

Errors congènits del metabolisme (ECM)

T. Pàmpol ¹, JA Arranz ², R. Artuch ³, M. Baiget ⁴, F. Borja ¹, P. Briones ¹, T. Casals ⁵, A. Chabás ¹, MJ. Coll ¹, E. del Rio ¹, C. Domínguez ⁶, X. Estivill ⁵, P. Gallano ⁴, M. Girós ¹, M. Martínez ⁶, A. Maya ¹, M. Mila ⁷, E. Margarit ⁷, L. Martorell ⁴, E. Monrós ⁸, V. Nunes ⁵, N. Potau ⁹, M. Puliol ¹, J. Oriola ¹⁰, A. Ribes ¹, E. Riudor ², M. Rodés ¹, E. Tizzano ⁴, MA. Vilaseca ³, V. Volpini ⁵.

¹ Institut de Bioquímica Clínica. Corporació Sanitària Clínica.

² Laboratori de Metabolopaties. Hospital Materno-Infantil Vall d'Hebron

³ Laboratori de Metabolopaties. Hospital de Sant Joan de Déu.

⁴ Servei de Genètica. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.

⁵ Institut de Recerca Oncològica (IRO)

⁶ CIBBIM. Hospital Materno Infantil Vall d'Hebron.

⁷ Servei de Genètica. Hospital Clínic.

⁸ Servei de Genètica. Hospital Sant Joan de Déu.

⁹ Laboratori Hormonal. Hospital Materno-Infantil Vall d'Hebron.

¹⁰ Servei d'Hormonologia. Hospital Clínic.

Introducció

La terminologia i el concepte d'Error Congènit del Metabolisme (ECM), van ser establerts per A. Garrod a principis de segle. Avui dia sabem que estan causats per errors o mutacions en els gens. Degut a la naturalesa del nostre codi genètic, segons el qual les instruccions del DNA són traduïdes a un producte gènic, les proteïnes, que seran les encarregades d'executar-lo; les mutacions del DNA es tradueixen en proteïnes anòmales amb la corresponent pèrdua o alteració de funcions. Les complexes reaccions d'aquestes proteïnes en el metabolisme, indueixen les manifestacions clíniques i fenotip. Per tot això els ECM es defineixen avui dia com "trastorns bioquímics, genèticament determinats en l'estructura i/o funció de molècules proteïques" (Rosemberg, 1980). Mecanismes i definició, que per altre part, són genèrics per a qualsevol trastorn mendelià. De fet, els ECM s'han convertit en un model paradigmàtic de malaltia genètica, en ser la il·lustració més evident de variació genètica que afecta la salut i la causa molecular de la dita variació. Essent aquest enfoc de la malaltia en termes moleculars una peça clau del pensament mèdic que imprimirà caràcter el segle XXI.

El catàleg de McKusick d'herència mendeliana va arribar a les 10.000 entrades el desembre de 1998 (vegeu OMIM, versió "on-line" del dit catàleg: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim>), estimant-se que un 3.6/1000 dels nascuts vius tenen un trastorn mendelià¹. El coneixement de les bases metabòliques i/o moleculars de les malalties hereditàries creix exponencialment i es té informació important al respecte sobre unes 600 entitats².

Des del punt de vista epidemiològic, els ECM, considerats individualment, entren dins la categoria de variants genètiques rares, però la seva freqüència combinada es xifra en 1/1.000-1/2.000 nascuts vius, dada possiblement molt subestimada perquè no hi

ha cap certesa que es diagnostiquin tots els casos. Com a problema de salut, són importants per la severitat de les manifestacions clíniques i el consum de recursos sanitaris i es considera que en els països desenvolupats les malalties genètiques són responsables del 50% de totes les morts per sota els 15 anys i que motiven el 28-40% de les admissions en els hospitals pediàtrics¹.

Conceptes epidemiològics elementals

Per enfocar els ECM des del prisma de l'epidemiologia, entenent com a tal l'estudi de les relacions entre diversos factors que determinen la freqüència i la distribució de malalties en una comunitat humana, s'ha de recórrer als estudis de genètica de poblacions.

Breument, quan apareix una mutació en un gen, es va perpetuant i escampant en la població fins a assolir un equilibri i en absència d'influències distorsionadores la freqüència roman constant de generació en generació (llei d'equilibri de Hardy-Weinberg). Les influències que poden trastornar aquest equilibri són: l'aparició de noves mutacions en el gen (p.e. hi ha seqüències de nucleòtids més susceptibles de mutar que d'altres, se'n diuen Hot-Spots i apareixen amb més freqüència i en grups de població diferents (el cromosoma X és també especialment susceptible a mutacions *de novo* durant la ovogènesi i especialment durant l'espermatoogènesi); la selecció natural, la supervivència i capacitat reproductiva dels homozigots en general és nul·la, per tant, la mutació es perpetua a través del heterozigots per als quals hi pot haver selecció en contra o a favor, segons la susceptibilitat conferida enfront de factors ambientals, el paradigma de l'heterosi en humans, és l'anèmia falciforme, ja que l'heterocigosi confereix resistència a la malària, també s'ha avançat la hipòtesi que la heterocigosi per a la fibrosi quística afavoriria la resistència a

- 7 Tizzano E, Martin Y, Barceló MJ, Cuscó I, Cornet M, Bussaglia E, Valero A, Hernández-Chico C, Soler C, Baiget M. Molecular pathology of the SMN and H4F5 genes in Spanish SMA patients. *Am J Hum Genet.* 1999; 65: A113.
- 8 Casals T, Ramos MD, Giménez J, Larriba S, Nunes V, Estivill X. High heterogeneity for cystic fibrosis in Spanish families: 75 mutations account for 90% of chromosomes. *Hum Genet.* 1997; 101: 365-370.
- 9 Mallolas J, Vilaseca MA, Campistol J, Lambruschini N, Cambra FJ, Estivill X, Milà M. Mutational spectrum of phenylalanine hydroxidase deficiency in the population resident in Catalonia: genotype-phenotype correlation. *Hum Genet.* 1999; 105: 468-473.
- 10 Gort L, Chabás A, Coll MJ. Analysis of five mutations in 20 Mucopolysaccharidosis type I patients: High prevalence of the W402X mutation. *Human Mutations, Mutations in Brief 121.* Octubre 1997, volum 11, issue 4: 232-333.
- 11 Gort L, Chabás A, Coll MJ. Hunter disease in the Spanish population: Molecular analysis in 31 families. *J Inher Metab Dis.* 1998; 21: 655-661.
- 12 Gort L, Chabás A, Coll MJ. Identification of 12 novel mutations and two polymorphisms in the Arialsulphatase A gene: haplotype and genotype-phenotype correlation. *Studies in Spanish metachromatic leukodystrophy patients.* *Hum Mutat.* 1999; 14: 240-248.
- 13 Busquets Ch, Coll MJ, Ribes A. Evidence of a single origin for the most frequent mutation (R402W) causing glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency: Identification of novel polymorphisms and haplotype definition. *Mutation In Brief #291 On Line.*
- 14 Busquets Ch, Merinero B, Christensen E, Gelpi JL, Campistol J, Pineda M, Fernández-Álvarez E, Prats JM, Sans A, Arteaga R, Martí M, Campos J, Martínez-Pardo M, Martínez-Bermejo A, Ruiz Falcó ML, Vaquerizo J, Orozco M, Ugarte M, Coll MJ, Ribes A. Glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency in Spain: Evidence of two groups of patients, genetically and biochemically distinct. *Pediatric Research (Acceptat 2000).*
- 15 Cormand B, Grinberg D, Gort L, Chabás A, Vilageliu LL. Molecular analysis and clinical findings in the Spanish Gaucher disease population: Putative haplotype of the N370S ancestral chromosome. *Hum Mutat.* 1998; 11: 295-305.
- 16 Díaz A, Montfort M, Cormand B, Zeng B, Pastores GM, Chabás A, Vilageliu LL, Griberg D. Gaucher disease: the N370S mutation in Ashkenazi Jewish and Spanish patients has a common origin and arose several thousand years ago. *Am J Hum Genet.* 1999; 64: 1233-1238.
- 17 Tanaka K, Gregersen N, Ribes A, Kim J, Kølvrå S, Winter V, Eiberg H, Martínez G, Deufel T, Leifert B, Santer R, François B, Prorincka E, Lászlo A, Kmoch S, Krembeusky I, Kalaydjicva L, Ozalp I, Ito M. Germany, Poland, Czech Republic, Hungary, Bulgaria, Spain, Turkey and Japan for the G985 variant allele with haplotype analysis at the Medium chain acyl-CoA dehydrogenase gene locus: clinical and evolutionary consideration. *Pediatric Research.* 1997; 41: 201-209.
- 18 Martínez G, García-Lozano JR, Ribes A, Maldonado MD, Baldellou A, De Pablo R, Núñez-Roldán A. High risk of Medium chain acyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency among gypsies. *Pediatric Research.* 1998; 44: 66-67.
- 19 Maya A, Alonso JR. Prevención de Alteraciones Metabólicas Congénitas en España. *Documentos 44/98.* Edita: Real Patronato de Prevención y de Atención a Personas con Minusvalía. Madrid 1998.
- 20 Pàmpol T, Briones P, Coll MJ, Clusellas N, Chabás A, Girós ML, Lluch M, Maya A, Puliol M, Ribes A, Rodés M. Investigaciones encaminadas a la prevención de las anomalías cromosómicas i de las enfermedades metabólicas hereditarias. *Documentos 46/97.* Edita: Real Patronato de Prevención y de Atención a Personas con Minusvalía. Madrid 1998.
- 21 Fernandes J, Saudubray JM, Van den Berghe G, eds. *Inborn Metabolic Diseases. Diagnosis and treatment.* Berlín, Spinger Verlag. 1996.

la tuberculosi o per tant una major freqüència del gen en la població per raons de supervivència selectiva); altres elements importants són les migracions històriques, les fluctuacions casuals i els aparellaments concordants (per causes sociològiques, ètniques, religioses, culturals, geogràfiques, etc.)

Com a conseqüència de tot això, és ben coneguda la major incidència d'ECM concrets en determinades poblacions o grups (p.e. aspartilglicosaminúria i lipofuscinosi ceroida neuronal infantil tardana a Finlàndia, malalties de Gaucher i Taysachs en jueus asquenaites, talasèmia a Xipre). El lector interessat en aquest tema pot consultar el capítol 12 de la referència 3.

A Catalunya no s'han descrit incidències característicament més elevades de cap malaltia, però cal remarcar que l'epidemiologia dels ECM és un camp molt nou. Per aproximar-nos al tema, considerarem: els sistemes que tenim per detectar o diagnosticar els casos; altres mètodes per conèixer la freqüència d'un gen mutat en la població i per comparar poblacions diferents; el tipus d'ECM i nombre de nous casos diagnosticats en un any, el 1999, a Catalunya, i finalment n'extraurem les conclusions.

Sistemes per detectar o diagnosticar els casos

Bàsicament n'hi ha dos:

- El cribratge poblacional
- La recerca selectiva en pacients amb signes clínics

Cribratge poblacional. Aplicat a malalties genètiques es defineix com el procés de recerca en una població d'individus que posseeixen determinats genotips que és sabut que s'associen o predisposen a la malaltia en l'individu i els seus descendents. Es pot enfocar a objectius diferents:

Neonatal, que és un cribratge realitzat a tots els nadons per a determinats trastorns metabòlics congènits severos, susceptibles de tractament, l'èxit del qual depèn de la precocitat de la detecció en els individus afectats. Per què una malaltia s'inclogui en un programa de Salut Pública, finançat amb fons de la comunitat, ha de satisfer els criteris que s'indiquen a la taula 1, que són molt restrictius i per aquesta raó hi ha molt pocs ECM susceptibles d'aquests programes.

Heterozigots, realitzat en població adulta a fi que puguin accedir a opcions reproductives informades. S'apliquen quan una malaltia té una freqüència elevada en una ètnia o zona geogràfica determinades i existeixen mètodes segurs per a la detecció de l'estat d'heretozigot. A part de les exigències tècniques i organitzatives, tenen connotacions de tipus ètic i sociocultural que fan molt delicada la seva implantació, cal, a més que s'integrin en el sistema de salut i en un programa més ampli de lluita contra la malaltia concreta.

Dirigit a *Malalties tardanes*, només en el cas que el individu detectats positius puguin beneficiar-se d'intervencions preventives específiques.

TAULA I

Criteris que s'han de satisfer per que una malaltia sigui inclosa en un programa de cribratge neonatal finançat amb fons de la comunitat

(Committee on Screening for Inborn Errors of Metabolism, *Genetic screening: Programs, Principles and Research* (1975). National Academy of Sciences, Washington, DC)

| |
|---|
| 1. La malaltia cursa amb morbiditat (mental i física) severa i/o mortalitat si no es diagnostica en el període neonatal. |
| 2. La recerca clínica mitjançant un simple examen físic no és totalment efectiva i no identificarà la malaltia en aquest període. |
| 3. Existeix un tractament efectiu disponible. |
| 4. El tractament precoç millora significativament el pronòstic. |
| 5. La malaltia té una incidència relativament elevada (>1 en 10.000 - 15.000 nou nats). |
| 6. Existeix un assaig analític de cribratge ràpid, fiable i de baix cost. |

A Catalunya com a cribratge poblacional d'ECM, tenim el Programa de Detecció Precoç Neonatal de la Direcció General de Salut Pública del Departament de Sanitat de la Generalitat de Catalunya. Aquest programa inclou la fenilcetonúria (PKU) i l'hiperitoidisme congènit (HC) des de l'any 1982, i el setembre de 1999 s'hi va afegir la fibrosi quística (FQ). Els resultats són molt gratificants perquè la implantació precoç del tractament millora espectacularment la qualitat de vida dels pacients i avui dia el cribratge neonatal de la PKU i el HC està implantat a tots els països desenvolupats, la inclusió d'altres malalties ja no es tan universal. A Espanya hi ha 22 centres de cribratge, tots inclouen la PKU i el HC, 5 inclouen la hiperplàsia adrenal congènita, 3 aminoacidopaties, 1 el dèficit de biotinidasa, 3 més han començat o han iniciat pilots per a la FQ i per a hemoglobinopaties.

El futur dels programes de cribratge neonatal i l'ampliació a noves malalties, bàsicament depèn de: a) la investigació en tres vessants, desenvolupament de tecnologia aplicable a mostres de sang seca (que avança espectacularment), l'adquisició de coneixements sobre les malalties, molt especialment sobre els mitjans terapèutics (que avança molt més lentament i és, per tant, un factor limitant important), sense oblidar els resultats mèdics dels cribratges ja implantats. b) de les direccions i objectius en matèria de salut que plantegi la societat, l'impacte psico-social i, lògicament, els recursos disponibles.

Per descomptat que des del punt de vista epidemiològic són també molt valuosos ja que ens donen xifres acurades de la incidència de les malalties objecte del programa.

Recerca selectiva en pacients amb signes clínics. El sistema d'abordar els ECM mitjançant el cribratge neonatal, malgrat la seva importància, és de moment minoritària. Per tant, per a centenars d'ECM, la primera aproximació al pacient són els signes clínics i el paper del pediatre és clau en tant que decideix quan un pacient ha de ser estudiat al laboratori.

Alguns ECM, principalment trastorns del metabolisme intermediari, donen alteracions en paràmetres analítics bàsics dels que s'investiguen en un laboratori de química clínica general, en aquest sentit les determinacions en sang d'electròlits, calç - glucosa, gasos, amoni, àcids làctic i pirúvic, àcids 3-hidroxibutíric, acetoacètic i àcid úric, i en orina l'olor, acetona, substàncies reductores, cetoàcids, sulfits i pH, poden aportar informació valuosa, és per tant molt important que els bioquímics clínics coneguin la relació d'aquests paràmetres amb els ECM.

Però en qualsevol cas no són dades diagnòstiques específiques, i d'altra banda, hi ha centenars d'ECM que no donen aquests o altres signes d'alarma en els perfils bioquímics generals; per tant, per diagnosticar ECM s'ha de recórrer als laboratoris especialitzats.

Els laboratoris poden abordar la investigació del cas a tres nivells: a) genotip, b) producte gènic alterat i c) vies metabòliques.

El nivell a) és per a malalties amb característiques clíniques molt ben definides i prou específiques per obtenir el diagnòstic investigant un únic gen mitjançant la tecnologia del DNA. En aquest sentit són ben coneguts els Serveis o Laboratoris de Genètica Molecular. (Es pot trobar informació sobre els laboratoris a la web de l'Associació Espanyola de Genètica Humana <http://WWW.uam.es/AEGH> i a la dels Laboratoris de DNA europeus <http://www.eddnl.com>).

Són possiblement menys coneguts els moderns serveis o Laboratoris de Genètica Bioquímica, que partint de la hipòtesi diagnòstica i les dades clíniques del cas aportades pel metge, estableixen una estratègia bioquímica de diagnòstic i quins seran els especimens més adients. En línies generals; com més inespecífic és el quadre clínic, més cal allunyar-se del gen i sovint la millor aproximació és el nivell c), ja que fent una recerca àmplia de metabòlits en fluids biològics, es pot aconseguir informació del funcionament de molts gens a la vegada. Per aquesta raó, una activitat important dels Laboratoris de Genètica Bioquímica són les tècniques d'identificació i quantificació de compostos (cromatografia de gasos, HPLC, cromatografia de bescanvi iònic), incloent els estudis d'estructura molecular (espectrometria de massa). La investigació a nivell del producte gènic alterat, b), implica recórrer a l'enzimologia, amb un gran

nombre de substrats sintètics o naturals marcats radioisotòpicament, proves *in vitro* en cultius cel·lulars i tècniques diverses per a l'estudi de proteïnes, com l'immuno-blot, la immunohistoquímica, etc.^{4,5}. En casos concrets, utilitzen la tecnologia del DNA per obtenir informació sobre les diferents mutacions que causen el trastorn, buscar correlacions entre fenotip i genotip a fi de fer un pronòstic més acurat sobre el curs de la malaltia, identificació d'al·lels que donen lloc a pseudodeficiències enzimàtiques, millores en el diagnòstic d'heterozigots (especialment en les malalties lligades al X) i en el diagnòstic prenatal. Cal, doncs, remarcar el fet que per a moltes malalties hereditàries el nivell a) rarament és el punt de partida de l'estratègia, sinó que habitualment és el darrer nivell quan el cas ja té un diagnòstic tancat.

En funció dels resultats i la o les hipòtesis diagnòstiques, es van establint diagrames de flux fins a tancar el cas o aturar la recerca, d'acord amb el clínic, un cop descartat un ampli grup d'ECM. Els laboratoris europeus tanquen el diagnòstic d'entre un 1 i un 8% dels casos que estudien⁶.

Els especialistes en genètica bioquímica emeten sempre informes interpretatius de tots els assaigs i actuen com a consultors per als clínics en relació al diagnòstic de laboratori d'un ampli ventall de trastorns.

Diagnosticar ECM requereix una estructura sofisticada i costosa, recursos humans importants i el suport específic d'activitat I + D. Per tant, és necessària la centralització per àrees geogràfiques àmplies i l'especialització establint col·laboracions entre laboratoris a nivell nacional i internacional.

Les repercussions d'un diagnòstic incorrecte, no sols poden afectar irreversiblement al pronòstic del pacient, sinó també la família, atès que es tracta de malalties hereditàries. Per aquesta raó, els requisits de qualitat són elevats i existeix un *Quality Assurance Programme* específic, recolzat per la Comunitat Europea (Biomed I i II) que desenvolupa la ERNDIM (*European Research Network for Evaluation and Improvement of Screening, Diagnosis and Treatment of Inherited Disorders of Metabolism*). Pàgina web: www.ERNDIMQA.nl i consta dels següents esquemes: Qualitatiu d'àcids orgànics, quantitatiu d'àcids orgànics, d'aminoàcids i assaigs especials. El qualitatiu d'àcids orgànics i un programa més genèric per a trastorns del metabolisme intermediari es fan amb mostres de pacients reals, acompanyades d'una breu història clínica i tenen característiques d'examen de competència.

La relació d'ECM que es poden diagnosticar als laboratoris de Genètica Molecular i de Genètica Bioquímica dels Hospitals i Centres Universitaris de Catalunya, s'indiquen a la Taula II.

La *International Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism* té una pàgina web que conté informació rellevant. Encara no hi són tots els laboratoris europeus, però hi seran en un futur pròxim, <http://www.ssiem.org.uk>.

Aquest any s'ha creat l'AECOM (Sociedad Española de Errores Congénitos del Metabolismo).

Tot i que com s'ha comentat a la introducció el concepte d'ECM és cada cop menys restrictiu, s'ha fet un apartat "d'altres Malalties Hereditàries" de les quals es té informació del gen, però en general se'n té molt

poca a nivell de producte gènic i de la fisiopatologia i, per tant, es diagnostiquen exclusivament mitjançant la tecnologia del DNA. Algunes d'elles, d'altra banda, són degudes a mutacions dinàmiques (expansió de triplets) i síndromes de gens contigus, però s'ha considerat que podia ser útil conèixer que també es poden diagnosticar en els propis laboratoris participants.

TAULA II

ECM i altres patologies hereditàries que es poden diagnosticar als laboratoris de genètica molecular i de genètica bioquímica de Catalunya. (Malalties per ordre alfabètic)

| ECM | | | |
|---|---|--|--|
| Acidèmia propionica | Cistationinúria | 3-hidroxiacil-CoA dehidrogenasa de cadena llarga (LCHAD), deficiència de | Piruvat carboxilasa, deficiència de |
| Acidúria 2-hidroxiglutarica | Cistinolisúria | Hiperaminoacidúria dibàsica | Piruvat dehidrogenasa, deficiència de |
| Acidúria 3-hidroxí-3-metil glutarica | Cistinosi | Hiperfinalalaninèmia i Fenilcetonúria | Polidistrofia pseudo-Hurler (Mucopolidiosi III) |
| Acidúria 3-hidroxí-isobutirica | Cistinúria | Hiperiglicèmia no cetosica | Pompe, malaltia de o déficit de α -glucosidasa |
| Acidúria 3-metilglutaconica | Citrulinèmia | Hiperlisinèmia | Prolina i Hidroprolina, trastorns de metabolisme de |
| Acidúria 4-hidrobútrica | Cofactor Molibdè, deficiència de | Hiperonitinèmia | Proteïna bifuncional, déficit de |
| Acidúria argininsuccinica | Condodisplàsia punctata rizomèlica | Hiperonitinèmia amb Hiperamonèmia i Homocitrulinúria (HHH) | Proteïna trifuncional (MTP), deficiència de |
| Acidúria glicèrica | Creatina, deficiència de | Hiperoxalúria tipus I | Proteïnes amb lisinúria, Intolerància a (LPI) |
| Acidúria glutàrica amb resposta a la riboflavina | Dehidrogenases, deficiència múltiple d'acidúria glutàrica tipus II | Hiperoxalúria tipus II | Pseudo adrenoleucodistrofia neonatal |
| Acidúria glutarica tipus I | DHPAT, deficiència de | Hiperplàsia adrenal congènita (deficiència de 21-Hidroxilasa) | Pseudo Refsum infantil |
| Acidúria mevalònica | Dihidropirimidina deshidrogenasa, deficiència de | Histidinèmia | Pseudo Zellweger |
| Acidúria N-acetilaspàrtica (malaltia de Canavan) | Distròfies musculars de Duchenne/Baker | Holocarboxilasa sintetasa, deficiència de | Pterines, defectes de síntesi i reciclatge de |
| Acil carnitina translocasa, deficiència de | Emmagatzematge d'àcid siàlic (forma infantil), malaltia per | Homocistinúria | Purina nucleosid fosforilasa, deficiència de |
| Acil CoA dehidrogenasa de cadena curta (SCAD), deficiència de | Emmagatzematge d'esters del colesterol, malaltia per | Hunter (MPS II), síndrome de | Refsum clàssica, malaltia de |
| Acil CoA dehidrogenasa de cadena mitjana (MCAD), deficiència de | Fabry, malaltia de | Hurler-Sheie, síndrome de | Refsum infantil, malaltia de |
| Acil CoA dehidrogenasa de cadena molt llarga (VLCAD), deficiència de | Fibrosi Quística | Ictiosi lligada al X o deficiència d'esteroide sulfatasa | Salla, malaltia de |
| Adenilsuccinasa, deficiència de | Fosfofenol piruvat carboxiquinasa, deficiència de | Iminoglicinúria familiar | Sanfilippo A, B, C i D (MPS III A, B, C i D), síndrome de |
| Adrenoleucodistrofia lligada al X | Fucosidosi (α) | Krabbe, leucodistrofia de | Scheie (MPS I), síndrome de |
| Adrenoleucodistrofia neonatal | Fumarasa, deficiència de | Less-Nyhan, síndrome de | Schindler, malaltia de |
| β -alanina i àcid 4-amniobutíric, trastorns de la degradació de | Galectosemies | Leucodistrofia metacromàtica | Sialidosi |
| Alcaptonúria | Galactosialidosi | Leucodistrofia metacromàtica per déficit de SAP-1* | Sly, síndrome de o deficiència de β -glucuronidasa (MPS VII) |
| Alquil DHAP sintasa, deficiència de | Gangliosidosi GM1 | Lowe, malaltia de | Smith-Lemly-Opitz, malaltia de |
| Anèmia falciforme | Gangliosidosi GM2 (Malaltia de Tay-Sachs i malaltia de Sandhoff) | Manosidosi (α i β) | Sulfatases, déficit Múltiple de o Mucosulfatidosi |
| Argininèmia | Gangliosidosi GM2 per déficit de proteïna activadora* | Maroteaux-Lamy (MPS VI), síndrome de | Talasèmies, síndromes |
| Aspartilglucosaminúria | Gangliosidosi GM2, variant B1 | 2-metil-acetoacetyl-CoA tiolasa | Tirosinèmia tipus I |
| Biotinidasa, deficiència de | Gaucher, malaltia de | 3-metilcrotonil-CoA carboxilasa, deficiència de | Tirosinèmia tipus II |
| Cadena Respiratòria Mitochondrial, defectes de la | Gaucher, malaltia de, per déficit de l'activador SAP-2* | Mioadenilat deaminasa, deficiència de | Uridina monofosfat sintetasa, deficiència de |
| Carbamil fosfato sintetasa (CPS), deficiència de | Gilbert, síndrome de | Morquio A i B (MPS IV A i B), síndrome de | Williams, síndrome de |
| Carnitina palmitoil transferasa I, deficiència de | Glicosilació, deficiències congènites de | Mucopolidiosi IV | Wilson, síndrome de |
| Carnitina palmitoil transferasa II, deficiència de | Glutacion sintetasa, deficiència de | N-acetilglutamat sintetasa, deficiència de | Wolman, malaltia de |
| Carnitina, deficiència Primària de | Hartnup, malaltia de | Niemann-Pick tipus A, malaltia de | Xantina oxidasa, deficiència de |
| Cèl·lules amb inclusions (I-cell disease o Mucopolidiosi II), Malaltia de les | Hemocromatosi hereditària | Niemann-Pick tipus B, malaltia de | Xantomatosi cerebrorotendinosa |
| Ceroide lipofuscinosi neuronal, infantil tardana | Hemofília A | Niemann-Pick tipus C, malaltia de | Xarop d'Auró, malaltia de |
| | Hemofília B | Ornitina carbamil transferasa (OCT), deficiència de | Zellweger "like", síndrome de |
| | 3-hidroxiacil-CoA dehidrogenasa de cadena curta (SCHAD), deficiència de | 5-oxoprolinasa, deficiència de | Zellweger, síndrome de |

* En col·laboració amb un altre centre europeu.

Taula II. (cont.)

| Altres patologies hereditàries * | | |
|---|---|---|
| Acondroplàsia/Hipocondroplàsia | Atrofia espinocerebel·lar tipus 3 (SCA3), malaltia de Machado-Joseph | MERRF, síndrome de |
| Agnèsia bilateral congenita de vasos deferents | Atrofia espinocerebel·lar tipus 6 (SCA6) | Miopatia mitocondrial, encefalopatia, acidosis làctica i episodis "stroke-like" (MELAS) |
| Alport, síndrome de (dominant) | Atrofia espinocerebel·lar tipus 7 (SCA7) | Neurofibromatosi tipus 1 |
| Alport, síndrome de (lligat al X) | Atrofia muscular espinal | Neurofibromatosi tipus 2 |
| Alport, síndrome de (recessiva) | Charcot-Marie Tooth 1A | Neuropatia hereditària lligada a paràlisi postpressió (HNPP) |
| Angelman, síndrome de | Corea de Huntington | Neuropatia òptica hereditària de Lebers (LHON) |
| Atàxia de Friedreich | Distrofia de Cintura | Neuropatia tomacular (delecció cr 17) |
| Atrofia Dentatorrubral-palidoluisiana | Distrofia miotònica de Steinert | Norrie, síndrome de |
| Atrofia espinocerebel·lar tipus 1 (SCA1) | Distrofies musculars de cintures | Poliqistosi renal autosòmica dominant |
| Atrofia espinocerebel·lar tipus 2 (SCA2) | Factor V de Leiden | Prader-Willi, síndrome de |
| | Kennedy, malaltia de | Proteïna C, deficiència de |
| | | Proteïna S, deficiència de |
| | | Protrobina-Factor de coagulació II-F2 |
| | | Retard mental associat a la fragilitat tipus Fraxe |
| | | Retinosis pigmentosa autosòmica recessiva |
| | | Rett, síndrome de |
| | | Wiscott-Aldrich, síndrome de |
| | | X-fràgil, síndrome de |

* Algunes de les malalties només tenen formes adultes, però no les hem excloses atesa la utilitat de la informació.

Altres sistemes per obtenir dades epidemiològiques rellevants

La tecnologia del DNA és una eina clau per fer estudis epidemiològics. En aquest sentit, és molt interessant l'estudi de les mutacions que es troben en pacients amb una mateixa malaltia, ja que ens permet fer comparacions amb les que es troben en grups de pacients d'altres països i per tant, comparar grups de població i treure'n conclusions evolutives i històriques, explicar per què en uns països o regions hi ha predomini de formes severes o al revés, de formes benignes de la malaltia, i treure'n informació útil de cara al diagnòstic, així com per planificar accions sanitàries. Per exemple, és ben conegut el fet que per a la fenilcetonúria, al sud d'Europa predominen les mutacions que donen lloc a les formes menys severes de la malaltia la qual cosa ens confereix avantatge de cara als resultats terapèutics.

L'elevada prevalença d'una mutació $\Delta F508$ (75%) en determinats països, per exemple Anglaterra, permet fer plantejaments molts assequibles de recerca d'heterozigots que serien impracticables a Catalunya on només representa el 50% i es necessiten estudis de més de 30 mutacions per cobrir el 75% dels casos^{3,7}.

En alguns dels centres que participen en el present treball s'han fet aportacions rellevants en el que fa referència a diverses malalties en població catalana i espanyola i el lector interessat pot acudir a les referències bibliogràfiques que se citen: Atròfia muscular espinal 7, fibrosi quística 8, fenilcetonúria 8, Hurler 10, Hunter 11, Gaucher 14 i 15, LDM 12, Acidúria glutàrica 16, Deficiència d'acil CoA deshidrogenasa de cadena mitjana (MCAD) 17 i 18, entre d'altres.

Aquestes dues darreres referències serveixen també per il·lustrar un altre mètode de recerca epidemiològica; la recerca anònima d'una mutació en una mostra poblacional de mida significativa i sense biaixos a fi de poder establir la seva freqüència en la població. En aquest sentit són valuósíssimes les mostres

sobrants dels Programes de Cribatge Neonatal perquè se'n poden tenir milers en poc temps i és tècnicament senzill extreure'n el DNA i amplificar mitjançant PCR el gen diana.

En el cas de la MCAD, per exemple aquest mètode ha permès establir que al nostre país un 93% dels al·lels corresponen a la mutació 958A→G tal com ha estat descrit en altres països, corroborar que la freqüència de l'al·lel és no obstant molt més baixa a casa nostra que en els països del nord i nord-oest d'Europa (genocline Nord-Sud). S'ha trobat així mateix una freqüència de l'al·lel molt més elevada en l'ètnia gitana (freqüència heterozigot 1/17 enfront 1/200 de població general), i una baixa o nul·la presència en individus bascs. Tots aquests fets considerats en el seu conjunt, reforcen l'hipòtesi de que la mutació s'origina fora d'Europa i fou portada al continent mitjançant els individus de parla indoeuropea en el neolític o posteriorment.

Resultats de l'any 1999

Resultats obtinguts mitjançant el Programa de Cribatge Neonatal.

Són els indicats a la Taula III. Amb 60.018 nadons analitzats, s'han detectat 1 hiperfenilalaninèmia i 23 hipertirotròpinèmies. Entre els 22.375 nadons que van entrar en el cribratge de la FQ, s'han detectat 5 casos de la dita malaltia. Els mètodes han estat respectivament, la quantificació de fenilalanina mitjançant un assaig enzimàtic, la de la tirotròpina (TSH) i de la tripsina immunoreactiva (TIR), les dues darreres mitjançant immunoassajos. La detecció de la FQ és més complexa, en el sentit que als nadons trobats positius al naixement se'ls demana una segona mostra als 20 dies; només els nadons que persisteixen com a positius en el segon TIR són considerats possibles FQ; immediatament s'envia una mostra a l'IRO per confirmar la FQ mitjançant l'estudi de DNA.

TAULA III

Programa de Cribatge Neonatal de Catalunya.
Resultats de l'any 1999 i comparació amb els globals
de Catalunya i d'Espanya

| | 1999 | Global Catalunya | Global Espanya |
|---------------------------------|---------|---------------------|-------------------|
| Fenilcetonúria | | | |
| nombre. nadons | 60.018 | 1.196.677 | 4.905.133 |
| Hiperfenilalaninèmies | 1** | 89 | 178 |
| Incidència | - | 1:13.445 | 1:12.546 |
| Fenilcetonúries | - | 43 | 113 |
| Incidència | - | 1:27.828 | 1:19.762 |
| Hipoteiroidisme Congènit | | | |
| nombre. nadons | 60.018 | 1.078.857 | 4.325.431 |
| Hipertirotrpinèmies | 23 | 520 | 1.486 |
| Incidència | 1:2.609 | 1:2.063 | 1:2.910 |
| Fibrosi Quística | | | |
| nombre. nadons | 22.735 | - | - |
| Hipertirotrpinèmies | 5 | - | - |
| Incidència | 1:4.547 | - | - |

* Dades E. Dulin. Comision errores metabolicos SEQC.

** Transitoria i per tant, no primària.

L'organització del programa contempla que els casos trobats positius siguin immediatament dirigits a hospitals específicament acreditats per la Generalitat per al seu diagnòstic, tractament i seguiment: Hospital de Sant Joan de Déu per la PKU, Hospital Materno-Infantil Vall d'Hebron per a l'HC. En el cas de la FQ els casos positius són dirigits a un dels tres Hospitals següents, en funció del codi municipal del domicili del nadó, Sant Joan de Déu, Vall d'Hebron i Parc Taulí.

Cal esmentar que ha estat un any amb resultats atípics, ja que l'única hiperfenilalaninèmia detectada ha estat transitoria i, per tant, la detecció de PKU ha estat zero, per això es donen les xifres d'incidència en la mostra poblacional de tots els anys precedents. La incidència de la hiperfenilalaninèmia a Catalunya i a Espanya en general és més alta que la mitjana mundial, però la de fenilcetonúria clàssica és més baixa, la qual cosa, com ja hem esmentat, és un avantatge genètic ja que afavoreix l'èxit del tractament.

Degut a l'existència de variants benignes a la nostra població, es pot donar el cas que hi hagi dones amb data de naixement anterior a la implantació del cribratge, que fins i tot sense tractament hagin arribat a integrar-se socialment i reproduir-se; cal, doncs, fer

atenció a l'embriofetopatia anomenada síndrome de la fenilcetonúria materna (Taula IV), i investigar les mares. A Catalunya ja s'han descrit casos (J. Campistol, Hospital Sant Joan de Déu) i a la Comunitat de Madrid tenen en marxa un programa pilot de cribratge en embarassades.

TAULA IV

Prevenió de la fetopatia:
síndrome de Fenilcetonúria materna.
Característiques que han de motivar la sol·licitud
d'investigació de fenilcetonúria en la mare

| Característiques maternes | Història reproductiva |
|--|--|
| Nascuda abans que s'implantessin els programes de cribratge neonatal o procedents de països en què no estiguin implantat | Fill previ amb anomalies congènites Un o més fills amb retard mental Va tenir un fill amb microcefàlia |
| Retard intel·lectual | Va tenir un fill prematur |
| Convulsions d'etiologia desconeguda | Va tenir un fill petit per l'edat de gestació |
| Eczema d'etiologia desconeguda | Va tenir un avortament espontani |
| Deterioració neurològica d'etiologia desconeguda | Va tenir un mortinat |
| Olor corporal anormal | |

En el cas de l'hipotiroidisme, dels 23 casos només un ha estat transitori; la resta s'han qualificat com a: no captació 5, sublingual 11, ortotòpics 5 i 1 s'ha traslladat a València. En èpoques anteriors, el nombre d'HC transitoris era del 34.4% del total, una possible explicació del descens és que es van tenir indicis que la utilització de la povidona iodada en grans quantitats feia que penetrés per via percutània arribant a afectar la tiroides del nadó, i s'ha fet una campanya per reduir-ne l'ús a les quantitats i situacions indispensables. En qualsevol cas, l'HC és un "error congènit" només en el sentit literal dels termes, però no segons la definició en termes moleculars donada la introducció. És a dir, no és una veritable malaltia metabòlica hereditària, llevat dels casos deguts a defectes d'hormonogènesi, que s'estima que representen només un 10-13% del total. Però no els tenim tipificats.

La incidència de l'HC a Catalunya, és una mica més alta que la mitjana espanyola (Taula III) i que la europea (1:3.500), aquesta característica es compara per tota l'àrea mediterrània fins a Múrcia.

En el cas de la FQ cal remarcar que els casos nascuts amb anterioritat al mes de setembre de 1999 se segueixen diagnosticar a partir de signes clínics i per tant a edats més avançades; els de l'any 99 que s'han trobat

amb aquest sistema s'han inclòs a la taula V. D'altra banda en el cribatge de la FQ s'admet un 1-2% de falsos negatius que continuaran diagnosticant-se més tard.

Finalment cal esmentar que els hospitals de referència estan controlant i tractant durant tota la seva vida els 85 fenilcetonurics (Sant Joan de Déu) i al voltant d'uns 400 hipotiroïdals permanents (Vall d'Hebrón), detectats al llarg dels anys mitjançant el programa de cribatge.

Es pot trobar informació detallada sobre aquests programes a Espanya, en el document de la referència¹⁸.

Resultats obtinguts de l'estudi de pacients simptomàtics

Com a criteri, s'han censat tots els casos que han estat visitats en els hospitals de Catalunya independentment del seu origen. Per fer epidemiologia genètica s'hauria de tenir en compte el lloc de naixement dels progenitors però hem estimat que en una població tan heterogènia en aquest sentit com la nostra, complicaria molt els resultats i ens allunyaria de l'objectiu de la comunicació.

Els resultats s'han relacionat a la taula V. En total són 87 casos. Les malalties més freqüentment diagnosticades han estat les esperades, és a dir, la fibrosi quística, que és la més freqüent en caucàsians, la hiperplàsia adrenal congènita i la distròfia muscular de Duchenne/Baker. Val a dir que considerem que de fibrosi quística molt probablement encara se n'han diagnosticat més casos, ja que existeixen "kits" comercials molt difosos i per tant es poden haver emprat en laboratoris dels quals no tenim dades. Crida l'atenció el fet que les talasèmies estiguin tan poc representades; és degut que fa molts anys que es diagnostica aquesta malaltia i estan pràcticament estudiades totes les famílies, la qual cosa ha tingut un notable impacte preventiu.

De la majoria de malalties només n'hi ha un cas, la qual cosa és d'esperar ateses les baixes freqüències estimades. Potser pot cridar l'atenció d'alguns lectors el fet que les malalties per emmagatzematge de macromolècules (18 casos) siguin més freqüents que els trastorns del metabolisme intermediari (11 casos) que són possiblement més populars, però de fet era

d'esperar, ja que 7 d'elles estan entre els 20 ECM trobades més freqüentment en un grup de 1.119 casos corresponents a 111 malalties diferents¹⁹. Per altra part hi ha molts tòpics sobre els ECM que els avenços del coneixement van rectificat.

El tipus d'herència és autosòmica recessiva per a tots els casos llevat del Hunter i la distròfia muscular de Duchenne/Baker que són lligades al X. La distribució per sexe dels 55 casos en que tenim dades ha estat de 20 nenes i 35 nens, però cal tenir en compte que la distribució per sexes ve marcada pel tipus d'herència i 14 nens corresponen a un defecte lligat al X.

Ens hem limitat als casos pediàtrics, i per tant s'han exclòs els casos adults (tot i que alguns havien tingut símptomes des de la infància). L'edat del diagnòstic ha estat entre 1 mes i 13 a 8 m.

Cal remarcar que així mateix alguns laboratoris que han aportat dades reben mostres d'hospitals de tot l'estat per tant el nombre de diagnòstics fets a Catalunya ha estat molt més alt (hi ha un dels laboratoris que ha aportat dades que en diagnostica prop d'un centenar a l'any).

Tampoc no s'han censat els heterozigots. Val la pena recordar, al respecte, que en genètica clínica la unitat d'investigació no es el pacient, sinó la família i que, per tant, el diagnòstic de cada nou cas implica la següent seqüència: en primer lloc establir les possibilitats de tractament, si hi són, el laboratori farà la monitorització bioquímica del pacient durant tots els anys que visqui; al mateix temps s'ofereix el consell genètic als pares i s'informa de les possibilitats de detecció d'heterozigots i de diagnòstic prenatal. Per tant, les famílies mantenen contacte i continuen sol·licitant serveis al laboratori de diagnòstic durant anys. No és agosarat dir que hi ha més de 200 famílies que requereixen periòdicament els serveis dels laboratoris de Catalunya (un sol centre en té censades més de 1.400).

No hem recollit les dades del nombre de pacients en realitat estudiats per arribar a trobar els casos, malgrat que és un indicador molt important d'activitat i també de l'eficàcia diagnòstica, però no era rellevant des del punt de vista epidemiològic.

TAULA V

Casos d'ECM diagnosticats en pacients simptomàtics procedents d'hospitals catalans durant l'any 1999

| Malaltia | Inicials del Cas | Sexe (Masculi/Femeni) | Edat al diagnòstic |
|--|---|---|--|
| Deficiència de creatina | DEL | M | 13 a 8 m |
| Deficiència d'acil CoA dehidrogenasa de cadena molt llarga (VLCAD) | NRB | F | ? |
| Tirosinèmia tipus | TPS | F | 4 m |
| Deficiència d'ornitina carbamil transferasa (OCT) | AST | F | 6 a 10 m |
| Deficiència de carbamil fosfat sintetasa (CPS) | ARM | M | ? |
| Glicerol kinasa | ? | M | 9 a |
| Hiperglicèmia no cetosica | JCT | F | 1 m |
| Cistinlisinúria | SSR | F | 6 a 3 m |
| Deficiència congènita de glicosilació (CDG) pendent de tipificar | SAS | M | 3 a 2 m |
| Acidúria glutàrica | MLLE | M | ? |
| Deficiència de piruvat dehidrogenasa (PDH) | ATM | F | 4 a 9 m |
| Deficit de la cadena respiratòria mitocondrial 4 mut * | JMF | M | 3 a 5 m |
| Mutació 8993 (mtDNA) * | IAS | M | 12 a 4 m |
| Deficiència aïllada de la β -oxidació peroxisòmica | LB | F | 1 m |
| Mucopolisacàridosi I (Hurler) | CTT XAG | M M | lactant 3 a |
| Leucodistrofia de Krabbe | YCh | F | ? |
| Niemann-Pick tipus A | MAA | M | 1 a |
| Mucopolisacàridosi II (Hunter) | AAA | M | 18 m |
| Gaucher tipus III | JMV | M | 2 a 6 m |
| Gangliosidosi GM2 (tipus Sandhoff) | EMC | F | 11 m |
| Gangliosidosi GM2 | ALL | M | 3 a |
| Glucogenosi II | JDPV | M | 1 a |
| Glucogenosi III | TAV AAG | F F | 7 a 8 a |
| Gangliosidosi GM1 | JVI | F | 1 a |
| Mucolipidosi | LRP | F | 2 a |
| Leucodistrofia metacromàtica | XSR | M | 1 a |
| Mucopolisacàridosi VII | DPC | M | 3 a |
| Fibrosi Quística | PCG FGN TGN SRX LBM FILL + 6 sense informació | M M F M F M ? | 5 m 11 m 10 a 6 m 9 m 1 d ? |
| Distrofia muscular de Duchenne/Baker | MAC PMG MAL IR GG AR CR XA FB PM JR CI RB | M M M M M M M M M M M M M | 3 a 7 a ? ? 19 a 4 a 2 a 3 a ? 3 a 8 a 3 a 6 a |
| Hiperplàsia adrenal congènita (déficit 21-hidroxilasa) | VFF PFF RTR (perdua salina) Fetus + perdua salina + 1 simple virilitzant + 15 no clàssiques + 3 sense informació | F F M ? ? ? ? ? | 7 a 7 a 2 a prenatal ? ? ? ? |
| Williams, síndrome de | LBG GBA | F F | 6 m 2 a |
| β -Talasèmia | Fetus | F | prenatal |
| Anèmia falciforme | Fetus | M | prenatal |
| Total Diagnostics en pacients simptomàtics | 87 | | |

Nota: No s'han comptabilitzat en aquesta suma de casos d'ECM 6 casos de Steiner i 7 d'Atrofia muscular espinal, ni els "d'altres patologies hereditàries" esmentades al final de la taula II. * En col·laboració amb la Universitat de Saragossa.

Discussió i conclusions

Conèixer acuradament l'incidència d'ECM a Catalunya és, com s'ha dit a la introducció, molt difícil. No obstant, assumint com a taxa tipus anual de nous diagnòstics la del 1999 amb 95 casos (87 pacients simptomàtics + cribratge: 0 PKU, 3 HC per dishormonogènesi, assumint com a tals els 10-13% de tots els HC permanents + 5 FQ) i referint-los a la mitjana de naixements anuals dels darrers 10 anys que és de 56.000, ens donaria una estimació de 1/589. Xifra que és gairebé el doble de la més alta que se sol citar (1/1.000 - 1/2.000).

Malgrat aquesta eloqüent dada, encara estem segurs que s'escapen casos, i per tant, convé recordar els factors que dificulten el reconeixement clínic i el diagnòstic al laboratori.

- La gran heterogeneïtat genètica (múltiple al·lelisme, múltiples locus) que és una de les bases de la variabilitat clínica i bioquímica. Per altra part, la quantitat de producte genètic, funcionalment requerida per prevenir símptomes clínics, pot ser modificada per gens situats a altres loci i per factors ambientals. Hi ha pocs trastorns monogènics en que un únic locus determini per complet i exclusivament el fenotip.
- Atès que són individualment rars, de vegades no es tenen en compte en situacions crítiques fins que no s'han descartat moltes altres condicions més corrents.
- Les mostres de sang i orina poden ser irrellevants, tret que s'hagin pres en la fase aguda de la malaltia i abans de determinades intervencions terapèutiques que emmascaren els resultats. Molt trastorns presenten anomalies només intermitents.
- Els nounats tenen un nombre limitat de respostes i els signes poden ser poc específics. Si el pacient mor les troballes a l'autòpsia sovint són inespecífiques i és freqüent atribuir la mort a la sèpsia (un quadre que sol acompanyar als ECM) o altres causes comunes.
- De vegades es pensa en un ECM en relació a signes inespecífics com retard psicomotor o convulsions i es coneixen poc altres signes específics que són claus diagnòstiques excel·lents²⁰.
- Hi ha moltes formes tardanes que no donen signes fins al final de la infància, l'adolescència o fins i tot l'edat adulta.
- Malgrat el seu caràcter hereditari, la mida reduïda de les famílies actuals fa que s'acostumin a trobar com a casos aïllats i la consanguinitat no és tampoc un antecedent tan freqüent com es pensa.

En el moment actual, la detecció dels ECM es basa només en una petita part en els programes de cribratge i en realitat depèn fonamentalment de l'índex de sospita clínica i l'accés coordinat als laboratoris especialitzats.

És per tant, molt important la formació continuada dels clínics començant des de la primària i consolidar en hospitals de referència de nivell tres, unitats especialitzades en el diagnòstic, tractament i seguiment dels pacients (cal recordar que són malalties cròniques) i atenció a les famílies en els aspectes de consell genètic.

Les investigacions en el laboratori tenen una complexitat creixent i la cooperació entre laboratoris, la col·laboració interdisciplinària i el treball d'equip amb els clínics són fonamentals.

Són laboratoris d'alta tecnologia, molt especialitzats i de costos elevats; per tant, han de ser reduïts en nombre, però bons, ben dotats, amb personal molt preparat, capacitat per a activitat I+D, formació continuada i activitat docent per difondre els coneixements.

La planificació en aquest sentit és, doncs, així mateix, un tema rellevant. En qualsevol cas, cal fer la reflexió que l'estalvi que representa diagnosticar un cas d'ECM és sempre superior al cost que ha tingut el propi diagnòstic, àdhuc en els casos en què el tractament sigui només pal·liatiu, el diagnòstic redueix costos sanitaris perquè s'eviten exploracions i intervencions innecessàries o fins i tot contraproduents, permetent administrar al pacient les millors cures possibles per a la seva qualitat de vida i disminuint al màxim les estades hospitalàries. L'impacte preventiu que suposa per a les famílies té a més una gran importància no sols a nivell personal, sinó pel que també representa en l'aspecte de la reducció de costos sanitaris i com a tema de salut pública.

Nota dels autors

És possible que en el present treball s'hagin produït involuntàries omissions per desconeixement. En demanen disculpes i invitem a tots els companys que tinguin informació rellevant a compartir-la.

Bibliografia

- 1 Milunsky A, ed. Genetic disorders and the fetus. Baltimore. The Johns Hopkins University Press (1992).
- 2 Scriver ChR, Beaudet AL, Sly W, Valle D, eds. The metabolic and molecular bases of inherited disease. Nova York, Mc Graw Hill Inc (1995). Nota: està a punt de sortir la nova edició.
- 3 Vogel F, Motulsky AG. Human genetics problems and approaches. Berlin, Spinger Verlag (1996).
- 4 Hommes FA ed. Techniques in diagnostic human biochemical genetics. Nova York, Willey-Liss (1991).
- 5 Blau N, Durand M, Blaskovics ME, eds. Physician's guide to laboratory diagnosis of metabolic diseases. Londres, Chapman S Hall Medical (1996).
- 6 Hoffman GF. Selective screening for inborn errors of metabolism, past, present and future. Eur J Pediatr 1994; 153: suppl 1, 52-58.