

Seguimiento de pacientes con enfermedades metabólicas hereditarias

Gaixotasun metaboliko hereditarioak dituzten pazienteen jarraipena

J. de las Heras¹⁻³, I. Astigarraga²⁻⁴

¹Coordinador Unidad Enfermedades Metabólicas Hereditarias. Hospital Universitario de Cruces (CSUR, Metab-ERN). ²Profesor Asociado Facultad de Medicina, UPV/EHU. ³Instituto de Investigación Sanitaria Biocruces-Bizkaia. ⁴Jefatura Servicio Pediatría. Hospital Universitario de Cruces

El programa de cribado neonatal es un programa de capital importancia, que permite el diagnóstico precoz de diferentes patologías, que en la mayoría de las ocasiones se traduce en pacientes con una más que aceptable calidad de vida y que, en ausencia de este diagnóstico precoz, habrían sufrido con toda probabilidad signos y síntomas de diferente severidad de su enfermedad⁽¹⁾.

Fue una enfermedad metabólica hereditaria, la fenilcetonuria, la que dio pie a los programas de cribado neonatal que disfrutamos en la actualidad. Tres hitos importantes han marcado la historia de la fenilcetonuria como paradigma del diagnóstico precoz masivo en medicina. En primer lugar, en la década de 1930, Asbjorn Folling identificó niveles elevados de fenilalanina como causa de déficit neuropsicológico en algunos pacientes. Posteriormente, en la década de 1950, Horst Bickel trató con éxito a pacientes afectados de fenilcetonuria con una dieta baja en proteínas. Por último, y no por ello menos importante, en la década de 1960, Robert Guthrie, microbiólogo estadounidense con una sobrina con retraso mental a causa de esta enfermedad, desarrolló un método diagnóstico adecuado para un cribado masivo. Desde entonces, el diagnóstico precoz asociado a una intervención temprana ha permitido evitar la discapacidad mental en la gran mayoría de pacientes.

En la actualidad, en el año 2022, en Euskadi se criban 8 enfermedades metabólicas hereditarias: la fenilcetonuria desde el año 1982, cuyo 40 aniversario celebramos este año. En el año 2007 se introdujo el defecto de beta oxidación ácidos grasos de cadena media. Posteriormente, en 2014 se introdujeron 5 patologías más: la acidemia glutárica tipo 1, el defecto de beta oxidación de cadena larga, la enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce, la acidemia isovalérica y la homocistinuria. Y, por último, en 2019 se introdujo una octava enfermedad, el déficit de biotinidasa.

La Unidad de Metabolismo del Hospital Universitario Cruces es centro de referencia nacional designado por el Ministerio de Sanidad (CSUR-Centros Servicios Unidades de Referencia) para enfermedades metabólicas hereditarias, forma parte de la red europea

de centros de referencia en enfermedades metabólicas hereditarias (Metab-ERN –*European Reference Network*–), y es la encargada del diagnóstico, seguimiento y tratamiento de los enfermos afectados de este tipo de enfermedades en Euskadi. Y, por lo tanto, es la unidad clínica encargada del diagnóstico, seguimiento y tratamiento de los pacientes detectados a través del programa de Cribado Neonatal de alguna enfermedad metabólica hereditaria en la Comunidad Autónoma Vasca.

Una vez un paciente es detectado por el programa de cribado, se contacta la Unidad de Enfermedades Metabólicas Hereditarias y se cita inmediatamente al paciente. Siempre son momentos de angustia e incertidumbre para la familia y, el trato humano, empático y profesional es fundamental. Los neonatos son valorados alrededor de los 8-12 días de vida y rápidamente se confirma el diagnóstico y se inicia el tratamiento adecuado a la patología que, en el caso de las enfermedades metabólicas hereditarias, es nutricional en muchas ocasiones. También se realiza estudio genético familiar y se ofrece consejo genético.

La fenilcetonuria y los defectos de beta-oxidación de cadena media son las dos enfermedades metabólicas hereditarias que se criban desde hace más tiempo y son las que más prevalencia presentan. En el periodo comprendido entre los años 2010 y 2021, se han confirmado 13 casos de fenilcetonuria, 15 casos de defectos de beta oxidación de ácidos grasos de cadena media, un caso de acidemia glutárica tipo 1, un caso de defecto de beta oxidación de ácidos grasos de cadena larga, tres casos de acidemia isovalérica, dos casos de homocistinuria, y 4 casos de déficit de biotinidasa procedentes del programa de cribado neonatal.

El tratamiento de la mayoría de estas enfermedades es nutricional, con dietas estrictas limitadas en proteínas o en lípidos, según la enfermedad, además de fármacos y/o vitaminas. Algunas de estas patologías cursan con descompensaciones metabólicas que, aunque pueden ocurrir en cualquier situación, con frecuencia se desencadenan ante enfermedades intercurrentes como las viriasis, y que pueden ser muy graves, dejar secuelas neurológicas irreversibles e incluso

ser potencialmente mortales. Es por ello que los pacientes cuentan con protocolos domiciliarios de actuación ante una enfermedad intercurrente. Además, disponemos de protocolos de actuación urgente para los profesionales médicos que también se entregan a los pacientes para que los lleven siempre consigo por si tuvieran que acudir a Urgencias a algún centro fuera de la CAV.

Pondré como ejemplo de seguimiento el de una enfermedad clásica, la fenilcetonuria. La fenilcetonuria se produce a consecuencia de la presencia de variantes patogénicas en el gen de la fenilalanina-hidroxilasa (PAH), enzima que convierte la fenilalanina en tirosina, reacción para la que además se requiere el cofactor tetra-hidro-biopterina. Como consecuencia del defecto de fenilalanina hidroxilasa o de su cofactor BH4, se produce un aumento de fenilalanina en la sangre y el consecuente descenso en los niveles de tirosina. La fenilalanina cruza la barrera hemato-encefálica y produce un daño cerebral que condiciona la clínica de los pacientes.

Los defectos en el gen PAH se clasifican en función de los niveles de fenilalaninemia alcanzados, o en función de la necesidad o no de tratamiento según las últimas definiciones de la enfermedad⁽²⁾. Siguiendo la clasificación clásica en función de los niveles de fenilalanina alcanzados, el grado de la enfermedad puede variar desde la forma más leve, la hiperfenilalaninemia benigna, en que los niveles plasmáticos no superan 600 $\mu\text{mol/L}$ con una dieta libre, hasta la forma clásica en que los pacientes presentan niveles de fenilalanina superiores a 1.200 $\mu\text{mol/L}$, precisando una dieta estricta limitada en proteínas.

Antes de la puesta en marcha del programa de cribado neonatal, los pacientes se diagnosticaban cuando los pacientes presentaban síntomas. En la mayoría de las ocasiones el daño cerebral era irreversible, presentando retraso mental y síntomas neurológicos como convulsiones, ataxia y alteraciones en el comportamiento.

La base del tratamiento consiste en una dieta limitada en proteínas naturales, que iniciada a los pocos días de vida previene la mayoría de las complicaciones neuropsicológicas.

Mucho menos frecuente que las alteraciones en el gen PAH son los defectos de síntesis o regeneración de BH4, que representan alrededor del 2% de los casos de hiperfenilalaninemia. Además de estar afectado el metabolismo hepático con el consecuente aumento de los niveles de fenilalanina, también se encuentra alterada la síntesis de neurotransmisores en el sistema nervioso central. Por lo tanto, en estos pacientes predominan los síntomas neurológicos como microcefalia, parkinsonismo, mioclonías, distonías...

El objetivo final del tratamiento es evidentemente evitar los efectos neuropsiquiátricos de la enfermedad y para ello es fundamental mantener unos niveles adecuados de fenilalanina en sangre. Además, dada la dieta restringida que deben seguir estos pacientes, es preciso prevenir y/o tratar los déficits nutricionales (selenio, zinc, vitaminas, ácidos grasos esenciales) que puedan surgir.

Para ello se realiza un seguimiento clínico estricto, en el que es fundamental la monitorización domiciliar de los niveles de fenilalanina, aunque se están investigando nuevos biomarcadores no invasivos⁽³⁾. El seguimiento también comprende la realización periódica de otras pruebas como la densitometría mineral ósea y seguimiento multidisciplinar con controles por parte de otros especialistas.

Examinando la evolución de nuestros pacientes, podemos afirmar que desde la puesta en marcha del programa de cribado neonatal, el diagnóstico temprano y el tratamiento precoz ha supuesto una mejoría espectacular en la vida de estas personas, evitando el retraso mental y permitiendo desarrollar su potencial intelectual en gran medida.

Y, al igual que ocurre en el caso de la fenilcetonuria, en general los resultados son muy buenos en el resto de enfermedades metabólicas cribadas. La mayoría de los niños detectados están asintomáticos o con síntomas muy leves, cuando sabemos que en ausencia de un inicio de tratamiento precoz su estado de salud sería muy diferente. Son pacientes que en su mayoría viven vidas normales, sin ningún tipo de dependencia, con una escolarización normal, y que al llegar a la vida adulta pueden realizar estudios universitarios, formar una familia, etc.

El buen funcionamiento del programa de cribado neonatal y de la fase posterior en la Unidad Clínica de Enfermedades Metabólicas Hereditarias donde se confirma el diagnóstico, se pauta el tratamiento y se realiza el seguimiento posterior, impacta de forma muy importante en los pacientes, en su salud y en su calidad de vida. Pero no solo en la calidad de vida de los pacientes, sino de sus familias y de su entorno.

Desde su inicio en el año 1982, el programa de cribado neonatal en Euskadi ha ido aumentando el número de patologías metabólicas hereditarias a cribar, añadiendo a la fenilcetonuria el MCAD en el año 2007, otras 5 nuevas patologías en 2014 y el déficit de biotinidasa en 2019. Aún así, aproximadamente el 65% de los recién nacidos del estado se benefician de programas de cribado ampliado, en los que se criba un número mayor de metabolopatías, y que poco a poco se van implantando en los países de nuestro entorno. Como clínicos que vivimos el día a día de los pacientes con enfermedades metabólicas hereditarias de la CAV, estamos convencidos de que la ampliación del número de patologías a cribar, incluyendo por supuesto solo patologías en las que está acreditada su idoneidad en términos de eficacia y coste-efectividad, y por supuesto manteniendo el rigor y los estándares de calidad con los que se viene trabajando, sería muy positiva. No es cuestión de incluir patologías por presiones de la industria, o por sentirse obligados porque se viene haciendo en otras comunidades, sino de incluir algunas patologías sobre las que ya hay evidencia contrastada. Este convencimiento de que es necesario incluir nuevas patologías viene motivado por el conocimiento de las enfermedades y de su historia natural, y por la experiencia clínica que vamos acumulando a lo largo de los años en la Unidad de Enfermedades Metabólicas Hereditarias.

Así, es de recalcar nuestra experiencia en Euskadi con una enfermedad, la tirosinemia tipo 1, cuyo cribado cumple los criterios establecidos de eficacia y en el momento actual se están revisando los informes de coste-efectividad de las agencias de evaluación de tecnologías sanitarias para ser incluida en la cartera común básica de servicios asistenciales del Sistema Nacional

de Salud. En los últimos 20 años, en la Unidad de Enfermedades Metabólicas Hereditarias del H.U. Cruces hemos seguido 11 pacientes afectados de tirosinemia tipo 1 que, dada la ausencia de cribado neonatal para esta patología en nuestra comunidad, han sido diagnosticados tras su debut clínico. Aún a pesar de la instauración inmediata del tratamiento específico con el fármaco NTBC y dieta limitada en proteínas, con buena adherencia por parte de los pacientes, 4 pacientes (36%) han precisado un trasplante hepático a causa de haber desarrollado un cáncer hepático en la edad pediátrica, algunos muy recientemente. Es un hecho conocido y reportado en la literatura médica que el tratamiento específico frena el daño agudo hepático y renal, pero no evita el riesgo de hepatocarcinoma si no es instaurado precozmente⁽⁴⁾. La tirosinemia

tipo 1 se criba a nivel estatal en la mayoría de comunidades autónomas, así como en multitud de países a nivel internacional, sin que se haya descrito ningún caso de hepatocarcinoma en ningún paciente en el que se haya instaurado el tratamiento precoz tras su diagnóstico por cribado neonatal.

Por lo tanto, creemos que la inclusión de nuevas patologías en las que está probada su idoneidad en el programa de cribado neonatal, manteniendo los estándares de calidad con los que se viene trabajando, debe ser la hoja de ruta con la que debemos trabajar en los próximos años. Y nuestro compromiso, por supuesto, es seguir trabajando para mejorar la vida de muchos más niños con enfermedades metabólicas hereditarias y sus familias en el futuro.

BIBLIOGRAFÍA

1. Loeber JG, Platis D, Zetterström RH, Almashanu S, Boemer F, Bonham JR, et al. Neonatal Screening in Europe Revisited: An ISNS Perspective on the Current State and Developments Since 2010. *Int J Neonatal Screen.* 2021; 7(1): 15. doi: 10.3390/ijns7010015.
2. Van Spronsen FJ, Blau N, Harding C, Burlina A, Longo N, Bosch AM. Phenylketonuria. *Nat Rev Dis Prim.* 2021; 7: 363.
3. Andrade F, Cano A, Unceta Suarez M, Arza A, Vinuesa A, Ceberio L, et al. Urine phenylacetylglutamine determination in patients with hyperphenylalaninemia. *J Clin Med.* 2021; 10: 3674. doi: 10.3390/jcm10163674.
4. van Ginkel WG, Pennings JP, van Spronsen FJ. Liver Cancer in Tyrosinemia Type 1. *Adv Exp Med Biol.* 2017; 959: 101-9. doi: 10.1007/978-3-319-55780-9_9.