

Cuándo sospechar un Error Innato del Metabolismo ante un caso de TEA

DRA. AMAYA BÉLANGER QUINTANA

UNIDAD DE ENFERMEDADES METABÓLICAS DEL NIÑO Y DEL ADULTO

HOSPITAL RAMÓN Y CAJAL, MADRID

Trastorno del Espectro Autista (TEA)

Tienen en común:

- Afectación del **neurodesarrollo**.
- Anormal interacción social y comunicación (verbal y no verbal).
- Intereses restringidos. Rigidez cognitiva.
- Conductas repetitivas.

Hay grandes diferencias entre los diferentes pacientes.

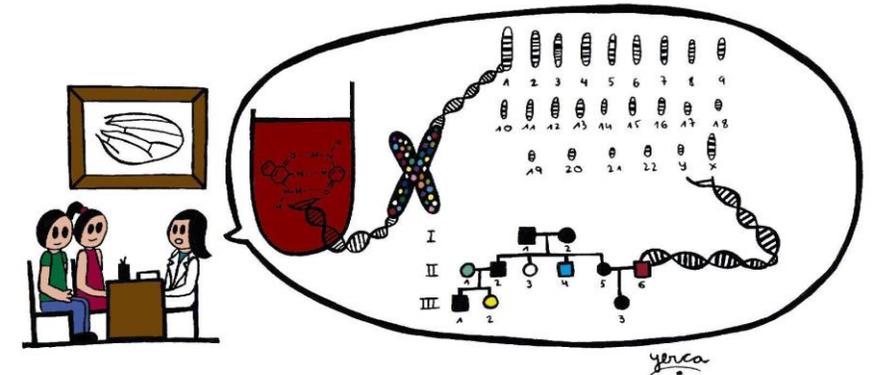


ETIOLOGIA

Trastorno del Espectro Autista (TEA)

Se asume que tiene una fuerte base **genética**:

- Alteraciones cromosómicas: CGH-Array
- Genes relacionados: paneles TEA
- En la mayoría de los casos no se llega a descubrir su etiología. Posiblemente:
 - Combinación de **mutaciones** poco frecuentes.
 - Mutaciones más comunes con una **penetrancia** variable.



Controversia sobre el papel de diversos factores ambientales.

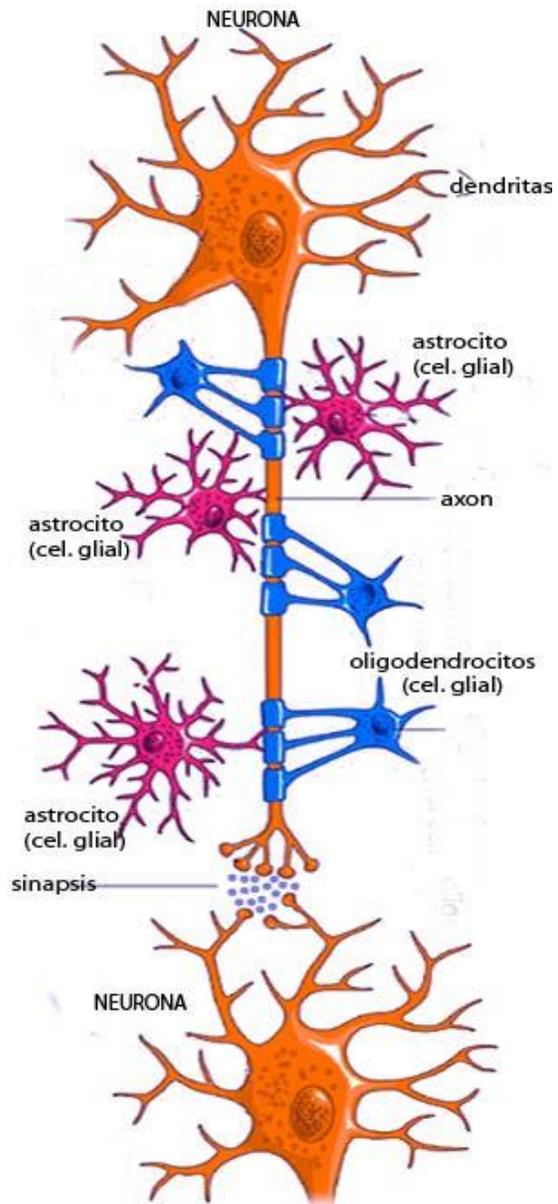
Algunos pacientes con EIM tienen síntomas TEA

Se estima que entre el 2 y el 5% de los pacientes con TEA tienen un EIM subyacente (Ghaziuddin, 2013).

Si se estima que 1:100 nacidos tendrán TEA, esto supone una prevalencia en España de unas 450.000 personas, de las cuales **9.000 tendrán un EIM**.

La ENORME diferencia:

- Algunos tienen un **tratamiento específico**.

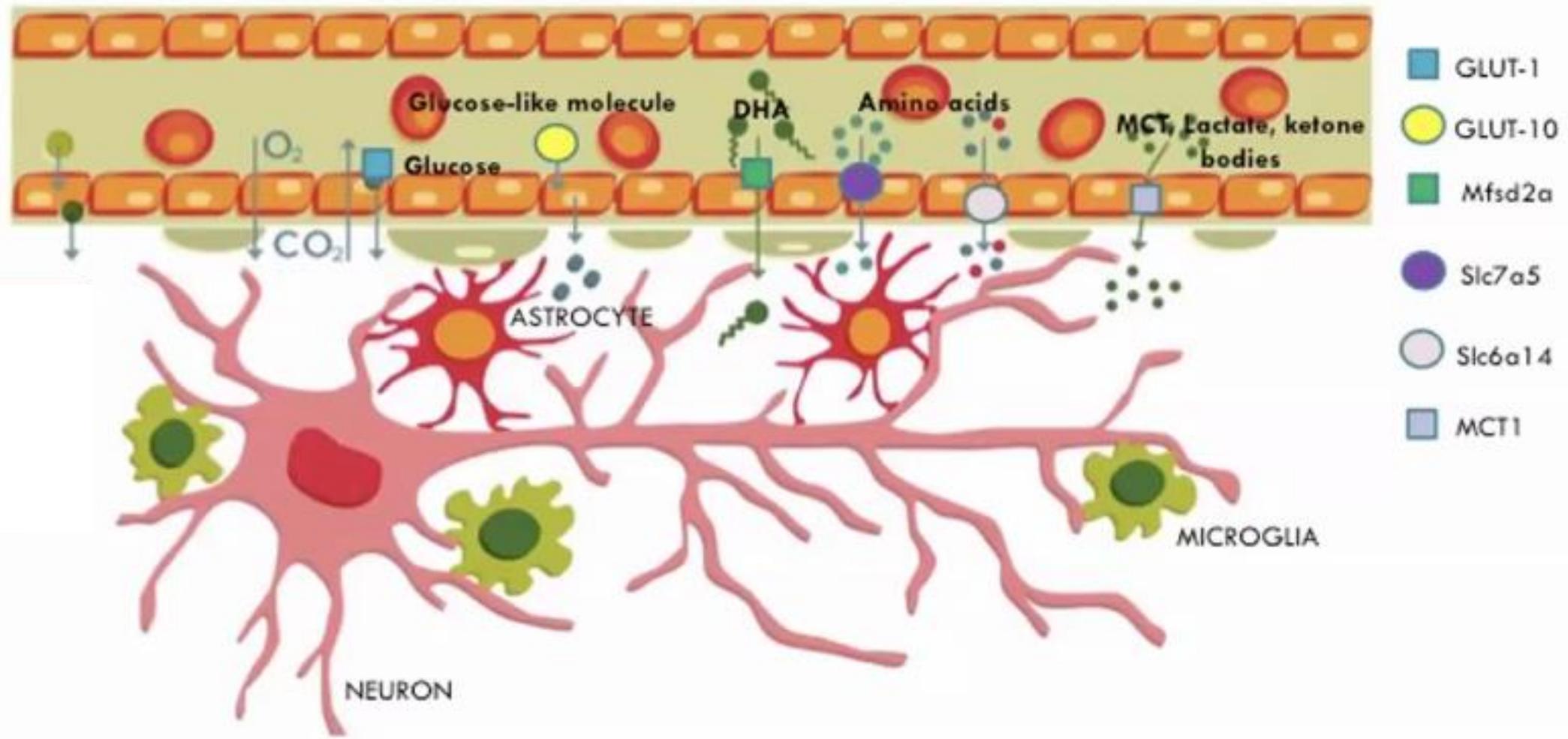


Metabolismo propio:

- Energético
- Síntesis de moléculas: mielina
- Mantenimiento celular

Muy susceptibles a la inflamación:

- Toxicidad externa
- Toxicidad interna: acumulación de metabolitos
- Inmunoglobulinas



EIM que pueden manifestarse como TEA

CON TRATAMIENTO

PKU no tratada
Defectos del metabolismo de aa ramificados
Acidemias orgánicas (sobre todo propiónica)
Deficiencia de biotinidasa
Deficiencia de folato cerebral
Encefalopatía dependiente de piridoxina
Alt. metabolismo de la creatina
Alteraciones del transportador de glucosa GLUT-1
Alteración del transportador de aminoácidos (Enf. Hartnup)
Mucopolisacaridosis III (Enf. De Sanfilippo)
Sd. Smith-Lemli-Opitz (formas suaves)

SIN TRATAMIENTO

Enfermedades mitocondriales
Alt. metabolismo de purinas y pirimidinas
Deficiencia de succínico semialdehido deshidrogenasa (SSADH)
Alt. metabolismo de GABA y glutamato
Alt. relacionadas con las vesículas sinápticas
Alt. del tráfico intracelular: GALNT, TRAPPC9
Histinidemia
BAPN, WIPI2, LPIAT1

Toxicidad

Alteraciones del metabolismo intermediario:

- 1.- **Hiperfenilalaninemias**
- 2.- **Hiperamoniemias**
- 3.- **Hiperleucinosis**

Hiperfenilalaninemias Fenilcetonuria (PKU)

Afecta a 1:10.000 nacidos vivos.

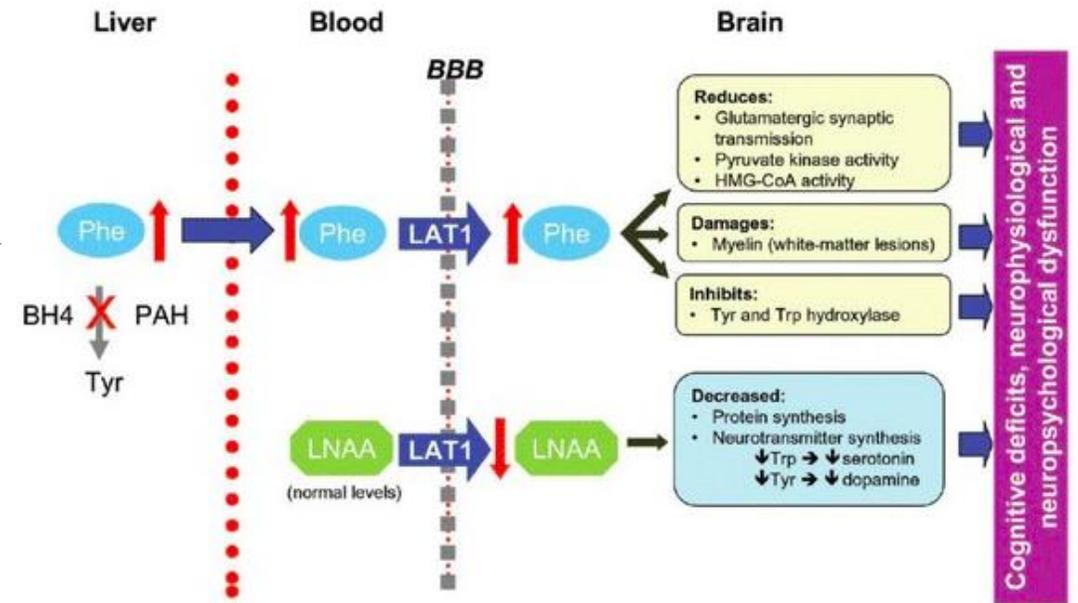
Produce:

- Falla el enzima hepático que transforma Phe en Tyr.
- Toxicidad por acumulación de Phe.
- Falta de formación de L-Dopa porque falta Tyr.
- Falta de otras moléculas por competencia con otros aminoácidos.

Da lugar a retraso psicomotor de grado variable.

Se criba en periodo neonatal.

Con tratamiento el pronóstico es excelente.



Fenilcetonuria (PKU)

Actualmente tienen síntomas TEA:

- **Pacientes no diagnosticados o diagnosticados tarde (por edad o países sin cribado).**

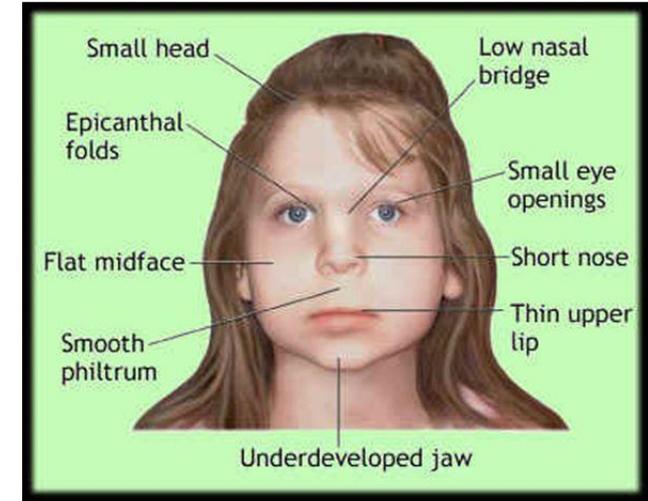
- Europa del Este
- América Central y del Sur
- Africa

- **Hijos de madres PKU** (Sd. Hiperfenilalaninemia Materna): microcefalia + retraso psicomotor.

¿Cómo diagnosticar? Medir niveles de fenilalanina del paciente (o su madre).

¿Cómo tratar? Dieta. Algunos responden a tratamiento con el cofactor (BH4).

Maternal PKU Syndrome



... and moderate to severe intellectual disability

Hiperfenilalaninurias

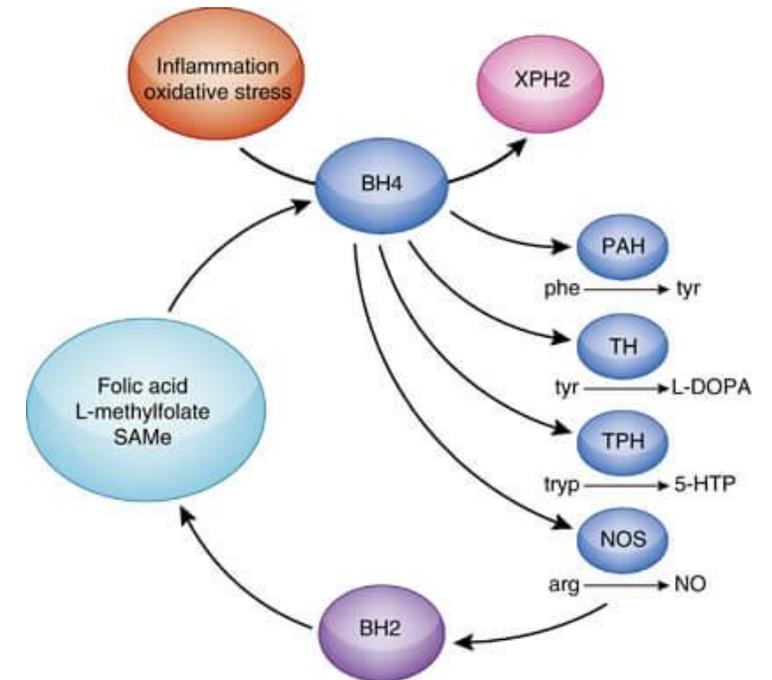
Deficiencias de BH4, gen DNAJC12 o HULC lncRNA

Menos frecuentes.

Dan lugar a:

- HiperPhe: Intervienen en la activación y plegamiento de PAH.
- Formación de neurotransmisores dopa y serotoninérgicos: afectan también a la función TH y TPH.

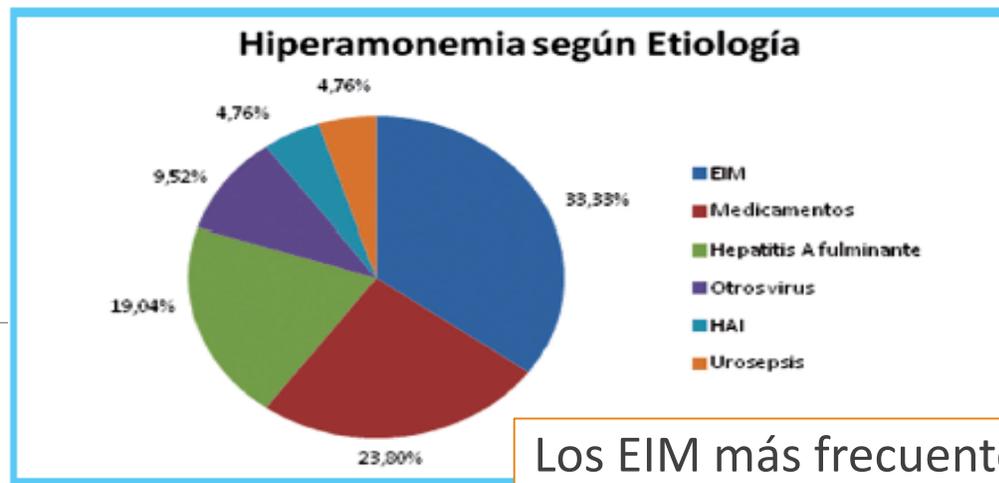
Clínica neurológica con alteraciones del movimiento: retraso psicomotor, trastornos del sueño, distonías, parkinsonismo.



¿Cómo diagnosticar? Medir niveles de Phe, pterinas y neurotransmisores.

¿Cómo tratar? Tratamiento con el cofactor (BH4) y neurotransmisores.

Hiperamoniemias



Los EIM más frecuentes:

- **Acidemias orgánicas:** propiónica, isovalérica, etc.
- Tr. del ciclo de la urea: arginicosuccínico aciduria.
- Tr. metabolismo de ácidos grasos

Produce alt. cerebrales tras un episodio agudo (que puede ser único) o por **episodios recurrentes**.

Otros síntomas: cefalea, somnolencia, vómitos recurrentes, fallo de medro.

No todas se criban en el periodo neonatal.

¿Cómo diagnosticar? Medir amonio, perfil hepático, aminograma, acilcarnitinas, ác.orgánicos.

¿Cómo tratar? Según etiología. Dieta. Cofactores. Quelantes del amonio.

Hiperleucinosis

Alteraciones del metabolismo de aa ramificados

1. Leucinosis o Enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce (MSUD): complejo deshidrogenasa de cetoácidos de los aa de cadena ramificada (BCKAD).
2. Otros trastornos del metabolismo de la leucina.

¿Cómo diagnosticar? Cribado, aminograma, acilcarnitinas, ác.orgánicos.

¿Cómo tratar? Dieta. Cofactores.

La falta de leucina tampoco es buena: Deficiencia de la kinasa de aminoácidos ramificados (BCAA kinasa)

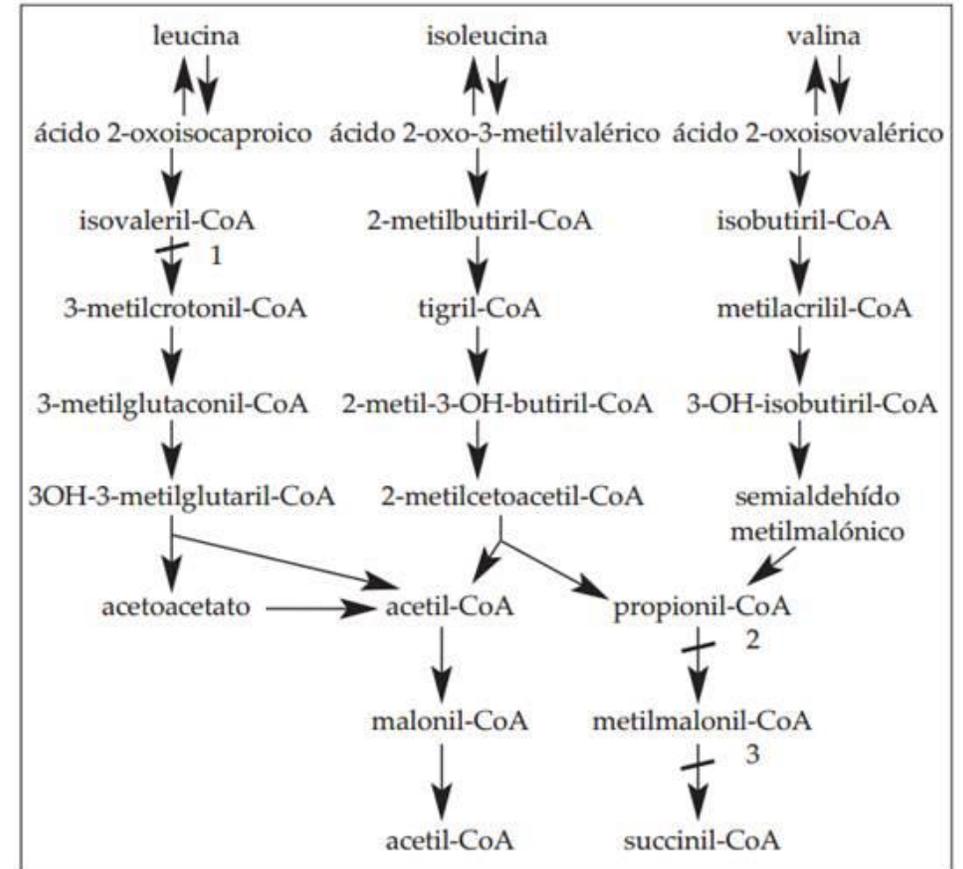


Fig. 1. Metabolismo de los 3 aminoácidos de cadena ramificada.

Defectos vitamínicos

1.- Deficiencia de biotina

2.- Deficiencia de piridoxina

3.- Deficiencia de folato cerebral

4.- Deficiencia de niacina

Deficiencia de niacina (vit B3)

Enf. Hartnup

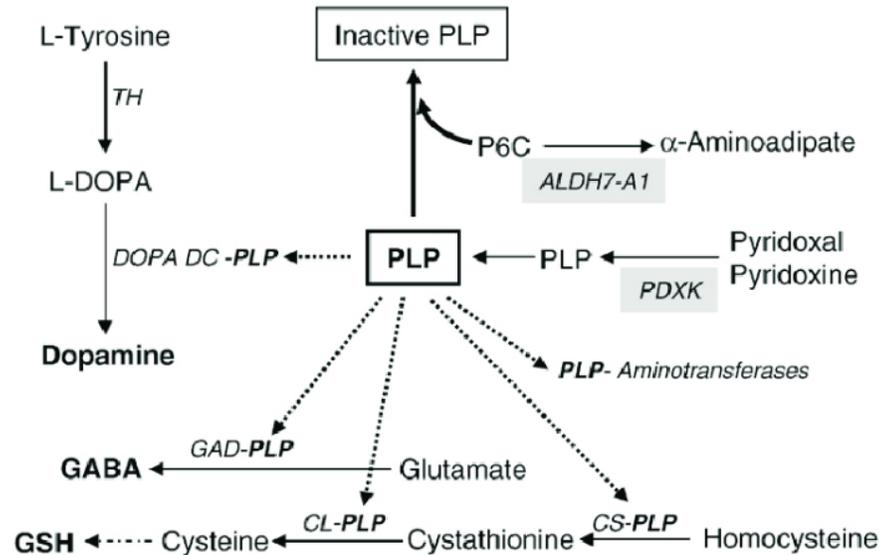


- Deficiencia de Trp por alteraciones en el transportador de aa neutros en intestino y riñon.
- No se forma suficiente niacina, precursor de la nicotinamida adenina dinucleótido (NAD).
- Retraso mental, ataxia y fotosensibilidad.
- Crisis con desmayos, ansiedad y síntomas psicóticos desencadenados por el ayuno, la fiebre, estrés físico o psicológico o fármacos (sulfonamidas).

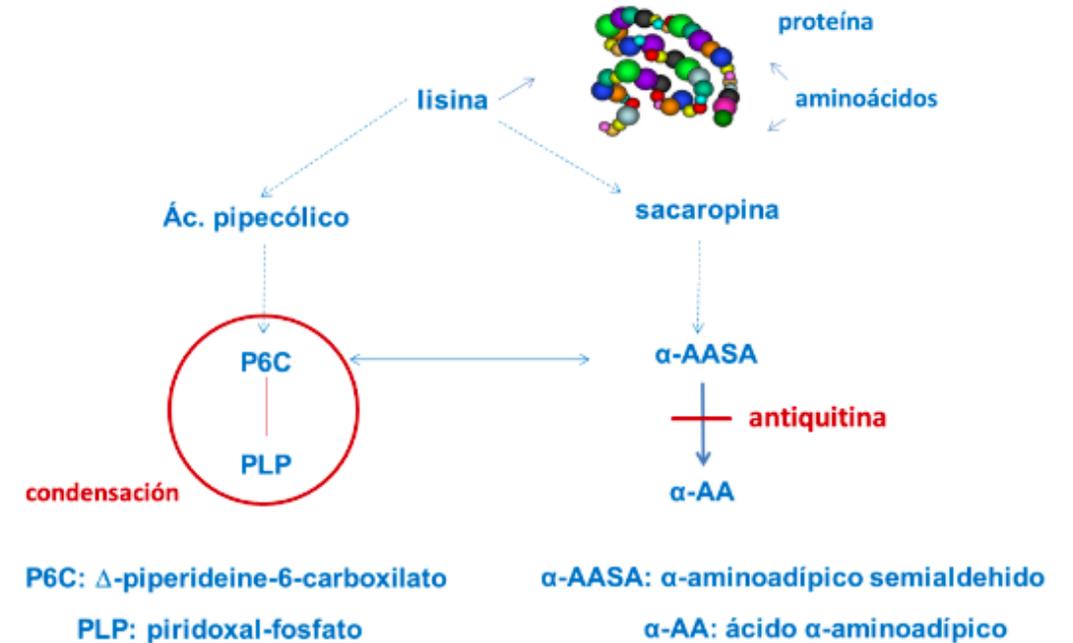
¿Cómo diagnosticar? Aminograma en sangre y orina.

¿Cómo tratar? Dieta, niacina o nicotinamida, evitar exposición solar.

Deficiencia de piridoxina (vit B6)



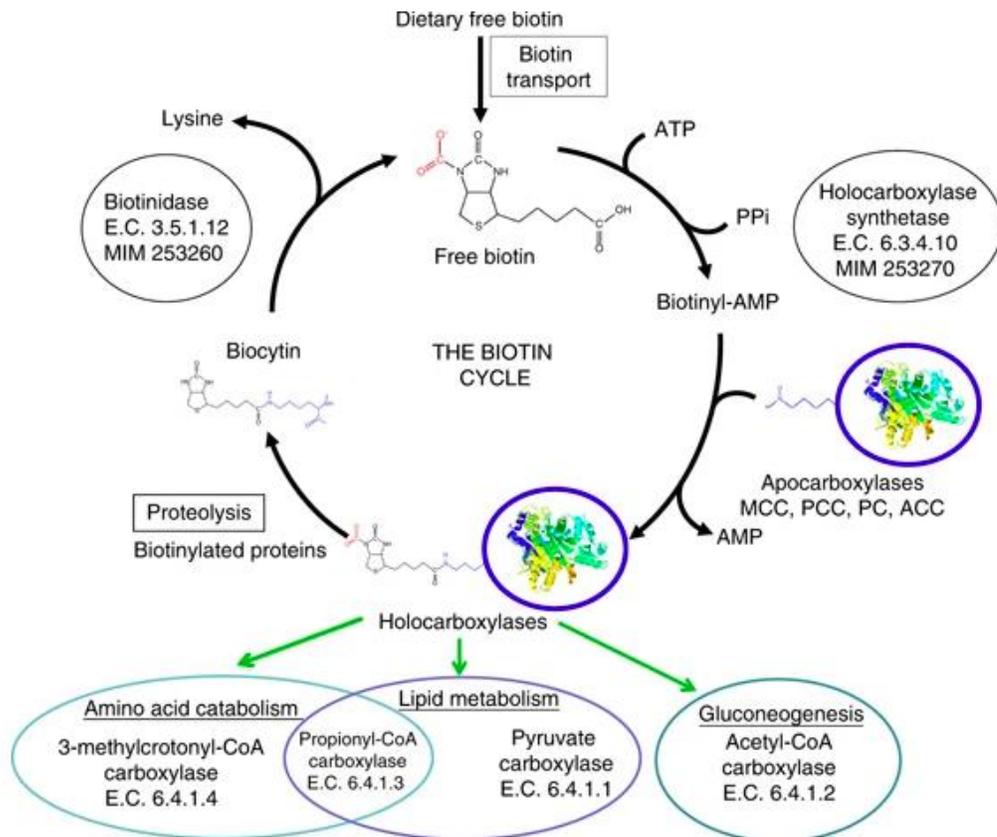
Deficiencia de antiquitina



¿Cómo diagnosticar? Alfa-AASA en orina.

¿Cómo tratar? Piridoxina + dieta.

Deficiencia de biotina (vit B7)

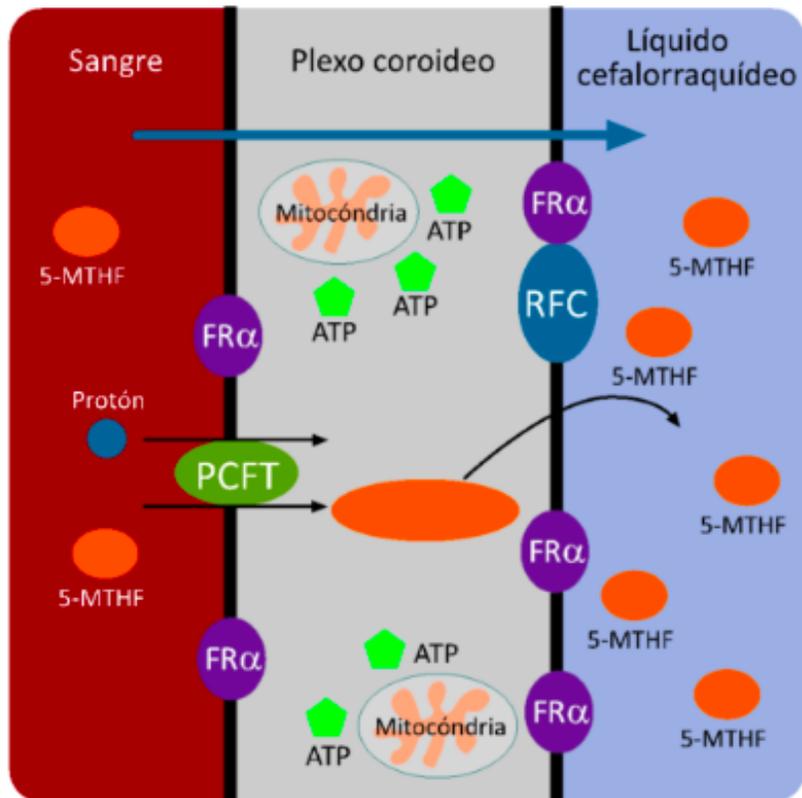


- Retraso en el desarrollo
- Hipotonía
- Alt. visuales y auditivas
- Convulsiones
- Lesiones cutáneas y pérdida de cabello.

¿Cómo diagnosticar? Actividad biotinidasa. Se acaba de incorporar al cribado neonatal.

¿Cómo tratar? Biotina.

Deficiencia de folato cerebral (vit B9)



Debida a alteraciones en su transportador.
Hay una deficiencia de 5-MTHF.

Necesario en el metabolismo de purinas y pirimidinas (parte de la producción de energía y de la formación de ADN y ARN).

¿Cómo diagnosticar? Niveles de 5-MTHF en LCR.

¿Cómo tratar? Folínico.

Energía

1.- Hipoglucemia

2.- Defectos del metabolismo de la creatina

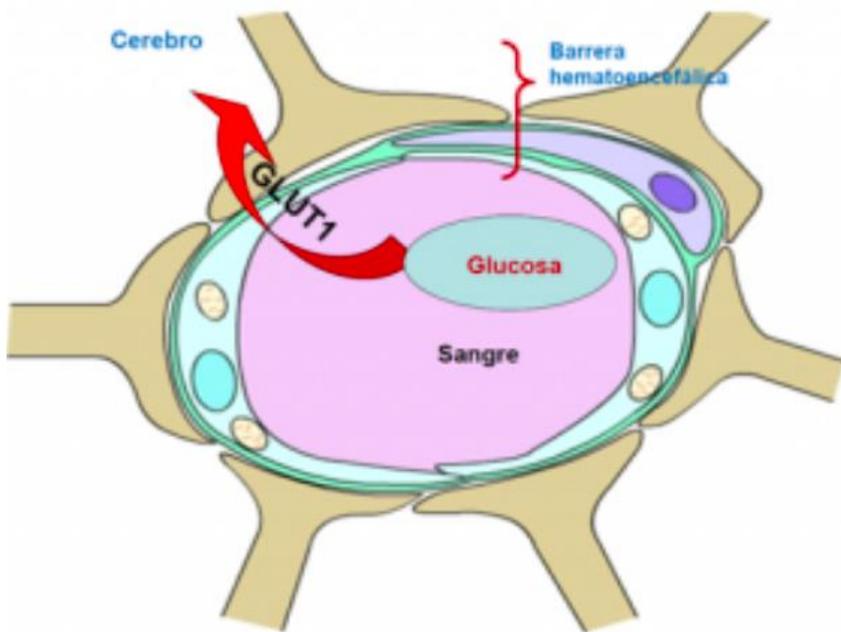
Otras:

Enfermedades mitocondriales

Transtornos del metabolismo de purinas y pirimidinas

Hipoglucemia

Transportador de glucosa GLUT 1



Hipoglucemias recurrentes por cualquier etiología.

Deficiencias del transportador de glucosa GLUT-1

Cuadro habitual: convulsiones.

Cuadro atípico: retraso psicomotor, ataxia.

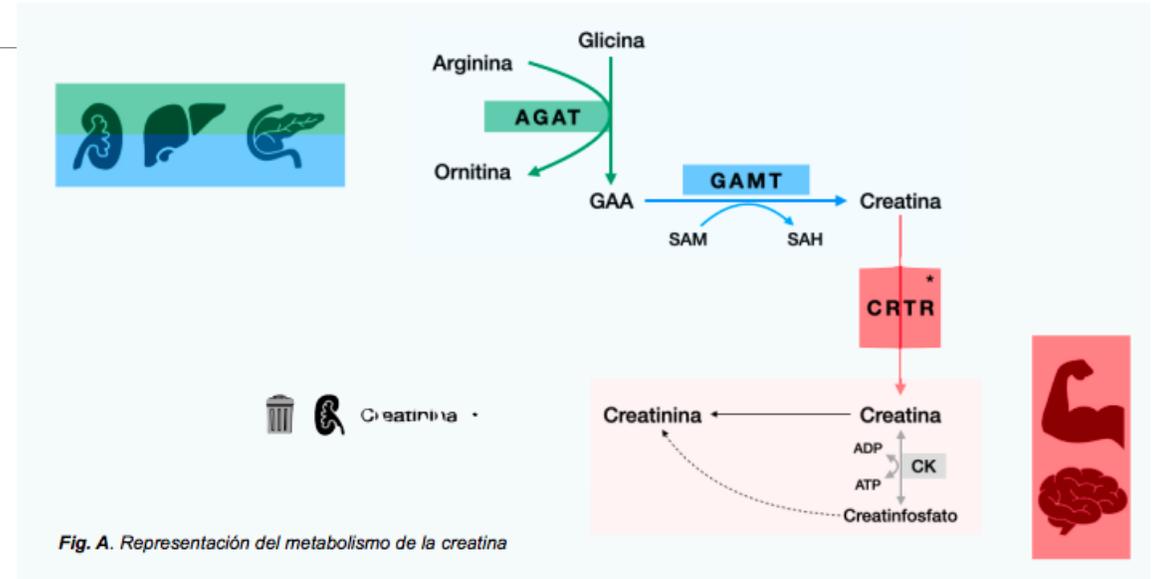
¿Cómo diagnosticar? Diferencia glucosa sangre/LCR.

¿Cómo tratar? Dieta cetogénica.

Metabolismo de la creatina

Debida a 3 alteraciones enzimáticas diferentes.

El transportador tiene herencia ligada al X.



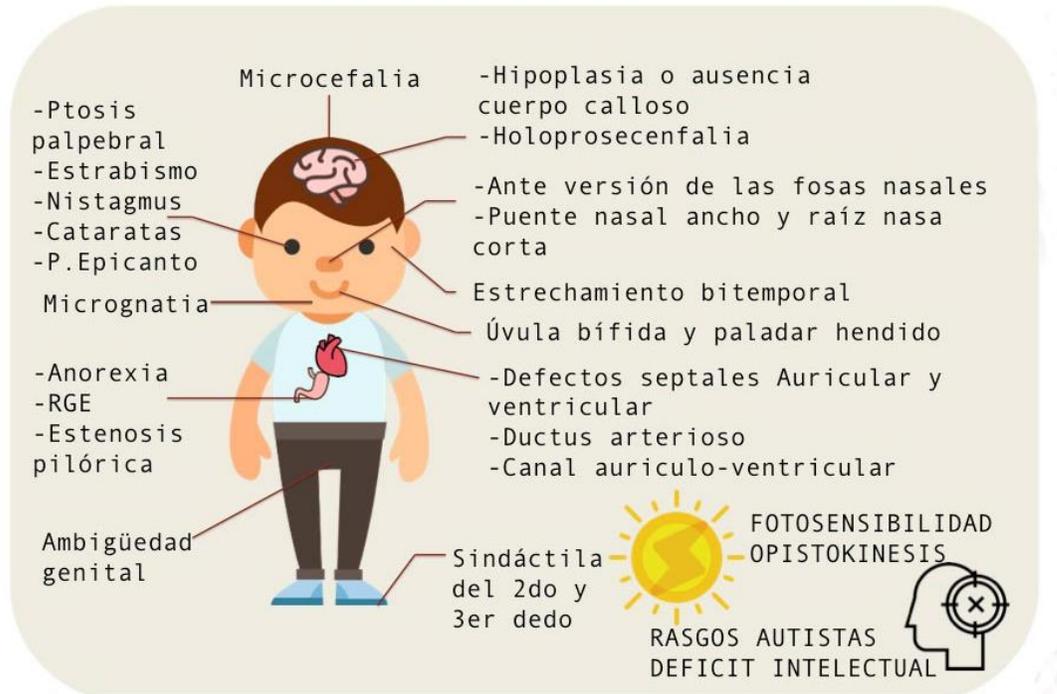
¿Cómo diagnosticar? Niveles de creatina/creatinina y guanidinoacetato en orina. Pico en espectrometría.

¿Cómo tratar?

Defectos periféricos: creatina + dieta baja en Arg y suplementada en Orn.

Defectos del transportador: suplementos de Arg y/o glicina. Menos efectiva.

Sd. Smith-Lemli-Opitz



Síntomas neurológicos prominentes:

- Autolesiones
- Rabieta prolongadas y violentas
- Hiperactividad

Sd. polimalformativo.

Rasgos clínicos muy variables.

¿Cómo diagnosticar? VLCFFA, colesterol

¿Cómo tratar? Suplementos de colesterol + estatinas.

Enfermedades lisosomales

Mucopolisacaridosis III (Enf. Sanfilippo)

Síntomas neurológicos prominentes:

- Retraso en el neurodesarrollo
- Trastornos del sueño
- Alt comportamiento con hiperactividad
- Degeneración

Síntomas comunes con otras MPS:

- Facies tosca, dientes pequeños y separados
- Hepatoesplenomegalia
- Infecciones ORL de repetición

¿Cómo diagnosticar? GAGs, actividad enzimática.

¿Cómo tratar? Tto enzimático sustitutivo.



En conclusión

- Existen varios EIM que pueden cursar con síntomas TEA.
- Se estima una prevalencia de unas 9.000 personas cuyos síntomas TEA se deben a EIM.
- Muchas tienen marcadores bioquímicos en sangre, orina y/o LCR.
- En otras ocasiones el diagnóstico es sólo genético.
- Muchas tienen un tratamiento que mejora los síntomas o al menos enlentece la progresión.
- Su diagnóstico permite dar un consejo genético.

Sospecha de un EIM en un caso de TEA

- Antecedentes familiares.
- Cuadros atípicos y/o con síntomas neurológicos acompañantes:
 - Epilepsia
 - Alt. motilidad: hipotonía, distonías, tr. motilidad ocular, etc.
 - Neuroimagen: leucodistrofias, etc.
- Afectación de otros órganos.
- Alteraciones bioquímicas: úrico, transaminasas, CK, amonio, lactato, acidosis, etc.

Estudio

- Comprobar el cribado neonatal de nuestra C. Autónoma.
- Estudio básico (sangre y orina):
 - Bioquímica: glucosa, úrico, CK, perfil hepático, amonio.
 - Gases venosos y lactato.
 - Aminograma en sangre y orina.
 - Acilcarnitinas.
 - Ácidos orgánicos en orina.
 - Test de Saicar.
 - Creatina y guanidinoacetato.
- Otros estudios según sospecha: alfa-aminoadípico, VLCFFA, GAGs, CDG, etc.
- Si es posible, hacer punción lumbar: glucosa, lactato, folato, neurotransmisores.
- Pedir espectrometría en la RM para lactato y creatina.

NO OLVIDAR

Buscar las que tienen
TRATAMIENTO.

Contactar con un centro experto en
EIM para coordinar el estudio y
seguimiento.



Muchas gracias

DRA. AMAYA BÉLANGER QUINTANA

UNIDAD DE ENFERMEDADES METABÓLICAS DEL NIÑO Y DEL ADULTO

HOSPITAL RAMÓN Y CAJAL, MADRID