

High effectivity index in an international cooperation for selective screening for inborn errors of metabolism



Gabriel De Jesus Silva Arevalo, Luis Omar Velásquez Estrada,
Maria Lucia Silva Polanco, Olga Leticia Polanco de Silva,
Ralph Fingerhut



International Cooperation

- **Primary Cooperation Partners:** **Gabriel de Jesus Silva Arévalo & Ralph Fingerhut**
- **Cooperation since 2002**
- **not for profit**
- **knowledge transfer (in both directions)**
- **Selective Screening for IEM from DBS**
- **Amino acids & acylcarnitines**
- **17-OHP and other analytes**
- **Sample transport with FEDEX**
- **Reports as PDF via secure mail**
- **in urgent cases information of the physician in charge via telephone (for example MSUD)**
- **scientific cooperation**
- **Expansion of cooperation partners**



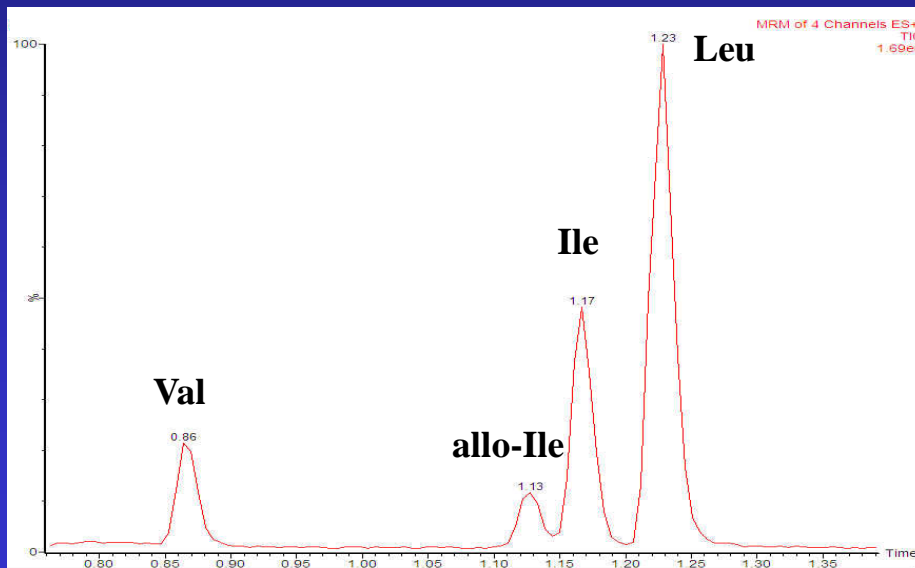
Case History 1

- N.P.A.s daughter, 11 days old
- fever
- hypotonia
- anuria for the first 2 days of life
- feeding problems

Guthrie cards for selective screening were investigated in Zurich.

- 11 d of life: 1st dried blood sample (DBS) taken
- 20 d of life: strongly elevated BCAA
highly suspicious for class. MSUD
- 20 d of life: tel. with the physician in charge
at the ICU, University Hospital Guatemala City
- 20 d of life: electronic report to Gabriel Siva
- 60 d of life: final confirmation of MSUD

- 20 d of life: final confirmation of MSUD
(see Poster 22)



SCIENTIFIC COOPERATION

Introducción

Los EIM son trastornos bioquímicos hereditarios producidos por una deficiencia enzimática(3). Las Enfermedades Metabólicas (EM) constituyen una de las causas importantes de patología en el recién nacido a término. Uno de cada 800 recién nacidos vivos nace con un Error Innato del Metabolismo, y el 50% de ellos desarrollan la enfermedad durante el periodo neonatal(1). Los hallazgos clínicos que reflejan el bloqueo de una ruta metabólica suelen ser multi sistémicos e inespecíficos, similares a los observados en niños con sepsis.

Según informes del Centro Nacional de Epidemiología (2008) la sepsis y choque séptico se sitúan en el segundo lugar de las diez primeras causas de mortalidad infantil en Guatemala (18.8%x1000NV), de causa no especificada en su mayoría(2). Los EIM son causa significativa de muerte neonatal e infantil, así como de retraso mental en poblaciones con alta tasa de consanguinidad, caracterizadas por un alto nivel de endogamia(4,5).

Objetivos y Métodos

Objetivo: Establecer la frecuencia de presentación de Errores Innatos del Metabolismo en Neonatos y Lactantes con Impresión Clínica de "Sepsis".

Materiales : Estudio descriptivo-observacional prospectivo. Se realizó Tamizaje Metabólico Selectivo por Espectrometría de Masas en Tándem a neonatos y lactantes que ingresaron a la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos y Neonatales con Impresión Clínica de sepsis, con o sin cultivos positivos; por un periodo de 3 meses (2012).

Tabla 1. Perfil de variables asociadas al Tipo Metabólico Identificado por Espectrometría de Masas en Tándem en Neonatos y Lactantes con Impresión Clínica de "Sepsis".

Característica Clínica	Frecuencia	Porcentaje
A) TRASTORNOS DEL METABOLISMO DE LOS AMINOÁCIDOS	5	12.5%
• Fenilcetonuria	5	12.5%
B) DEFECTOS DEL METABOLISMO DE LOS LÍPIDOS	8	18.8%
• Alteraciones del metabolismo de los ácidos grasos	8	18.8%
• Deficiencia de Carnitina	2	4.7%
• Deficiencia de Carnitina: palmitoiltransferasa II (CPTII)	2	4.7%
• Deficiencia de Carnitina: palmitoiltransferasa II (CPTII)	2	4.7%
• Deficiencia de Carnitina: palmitoiltransferasa II (CPTII)	2	4.7%
• Deficiencia de Carnitina: palmitoiltransferasa II (CPTII)	2	4.7%
• Deficiencia de Carnitina: palmitoiltransferasa II (CPTII)	2	4.7%
• Deficiencia de Carnitina: palmitoiltransferasa II (CPTII)	2	4.7%
• Deficiencia de Carnitina: palmitoiltransferasa II (CPTII)	2	4.7%
• Deficiencia de Carnitina: palmitoiltransferasa II (CPTII)	2	4.7%
C) DEFECTOS DEL METABOLISMO ESPECÍFICOS DE LOS TRICARBONOS	5	11.8%
• Deficiencia de Piruvato deshidrogenasa (PDH)	5	11.8%
D) DEFECTOS DEL METABOLISMO DE LOS NUCLEÓTIIDOS	2	4.7%
• Deficiencia de Piruvato deshidrogenasa (PDH)	2	4.7%
• Deficiencia de Piruvato deshidrogenasa (PDH)	2	4.7%
E) DEFECTOS DEL METABOLISMO DE LOS CARBOHIDRATOS	1	2.3%
• Deficiencia de Piruvato deshidrogenasa (PDH)	1	2.3%
F) DEFECTOS DEL METABOLISMO DE LOS NUCLEÓTIIDOS	1	2.3%
• Deficiencia de Piruvato deshidrogenasa (PDH)	1	2.3%
G) DEFECTOS DEL METABOLISMO DE LOS NUCLEÓTIIDOS	1	2.3%
• Deficiencia de Piruvato deshidrogenasa (PDH)	1	2.3%
H) DEFECTOS DEL METABOLISMO DE LOS NUCLEÓTIIDOS	1	2.3%
• Deficiencia de Piruvato deshidrogenasa (PDH)	1	2.3%
I) DEFECTOS DEL METABOLISMO DE LOS NUCLEÓTIIDOS	1	2.3%
• Deficiencia de Piruvato deshidrogenasa (PDH)	1	2.3%
J) DEFECTOS DEL METABOLISMO DE LOS NUCLEÓTIIDOS	1	2.3%
• Deficiencia de Piruvato deshidrogenasa (PDH)	1	2.3%
K) DEFECTOS DEL METABOLISMO DE LOS NUCLEÓTIIDOS	1	2.3%
• Deficiencia de Piruvato deshidrogenasa (PDH)	1	2.3%
L) DEFECTOS DEL METABOLISMO DE LOS NUCLEÓTIIDOS	1	2.3%
• Deficiencia de Piruvato deshidrogenasa (PDH)	1	2.3%
M) DEFECTOS DEL METABOLISMO DE LOS NUCLEÓTIIDOS	1	2.3%
• Deficiencia de Piruvato deshidrogenasa (PDH)	1	2.3%
N) DEFECTOS DEL METABOLISMO DE LOS NUCLEÓTIIDOS	1	2.3%
• Deficiencia de Piruvato deshidrogenasa (PDH)	1	2.3%
O) DEFECTOS DEL METABOLISMO DE LOS NUCLEÓTIIDOS	1	2.3%
• Deficiencia de Piruvato deshidrogenasa (PDH)	1	2.3%
P) DEFECTOS DEL METABOLISMO DE LOS NUCLEÓTIIDOS	1	2.3%
• Deficiencia de Piruvato deshidrogenasa (PDH)	1	2.3%
Q) DEFECTOS DEL METABOLISMO DE LOS NUCLEÓTIIDOS	1	2.3%
• Deficiencia de Piruvato deshidrogenasa (PDH)	1	2.3%
R) DEFECTOS DEL METABOLISMO DE LOS NUCLEÓTIIDOS	1	2.3%
• Deficiencia de Piruvato deshidrogenasa (PDH)	1	2.3%
S) DEFECTOS DEL METABOLISMO DE LOS NUCLEÓTIIDOS	1	2.3%
• Deficiencia de Piruvato deshidrogenasa (PDH)	1	2.3%
T) DEFECTOS DEL METABOLISMO DE LOS NUCLEÓTIIDOS	1	2.3%
• Deficiencia de Piruvato deshidrogenasa (PDH)	1	2.3%
U) DEFECTOS DEL METABOLISMO DE LOS NUCLEÓTIIDOS	1	2.3%
• Deficiencia de Piruvato deshidrogenasa (PDH)	1	2.3%
V) DEFECTOS DEL METABOLISMO DE LOS NUCLEÓTIIDOS	1	2.3%
• Deficiencia de Piruvato deshidrogenasa (PDH)	1	2.3%
W) DEFECTOS DEL METABOLISMO DE LOS NUCLEÓTIIDOS	1	2.3%
• Deficiencia de Piruvato deshidrogenasa (PDH)	1	2.3%
X) DEFECTOS DEL METABOLISMO DE LOS NUCLEÓTIIDOS	1	2.3%
• Deficiencia de Piruvato deshidrogenasa (PDH)	1	2.3%
Y) DEFECTOS DEL METABOLISMO DE LOS NUCLEÓTIIDOS	1	2.3%
• Deficiencia de Piruvato deshidrogenasa (PDH)	1	2.3%
Z) DEFECTOS DEL METABOLISMO DE LOS NUCLEÓTIIDOS	1	2.3%
• Deficiencia de Piruvato deshidrogenasa (PDH)	1	2.3%

Agradecimiento

- Agradecemos a el Post grado de Pediatría y a la Unidad de Investigación del Hospital San Juan de Dios de Quetzaltenango por su apoyo en la realización del Estudio.
- El laboratorio de bioquímica del Hospital Universitario Infantil de Zürich (Suiza).

¹Maestría en Pediatría, Universidad de San Carlos de Guatemala
²Hospital Nacional de Occidente, Quetzaltenango, Guatemala
³Laboratorio Bioquímico-clinica, Hospital Infantil Universidad de Zürich, Suiza
⁴Instituto de Investigación de Enfermedades Genéticas y Metabólicas Humanas, Guatemala

Conclusión

1. La sepsis suele ser la consideración inicial en neonatos y lactantes con EIM, imposibilitando su diagnóstico temprano y oportuno.
2. Los EIM son la causa más frecuente de descompensación aguda, de causa inexplicada, principalmente en el paciente en estado crítico
3. El estudio revela que el 82 % de los pacientes en estudio con EIM son del grupo étnico indígena. Con un hallazgo del 32 % de padres consanguíneos.

Resultados

La frecuencia de presentación de EIM en neonatos y lactantes con Impresión Clínica de sepsis es de 39.6%. Las alteraciones de la β -oxidación de los Ácidos Grasos y del ciclo de Carnitina en conjunto (26.3%), y los del metabolismo de los Aminoácidos (26.3%) fueron los trastornos mayormente encontrados; también se detectaron Hiperplasia Suprarrenal Congénita, Hipotiroidismo Congénito y deficiencias de Arginasa y Bloñidasa.

En base a los criterios de la "Conferencia Internacional de consenso de Sepsis en Pediatría" (6), al momento del cribado metabólico selectivo, el 53.8 % de los pacientes estaban en "Choque séptico" y el 46.2 % en "sepsis".

Se le inicio tratamiento de emergencia metabólica durante la crisis aguda a un solo paciente. Esto es adjudicado en parte al bajo nivel (18.8 %) de "sospecha clínica de Enfermedad Metabólica" en los pacientes con EIM, lo que hace imperativo el establecimiento del programa nacional de tamizaje neonatal en el sistema de Salud Nacional.

Literatura

1. Couce M, Fernández J y Fraga J. Manifestaciones en el periodo neonatal de los errores innatos del metabolismo. Protocolos diagnósticos y terapéuticos en pediatría. 2003:197-208
2. J. Chojol. Centro Nacional de Epidemiología. Análisis de la mortalidad infantil. Guatemala. 2008;1-6
3. Ruiz Fons M, Santana Vega C. Enfoque práctico para el diagnóstico de los errores congénitos del metabolismo. Acta Pediatr Esp 1998; 56: 50-62
4. Teebi A, El-Shanti H. Consanguinity: implications for practice, research, and policy. Lancet. 2006;367(9515):970-1.
5. Al-Odaib AN, Abu-Amero KK, Ozand FT, Al-Hellani AM. A new era of preventive genetic programs in the Arabian Peninsula. Saudi Med J. 2003;24(11): 1168-75.
6. Goldstein B, Giroir B, Randolph A, and Members of the International Consensus Conference Panel: International Pediatric Sepsis Consensus Conference: Definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. Pediatr Crit Care Med 2005; 6:2-8.



	Diagnosis	Abnormal first test	Abnormal second test	Diagnosis finally confirmed by	Remarks
1	PA	acylcarnitines	acylcarnitines (B/U)	OA	-
1	GA-I	acylcarnitines	acylcarnitines (B/U)	DNA / OA	-
2	Arginase	amino acids	amino acids (B/U)	DNA	-
2	MSUD	amino acids	amino acids (B/U)	Allo-Isoleuzine / OA	-
1	PKU	amino acids	amino acids (B/U)	DNA	-
1	Cit-II	amino acids / GAL	-	(DNA)	No second test possible, because the child had died, Mutation analysis not completed, due to low blood volume.
1	Prolinemia	amino acids	amino acids (B)	AA	-
1	VLCADD	acylcarnitines	acylcarnitines	pending	-
1	MCADD	acylcarnitines	-	DNA pending	No second test possible, because the child had died, Mutation analysis not completed, due to low blood volume, DNA of the parents pending
1	MADD	acylcarnitines	acylcarnitines (B/U)	pending	-
1	CACT/CPT-II	acylcarnitines	acylcarnitines (B/U)	pending	-
2	CTD/OCTN2	acylcarnitines	acylcarnitines (B/U)	pending	-
2	Biotinidase	enzyme act.	enzyme act.	enzyme act.	-
4	CAH	17-OHP	17-OHP	DNA/ACTH	-
1	CH	TSH/T4	TSH/T4	TSH/T4 (serum)	-



Results

- 573 samples for selective screening
- 22 positive cases
- 3.8% (95% C.I. 1.7-5.4%)

Eur J Pediatr. 1994;153(7 Suppl 1):S9-13.

Long-term results of selective screening for inborn errors of metabolism.

Lehnert W.

University Children's Hospital, Freiburg, Germany.

Lit.: Lehnert W, Niederhoff H. *seven years of experience with selective screening for organic acidurias.* Eur J Pediatr. 1984;142:208-210.
Lehnert W. *Long-term results of selective screening for inborn errors of metabolism.* Eur J Pediatr. 1994;153(Suppl 1):S9-S13.



Conclusion

- Although the total number of samples is still quite low, the high rate of positive cases indicates that:
- The overall incidence of inborn errors of metabolism in Guatemala is (at least) as high as in other countries.
- The pre-selection of patients to be investigated, is at least as good as in other countries. International cooperation is a simple and effective way to provide state-of-the-art diagnostics for developing countries.



Acknowledgement for Support



Acknowledgement

We thank the following colleagues for supporting this cooperation by providing confirmatory diagnostic testing:

- J.O.Sass/Freiburg (Zurich) and H.Troxler/Zurich for the determination of organic acids from dried urine samples
- J.Häberle/Zurich for the mutation analysis of the Arginase gene (ARG1, Chr. 6q21), and the SLC25A13 gene (Citrin, Chr. 7q21.3)
- B.Thöny/Zurich for the mutation analysis of the PAH gene, and pterine analysis
- E.Christensen and M.Dunø/Copenhagen for the mutation analysis of the GCDH-gene
- D.Johnson/Adelaide for the determination of Alloisoleucine in dried blood samples

