: prescindir de la solicitud de una segunda muestra, aumentar casi al 100% la especificidad y reducir considerablemente la EMD del RN, pudiendo cumplir con los indicadores de calidad del Ministerio y de las Sociedades Científicas (edad media favorable al diagnóstico < 30-35 días). No obstante, aún con la estrategia sin doble muestra, el VPP sigue siendo inferior al 30%, valor admisible en los PCN.

O-09. CRIBADO NEONATAL DE MUCOPOLISACARIDOSIS POR ANÁLISIS DE GLICOSAMINOGLICANOS EN MUESTRAS DE ORINA SECA

Caiola Rodrigues D*, Crujeiras P, Cocho de Juan J, Couce M, Colón Mejeras C

Laboratorio de Metabolopatías, Unidad de Diagnóstico y Tratamiento de Enfermedades Metabólicas Congénitas, Hospital Clínico Universitario, Santiago de Compostela.

Objetivos: Las mucopolisacaridoses (MPS) son un grupo de enfermedades lisosomales hereditarias, de presentación heterogénea y progresiva. La deficiencia de una enzima hidrolítica específica que cataliza la degradación gradual de los glicosaminoglicanos (GAGs) provoca la acumulación de estos sustratos no degradados en varios tejidos^{1,2}. Con frecuencia, el diagnóstico de las MPS puede tardar varios años en confirmarse ya que los síntomas son muchas veces comunes a otras enfermedades y algunos fenotipos pueden ser atenuados, lo que disminuye la eficacia de las terapias ya disponibles para determinados tipos de MPS^{1,3}. Presentamos un método simple de espectrometría de masas para la determinación de GAGs en la muestra de orina seca del recién nacido (Dried Urine Spot - DUS) obtenida de una simple recolección de muestra (una micción es suficiente), y envío al laboratorio por correo ordinario.

Métodos: Las muestras (DUS) de los recién nacidos se sometieron a metanólisis (1 H, 65°C) y los disacáridos derivados de GAGs se analizaron por infusión directa en el espectrómetro de masas, en una carrera de 1,2 minutos. Los niveles de creatinina, sulfato de dermatán y sulfato de heparán se determinaron como prueba de primer nivel. Todas las muestras que superaron los valores de corte se analizaron en una prueba de segundo nivel en la que los disacáridos derivados de GAGs se cuantificaron por separado mediante cromatografía líquida

de acoplada a espectrometría de masas en tándem (LC-MS/MS)⁴. Para ambos métodos, se incluyeron controles positivos de recién nacidos. Los niveles de GAGs se normalizaron a creatinina.

Resultados: Analizamos un total de 1.919 muestras anonimizadas de recién nacidos de Galicia. La prueba de primer nivel mostró niveles elevados de GAGs en 3,8% de las muestras. Después de la cuantificación de GAGs en la prueba de segundo nivel, se identificaron dos muestras con concentración de GAG compatibles con Morquio (MPS IV) y Sanfilippo (MPS III). Todos los controles positivos mostraron niveles elevados de GAGs en ambos métodos. Dado el estudio anónimo y retrospectivo de las muestras no se pudieron confirmar.

Conclusiones: El cribado neonatal de MPS se puede realizar mediante la determinación de GAGs en DUS con un método de espectrometría de masas simple. Se hace posible un diagnóstico rápido desde edades muy tempranas, muy beneficioso a la hora de iniciar un posible tratamiento.

Bibliografía

1. Suarez-Guerrero JL, Higuera PJ, Flórez JS, Contreras-García GA. Mucopolisacaridosis: características clínicas, diagnóstico y de manejo. *Rev Chil Pediatr.* 2016;87(4):295-304.
2. Galimberti C, Madeo A, Di Rocco M, Fiumara A. Mucopolysaccharidoses: early diagnostic signs in infants and children. *Ital J Pediatr.* 2018;44(Suppl 2):133.
3. Stapleton M, Hoshina H, Sawamoto K, Kubaski F, Mason RW, Mackenzie WG, et al. Critical review of current MPS guidelines and management. *Mol Genet Metab.* 2019;126(3):238-45.
4. Auray-Blais C, Lavoie P, Tomatsu S, Valayannopoulos V, Mitchel JJ, Raiman J, et al. UPLC-MS/MS detection of disaccharides derived from glycosaminoglycans as biomarkers of mucopolysaccharidoses. *Anal Chim Acta.* 2016;936:139-48.

O-10. PRIMER ESTUDIO PILOTO PROSPECTIVO DEL CRIBADO NEONATAL SIMULTÁNEO DE INMUNODEFICIENCIAS COMBINADAS GRAVES Y LA ATROFIA MUSCULAR ESPINAL

de Felipe Carrillo B*, Delgado Pecellín C², Madruga M³, López Lobato M⁴, Salamanca C⁵, Márquez J⁶, Duque C⁷, Mendoza B⁸, Castro Serrano R², Castellano Casas S², Moreno M⁹, Neth O¹⁰

¹Alteraciones Congénitas de Inmunidad, Instituto de Biomedicina de Sevilla. ²Enfermedades Metabólicas, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla. ³Neuropediatría, Hospital Viamed, Sevilla. ⁴Neuropediatría, Hospital Virgen del Rocío, Sevilla. ⁵Neonatología, Hospital Virgen Macarena, Sevilla. ⁶Neonatología, Hospital de Valme, Sevilla. ⁷Neonatología, Hospital Virgen del Rocío, Sevilla. ⁸Neonatología, Hospital Juan Ramón Jiménez, Huelva. ⁹Neonatología, Hospital Viamed, Sevilla. ¹⁰Servicio de Enfermedades Infecciosas I, Hospital Virgen del Rocío, Sevilla.

Objetivos: Las inmunodeficiencias primarias (IDP) son un grupo heterogéneo de enfermedades causadas por defectos heredados de componentes del sistema inmunológico. La inmunodeficiencia combinada grave (IDCG, SCID -severe combined immunodeficiency) se caracteriza por un déficit de los linfocitos T y/o B (TRECS y/o KRECS) y los pacientes sufren graves infecciones. Por otra parte, la atrofia muscular espinal (AME) es una enfermedad de origen genético caracterizada por la ausencia total del gen SMN1 que cursa con debilidad muscular. Ambas patologías son infrecuentes y fatales no obstante existen tratamientos eficaces si se diagnostican precozmente. Nuestro laboratorio tiene una amplia experiencia en el cribado neonatal de IDP comprobando la sensibilidad y la eficacia de la técnica a partir de la muestra de sangre de talón del recién nacido. En este trabajo presentamos una mejora de este cribado consistente en la inclusión del AME. **Objetivo:** testar la sensibilidad y la eficacia de esta técnica tras la inclusión del AME.

Métodos: El cribado de IDP y AME se realizó a partir de sangre seca de talón de niños nacidos en centros públicos y privados de Sevilla, Huelva y Cádiz. La técnica consistió en una PCR multiplex (LightMix®KIT, TREC KREC SMA Newborn, ref 40-0621-04, Roche-TIB

molbiol) con cuatro dianas: TRECS, KRECS, SMN1 y ACTB. La determinación de TRECS y KRECS es absoluta estableciendo los puntos de corte de la PCR en 6 copias/punch para los TRECS; 4 copias/punch KRECS. La determinación de AME se realizó por ausencia de amplificación del gen SMN1. El ACTB fue usado como control interno de la calidad de la muestra a analizar.

Resultados: Un total de 6471 niños fueron reclutados prospectivamente de enero a septiembre de 2021. Hasta el momento no han sido identificados de manera prospectiva ningún caso de IDP ni de AME. La tasa de repetición de la técnica ha sido de 2.1% (N = 136), principalmente debido valores de KRECS por debajo del punto de corte (N = 52, 38.2%), los resultados se normalizaron tras repetir la técnica en la misma muestra (re-test). Durante el estudio se han sido diagnosticados de manera retrospectiva dos neonatos de 3 y 6 meses de IDCG (TREC = 0 y KREC = 0) y de inmunodeficiencia B (TREC = 18 y, KREC = 0). Por otro lado ha sido identificado un niño de 2 semanas de AME por ausencia del SMN1. Todos los controles incluidos (IDPG y AME) han sido identificados de manera correcta.

Conclusiones: El cribado neonatal de IDP es una técnica rápida, sensible y coste-eficaz a la hora de diagnosticar tempranamente las inmunodeficiencias graves. La inclusión de la atrofia muscular no supone ningún coste ni trabajo añadido a nivel de laboratorio aportando un gran beneficio, el diagnóstico y el tratamiento precoz de esta patología. El estudio ha permitido el rápido diagnóstico de tres recién nacidos que ya presentaban algún síntoma de su patología y su tratamiento rápido ha evitado graves secuelas e incluso el fallecimiento de alguno de los casos. Por ello, consideramos que la inclusión en el cribado neonatal rutinario de esta técnica aporta múltiples beneficios.

O-11. DETERMINACIÓN DE 3-O-METILDOPA EN SANGRE SECA PARA EL DIAGNÓSTICO DE DEFICIENCIA DE DESCARBOXILASA DE AMINOÁCIDOS AROMÁTICOS

Casado Río M^{*1}, Arias Dimas Á¹, Ormazabal Herrero A¹, Artuch R¹, Rivera N², García-Cazorla A², Merino Magro M³, Cocho de Juan J³, Couce Pico M⁴, Giugliani R⁵

¹Laboratorio de metabolopatías, Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona.

²Neurología, Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona. ³Laboratorio de metabolopatías, Hospital Clínico Universitario de Santiago.

⁴Neonatología, Hospital Clínico Universitario de Santiago. ⁵Genética médica, Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Objetivos: La deficiencia de descarboxilasa de aminoácidos aromáticos (AADC) es un ECM del metabolismo de las aminas biógenas que conlleva una disfunción motora severa. El diagnóstico bioquímico se realiza mediante análisis del perfil de neurotransmisores en LCR, donde se observa un aumento de la 3-O-metildopa (3OMD), metabolito generado a partir del acúmulo del precursor de dopamina L-Dopa. Esta técnica es invasiva, requiere conservación de la muestra congelada y generalmente el envío a un centro de referencia. El acúmulo de 3OMD también está presente a nivel periférico, por lo que es posible realizar un análisis en sangre seca. El objetivo de este trabajo es validar un procedimiento para la detección de esta deficiencia periféricamente.

Métodos: El análisis de 3OMD en sangre seca se realiza mediante cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masas en tándem (UPLC-MS/MS) mediante adaptación de un método previamente descrito¹. Se realiza una curva de calibración a 7 puntos (rango de 0 a 7 $\mu\text{mol/L}$). Los calibradores son de sangre sin anticoagulante cargada con diferentes cantidades 3OMD y posteriormente impregnada en papel. Tanto en calibradores como en muestras se extrae la sangre seca de un disco de 3 mm de diámetro mediante incubación de 1 hora en ácido tricloroacético al 3%. Se utiliza como estándar interno 3OMD-d3. El análisis se llevó a cabo mediante el analizador ACQUITY

UPLC- Xevo TQD de Waters, utilizando como fases móviles agua y metanol, ambas con ácido fórmico al 0,1%. Y la detección fue mediante ESI(+)-MRM monitorizando la transición 212,2 > 152,9. En el caso del Laboratorio del Hospital Clínico de Santiago (CHUS) se utilizó un equipo API4000 (Sciex) con HPLC Agilent 1260 y se usó como patrón interno 3OMD-d3 (CDN).

Resultados: Se estudió la imprecisión del procedimiento a nivel fisiológico y patológico mediante el análisis de 10 replicados. Se obtuvo un coeficiente de variación intradiario de 9,6% para una concentración de 0,35 $\mu\text{mol/L}$. Para una concentración de 4 $\mu\text{mol/L}$ los coeficientes de variación fueron de 4,2% (intradario) y de 4,3% (interdiario). En el cálculo de los valores de referencia se obtuvieron unos valores decrecientes en función de la edad, por lo que se establecen tres rangos de control: < 1,03 $\mu\text{mol/L}$ (edad < 7 días, n = 13), < 0,53 $\mu\text{mol/L}$ (8 días - 6 meses, n = 11) y < 0,17 $\mu\text{mol/L}$ (> 6 meses, n = 174). Se analizaron 7 pacientes diagnosticados de deficiencia de AADC y en todos los casos se obtuvo un resultado muy superior a los correspondientes valores normales (de 3,5 a 27,6 $\mu\text{mol/L}$). Hasta la fecha se han analizado 110 pacientes de nuestro hospital y de diversos centros del país con sospecha de deficiencia de AADC. Todos los valores obtenidos fueron normales, exceptuando aquellos pacientes tratados con L-Dopa que tuvieron valores muy elevados de 3OMD. Se realizó una comparación con el procedimiento utilizado en el Hospital Clínico Universitario de Santiago, obteniéndose una muy buena correlación, pero resultados no intercambiables. Esta falta de intercambiabilidad es debida al uso de diferente material de calibración, haciendo necesarios intervalos de referencia propios para cada procedimiento.

Conclusiones: El método descrito es adecuado para el cribado de la deficiencia de AADC, tiene un alto poder diagnóstico ya que los valores de los pacientes son muy superiores a los valores control. Es un método muy sencillo y económico. Su principal ventaja respecto al análisis de neurotransmisores en LCR, método clásico de diagnóstico de esta deficiencia, es que se realiza en sangre seca. Esta matriz es prácticamente no invasiva y permite la conservación a temperatura ambiente, facilitando así su envío respecto al LCR. De esta manera se puede ampliar el espectro clínico de cribado con el fin de detectar un número mayor de pacientes.

Bibliografía

1. Chen PW, Lee NC, Chien YH, Wu JY, Wang PC, Hwu WL. Diagnosis of aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency by measuring 3-O-methylidopa concentrations in dried blood spots. Clin Chim Acta. 2014;431:19-22.

O-12. ELEVACIÓN DE C3 EN CRIBADO NEONATAL: 10 AÑOS DE EXPERIENCIA

Martín Rivada Á^{*1}, Cambra Conejero A², Martín Hernández E³, Morais López A⁴, Belanger Quintana A⁵, Cañedo Villaroya E¹, Quijada Fraile P³, Bellusci M³, Chumillas Calzada S³, Bergua Martínez A⁴, Stanescu S⁵, Martínez Pardo M⁵, Pérez González B⁶, Ruíz-Sala P⁶, Ugarte M⁶, Pedrón Giner C¹

¹Sección de Gastroenterología y Nutrición, Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, Madrid. ²Laboratorio de Cribado Neonatal, Hospital Universitario Gregorio Marañón, Madrid. ³Unidad de Enfermedades Mitocondriales-Metabólicas Hereditarias, Centro de Referencia Nacional (CSUR) en Enfermedades Metabólicas, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid. ⁴Unidad de Nutrición Infantil y Enfermedades Metabólicas, Hospital Universitario La Paz, Madrid. ⁵Centro de Referencia Nacional (CSUR) en Enfermedades Metabólicas, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid. ⁶Centro de Diagnóstico de Enfermedades Moleculares, Universidad Autónoma de Madrid. IdiPAZ. CIBERER, Madrid.

Objetivos: Describir nuestra experiencia en el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de los casos de cribado neonatal con elevación de

propionil-carnitina (C3) o sus ratios desde la implantación del cribado neonatal metabólico ampliado en nuestra la Comunidad de Madrid.

Métodos: Estudio retrospectivo, desde marzo de 2011 hasta diciembre de 2020. Se obtuvieron muestras en sangre seca a las 48 horas de vida, llevándose a cabo la determinación de aminoácidos y acilcarnitinas mediante espectrometría de masas en tándem. Los recién nacidos (RN) con cribado positivo fueron derivados a las Unidades Clínicas para seguimiento. La confirmación bioquímica se realizó mediante la determinación de los niveles de vitamina B12 (B12) séricos y de homocisteína en RN y en sus madres; y de aminoácidos, acilcarnitinas en plasma y ácidos orgánicos en orina en RN. Los diagnósticos se clasificaron en falsos positivos: alteraciones no confirmadas en el laboratorio de referencia o alteraciones transitorias sin una causa identificada; deficiencias de B12: niveles séricos en el RN o en sus madres inferiores a 200 pg/ml o entre 200-300 pg/ml con elevación de marcadores secundarios (homocisteína en plasma, ácido metilmalónico y ácido metilcítrico en orina); errores innatos del metabolismo (EIM): acidemia propiónica (AP) o acidemia metilmalónica, sin (MMA) o con homocistinuria (MMAHC).

Resultados: Durante el periodo de estudio el cribado metabólico se realizó en un total de 588.793 recién nacidos. Se derivaron 953 para seguimiento, 192 de ellos por alteración de C3 (20,1%): 88 falsos positivos, 85 déficit de B12 y 19 EIM. En el 49% y 12% de los casos se había solicitado segunda y tercera muestra desde el laboratorio de cribado. Los niveles totales de C3 fueron superiores en los casos de EIM ($9,52 \pm 4,07$) y en los falsos positivos ($8,96 \pm 4,70$) respecto a los casos de déficit de B12 ($5,64 \pm 2,71$) ($p < 0,001$). Los cocientes C3/C2, C3/metionina y C16:10H+C17 eran mayores en los EIM respecto a los otros dos grupos ($p < 0,001$). Los 19 casos de EIM correspondían a AP ($n = 8$, todos por mutaciones en PCCB), AMM ($n = 4$; 2 MMUT, 2 CblB) y MMAHC ($n = 7$; 6 CblC y 1 CblD); 10 presentaron síntomas antes del resultado del cribado (6 AP, 1 MMA, 3 MMAHC). De los diagnósticos de déficit de B12, el 75% recibía lactancia materna exclusiva y el 20% lactancia mixta; 8% eran prematuros y ninguno tenía bajo peso para la edad gestacional. La antropometría en su valoración clínica fue: Z peso: $-0,07 \pm 1,11$; Z longitud: $0,02 \pm 1,17$; Z perímetro cefálico: $0,13 \pm 1,13$. Los niveles séricos de B12 fueron $187,6 \pm 76,9$ (< 200 pg/ml: 52%) en RN y en sus madres: $243,7 \pm 135,0$ (< 200 pg/ml: 52%). El 5% de las madres refirieron vegetarianismo o escasa ingesta, un 15% fueron diagnosticadas de anemia perniciosa. Los niños y sus madres recibieron tratamiento con B12 oral y/o intramuscular con gran variación en la posología, normalizando sus niveles y desapareciendo las alteraciones metabólicas secundarias.

Conclusiones: Las elevaciones de C3 suponen una causa frecuente de alteración del cribado, con una alta tasa de falsos positivos, incluso tras repetición de muestras. El cribado llega tarde para la detección presintomática de la mayoría de las AP y también para MMA. La deficiencia de B12 secundaria a carencia materna es frecuente, habitualmente con valores cercanos al rango de normalidad, y existe una enorme variabilidad en su diagnóstico, tratamiento y seguimiento.

O-13. DISFUNCIÓN MITOCONDRIAL EN EL SÍNDROME DE RETT: ESTUDIO DE UNA ENFERMEDAD CLÁSICA DEL NEURODESARROLLO DESDE EL PRISMA DEL METABOLISMO SINÁPTICO PARA ENCONTRAR NUEVAS OPCIONES DE TRATAMIENTO.

Oyarzábal Sanz A*, Musokhranova U, García-Cazorla A

Neurología, Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona.

Objetivos: El síndrome de Rett es una enfermedad del neurodesarrollo que afecta a 1:10.000 niñas, normalmente debido a mutaciones en MECP2. Se caracteriza por una regresión en el desarrollo neuronal tras un crecimiento postnatal normal, lo que provoca la pérdida de capacidades adquiridas como el habla, el uso intencionado de las ma-

nos y la aparición de crisis epilépticas. Dada su gravedad y la falta de tratamiento, urge encontrar nuevas opciones terapéuticas. Aunque tradicionalmente se ha estudiado como un trastorno de la neurotransmisión y la maduración neuronal, en los últimos años se está prestando atención a la función bioenergética en el estudio del síndrome de Rett. Hemos centrado nuestra investigación en dos cuestiones: el análisis de la homeostasis mitocondrial en modelos de Rett y si esta puede ser modulada con fines terapéuticos.

Métodos: Hemos valorado la disfunción mitocondrial mediante el estudio de varios de sus parámetros: medida de ATP (mediante la valoración de la reacción luciferina-luciferasa por luminometría), especies reactivas de oxígeno (tinción con la sonda MitoSOX y citometría de flujo), valoración de la red mitocondrial (inmunocitoquímica y microscopía confocal) o la valoración de expresión de distintos marcadores (western blot e inmunofluorescencia). Estas valoraciones las hemos realizado tanto en fibroblastos de pacientes como en tejidos de ratones modelo del síndrome de Rett. Además, en estos últimos hemos podido valorar el efecto del tratamiento en su comportamiento y actividad, mediante las pruebas NORT, Plus Maze y Rotarod.

Resultados: En primer lugar, hemos analizado el rendimiento mitocondrial en fibroblastos de pacientes de Rett, centrándonos en la producción de ATP, la generación y el metabolismo de ROS, y la dinámica y la ultraestructura mitocondrial. Detectamos una severa disfunción mitocondrial caracterizada por una bioenergética defectuosa y una dinámica mitocondrial y producción de ROS alteradas. Curiosamente, cuando tratamos los fibroblastos con un agonista de PPAR γ , registramos una recuperación de la capacidad de producción de ATP y una disminución de la generación de ROS. Comprobado que la homeostasis mitocondrial está alterada en el síndrome de Rett y que puede ser modulada eficazmente con un agonista de PPAR γ , pasamos a analizar la función mitocondrial y su orientación en modelos animales. A semejanza de los pacientes, los ratones MeCP2 $^{+/-}$ pasan por una fase asintomática para posteriormente desarrollar la sintomatología. Sorprendentemente, hemos observado una disfunción mitocondrial ya en los ratones presintomáticos, lo que sugiere que la disfunción mitocondrial desempeña un papel en el desarrollo y la progresión del fenotipo. El tratamiento de los ratones sintomáticos con el mencionado agonista PPAR γ dio lugar a una mejora del comportamiento (en términos de actividad exploratoria y coordinación motora) y a una mejora de la disfunción mitocondrial (especialmente en lo que respecta a la producción de ATP y la peroxidación de lípidos). El tratamiento temprano de los ratones presintomáticos resultó en la recuperación de la producción de ATP, especialmente en el hipocampo.

Conclusiones: Nuestros resultados reafirman que las mitocondrias son una diana eficaz para el tratamiento de una enfermedad neurológica tan compleja y avalan un ensayo clínico con el mencionado agonista PPAR γ . Además, destacamos la disfunción mitocondrial incluso antes de la aparición de los síntomas, estableciendo la mitocondria como una diana muy relevante para modificar la historia natural del síndrome de Rett y resaltando la importancia de las ventanas terapéuticas en las enfermedades del neurodesarrollo. El estudio de las enfermedades clásicas desde el prisma del metabolismo sináptico puede resultar en la definición de nuevas oportunidades terapéuticas.

O-14. GLICEROLFENILBUTIRATO EN LA PRÁCTICA CLÍNICA EN ESPAÑA

Martín Hernández E*¹, Bellusci M¹, Correcher Medina P², Meavilla Olivas S³, Sánchez Pintos P⁴, de las Heras Montero J⁵, Blasco-Alonso J⁶, Dougherty de Miguel L⁷, Márquez A⁸, Peña Quintana L⁹, Moreno Lozano P¹⁰, Quijada Fraile P¹, Chumillas Calzada S¹, Barrio Carreras D¹, de Los Santos de Pelegrín M³, del Toro Riera M⁷, Couce Pico ML⁴, Vitoria Miñana I², Morales Conejo M¹

¹Unidad de Enfermedades Mitocondriales-Metabólicas Hereditarias, Centro de Referencia Nacional (CSUR) y Europeo (MetabERN)

en Enfermedades Metabólicas, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid. ²Centro de Referencia Nacional (CSUR) de Enfermedades Metabólicas, Hospital La Fe, Valencia. ³Centro de Referencia Nacional (CSUR) y Europeo (MetabERN) de Enfermedades Metabólicas, Hospital San Joan de Deu, Barcelona. ⁴Centro de Referencia Nacional (CSUR) y Europeo (MetabERN) de Enfermedades Metabólicas, Hospital Universitario de Santiago de Compostela. ⁵Centro de Referencia Nacional (CSUR) y Europeo (MetabERN) de Enfermedades Metabólicas, Hospital Cruces, Bilbao. ⁶Unidad de Gastroenterología y Enfermedades Metabólicas, Hospital Regional Universitario de Málaga. ⁷Unidad de Enfermedades Metabólicas Hereditarias, Centro de Referencia Nacional (CSUR) y Europeo (MetabERN) de Enfermedades Metabólicas, Hospital Vall d'Hebron, Barcelona. ⁸Unidad de Gastroenterología y Enfermedades Metabólicas, Hospital de Badajoz. ⁹Unidad de Gastroenterología y Enfermedades Metabólicas, Hospital de las Palmas de Gran Canaria. ¹⁰Unidad de Enfermedades Musculares y Metabólicas Hereditarias, Departamento de Medicina Interna, Hospital Clínic de Barcelona.

Objetivos: Estudiar la efectividad y seguridad del tratamiento con glicerolfenilbutirato (GFB) en la práctica clínica, tras su comercialización en 2018 en España. En aquellos pacientes que hayan recibido tratamiento previo con otros quelantes del amonio se compara la efectividad y seguridad de ambos fármacos y la preferencia de los pacientes/familiares.

Métodos: Estudio observacional, retrospectivo y multicéntrico. Los datos se recogieron en una base de datos online (RedCap) y el estudio estadístico se realizó con el programa SPSS v.25. Se incluyen niños y adultos diagnosticados de enfermedades del ciclo de la urea, que hayan completado mínimo un año de tratamiento con GFB. Se recoge la posología y efectos adversos del fármaco, así como datos antropométricos, dietéticos, bioquímicos, el número de ingresos por hiperamoniemia y de visitas a urgencias durante los 12 meses tras el inicio de GFB. En los pacientes que hubieran recibido tratamiento previo con otro quelante del amonio se recogen las mismas variables en un periodo similar de observación y se comparan ambos periodos.

Resultados: Se han incluido 44 pacientes de 10 centros (24 mujeres) (23 OTC, 9 ASL, 7 ASS1, 3 CPS1, 1 ARG1, 1 CA-VA). La edad media al inicio del tratamiento con GFB fue 10,5 años: 5 (0-2 años), 8 (2-6 años), 15 (6-12 años), 11 (12-18 años) y 5 > de 18 años. De ellos, 40 habían recibido previamente fenilbutirato de sodio (NaFB) a la dosis media de 260 ± 121 mg/kg/día. La dosis media de GFB al inicio tratamiento fue de 257 ± 111 mg/kg/día, siendo 235 ± 93 mg/kg/día tras 12 meses (p 0,021). Comparando los pacientes que previamente recibieron NaFB, se observaron las siguientes diferencias tras 1 año de tratamiento con GFB: los z-score de peso, talla y PC pasaron de -0,39 $\pm$ 1,22, -1,07 $\pm$ 1,5 y -1,20 $\pm$ 1,32 a -0,47 $\pm$ 0,95, -1,24 $\pm$ 1,4 y -0,83 $\pm$ 1,37 (p 0,46, p 0,42, p 0,39); el aporte de proteínas naturales de $0,62 \pm 0,27$ a $0,64 \pm 0,30$ g/kg/día (p 0,34); las proteínas totales de $0,8 \pm 0,32$ a $0,83 \pm 0,30$ g/kg/día (p 0,38); el número de ingresos por hiperamoniemia de $0,32$ a $0,05$ ingresos/paciente/año (p 0,031); el número de visitas a urgencias de $0,88$ a $0,26$ visitas/paciente/año (p 0,008); los niveles de amonio de 40 ± 19 a 32 ± 14 μ mol/l (p 0,00); los niveles de valina de 138 ± 36 a 149 ± 38 μ mol/l (p 0,018); los niveles de glutamina de 771 ± 306 μ mol/l a 702 ± 249 μ mol/l (p 0,069). Presentaron efectos adversos 8/40 (19,5%) pacientes con NaFB (6 gastrointestinales, 1 olor corporal y 1 hipertransaminasemia) y 2/43 (4,65%) pacientes con GFB (debilitamiento del cabello y mala curva de peso). Respecto a la preferencia de los pacientes, 35 prefirieron el GFB (27 forma de presentación, 7 menos síntomas digestivos, 1 efectividad), 1 el NaFB y 4 ninguna preferencia.

Conclusiones: El número de ingresos por hiperamoniemia y visitas a urgencias fue significativamente inferior en el periodo que estuvieron con glicerolfenilbutirato. Los valores de amonio fueron significativamente inferiores y los de valina significativamente superiores durante el periodo con glicerolfenilbutirato. Los efectos adversos fue-

ron superiores con NaFB. Los pacientes prefieren GFB especialmente por la forma de presentación y la buena tolerancia gastrointestinal.

Bibliografía

1. Longo N, Holt RJ. Glycerol phenylbutyrate for the maintenance treatment of patients with deficiencies in enzymes of the urea cycle, Expert Opin Orphan Drugs. 2017;5(12):999-1010.

O-15. ANÁLISIS DE LA CALIDAD DE VIDA Y DEL ESTADO PSICOPATOLÓGICO EN PACIENTES CON ENFERMEDADES METABÓLICAS HEREDITARIAS EN EL CONTEXTO DE LA PANDEMIA POR SARS-COV-2

González-Álvarez P^{*1}, Rovira-Remisa M¹, Giralt López M², Moreira Martínez M², Ventura Wichner P¹, Mestres N¹, Graterol F¹, Joaquim C³, del Toro Riera M⁴, Felipe Rucian A⁴, Cortès-Saladelafont E¹

¹Pediatría, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol Badalona.

²Psiquiatría, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona.

³Endocrinología, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona.

⁴Unidad de Enfermedades Metabólicas Hereditarias y Neuropediatría, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona.

Objetivos: La celebración del congreso de la AECOM 2021 marcará dos años desde el diagnóstico de los primeros casos de neumonía por SARS-CoV-2 en China. La progresión de dicha enfermedad y su extensión por todo el globo llevaría posteriormente a la OMS a declarar el estado de pandemia el 11 de marzo de 2020. Desde entonces se ha publicado abundante bibliografía sobre la enfermedad causada por el virus (COVID-19), y sus variantes y complicaciones. De igual modo, y debido a los cambios en la actividad asistencial provocados por la pandemia, diversos grupos han centrado su interés en describir el bienestar de los pacientes, y en intentar determinar cómo el auge de visitas telemáticas en sustitución de consultas presenciales, la discontinuidad de tratamientos crónicos o el miedo a contraer la enfermedad ha podido afectar a su calidad de vida. Esto puede ser especialmente cierto en los pacientes afectados de enfermedades metabólicas hereditarias (EMH), cuya calidad de vida tradicionalmente se percibe peor debido a las consecuencias de su propia patología. El estudio pretende conocer el impacto de la pandemia en términos de calidad de vida y alteraciones afectivas en los pacientes afectados de EMH en nuestro medio.

Métodos: Se lleva a cabo un estudio de cohortes, reclutando a enfermos de EMH mayores de 4 años a nivel estatal (pacientes de nuestro centro y centros colaboradores, así como a través de la difusión de asociaciones de familiares y pacientes), y a controles sanos. A todos ellos se les distribuye vía telemática una encuesta en la que se recogen datos socioeconómicos, así como cuestionarios validados de evaluación psicopatológica (Pediatric Symptom Checklist - PSC en menores de 18 años, Patient Health Questionnaire - PHQ-9 y Generalized Anxiety Disorder - GAD-7 en adultos) y de calidad de vida genéricos (KINDL para población pediátrica y WHOQOL-BREF para mayores de 18 años), comparando las respuestas obtenidas entre ambos grupos. Entre los afectados por EMH los cuestionarios son contestados bien por ellos mismos o por sus cuidadores o tutores legales.

Resultados: Se reclutaron un total de 498 participantes, 45 EMH y 445 controles. Casi la mitad de los casos (45,7%) refiere haber presentado algún episodio de descompensación, mientras que un 37% de ellos afirma haber visto alterado su seguimiento hospitalario habitual. En cuanto al estado psicopatológico, los test empleados requieren de la distinción de dos poblaciones: pediátrica (< 18 años), no encontrando diferencias en la prevalencia de ansiedad y depresión entre ambos grupos, y adulta, donde los test PHQ-9 y GAD sí encuentran mayor proporción de ansiedad y depresión grave en los afectados de EMH. El análisis global de la calidad de vida muestra mayor valoración en controles que en casos.

Conclusiones: La pandemia de COVID-19 ha afectado negativamente a los pacientes afectados de EMH, dificultando su correcto seguimiento médico. En consecuencia, no solo aumenta el número de reagudizaciones en dicho colectivo; también se encuentra mayor proporción de ansiedad y depresión grave entre su población adulta, empeorando así su calidad de vida. Estos resultados evidencian la necesidad por parte de los sanitarios de planificar mejor la asistencia a dicho colectivo ante posibles futuros confinamientos y la previsión de que la situación de la pandemia se dilate hasta dentro de unos años.

Bibliografía

1. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients with 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2020;323(11):1061-9.
2. Organization WH. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020. 2020.
3. Organization WH. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): situation report. 2020.
4. Zhang Y, Ma ZF. Impact of the COVID-19 pandemic on mental health and quality of life among local residents in Liaoning Province, China: A cross-sectional study. *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17(7).
5. Pulvirenti F, Cinetto F, Milito C, Bonanni L. Health-Related Quality of Life in Common Variable Immunodeficiency Italian Patients Switched to Remote Assistance during the COVID-19 Pandemic. *Elsevier.* 2020.
6. Matos MA, Ferri-de-Barros F, Guarniero R. Quality of life evaluation in patients with mucopolysaccharidosis using PedsQL. *J Child Heal Care.* 2019;23(2):278-85.

O-16. IMPLICACIÓN DE LAS TRAMPAS EXTRACELULARES DE NEUTRÓFILOS (NETS) EN EL RIESGO DE ENFERMEDAD TROMBÓTICA EN ENFERMEDAD DE FABRY.

Serrano Gonzalo I^{*1}, López de Frutos L², Lahoz Gil C², Köhler R³, Giraldo Castellano P⁴

¹Grupo GLIS-012, Instituto de Investigación Sanitaria de Aragón. ²Fundación Española para el Estudio y Tratamiento de la Enfermedad de Gaucher y otras lisosomales (FEETEG). ³Grupo GLIS-012, Fundación Agencia Aragonesa para la Investigación y el Desarrollo (ARAID). ⁴Servicio de Hematología, Hospital QuirónSalud Zaragoza.

Objetivos: La enfermedad de Anderson-Fabry (EF) es una enfermedad de depósito lisosomal (esfingolipidosis). Este trastorno presenta una herencia ligada al cromosoma X y está causado por variantes en el gen GLA (MIM*300644), el cual codifica para la enzima alfa-galactosidasa A. La fisiopatología se relaciona con el acúmulo de globotriaosilceramida, principalmente en el endotelio vascular. Este depósito induce una disfunción que, es la principal causa de accidentes vasculares, especialmente en el árbol cerebral. Recientemente, se ha descrito la importancia de las trampas extracelulares de neutrófilos (NETs) en infección, trombosis y diversos trastornos inflamatorios y autoinmunes. Las NETs son estructuras formadas por DNA liberado por los neutrófilos y factores intracelulares, proteínas e histonas. Son estimuladas por las plaquetas activadas y promueven la generación de trombina. El objetivo de este proyecto es identificar perfiles de las NETs potencialmente específicos en pacientes con EF.

Métodos: Se seleccionaron 100 controles sanos y 10 pacientes varones con EF, confirmados mediante estudio genético y actividad enzimática. Mediante inmunocuantificación se analizaron las concentraciones de mieloperoxidasa (MPO), de heterodímero S100A8/S100A9 (MRP) y de elastasa de neutrófilo (NE), y mediante fluorimetría se midieron las concentraciones de DNAsa y DNA libre circulante (cfDNA), los resultados se muestran como mediana (percentil 25-75). Se compararon entre ambos grupos mediante el test no paramétrico U de Mann-Whitney, considerando estadísticamente significativo un p-valor inferior a 0,05.

Resultados: La mediana de edad de los 10 pacientes incluidos, es de 46,0 (26,00-50,00) años y, 7 de ellos, presentan un fenotipo clásico. Los biomarcadores analizados en controles y pacientes, respectivamente, han sido: MPO 55,4 (27,88-115,09) vs. 57,8 (27,80-83,12) ng/

mL, MRP 55,3 (25,93-97,80) vs. 173,9 (139,43-263,86) ng/mL, NE 12,5 (5,62-28,44) vs. 16,2 (9,62-26,00) ng/mL, DNAsa 2.144,3 (1.999,43-3.090,83) vs. 1.912,5 (1.861,50-2.022,59) U/L y cfDNA 0,4 (0,27-0,50) vs. 0,3 (0,22-0,40) ng/uL. Se ha observado un aumento estadísticamente significativo de MRP ($p < 0,0001$) en afectados de EF respecto a controles y una disminución estadísticamente significativa de DNAsa ($p = 0,002$).

Conclusiones: Se ha observado un incremento de la proteína MRP y una disminución de las DNAsas circulantes en los afectados de EF estudiados. Dado que estas variaciones se han asociado a una mayor formación de NETs, sería conveniente analizar estos datos junto con la clínica trombótica de los pacientes, así como el estudio de otros indicadores y factores de riesgo para el desarrollo de estas complicaciones.

Este proyecto está financiado por una ayuda a la investigación de FEETEG.

O-17. DEFECTOS DE CETOLISIS EN HOSPITAL DE TERCER NIVEL

Ortiz Ortigosa A^{*1}, Mora Loro M¹, Gil-Gómez R², Lendínez Jurado A¹, Yahyaoui Macías R³, Blasco-Alonso J¹

¹UGC Pediatría; ²UGC Cuidados Críticos y Urgencias Pediátricos;

³Laboratorio de Metabolopatías, Hospital Regional Universitario de Málaga.

Objetivos: Los cuerpos cetónicos (CC) son importantes vectores de fuente de energía, especialmente en situaciones en las que los aportes de glucosa no son suficientes para satisfacer las necesidades del organismo. Se forman en el hígado mediante el proceso conocido como cetogénesis. Desde allí, son transportados a los tejidos periféricos donde, a través de la cetolisis y mediante las enzimas succinil-CoA transferasa (SCOT) y la betacetotiolasa (BKT), se descomponen en acetil-CoA, el cual se introduce en el ciclo de Krebs con la consecuente producción de energía. Déficits en alguna de estas enzimas llevan al acúmulo de CC en plasma, manifestándose clínicamente como crisis de cetoacidosis. La asociación de ataques recurrentes de cetoacidosis grave con niveles de glucosa en sangre generalmente altos o normales, lactacidemia y amonemia bajas es la presentación más común de estos trastornos. El conocimiento de estos defectos cetolíticos debe cuestionar seriamente el diagnóstico complaciente de "cetoacidosis en ayunas" o "hipoglucemia cetósica idiopática", principalmente cuando hay acidosis metabólica grave.

Métodos: Estudio descriptivo retrospectivo de pacientes diagnosticados de defectos de cetolisis entre enero 2007 y junio de 2021, analizando las características del evento y las enfermedades que lo causan.

Resultados: Se recogen 4 casos, tres afectados de deficiencia de BKT, dos diagnosticados en edad preescolar (uno con clínica de hipertensión pulmonar y otro con cetoacidosis grave, precisando ambos su ingreso en cuidados intensivos) y otra paciente detectada por elevación de C4OH en cribado neonatal (c.455 G>C (p.Gly152Ala) en el gen ACAT1 en homocigosis; actividad enzimática disminuida en fibroblastos de ACETOACETIL-CoA TIOLASA en presencia y ausencia de k+). Por último, encontramos un paciente de edad preescolar afecto de deficiencia de SCOT con clínica de defecto energético y distrés respiratorio. A excepción de la paciente cuyo déficit fue orientado por el cribado neonatal, el resto de pacientes ha precisado realización de paneles genéticos y estudios enzimáticos en fibroblastos para el diagnóstico definitivo. De los cuatro casos descritos, tan solo el paciente con hipertensión pulmonar falleció en su debut, dada la gravedad clínica y la afectación multiorgánica. El resto continúan vivos, en seguimiento en unidad de metabolopatías, con tratamiento preventivo para la prevención de las crisis (limitación de ingesta proteica y grasas, aportando adecuado aporte calórico para evitar periodos de ayuno) y pauta de actuación en emergencias.

Conclusiones: La deficiencia de SCOT y la deficiencia de BKT o T2 se clasifican como trastornos autosómicos recesivos de la utilización de cuerpos cetónicos caracterizados por cetoacidosis. En la práctica, la clínica de defecto energético junto a la determinación de glucosa, ácido láctico, cuerpos cetónicos, amonio y la extracción de orina y plasma para aminoácidos y ácidos orgánicos, puede ayudar al enfoque diagnóstico de estos trastornos. El diagnóstico definitivo se basa en la medición de la actividad enzimática en fibroblastos y el análisis genético. Un resultado normal en el cribado neonatal no excluye la enfermedad. A pesar de que la cetosis permanente suele no estar presente en pacientes con genotipo leve, estos pueden desarrollar episodios cetoacidóticos tan graves como los descritos en pacientes con genotipo grave.

Bibliografía

1. Fukao T, Mitchell G, Oliver Sass J, Hori T, Orii K, Aoyama Y. Ketone body metabolism and its defects. *J Inherit Metab Dis.* 2014;37(4):541-51.
2. Pintos Morell G, Díaz A, Galán A. Defectos de síntesis y utilización de cuerpos cetónicos. En: Sanjurjo P, Baldellou A. Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias, 4ª edición. España: Ergon; 2016. p. 295-305.
3. Grüner S, Oliver Sass J. 2-methylacetoacetyl-coenzyme A thiolase (beta-ketothiolase) deficiency: one disease - two pathways. *Orphanet J Rare Dis.* 2020; 15:106.
4. Sasai H, Aoyama Y, Otsuka H, Abdelkreem E, Naiki Y, Kubota M, et al. Heterozygous carriers of succinyl-CoA:3-oxoacid CoA transferase deficiency can develop severe ketoacidosis. *J Inherit Metab Dis.* 2017;40:845-52.

O-18. PERFIL DE ACTIVACIÓN MACRÓFAGO/MONOCITO EN UNA PACIENTE CON ACIDEMIA PROPIÓNICA TRATADA CON ÁCIDO CARGLÚMICO

González Lamuña D^{*1}, Llorente Pelayo S¹, Arias Rodríguez A¹, San Segundo Arribas D²

¹Pediatría; ²Inmunología, Hospital Marqués de Valdecilla, Santander.

Objetivos: En la acidemia propiónica muchas de las complicaciones se atribuyen a un estado proinflamatorio por la presencia del ácido propiónico y sus derivados, así como por disfunción mitocondrial. Tanto la señalización de citoquinas como cambios metabólicos en los

monocitos circulantes, que tras atravesar el epitelio capilar y penetrar en el tejido conjuntivo se convierten en macrófagos, son determinantes de los diferentes patrones de activación. El denominado patrón de activación "clásico" provoca una respuesta de tipo proinflamatoria que acabará por eliminar la presencia de agentes patógenos; por el contrario, el patrón de activación "alternativo o no-clásico" favorece la reparación y remodelación tisular tras la respuesta inflamatoria. En la población sana las subpoblaciones de monocitos clásicos (CD14⁺⁺CD16⁻) representan un 80-90%, los monocitos no clásicos (CD14⁺CD16⁺⁺) suponen un 10-15% y los intermedios (CD14⁺⁺CD16⁺) un 1-5%. Es conocido que diferentes metabolitos, como el N-acetilglutamato, participan en los procesos de diferenciación del monocito/macrófago hacia un patrón de activación alternativo. Estudiamos posibles cambios en los patrones de activación de monocito/macrófago en una paciente con acidemia propiónica con descompensaciones frecuentes en la que iniciamos un tratamiento crónico con ácido carglúmico.

Métodos: Descripción del estado clínico y de los cambios de las subpoblaciones de monocitos en una paciente de 6 años de edad con acidemia propiónica en situación basal y tras 12 meses de tratamiento continuado por vía oral de ácido carglúmico a dosis de 50-60 mg/kg/día. Caracterización, mediante técnicas de citometría de flujo, de las subpoblaciones circulantes de monocitos en muestras de sangre periférica (EDTA) basados en la cuantificación de los receptores lipopolisacáridos de membrana de baja afinidad CD14 y CD16 antes y después de iniciado el tratamiento oral con ácido carglúmico.

Resultados: Previo al inicio del tratamiento con ácido carglúmico, el patrón de subpoblaciones de monocitos con predominio de activación clásica (CD14⁺⁺CD16⁻) está presente en el 90% de los monocitos, un 4% presenta un patrón intermedio (CD14⁺⁺CD16⁺), y los monocitos no-clásicos (CD14⁺CD16⁺⁺) suponen un 6%. Tras recibir de forma continuada tratamiento con ácido carglúmico, la paciente no presenta descompensaciones, al tiempo que se observa un cambio en el patrón de activación macrófago/monocito con un aumento de las subpoblaciones "no clásicas" (CD14⁺CD16⁺⁺) hasta un 15%.

Conclusiones: El estudio de las subpoblaciones monocitarias circulantes puede ser de utilidad para valorar el diferente perfil inflamatorio de los pacientes con acidemia propiónica.