Acidemia Propionica

Lo básico, el tratamiento, y las nuevas terapias

Claudia Soler-Alfonso, MD, FACMG

Pediatra - Genetista Clinica.

Especialista en Errores Innatos del Metabolismo

Declaracion de Conflicto de Interes

Investigadora principal: protocolo mRNA-3927-P101

Moderna Therapeutics (terapia de mRNA para acidemia propionica) en Texas Children's Hospital/Baylor College of Medicine

AFFILIATION STATEMENT

Texas Children's Hospital®

Baylor College of Medicine

Texas Children's Hospital is affiliated with Baylor College of Medicine in the areas of pediatrics, pediatric surgery, and obstetrics and gynecology. Currently and throughout the 60-year partnership, Texas Children's serves as Baylor's primary pediatric training site, and more than 1,500 Baylor faculty are the division chiefs and staff physicians of Texas Children's patient care centers.

Desde donde se conectan hoy?

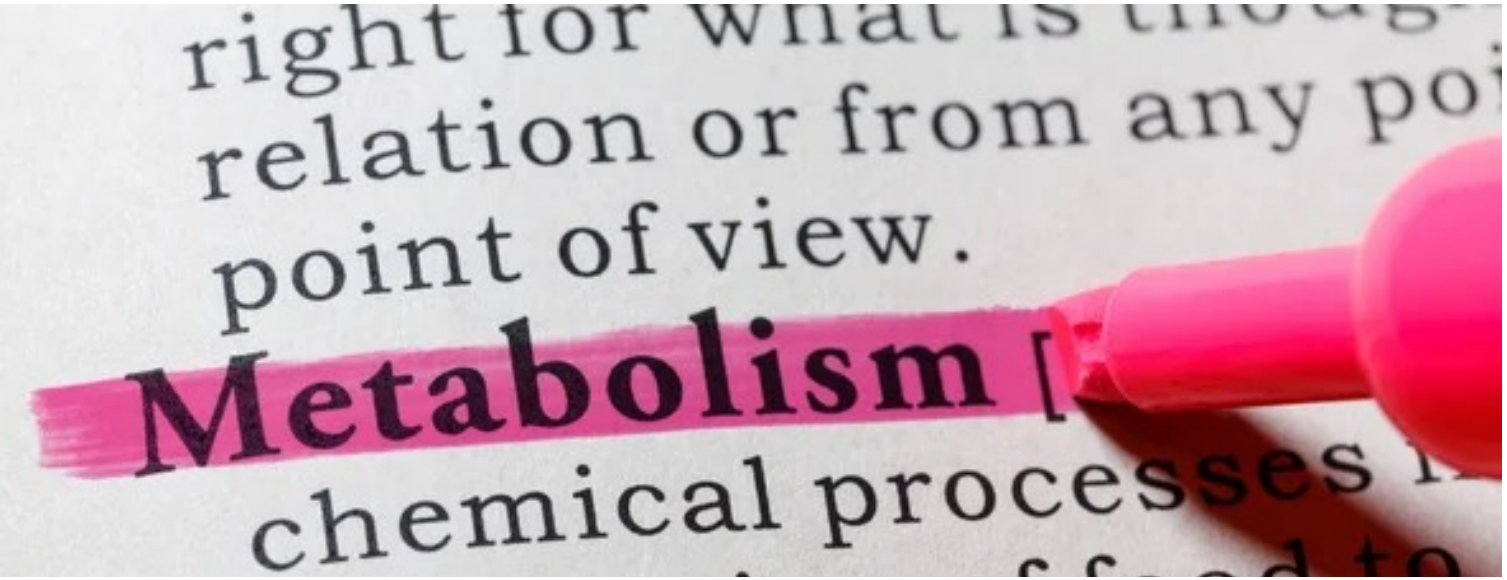
Agenda

- Descripción general de la acidemia propiónica
- Manifestaciones clínicas y mecanismos de enfermedad
- Discusión de tratamientos disponibles

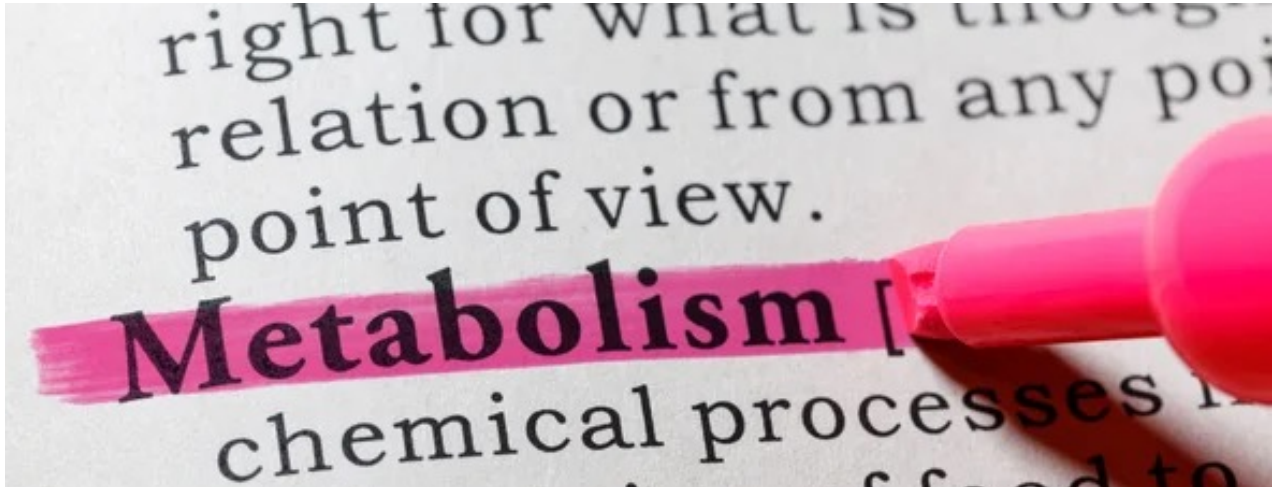
Acidemia Propionica

- Desorden genético que afecta el **metabolismo**
- ~1 in 100,000 recién nacidos

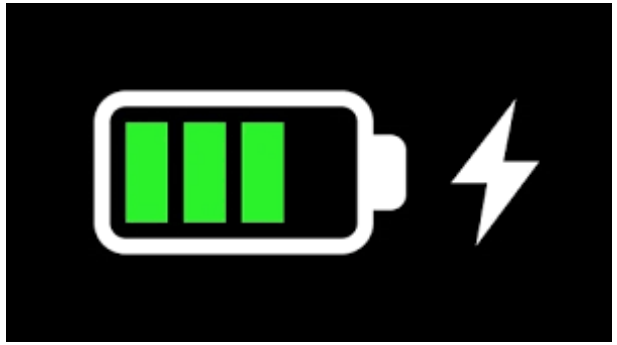
Que es metabolismo?

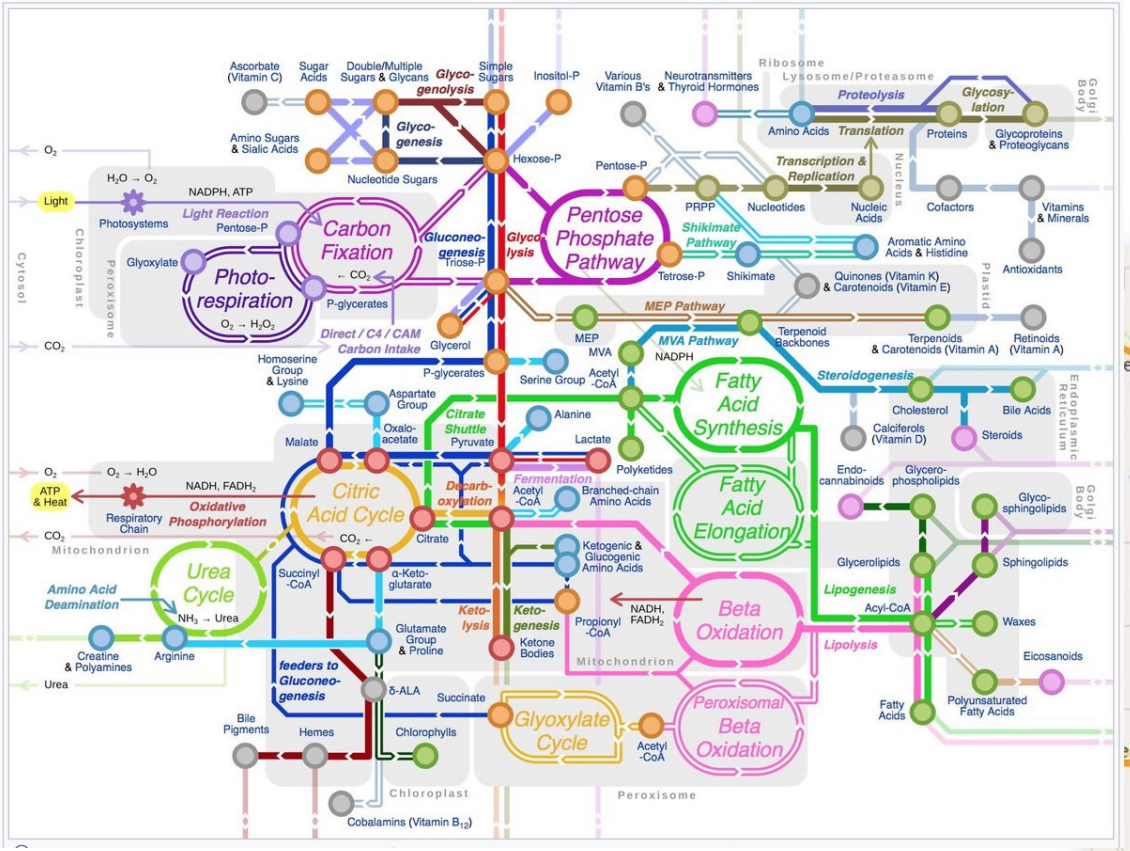


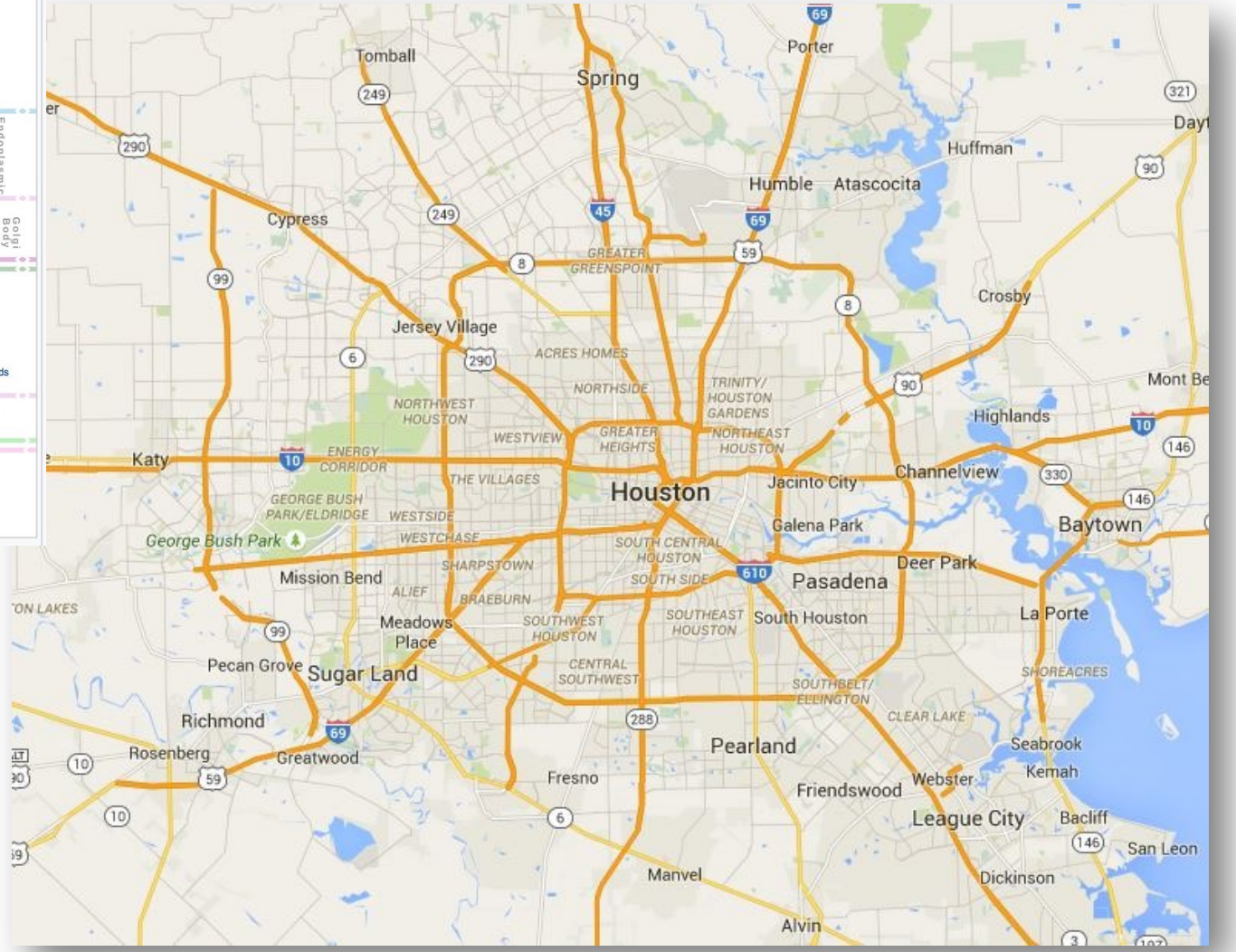
Todas las reacciones químicas involucradas en ser un organismo vivo

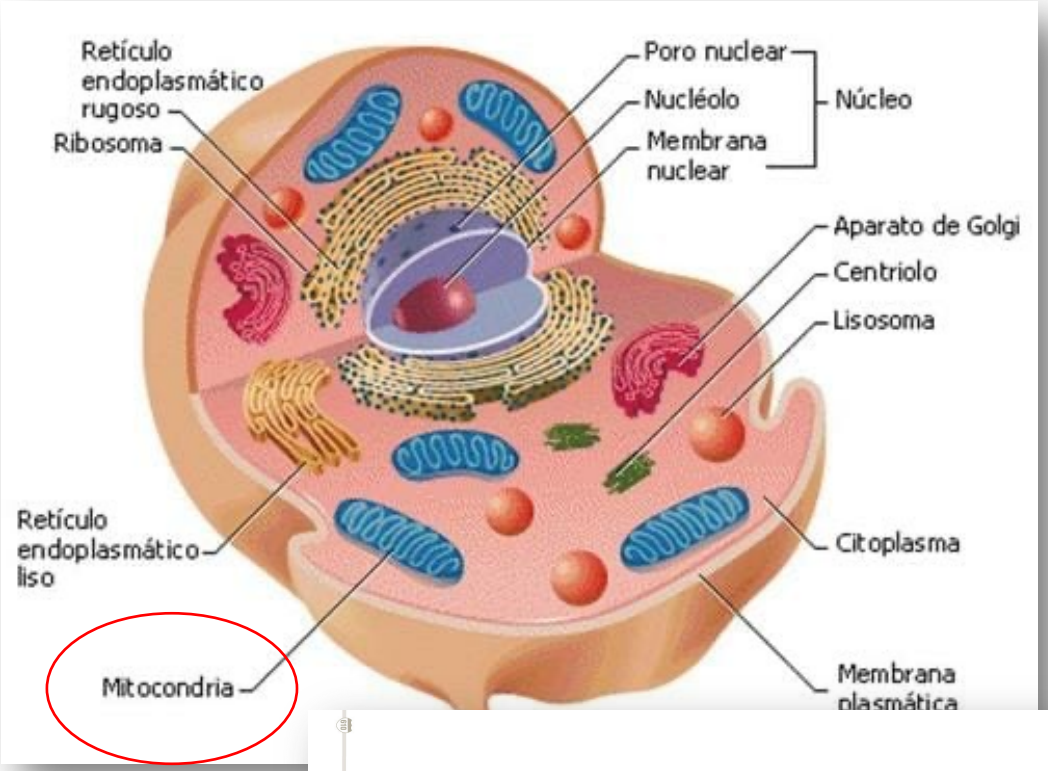


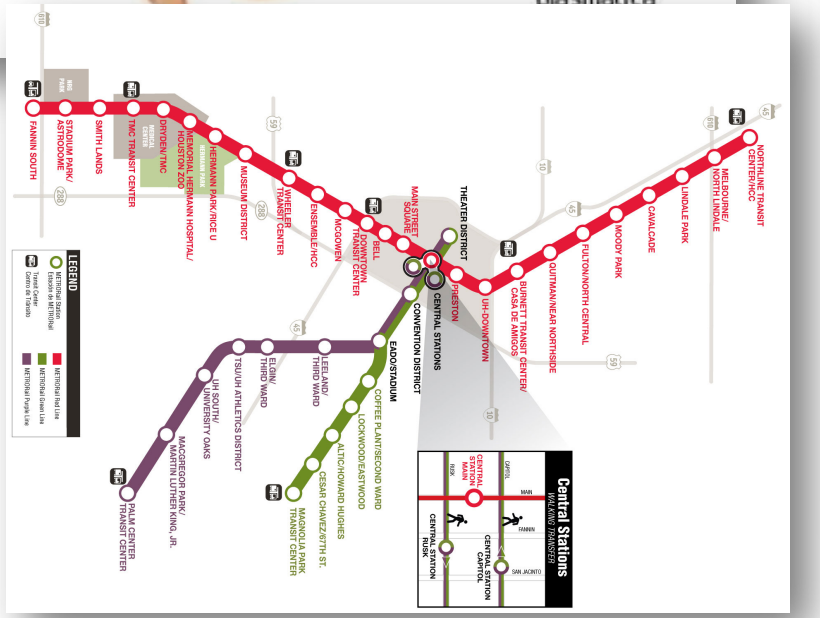
Convertir alimentos en energia celular

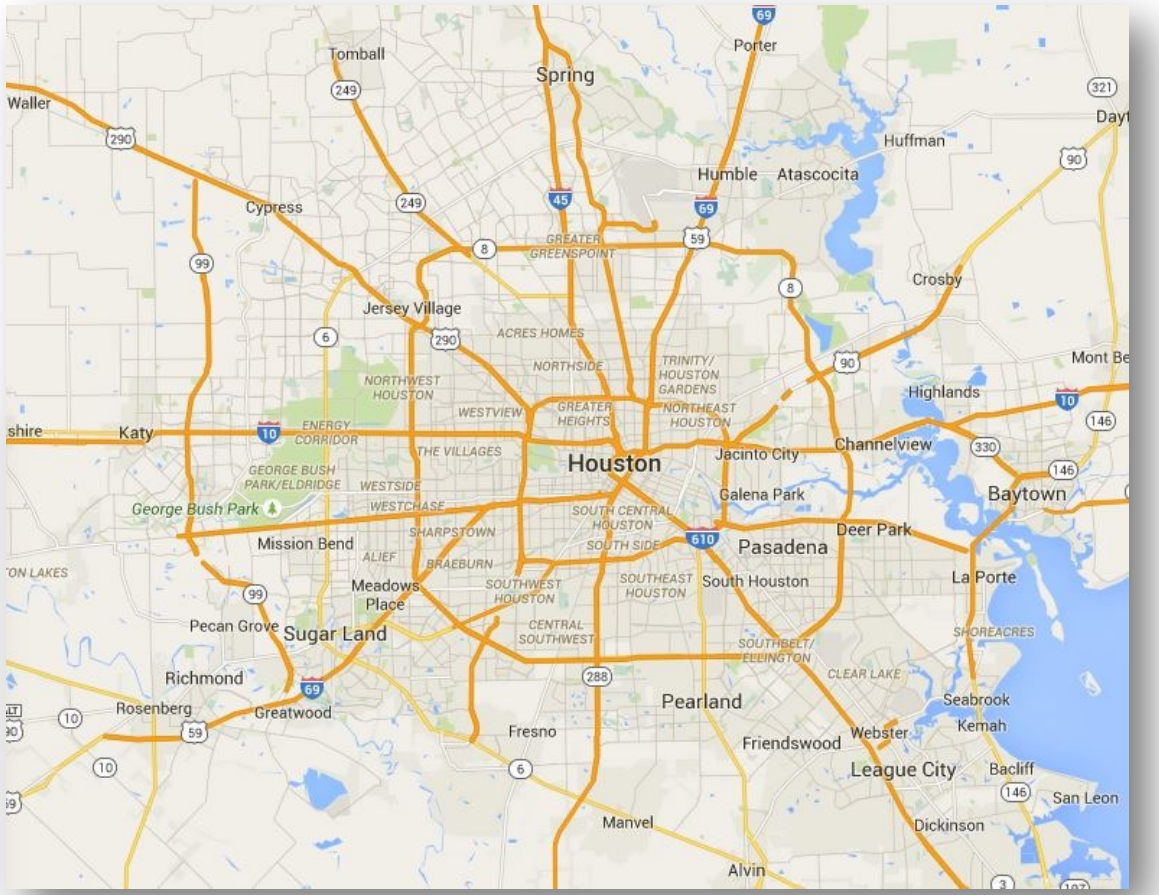


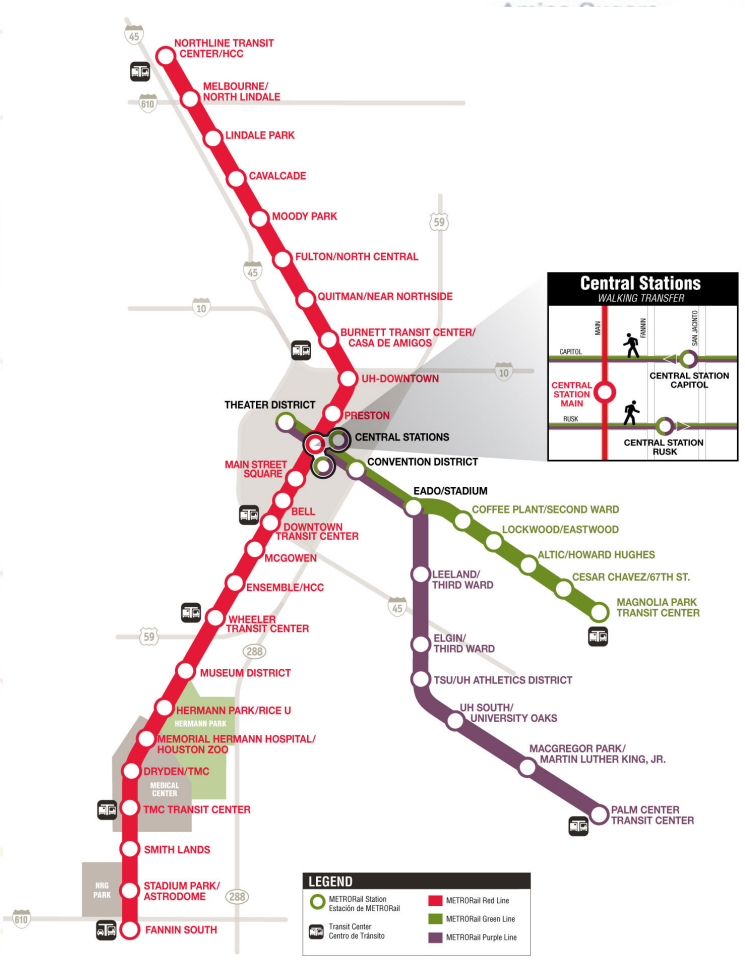

Ascorbate (Vitamin C)
Sugar Acids
Double/Multiple Sugars & Glycans
Glyco-genolysis
Simple Sugars
Inositol-P
Various Vitamin B's
Neurotransmitters & Thyroid Hormones
Ribosome
Lysosome/Proteasome
Proteolysis
Glycosy-lation
Golgi Body
Amino Sugars & Sialic Acids
Glyco-genesis
Amino Acids
Translation
Proteins
Glycoproteins & Proteoglycans
Nucleotide Sugars
Hexose-P
Pentose-P
Transcription & Replication
Nucleus
Light
NADPH, ATP
Photosystems
Light Reaction
Pentose-P
Carbon Fixation
Gluconeo-genesis
Glyco-lysis
Pentose Phosphate Pathway
PRPP
Nucleotides
Nucleic Acids
Cofactors
Vitamins & Minerals
Shikimate Pathway
Aromatic Amino Acids & Histidine
Glyoxylate
Photo-respiration
Triose-P
Tetrose-P
Shikimate
Quinones (Vitamin K) & Carotenoids (Vitamin E)
Antioxidants
Plastid
Cytosol
Chloroplast
Peroxisome
P-glycerates
MEP Pathway
Direct / C4 / CAM Carbon Intake
Glycerol
MEP
MVA
MVA Pathway
NADPH
Terpenoid Backbones
Terpenoids & Carotenoids (Vitamin A)
Retinoids (Vitamin A)
Homoserine Group & Lysine
Serine Group
Acetyl -CoA
Fatty Acid Synthesis
Steroidogenesis
Aspartate Group
Citrate Shuttle
Alanine
Cholesterol
Bile Acids
Endoplasmic Reticulum
Malate
Oxalo-acetate
Pyruvate
Lactate
Calciferols (Vitamin D)
Steroids
Citric Acid Cycle
Decarb-oxylation
Fermentation
Polyketides
Endo-cannabinoids
Glycero-phospholipids
Glyco-sphingolipids
Mitochondrion
Citrate
Branched-chain Amino Acids
Fatty Acid Elongation
Ketogenic & Glucogenic Amino Acids
Glycerolipids
Sphingolipids
Urea Cycle
Succinyl -CoA
α-Keto-glutarate
Lipogenesis
Amino Acid Deamination
Keto-lysis
Keto-genesis
Propionyl -CoA
NADH, FADH2
Beta Oxidation
Acyl-CoA
Waxes
Glutamate Group & Proline
Ketone Bodies
Lipolysis
Eicosanoids
Creatine & Polyamines
Arginine
Urea
feeders to Gluconeo-genesis
δ-ALA
Succinate
Glyoxylate Cycle
Peroxisomal Beta Oxidation
Fatty Acids
Polyunsaturated Fatty Acids
Bile Pigments
Hemes
Chlorophylls
Acetyl -CoA
Cobalamins (Vitamin B12)
ATP & Heat
Respiratory Chain
Oxidative Phosphorylation

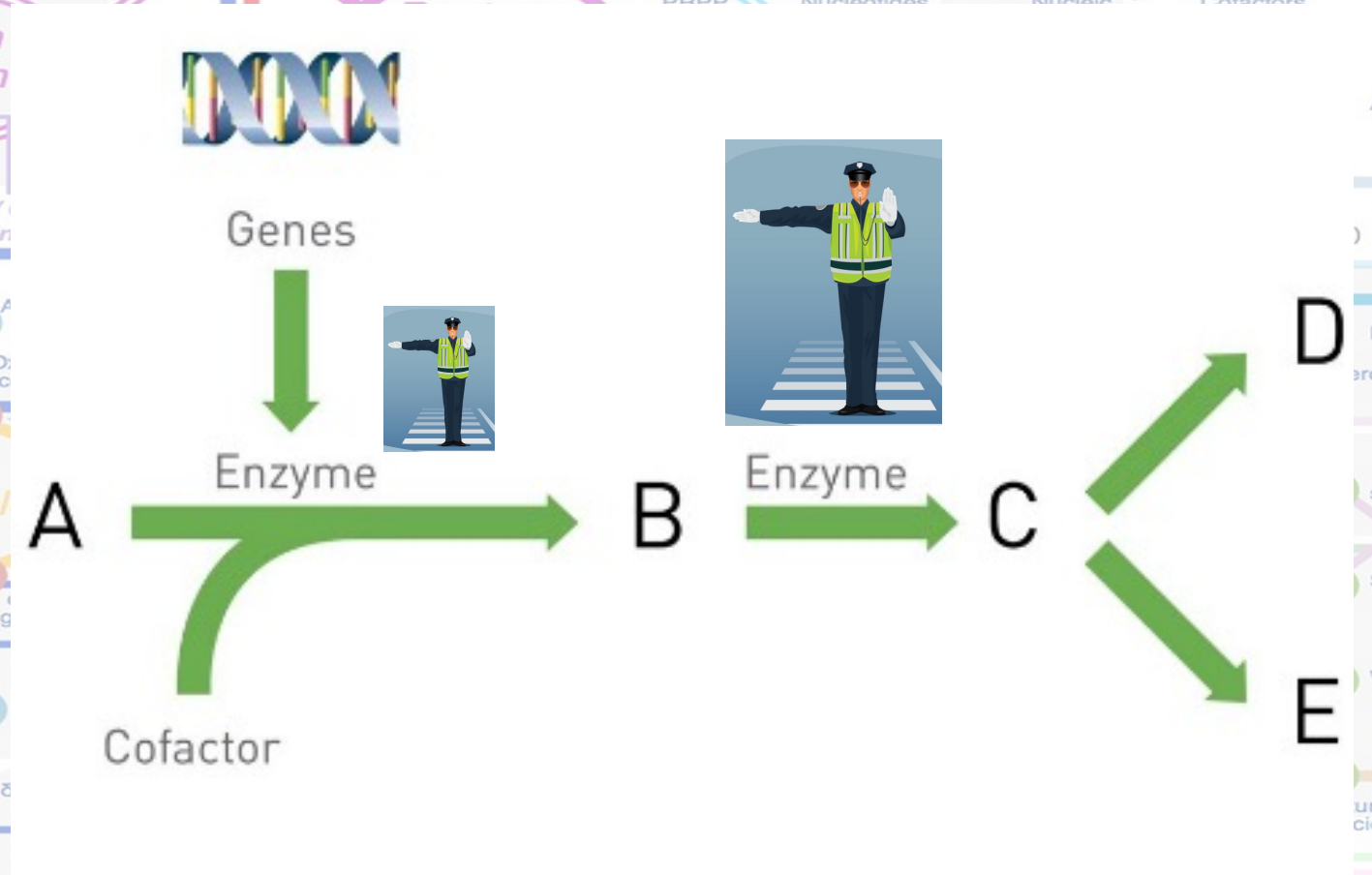

Tomball
Spring
Porter
Huffman
Humble
Atascocita
Cypress
GREATER GREENSPOINT
Crosby
Jersey Village
ACRES HOMES
NORTHSIDE
TRINITY/ HOUSTON GARDENS
NORTHWEST HOUSTON
WESTVIEW
GREATER HEIGHTS
NORTHEAST HOUSTON
Highlands
Katy
ENERGY CORRIDOR
THE VILLAGES
Houston
Jacinto City
Channelview
GEORGE BUSH PARK/ELDRIDGE
WESTSIDE
Galena Park
Baytown
George Bush Park
WESTCHASE
SOUTH CENTRAL HOUSTON
SHARPSTOWN
SOUTH SIDE
Deer Park
Mission Bend
ALIEF
BRAEBURN
Pasadena
Meadows Place
SOUTHWEST HOUSTON
SOUTHEAST HOUSTON
South Houston
La Porte
Pecan Grove
Sugar Land
CENTRAL SOUTHWEST
SHOREACRES
SOUTHBELT/ ELLINGTON
Richmond
CLEAR LAKE
Rosenberg
Greatwood
Pearland
Seabrook
Kemah
Fresno
Friendswood
Webster
League City
Bacliff
San Leon
Manvel
Dickinson
Alvin


Retículo endoplasmático rugoso
Ribosoma
Poro nuclear
Nucléolo
Membrana nuclear
Núcleo
Aparato de Golgi
Centriolo
Lisosoma
Retículo endoplasmático liso
Citoplasma
Mitocondria
Membrana plasmática


Central Stations
WALKING TRANSFER
LEGEND
METROrail Station
Intercity Bus Station
Amtrak Station
Downtown Tourist Attractions
METROrail Red Line
METROrail Green Line
METROrail Purple Line
NORTHLINE TRANSIT CENTER/NCC
MELBOURNE/ NORTH LINDALE
LINDALE PARK
CAVALCADE
MOODY PARK
FULTON/NORTH CENTRAL
BURNETT TRANSIT CENTER/ CASA DE AMIGOS
UH-DOWNTOWN
PRESTON
CENTRAL STATIONS
THEATER DISTRICT
CONVENTION DISTRICT
EADO/STADIUM
COFFEE PLANT/SECOND WARD
LOCKWOOD/EASTWOOD
ALTIC/HOWARD HUGHES
CESAR CHAVEZ/67TH ST.
MAGNOLIA PARK TRANSIT CENTER
LEELAND/ THIRD WARD
ELGIN/ THIRD WARD
TSU/UH ATHLETICS DISTRICT
UH SOUTH/ UNIVERSITY OAKS
MACGREGOR PARK/ MARTIN LUTHER KING, JR.
PALM CENTER TRANSIT CENTER
MANIFESTO SQUARE
DELL
DOWNTOWN TRANSIT CENTER
McGOWEN
ENSEMBLE/HCC
MUSEUM DISTRICT
HERMANN PARK/RICE U
HERMANN HOSPITAL/ HOUSTON ZOO
GREENSPOINT
GREENSPOINT TRANSIT CENTER
DOWNTOWN/TMC
TMC TRANSIT CENTER
SMITH LANDS
STADIUM PARK/ ASTRODOME
FANNIN SOUTH
CENTRAL STATION RUSK
CENTRAL STATION MAIN
CENTRAL STATION CAPITOL
CAPITOL
MAIN
RUSK
FANNIN
SAN JACINTO

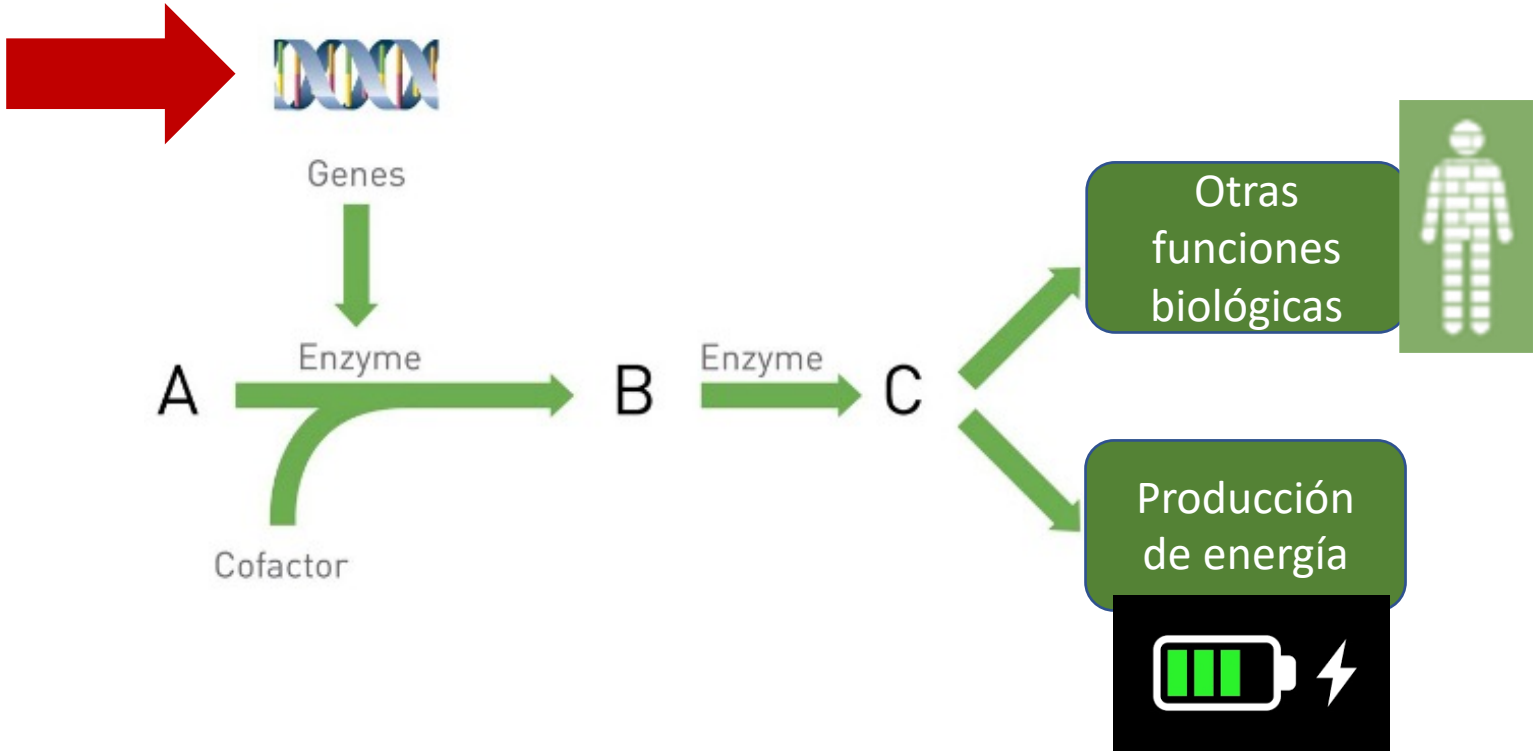

Tomball
Spring
Porter
Waller
Huffman
Humble
Atascocita
Cypress
Crosby
Jersey Village
Highlands
Katy
Houston
Jacinto City
Channelview
Baytown
Galena Park
Deer Park
Pasadena
Mission Bend
Meadows Place
South Houston
La Porte
Pecan Grove
Sugar Land
Richmond
Rosenberg
Greatwood
Pearland
Seabrook
Kemah
Fresno
Friendswood
Webster
League City
Bacliff
San Leon
Manvel
Dickinson
Alvin
George Bush Park
GREATER GREENSPOINT
ACRES HOMES
NORTHSIDE
NORTHWEST HOUSTON
WESTVIEW
GREATER HEIGHTS
TRINITY/ HOUSTON GARDENS
NORTHEAST HOUSTON
ENERGY CORRIDOR
THE VILLAGES
GEORGE BUSH PARK/ELDRIDGE
WESTSIDE
WESTCHASE
SOUTH CENTRAL HOUSTON
SOUTH SIDE
SHARPSTOWN
ALIEF
BRAEBURN
SOUTHWEST HOUSTON
SOUTHEAST HOUSTON
CENTRAL SOUTHWEST
SOUTHBELT/ ELLINGTON
CLEAR LAKE
SHOREACRES





Inherited metabolic diseases: visual aids. University of Colorado, consulted online: December 2013

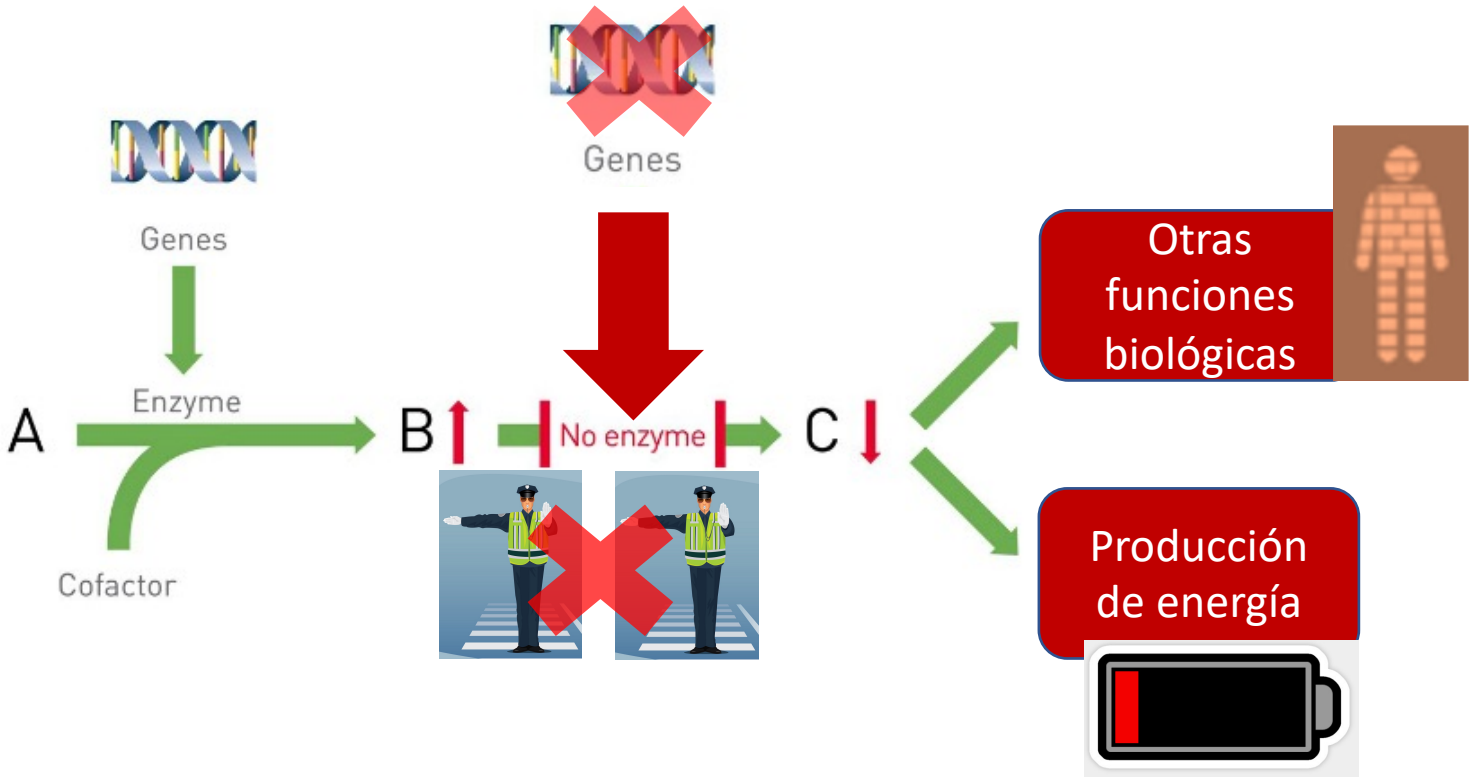
Nuestro cuerpo mueve el tráfico metabólico a través de enzimas



Piense en una enzima como un controlador de tráfico

Adapted from University of Colorado Metabolic Visual Aids

Trastornos genéticos del metabolismo

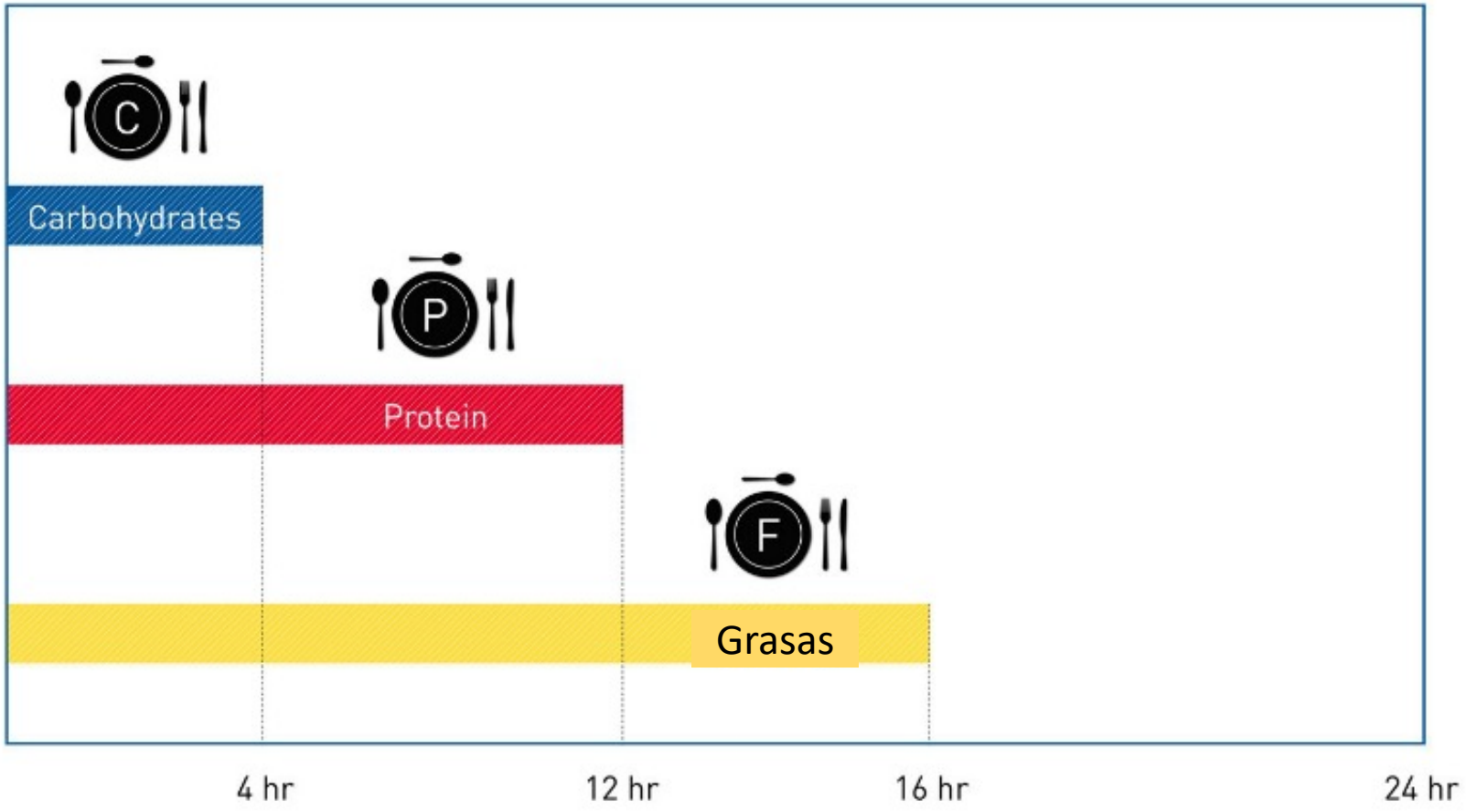


Adapted from Metabolic Visual Aids, University of Colorado

¿Qué comemos para producir energía?

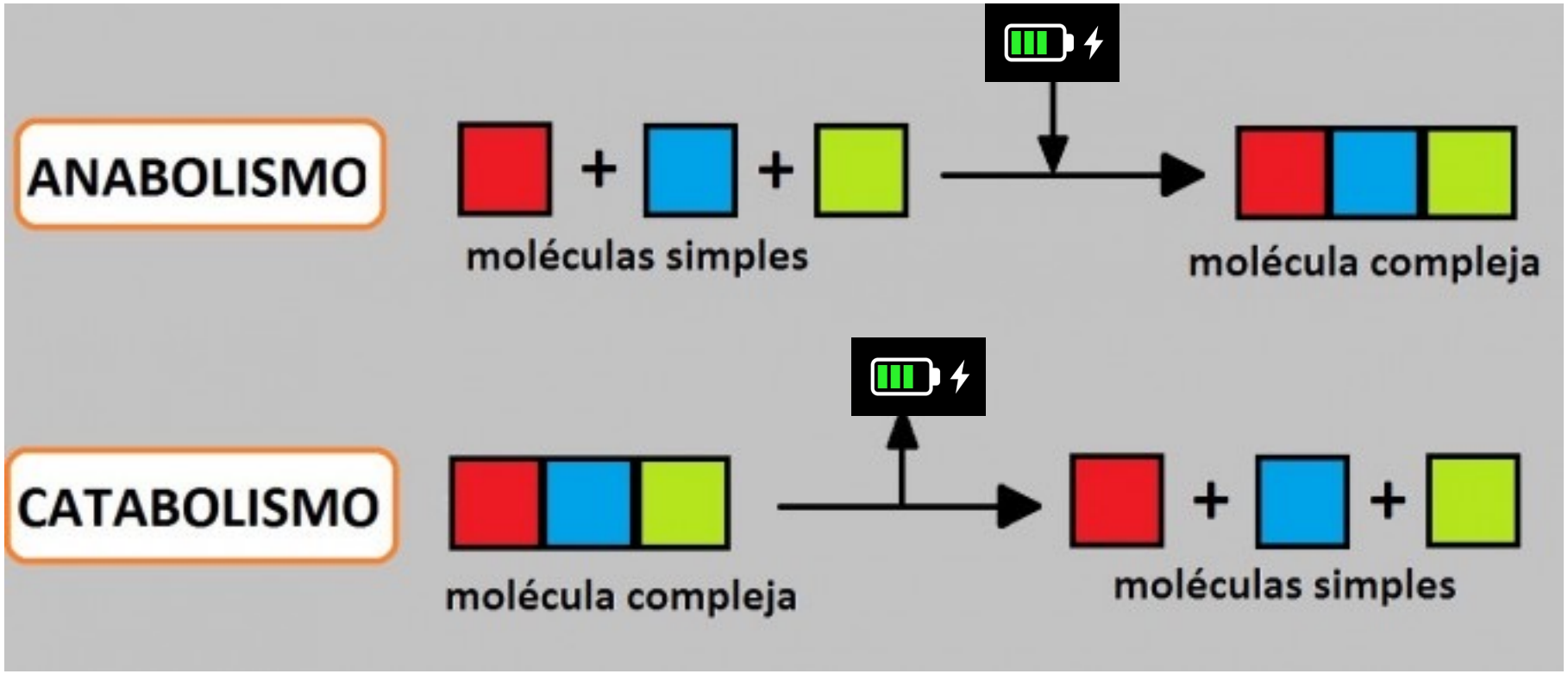
Digestión/Ayuno

Diferentes combustibles tardan diferentes tiempos en ser digeridos por el cuerpo

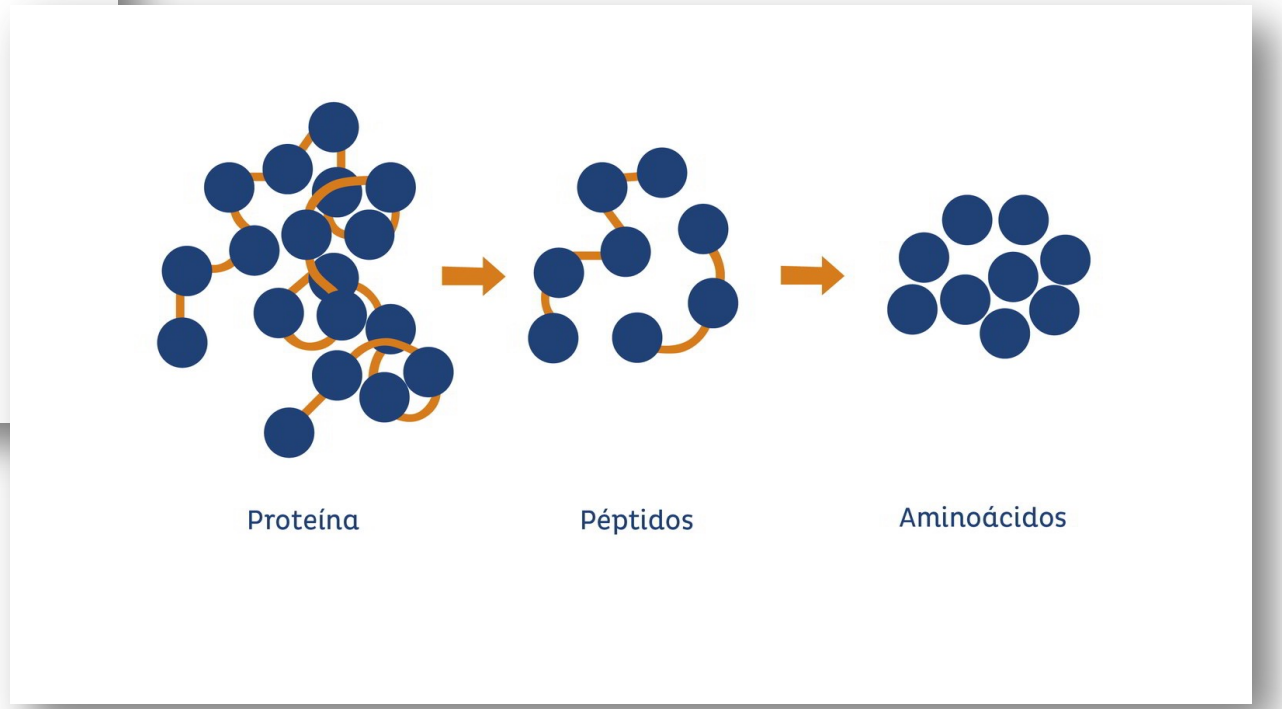


University of Colorado Metabolic Visual Aids

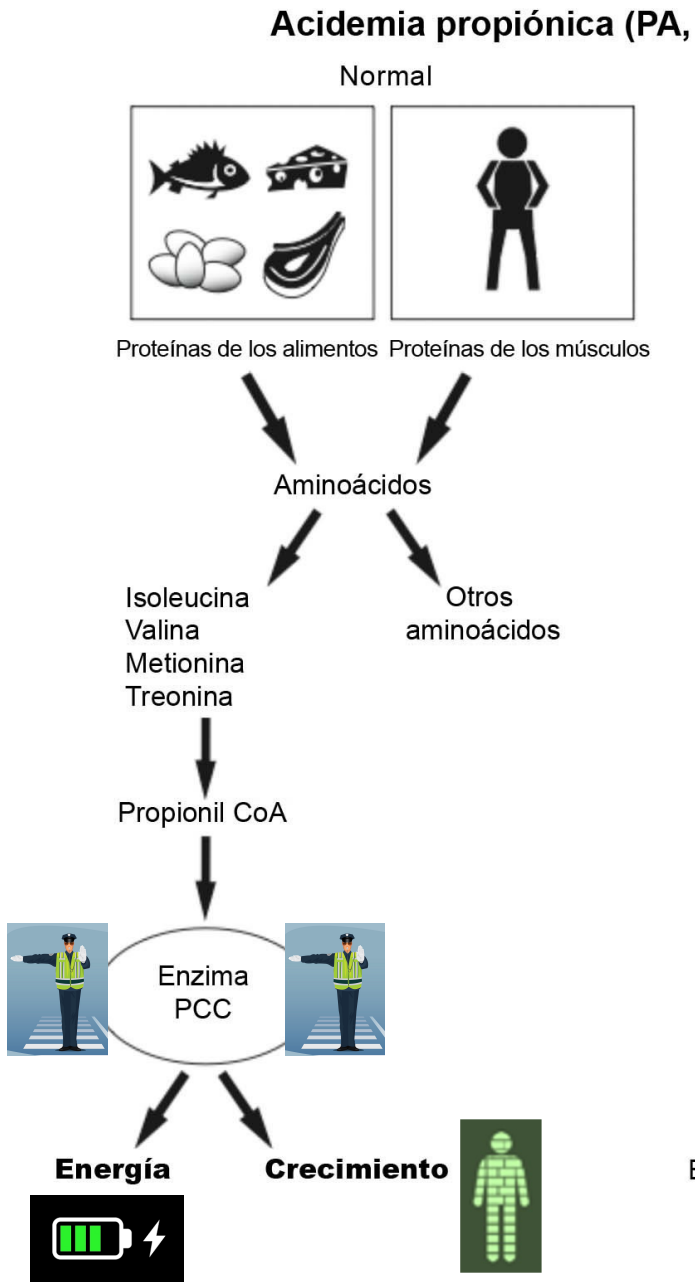
Tipos de metabolismo



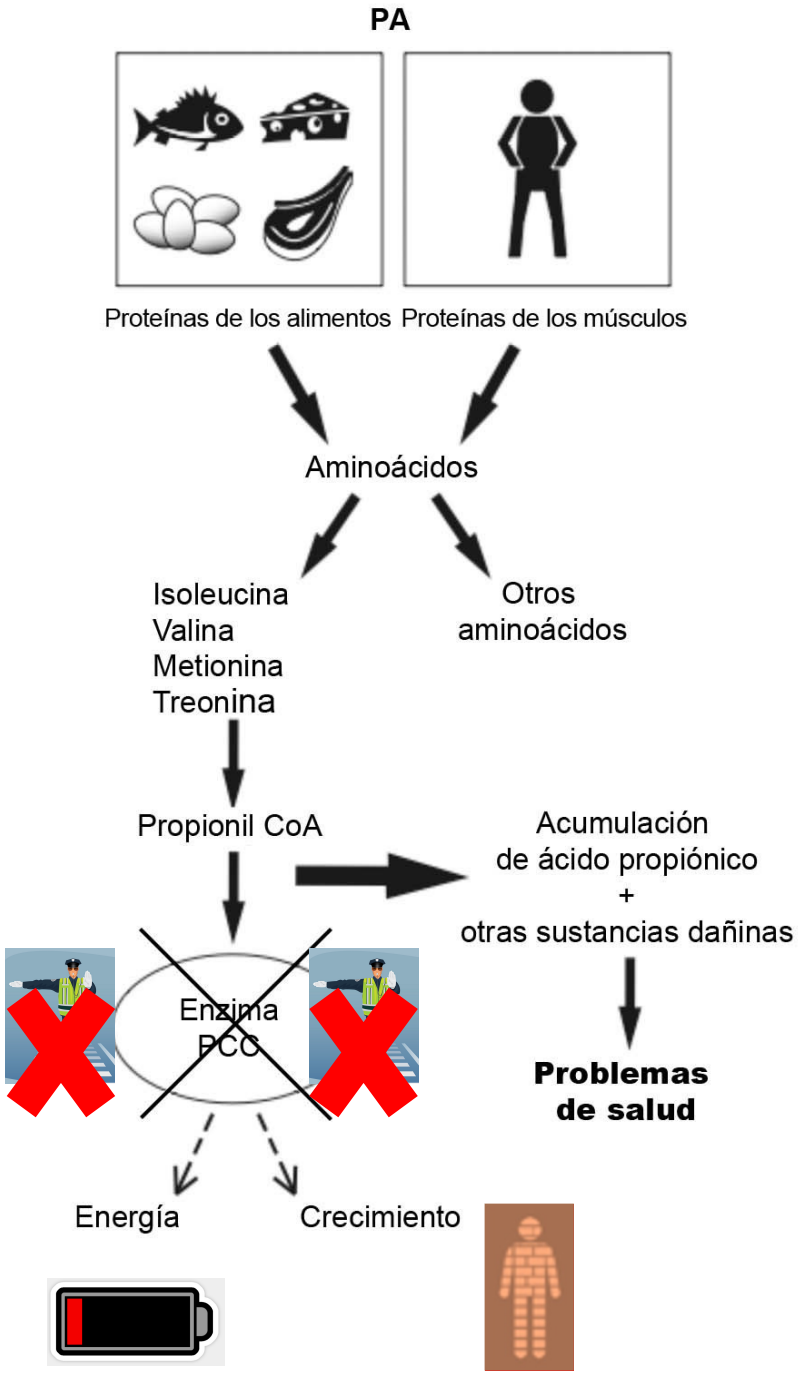
Que son las proteínas y para que sirven?



Acidemia Propionica

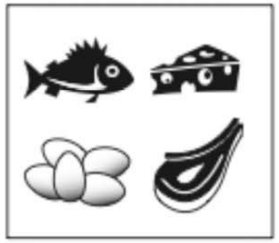


Acidemia Propionica



Aciduria propiónica

Bacteria (anaerobia) en estomago e intestino



- Isoleucina
- Valina
- Treonina
- Metionina
- Colesterol
- Ac. grasos de cadena impar

→ Propionil CoA → Energía ↓

amonio ↑ lactato ↑

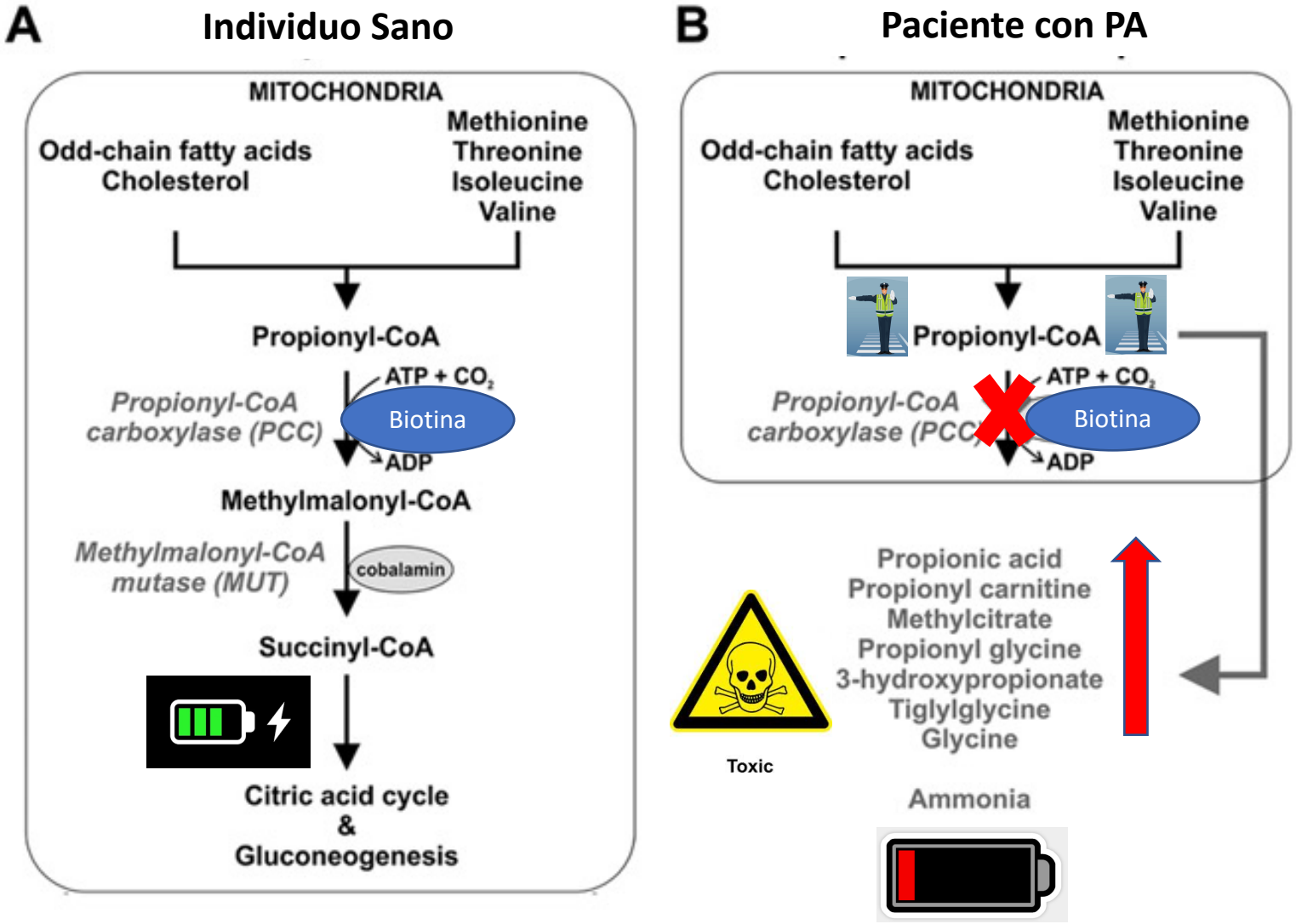
↓ Derivados tóxicos

Toxic

ACIDEMIA PROPIONICA

ENZIMA: propionyl-CoA carboxilasa (PCC)

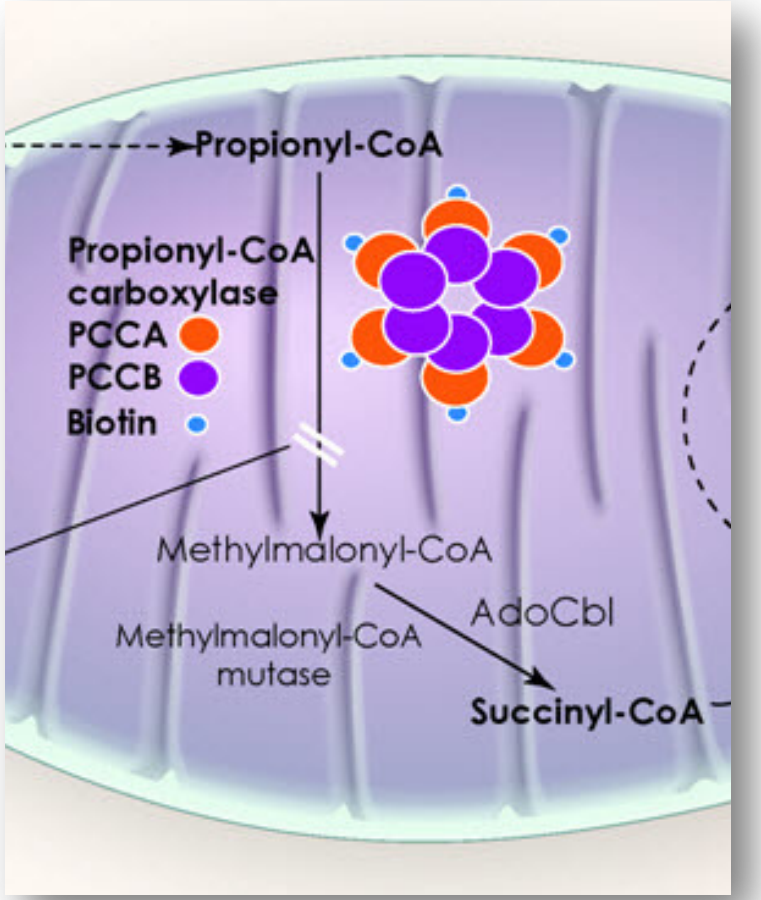
PCC depende de biotina (co-factor)



ACIDEMIA PROPIONICA
Genetica

- Gen *PCCA*
- Gen *PCCB*

- Heredado de forma autosómica recesiva
- 25% de riesgo con cada embarazo



Madre - Portadora

Padre - Portador

Paciente con PA

Que sabemos de los cambios genéticos?

- Gen *PCCA* (50%)

- Gen *PCCB* (50%)
  - c.1218_1231del14ins12: 30% de origen del norte de Europa
  - c.1304T>C: 25% japonés, forma más leve de AP.
  - Homocigotos c.1606A>G (p.Asn536Asp): comunidades Amish y Menonita, en individuos que inicialmente pueden presentar miocardiopatía.

J Inherit Metab Dis (2010) 33 (Suppl 2):S307–S314
DOI 10.1007/s10545-010-9116-4

NEWBORN SCREENING

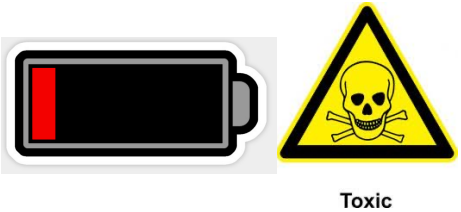
The molecular landscape of propionic acidemia and methylmalonic aciduria in Latin America

Belén Pérez · Celia Angaroni · Rocio Sánchez-Alcudia · Begoña Merinero · Celia Pérez-Cerdá · N. Specola · P. Rodríguez-Pombo · Moacir Wajner · Raquel Dodelson de Kremer · Verónica Cornejo · Lourdes R. Desviat · Magdalena Ugarte

Table 1 Genotypes and clinical findings in Latin American propionic acidemia patients

Patient no.	Gene	Country	Allele 1	Allele 2	Onset of symptoms (age)[a]
P1	PCCA	Brasil	c.923dupT (p.L308fs)	c.1268C>T (p.P423L)	Early-onset (first days)
P2	PCCA	Brasil	c.1118T>A (p.M373K)	c.1118T>A (p.M373K)	Early-onset (3 d)
P3	PCCA	Chile	c.229C>T (p.R77W)	c.414+5G>A (p.A138fs)	Late-onset (9 m)
P4	PCCB	Chile	c.1218_1231del14ins12 (p.G407fs)	c.1218_1231del14ins12 (p.G407fs)	Early-onset (3 d)
P5	PCCB	Chile	c.1218_1231del14ins12 (p.G407fs)	c.1218_1231del14ins12 (p.G407fs)	Early-onset (14 d)
P6	PCCB	Brasil	c.1218_1231del14ins12 (p.G407fs)	c.1218_1231del14ins12 (p.G407fs)	Early-onset (5 d)
P7	PCCB	Chile	c.1218_1231del14ins12 (p.G407fs)	c.1298dupA (p.A434fs)	Early-onset (2 d)
P8	PCCB	Argentina	c.654+462 A>G (r.654ins72)	c.494G>C (p.R165P)	Early-onset (first days)
P9	PCCB	Brasil	c.990dupT (p.E331X)	c.1228C>T (p.R410W)	Early-onset (2 d)
P10	PCCB	Ecuador	c.1218_1231del14ins12 (p.G407fs)	c.493C>T (p.R165W)	Late- onset (14 m)
P11	PCCB	Chile	c. 502G>A (p.E168K)	c. 502G>A (p.E168K)	Late-onset (6 m)
P12	PCCB	Chile	c.1218_1231del14ins12 (p.G407fs)	c. 502G>A (p.E168K)	Late-onset (10 m)
P13	PCCB	Argentina	c.1218_1231del14ins12 (p.G407fs)	c.502G>A (p.E168K)	Late-onset (3 m)
P14	PCCB	Chile	c.1173dupT (p.V392fs)	c. 502G>A (p.E168K)	Late-onset (5 m)

Síntomas



Agudos - Crisis metabólicas

- Letargo
- Mala alimentación
- Vómito
- Convulsiones
- Sin tratamiento, esto puede progresar a encefalopatía e insuficiencia cardiorrespiratoria.
- Infecciones recurrentes

Crónicos

- Hipotonía
- Retardo
- Discapacidad intelectual
- Retraso en el crecimiento
- Molestias gastrointestinales crónicas
- Trastornos del movimiento como distonía y coreoatetosis
- Problemas cardíacos

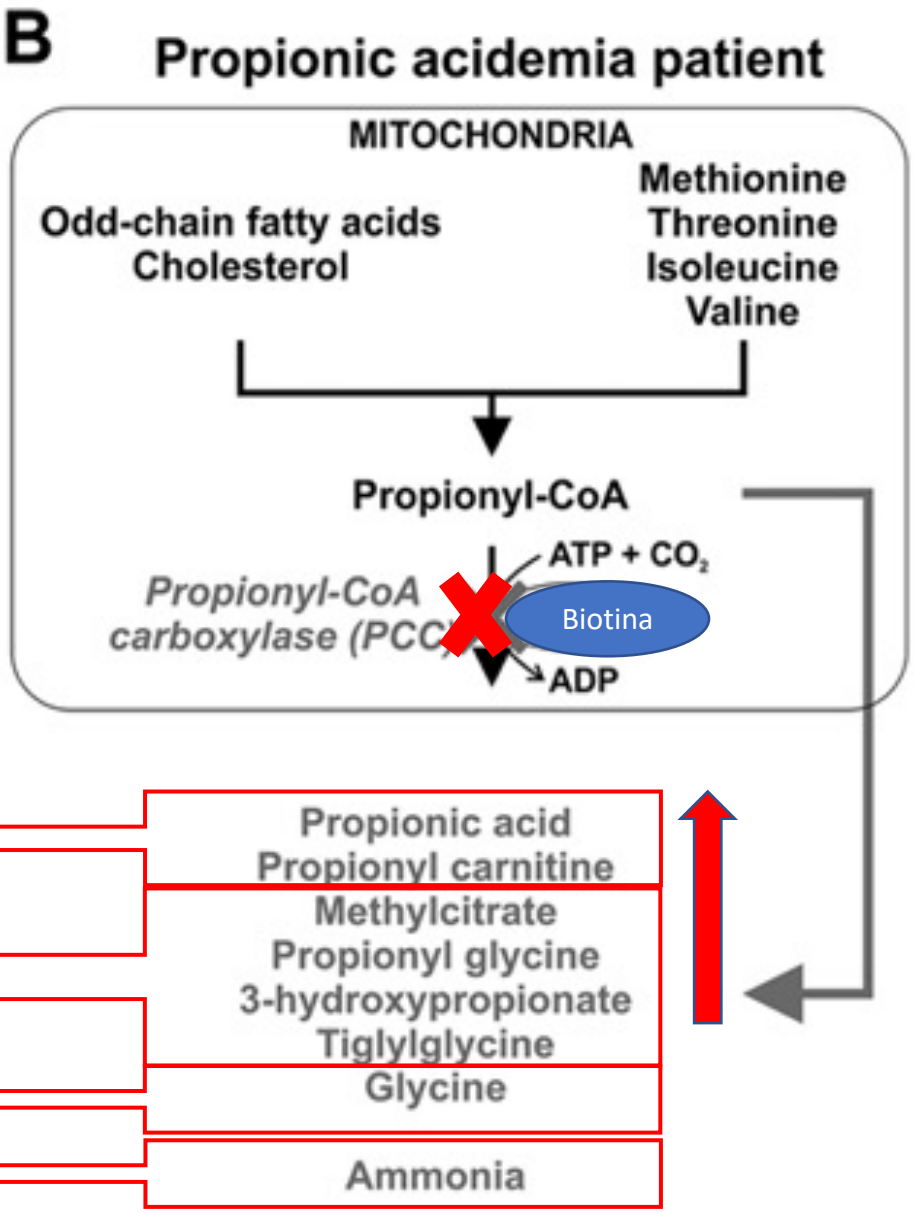
Acidemia Propionica

Presentación Clínica depende de la severidad de los cambios genéticos

Neonatal-onset propionic acidemia (PA)

Late-onset PA

Diagnostico



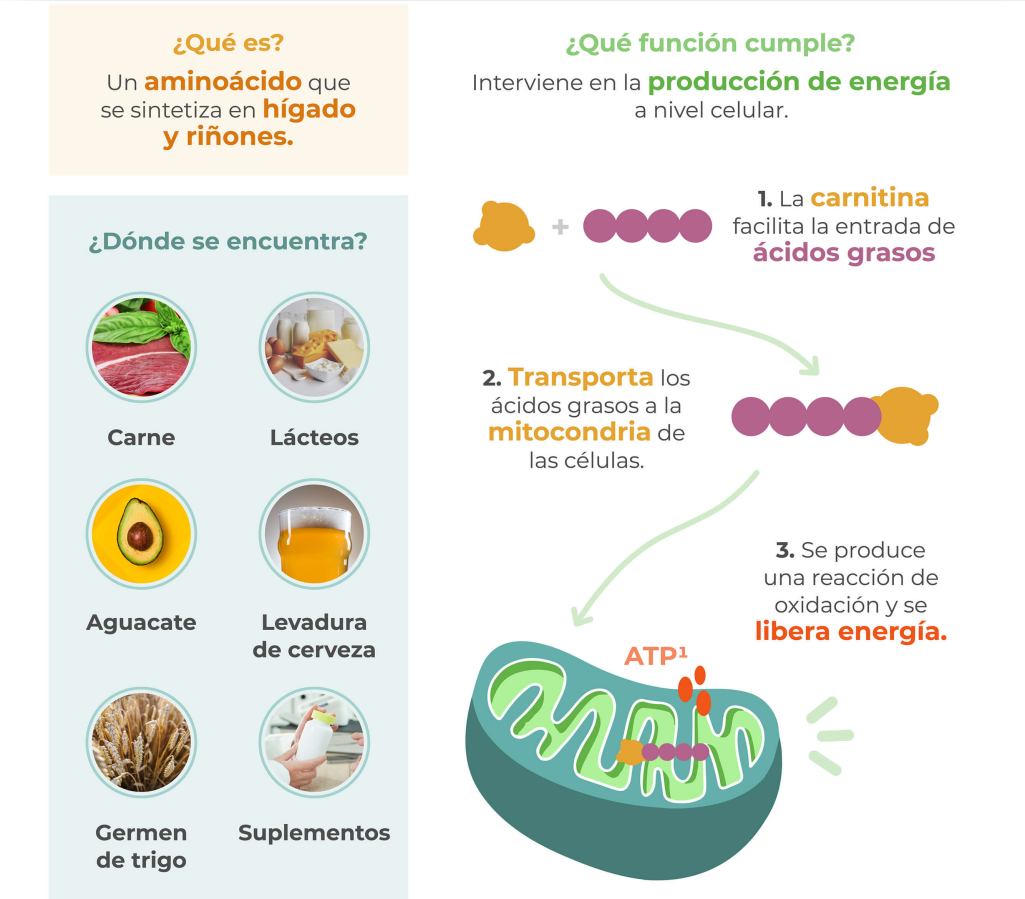
Perfil de acil carnitinas

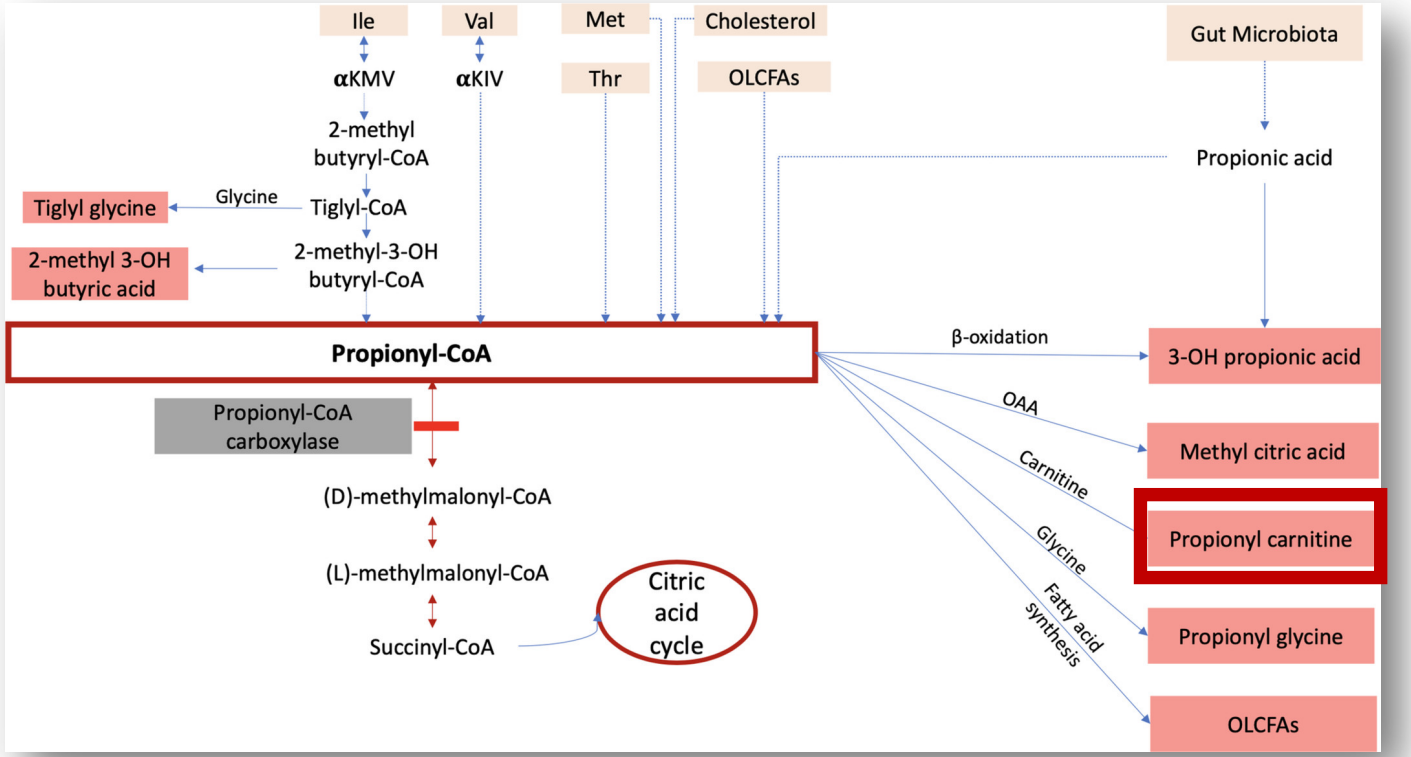
Cuantificación de ácidos orgánicos en orina

Perfil de amino ácidos en sangre

Medición regular en sangre

Que es carnitina?





Propionil carnitina: "C3"

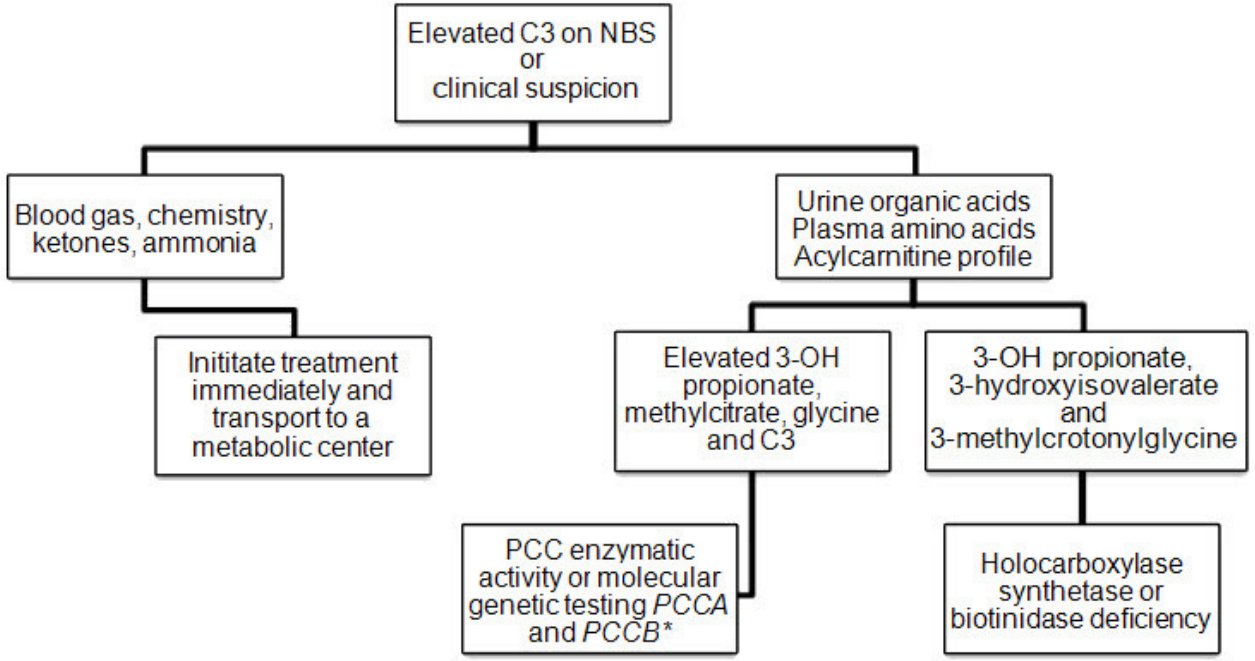
Acidemia propionica

PLASMA ACYLCARNITINE ANALYSIS

Acylcarnitine		Nanomoles/L	Range	Acylcarnitine		Nanomoles/L	Range
C3	(Propionyl)	54535 H	< 870	C12	(Dodecanoyl)	92	< 250
C5DC	(Malonyl)	80	< 150	C14:2	(Tetradecadienoyl)	109	< 170
C4	(Butyryl)	399	< 600	C14:1	(Tetradecenoyl)	137	< 280
C4OH	(Hydroxybutyryl)	147	< 500	C14	(Tetradecanoyl)	67	< 140
C5	(Pentanoyl)	143	< 500	C14OH	(Hydroxytetradecanoyl)	20	< 90
C5OH	(Hydroxypentanoyl)	58	< 110	C16:1	(Hexadecenoyl)	48	< 120
C5DC	(Glutaryl)	36	< 120	C16	(Hexadecanoyl)	111	< 450
C5:1	(Pentenoyl)	56	< 110	C16:1OH	(Hydroxyhexadecenoyl)	21	< 350
C6	(Hexanoyl)	101	< 220	C16OH	(Hydroxyhexadecanoyl)	12	< 60
C8	(Octanoyl)	113	< 220	C18:1	(Oleyl)	289	< 400
C10:1	(Decenoyl)	179	< 300	C18	(Stearoyl)	49	< 130
C10	(Decanoyl)	148	< 320	C18:1OH	(Hydroxyoleyl)	15	< 50
C12:1	(Dodecenoyl)	65	< 270	C18OH	(Hydroxystearoyl)	7	< 50
C0	(Free Carnitine, micromoles/L)	45	28-56	C2	(Acetyl, micromoles/L)	18	2-28

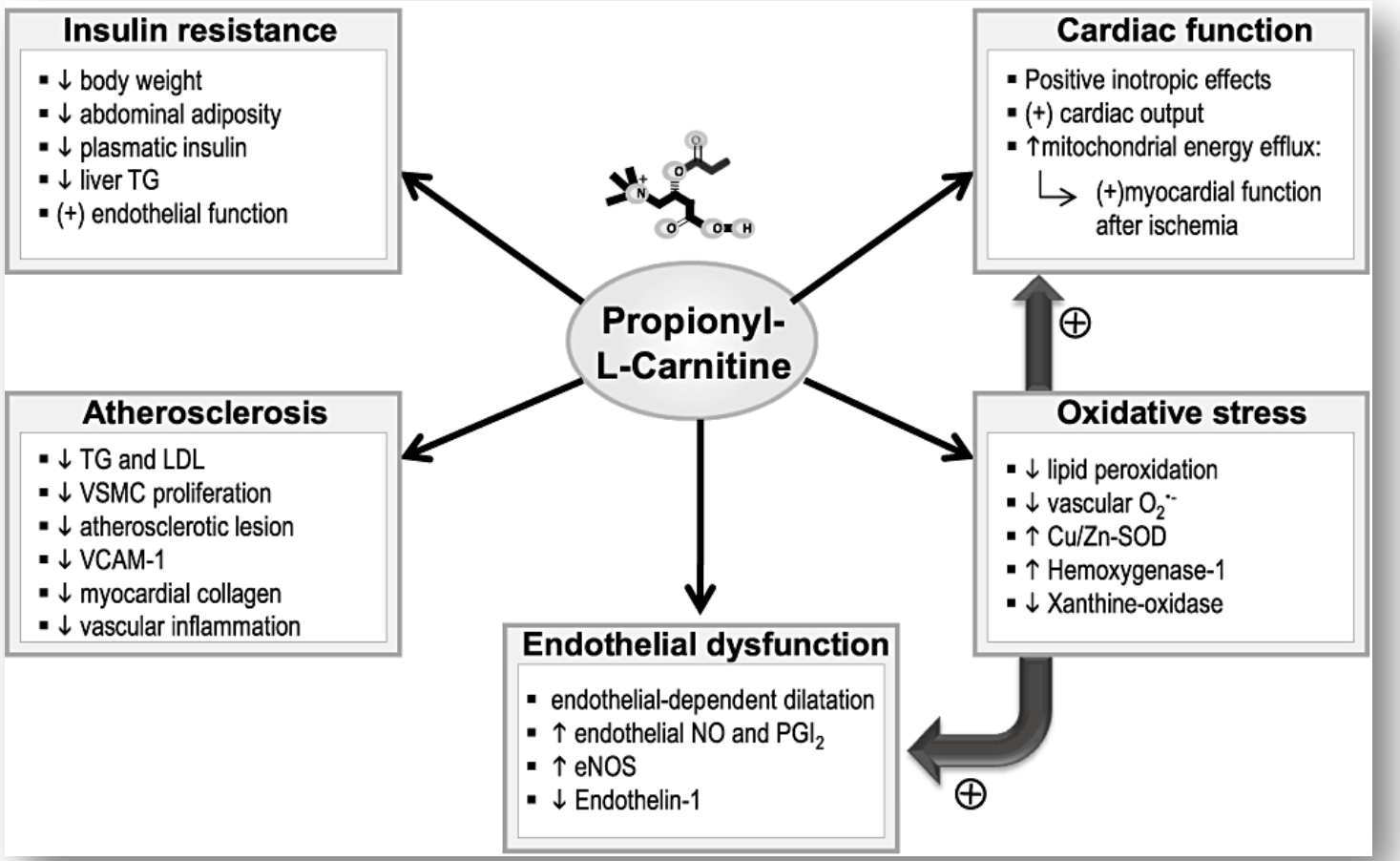
C3: Marcador de tamiz neonatal

Muestra de sangre seca
24 hr de nacido y a las 2 semanas de vida



* If the pathogenic variants have been identified in an affected family member, at-risk family members (usually sibs) can be tested for these family-specific variants.

PA – Mecanismos de enfermedad



Las acidemias orgánicas son trastornos multisistémicos

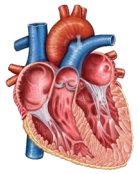
Crisis Metabolicas
Amonia elevada
Acidosis metabolica
Hyperammonemia

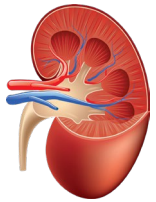
Deterioro intelectual
Accidente cerebrovascular de los ganglios basales Hiperamonemia

Atrofia del Nervio Optico

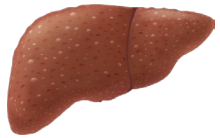
Pérdida auditiva neurosensorial

Intervalo QT largo Arritmias Miocardiopatía





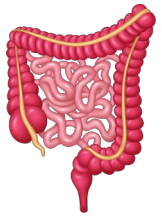
Insuficiencia renal crónica



Hepatomegalia
Hígado graso

Pancreatitis

Osteopenia
Insuficiencia de la médula ósea
Inmunodeficiencia



Dismotilidad gastrointestinal, dependencia del tubo G/J

Adapted from O. Shchelokov. Lectures in Biochemical Genetics SIMD

PA – Crisis Metabólica

Acidosis metabolica

Convulsiones y encefalopatía

Amonia elevada

Supresión de la médula ósea

Inflamacion aguda del pancreas (pancreatitis)

Problemas agudos del corazon (miocardiopatía)

Accidente cerebrovascular metabólico

[Grünert et al 2012].

Crisis Metabólica en el Hospital

Preparación y guía anticipatoria

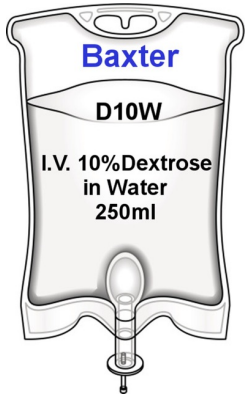
- Cartas de emergencias
- Atención inmediata

Identificar que genero la crisis

- Infección aguda, fiebre
- Ayuno prolongado
- Vacunas
- Erupción de dientes

Remover agente intoxicante

- **Detener la ingesta de proteínas 24-48 hrs**
- Carnitina IV
- +/- Biotina
- +/- Carglumic acid
- +/- detoxificador de Amonia (ej. Benzoato de Sodio)
- +/- Diálisis renal

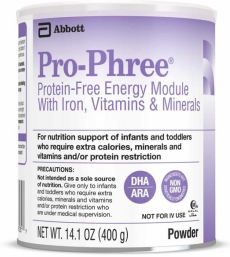


Reducir catabolismo

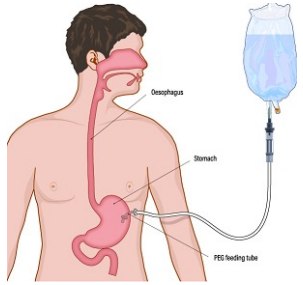
- Iniciar infusión de dextrosa al 10% or 12.5%
- +/- Insulina
- Monitoreo de Amonia y acidosis

AP – Dieta

+



+



Controlar la ingesta de sustratos propiogénicos

(isoleucina, valina, metionina y treonina),

→

Garantizar la síntesis normal de proteínas y prevenir el catabolismo de proteínas, las deficiencias de aminoácidos y la restricción del crecimiento.

↓

El manejo dietético debe ser dirigido por un médico experimentado y un dietista metabólico.

→

La proporción de proteína de fuente natural a alimentos médicos varía dependiendo del estado clínico del individuo, parámetros de laboratorio, y trayectoria de crecimiento

↓

Seguimiento cercano con parámetros de laboratorio útiles para guiar la intervención nutricional

→

Gastrostomia es usualmente necesaria

[Sutton et al 2012].

Medicamentos

Levocarnitina

- No se ha establecido la dosis óptima de levocarnitina
- 50 a 300 mg/kg por día
- Al calcular la dosis diaria de levocarnitina, es necesario considerar la presencia de este compuesto farmacéutico en los alimentos médicos y la dosis diaria máxima en pacientes mayores.
  La levocarnitina se puede administrar por vía enteral e intravenosa.

Terapia antimicrobiana

- Se ha demostrado que el metronidazol oral reduce la producción de ácido propiónico por la flora intestinal intestinal
- Un régimen utiliza un enfoque de una semana y tres semanas de descanso

Suplementación con biotina

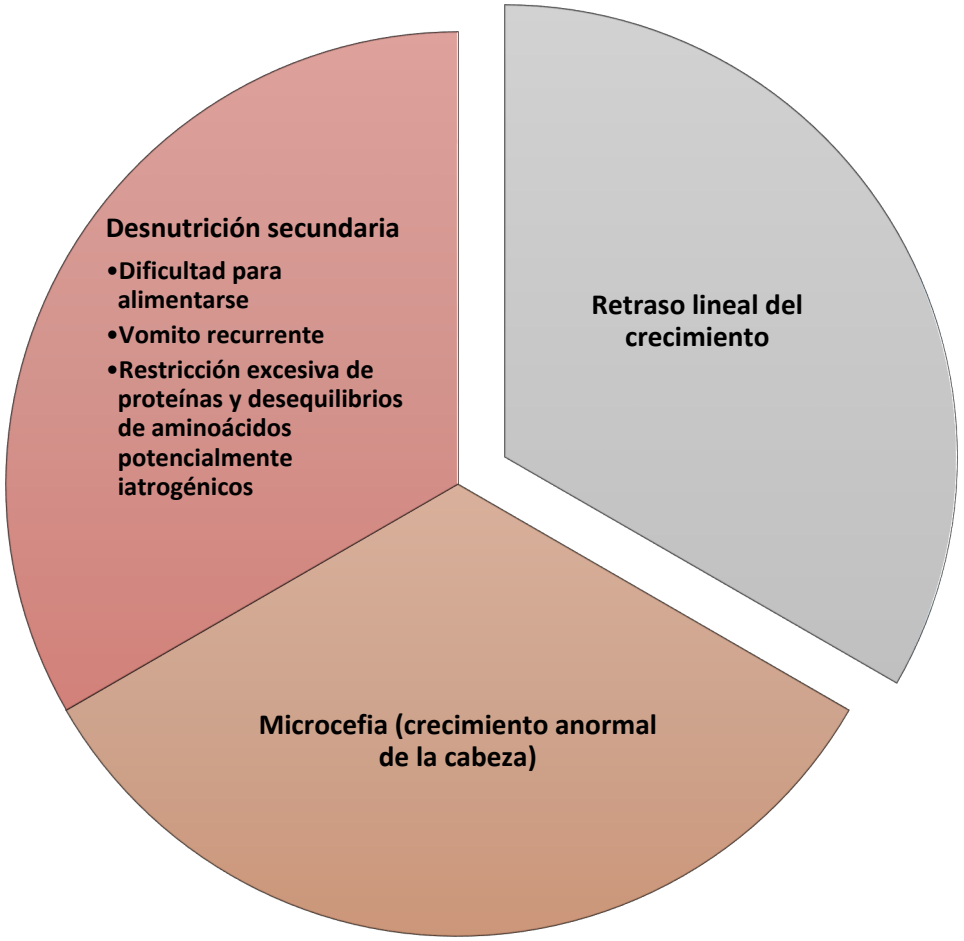
- No hay consenso con respecto al uso de suplementos de biotina ni la dosis óptima en el tratamiento.
- Dado el perfil favorable de la biotina, se puede considerar un ensayo terapéutico corto

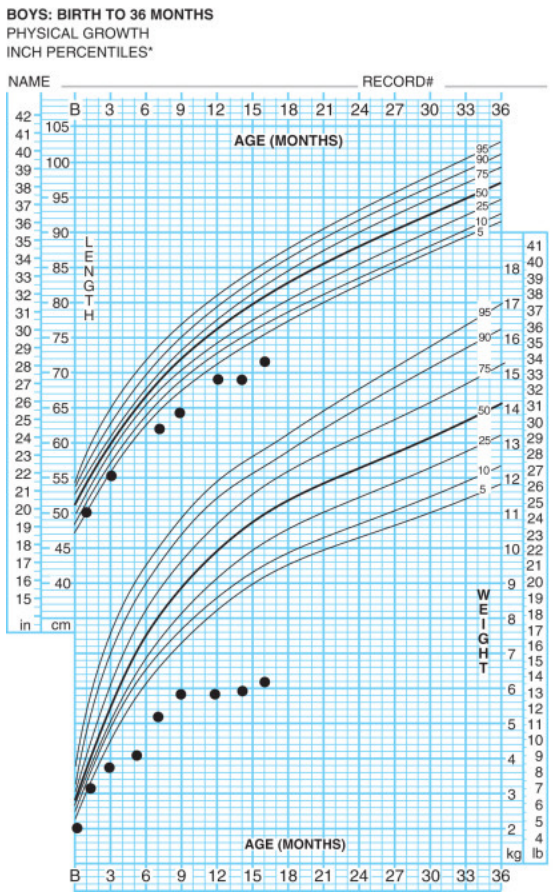
Acido Carglumico

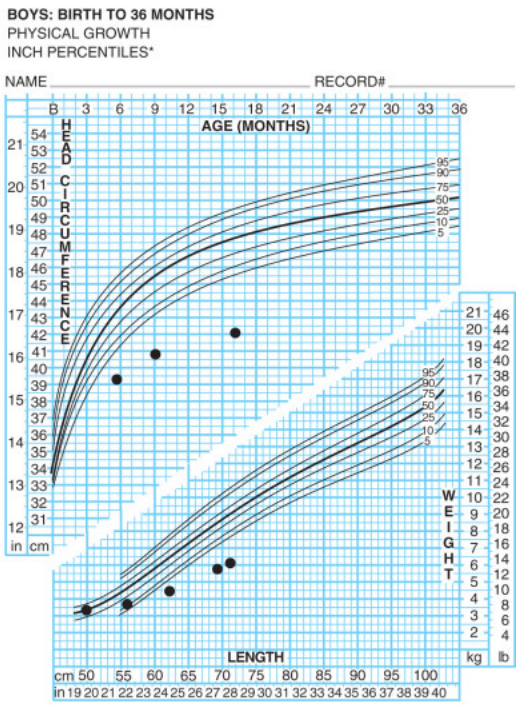
- Puede ser apropiado para decompensacion aguda.

[Sutton et al 2012, Baumgartner et al 2014] [Thompson et al 1990, Mellon et al 2000].

Problemas de Crecimiento







[Kölker et al 2015b] [Manoli et al 2016].

Manifestaciones neurológicas

Retraso en el desarrollo con regresion con crisis metabolicas

Discapacidad intelectual

(35% - 76%)

Convulsiones

Hipotonía,

Espasticidad

Trastornos del movimiento

Los retrasos en el desarrollo y la disfunción neurológica se pueden observar incluso en individuos sin episodios documentados de hiperamonemia o cetoacidosis

*Dado que el número de descompensaciones agudas se correlaciona **negativamente** con el cociente intelectual en pacientes con AP la prevención y el manejo proactivo de las crisis metabólicas pueden ser un punto importante de intervención para maximizar los resultados clínicos favorables.*

[Grünert et al 2012, Pena & Burton 2012, Nizon et al 2013][North et al 1995, Nyhan et al 1999, Schreiber et al 2012] [de Baulny et al 2005, Dionisi-Vici et al 2006, Touati et al 2006, Grünert et al 2012, Pena & Burton 2012].

Convulsiones y epilepsia

Convulsiones

13% -53%

Anomalías de EEG

40% -63%

- Espasmos infantiles
- Tónico-clónicos, tónicos, mioclónicos, atónicos, ausentes y focales

Las convulsiones pueden ser el sintoma de presentación del episodio metabólico inicial en el 12%-26% de los casos

[Grünert et al 2012, Kölker et al 2015a][Haberlandt et al 2009, Schreiber et al 2012, Karimzadeh et al 2014, Kölker et al 2015b].

Cambios en imágenes Cerebrales (MRIs)

Cambios en los ganglios basales.

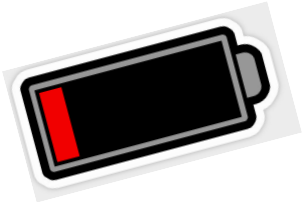
7% -56% de los individuos

pueden estar precedidos por un episodio agudo "similar a un accidente cerebrovascular" y manifestarse como estado mental alterado, distonía, coreoatetosis o hemiplejía

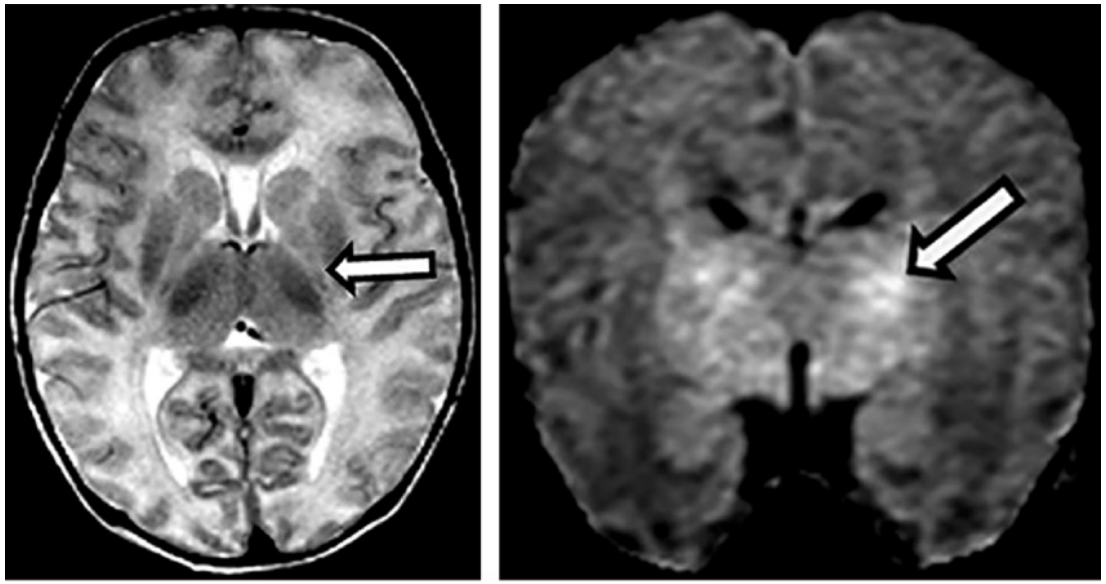
La frecuencia de los trastornos del movimiento en PA parece ser independiente de la edad de inicio de los síntomas.

Mielinización retardada, cambios en la materia blanca, hemorragia cerebelosa y atrofia cerebral.

Los individuos clínicamente inestables parecen tener un mayor riesgo de desarrollar anomalías cerebrales.



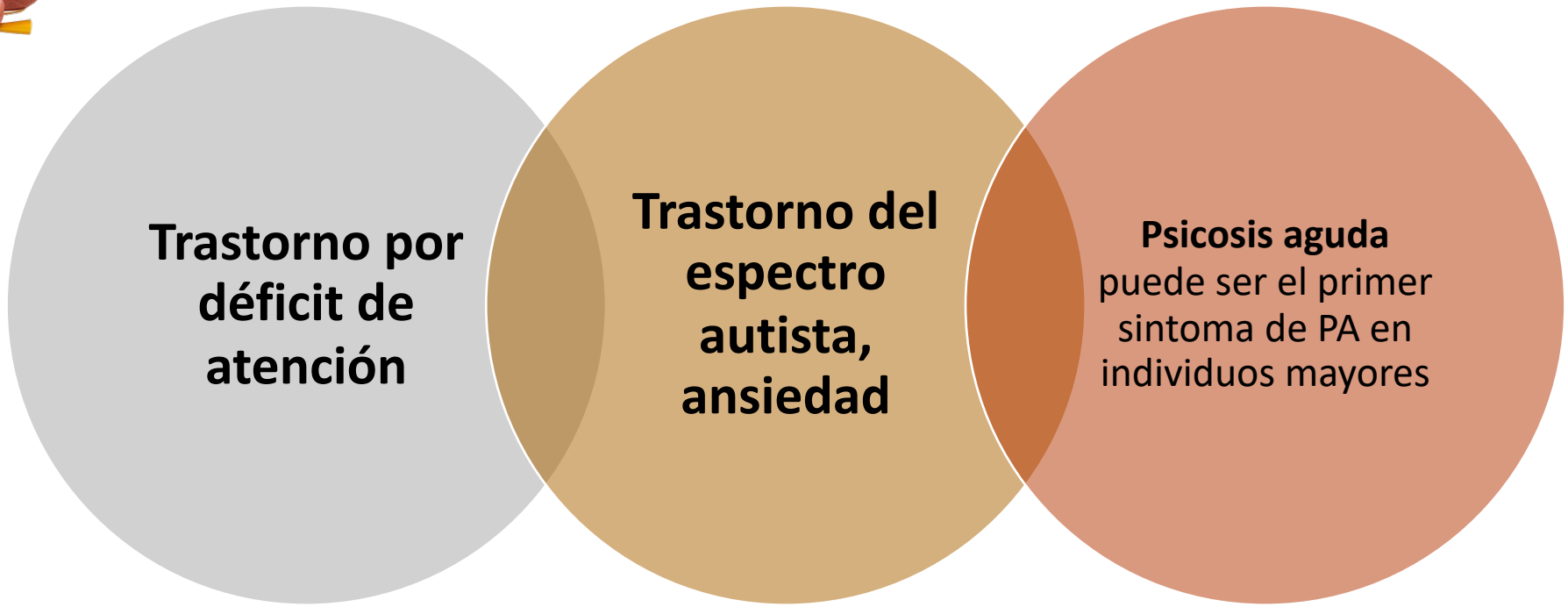
Toxic



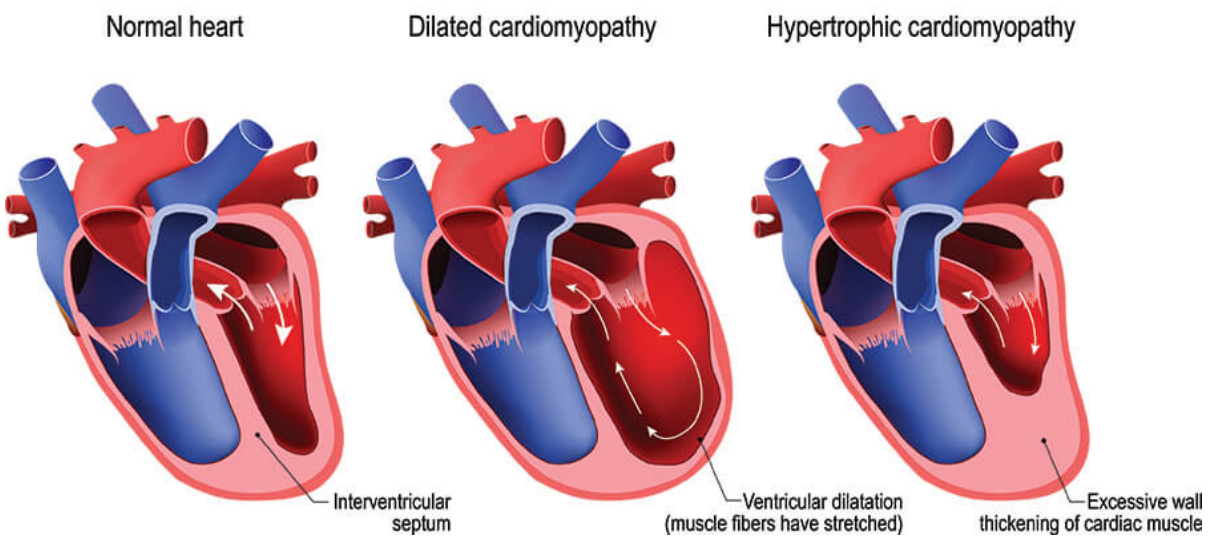
a. b.

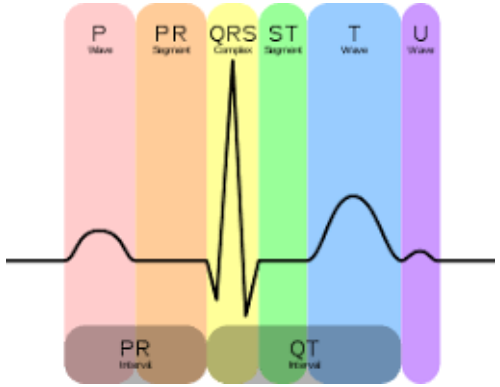
[de Baulny et al 2005, Scholl-Bürgi et al 2009, Grünert et al 2012, Pena & Burton 2012, Nizon et al 2013, Karimzadeh et al 2014] [Schreiber et al 2012].

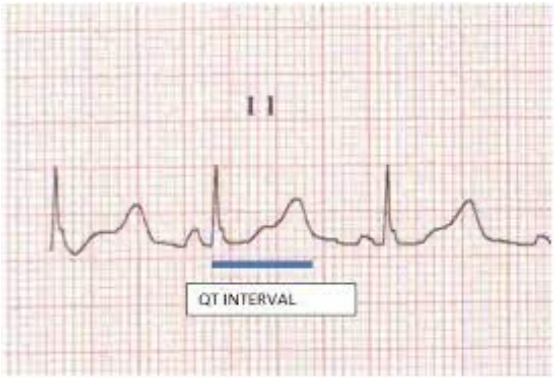
Otras manifestaciones neurológicas



[de Baulny et al 2005, Pena & Burton 2012, Nizon et al 2013, Vernon et al 2014]. [Shuaib et al 2012, Nizon et al 2013, Dejean de la Bâtie et al 2014].







7% y 24%

La edad media de inicio es 7 años en un estudio de Romano et al [2010].

La edad del diagnóstico de PA, la frecuencia de descompensación metabólica no se correlacionan con la presencia miocardiopatía.

En raras ocasiones, la miocardiopatía puede ocurrir aislada sin otras manifestaciones

La miocardiopatía puede progresar a insuficiencia cardíaca y puede estar asociada con muerte súbita.

Anomalías del ritmo cardíaco.

intervalo QT prolongado en

Esto puede estar asociado con síncope, arritmia y arresto cardiaco.

Intervalos QTc largos (por ejemplo, ondansetrón o loperamida)

[Shuaib et al 2012, Nizon et al 2013, Dejean de la Bâtie et al 2014].

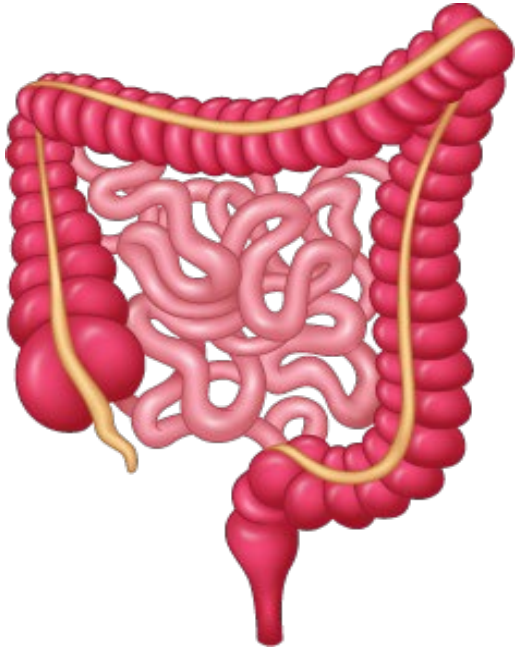
Manifestaciones gastrointestinales

Pancreatitis (3% -18%):

- Anorexia, náuseas recurrentes y dolor abdominal
- Pancreatitis recurrente puede conducir a diabetes insulino dependiente.

Dificultad para tragar y la falta de apetito (76%)
Vomito y diarrea (6%)
Higado:

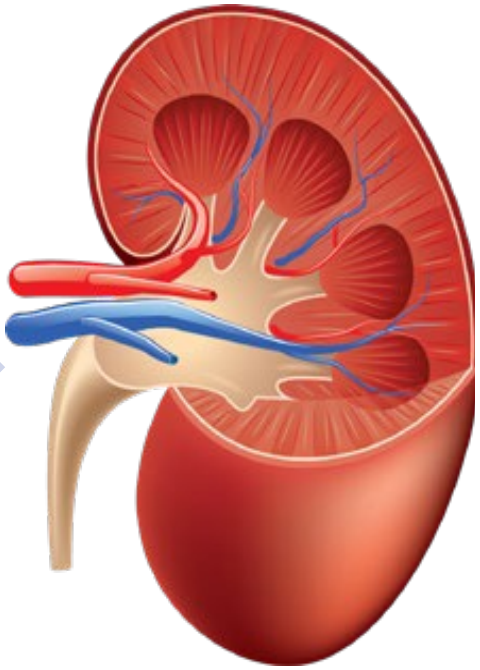
- Agrandamiento (hepatomegalia)
- hipoalbuminemia y pruebas de función hepática anormales (ALT, AST, GGT, INR y bilirrubina).
- La etiología de la disfunción hepática no se ha determinado con certeza.



Problemas del Riñón

Las anomalías renales son de poca frecuencia:

- Insuficiencia renal deteriorada [1994]
- Insuficiencia renal crónica que conduce al trasplante renal a la edad de 42 años [2011]
- Enfermedad renal progresiva en la tercera década de la vida [2014].



PA – Hematologia, sistema inmune

Anemia, leucopenia y la trombocitopenia son comunes

Pancitopenia se observa con menos frecuencia, en el 6% -15% de los individuos

Los cambios mielodisplásicos en la médula ósea son poco comunes.

Bajo riesgo de cancer.

Alta frecuencia de infecciones recurrentes (60% -80%) de los individuos

supresión de la médula ósea, disfunción inmune instigada por metabolitos de ácido propiónico

catéteres permanentes (p. ej., vías centrales), hospitalizaciones frecuentes

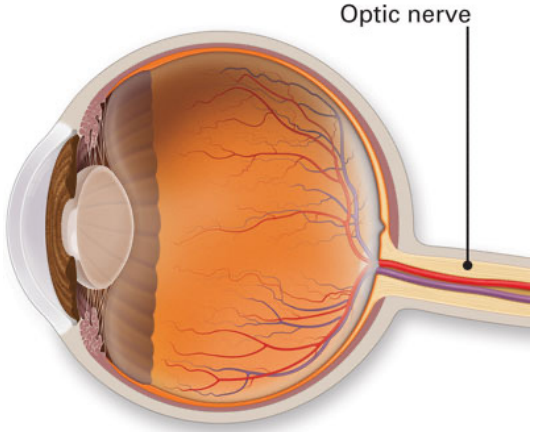
posibles deficiencias nutricionales causadas por la modificación de la dieta.

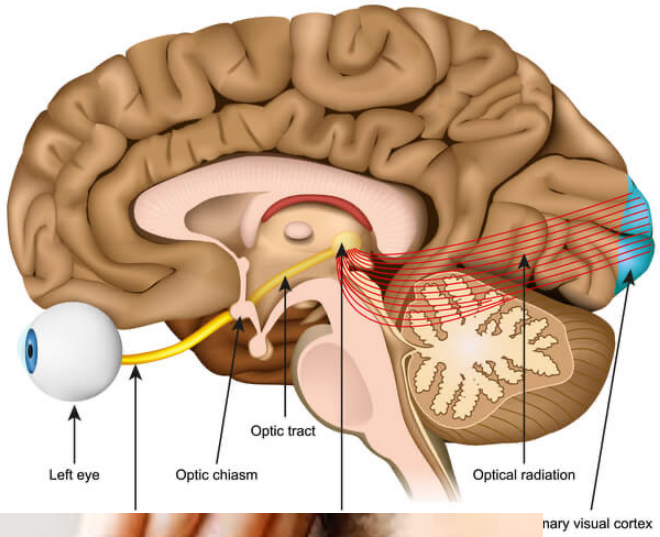
Hipogammaglobulinemia (anticuerpos bajos) (15%)

[Grünert et al 2012, Pena & Burton 2012, Karimzadeh et al 2014, Kölker et al 2015b].

La neuropatía óptica (11% -25%)
• Aguda o cronica • Puede ocurrir un mayor deterioro durante las descompensaciones metabólicas. • La edad media de diagnóstico: ~13 años (rango 2-24 años)

Audicion
• Pérdida auditiva neurosensorial (1% y el 13%)





[Noval et al 2013, Arias et al 2014] [Martínez Alvarez et al 2016].

Riesgo de Mortalidad es mas bajo gracias al tamiz neonatal y avances en transplantes

PA confiere un alto riesgo de mortalidad.

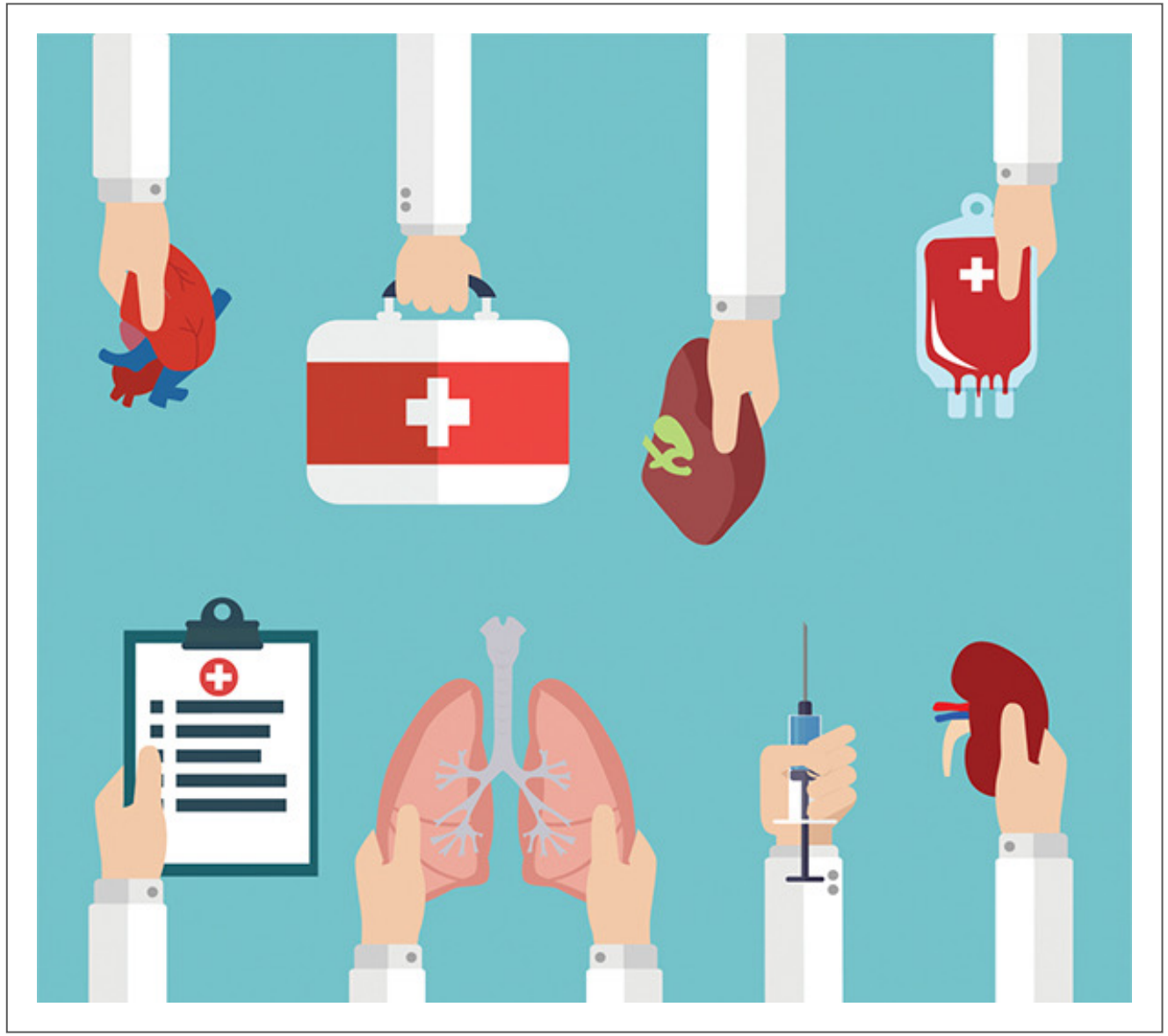
Las tasas de mortalidad van disminuyendo

- 41% -90% en los años 1980-90s
- 17% -72% en la década de 2000
- 7% -12% a principios de 2010
- Faltan estudios sistemáticos de individuos adultos

[Rousson & Guibaud 1984, Surtees et al 1992, van der Meer et al 1996, Pérez-Cerdá et al 2000, Sass et al 2004, de Baulny et al 2005, Dionisi-Vici et al 2006, Touati et al 2006, Grünert et al 2012].

Indicaciones para transplates (hígado, hígado-riñón, corazón)

- Inestabilidad metabólica frecuente y severa
- Enfermedad renal crónica
- Miocardiopatía grave con cambios fibróticos



Transplante de Higado

Disminución en la frecuencia de descompensaciones metabólicas, mejora de los años de vida ajustados por calidad, aumento de la esperanza de vida, ahorro de costos,y reversión de la miocardiopatía dilatada.

El transplate de higado no es totalmente curativo.

No protege completamente contra un accidente cerebrovascular metabólico, hiperamonemia o descompensaciones metabólicas.

Se recomienda el manejo post-trasplante de por vida

Varios autores recomiendan la restricción continua de proteínas y la suplementación con L-carnitina después del transplante

Published in final edited form as:
Mol Genet Metab. 2019 December ; 128(4): 431–443. doi:10.1016/j.ymgme.2019.11.001.

Liver Transplantation in Propionic and Methylmalonic Acidemia: A Single Center Study with Literature Review

Nishitha R. Pillai[1,2,6], Bridget M. Stroup[1,6], Anna Poliner[1], Linda Rossetti[1,2], Brandy Rawls[2], Brian J. Shayota[1,2], Claudia Soler-Alfonso[1,2], Hari Priya Tunuguntala[2,3], John Goss[2,4], William Craigen[1,2], Fernando Scaglia[1,2,5], V. Reid Sutton[1,2], Ryan Wallace Himes[2,4], Lindsay C. Burrage[1,2]

[1]Department of Molecular and Human Genetics, Baylor College of Medicine, Houston, TX, USA

[2]Texas Children's Hospital, Houston, TX, USA

[3]Department of Pediatrics Cardiology, Baylor College of Medicine, Houston, TX

[4]Section of Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, Baylor College of Medicine, Houston, TX

[5]Joint BCM-CUHK Center of Medical Genetics, Prince of Wales Hospital, Hong Kong SAR

[6]contributed equally

Manejo multidisciplinario

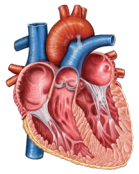
Genetista o hepatologo

Neurologo

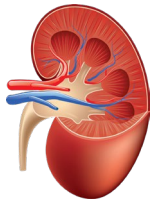
Oftalmologo

Otorrinolaringologo

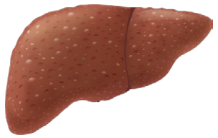
Cardiolgo



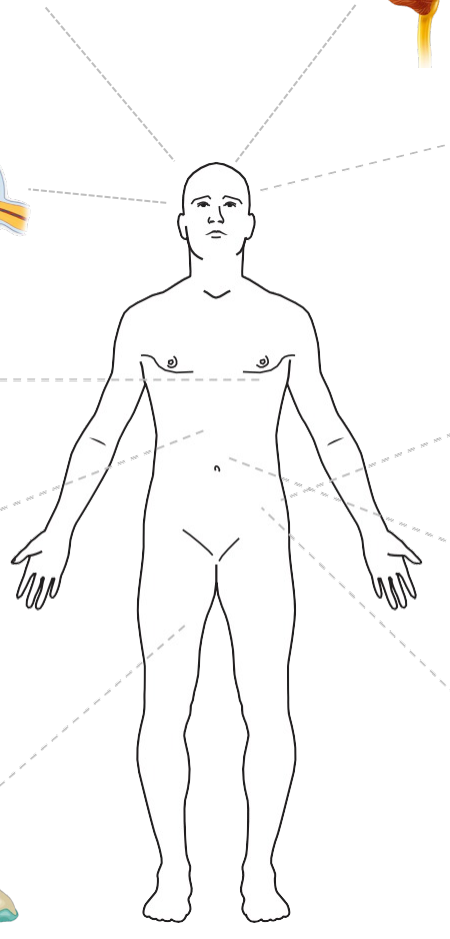
Nefrologo



Hepatologo

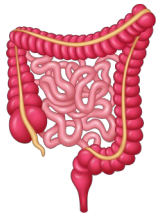


Endocrinologo



Hematologo

Gastro enterologo
Cirujano General

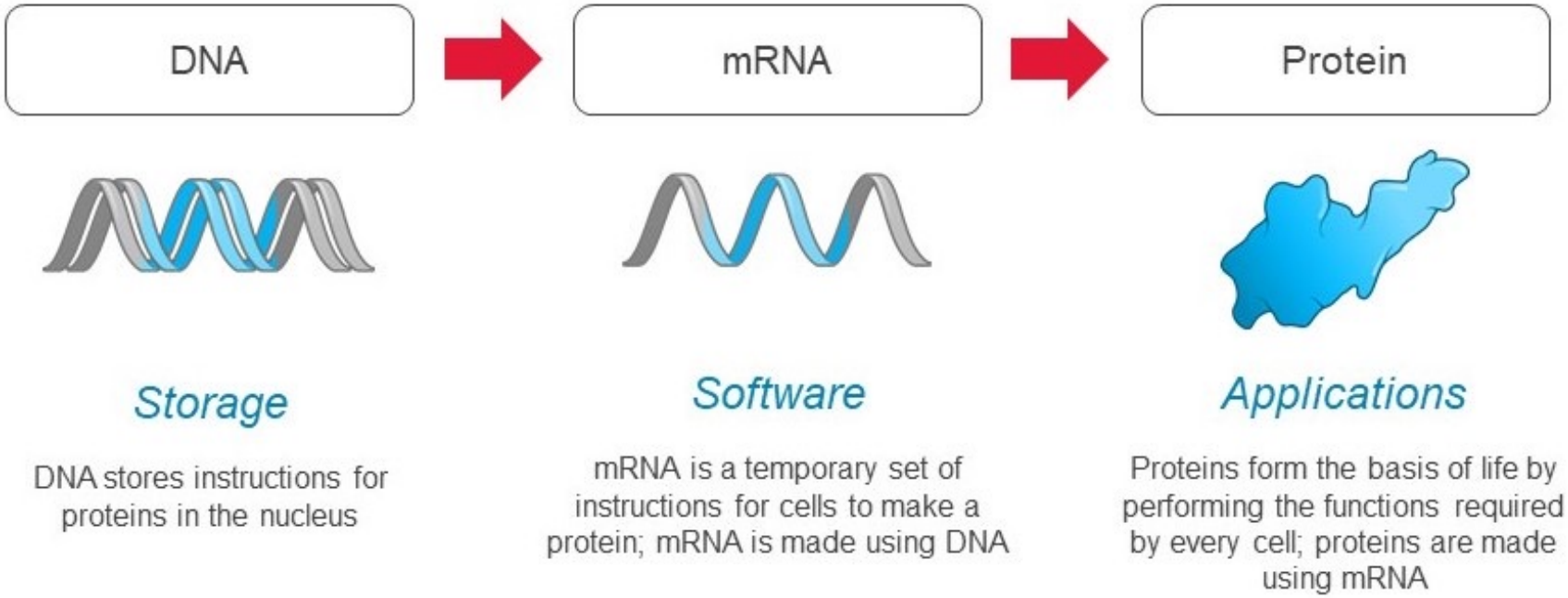


Adapted from O. Shchelokov. Lectures in Biochemical Genetics SIMD

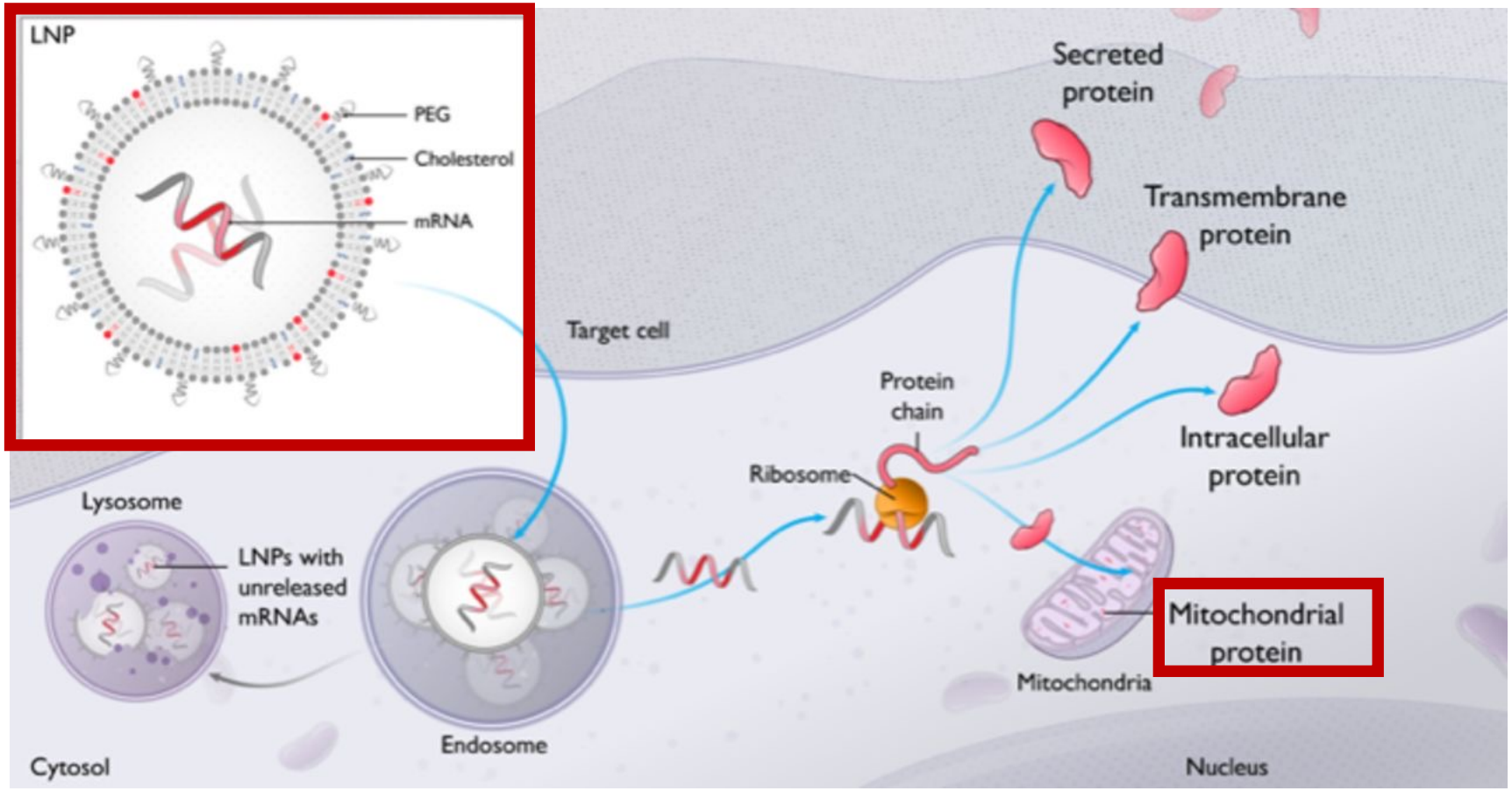
Tratamientos emergentes

- Terapia de reemplazo genetico: mRNA, nanoparticulas
- Terapia genica (ADN, vector/virus)

AP - Nuevo enfoque: terapia de ARNm



AP - Nuevo enfoque: terapia de ARNm



Estudios farmacológicos no clínicos

nature COMMUNICATIONS

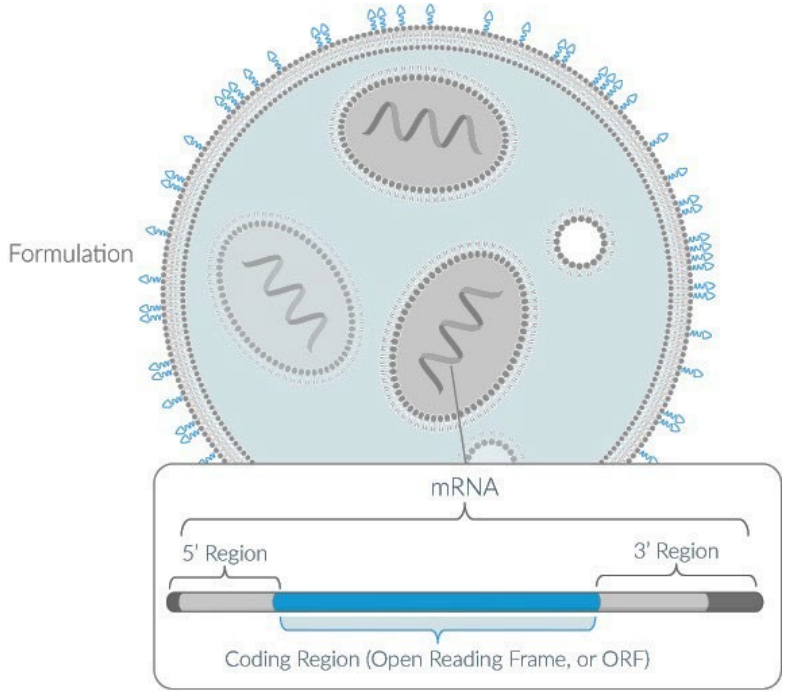
ARTICLE

https://doi.org/10.1038/s41467-020-19156-3 OPEN

Dual mRNA therapy restores metabolic function in long-term studies in mice with propionic acidemia

Lei Jiang[1], Ji-Sun Park[1], Ling Yin[1], Rodrigo Laureano[1], Eric Jacquinet[1], Jinsong Yang[1], Shi Liang[1], Andrea Frassetto[1], Jenny Zhuo[1], Xinhua Yan[1], Xuling Zhu[1], Steven Fortucci[1], Kara Hoar[1], Cosmin Mihai[1], Christopher Tunkey[1], Vlad Presnyak[1], Kerry E. Benenato[1], Christine M. Lukacs[1], Paolo G. V. Martini[1] & Lin T. Guey[1]

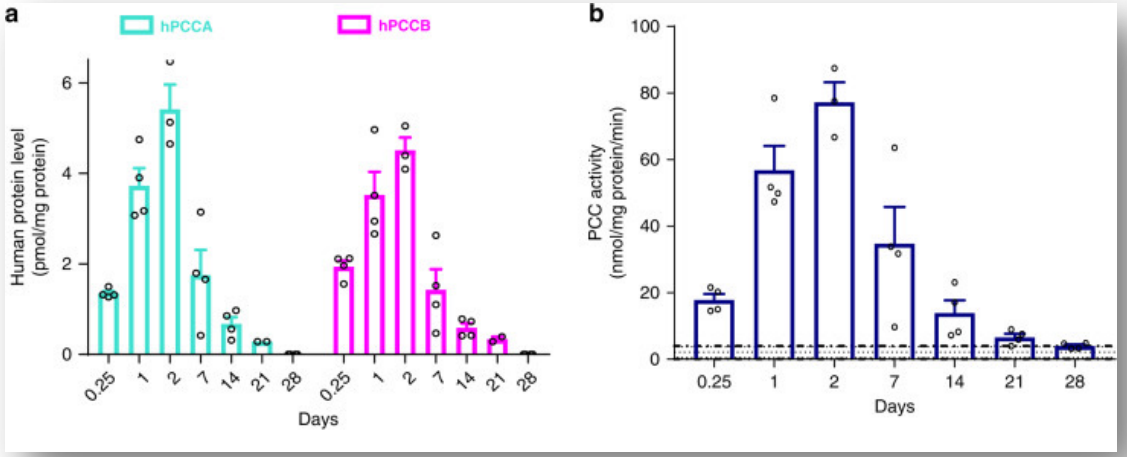
Nat Commun. 2020 Oct 21;11(1):5339. PMID: 33087718.

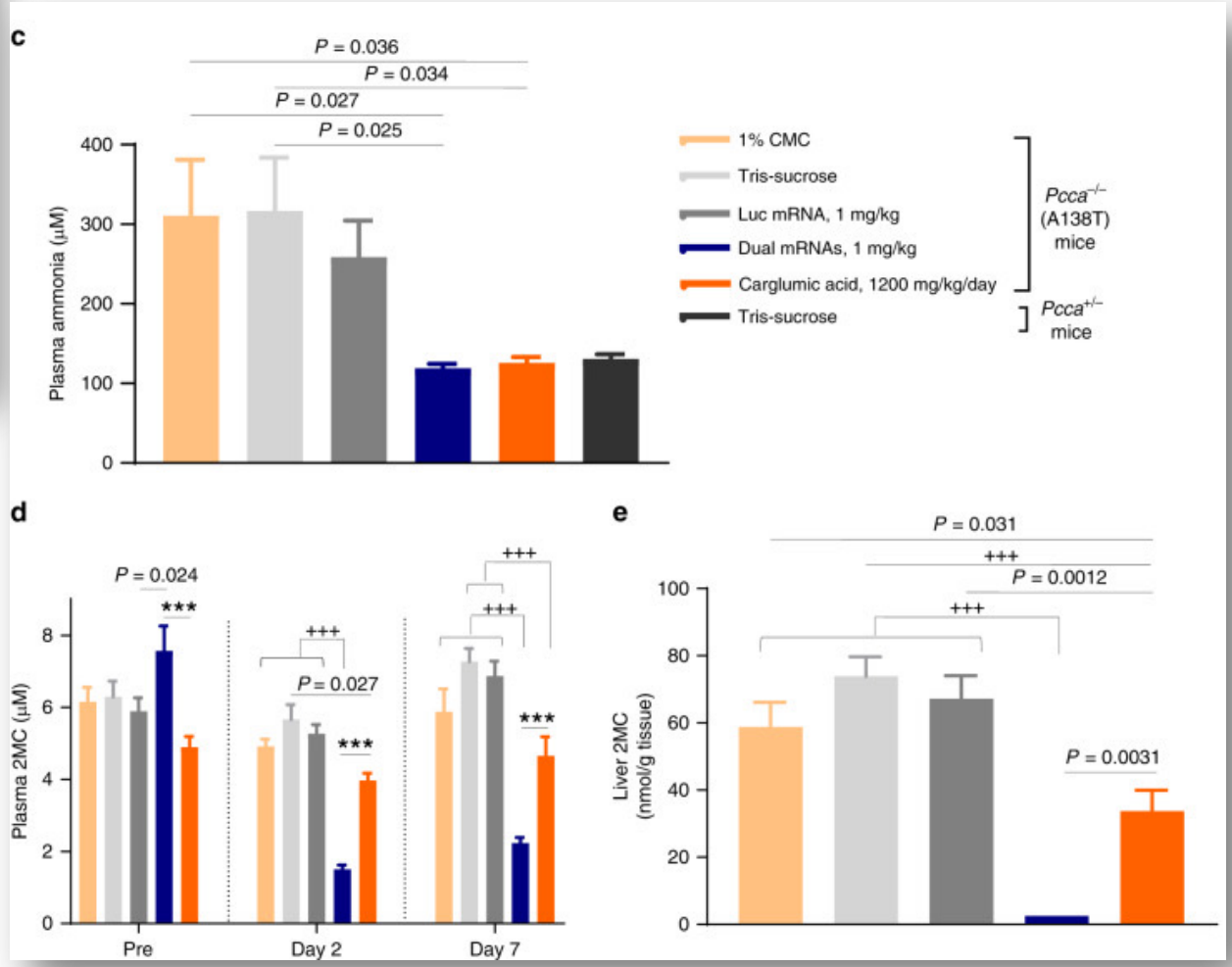


ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04159103

Recruitment Status : Not yet recruiting
First Posted : November 12, 2019
Last Update Posted : November 13, 2019

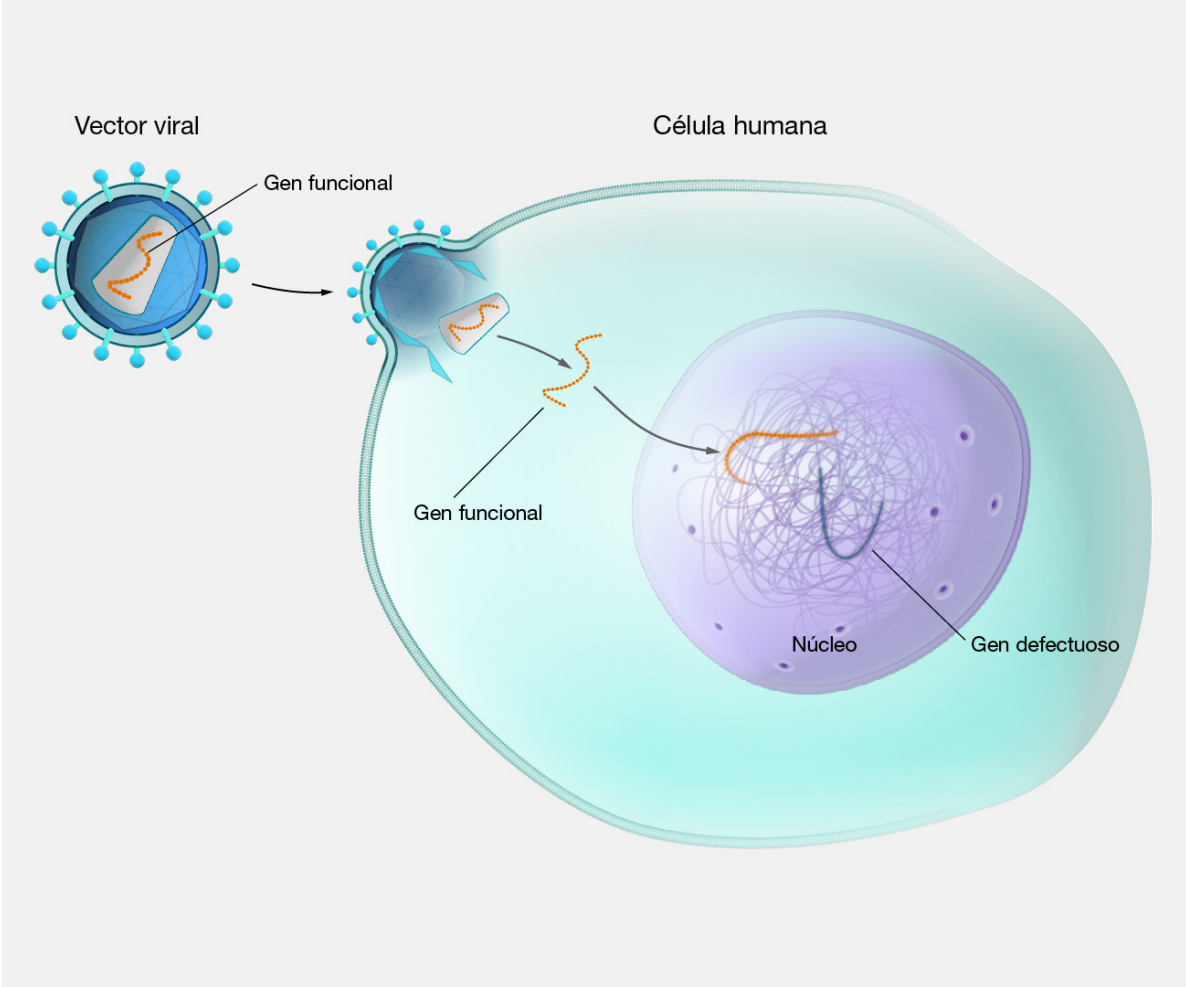
LNP contiene ARNm de PCCA y PCCB
Inyecciones intravenosas (repetidas): metabolitos más bajos en ratones PA hipomórficos

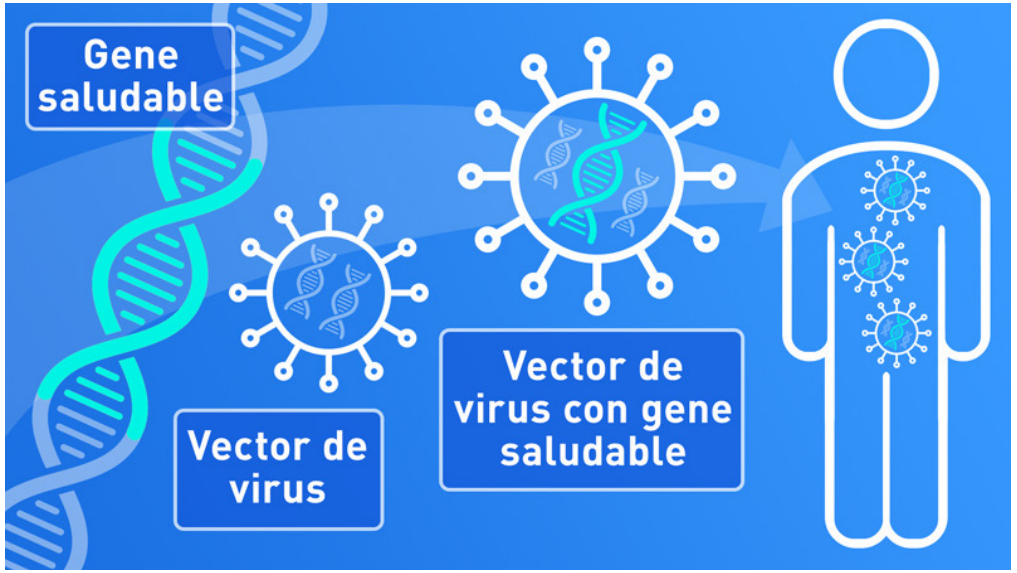




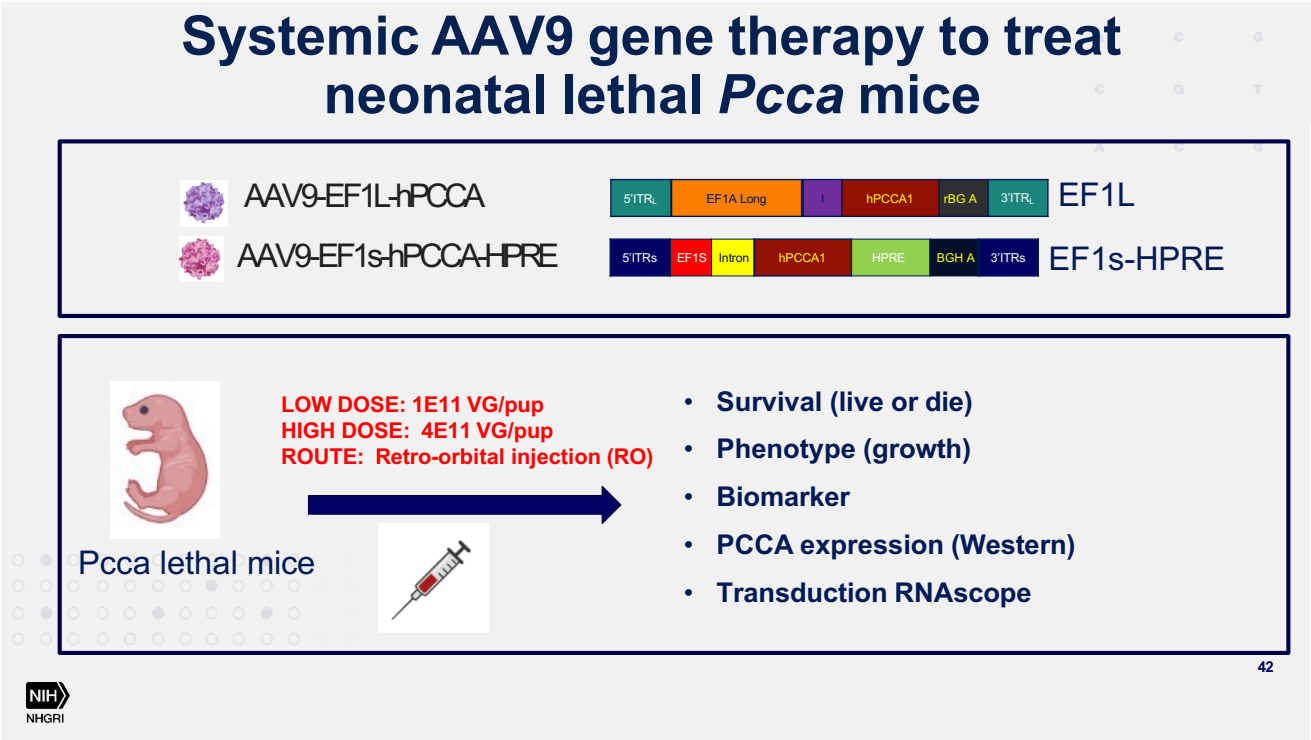
Cinética del PCC hepático codificado por ARNm dual y comparación del tratamiento con ARNm dual con ácido carglúmico en ratones PA.a, b Cinética de subunidades PCC hepáticas codificadas con ARNm duales y actividad enzimática. A ratones hipomórficos PA de género mixto se les administró una sola inyección IV en bolo (1 mg / kg) de ARNm dual (n = 4 ratones/punto de tiempo) o ARNm de control de Luc (n = 3 ratones/punto de tiempo) encapsulados en LNP y fueron sacrificados en varios puntos de tiempo.

Terapia Genica





AP - Terapia Genica



WITH NCATS: AAV GT for PCCA

PaVe-GT: Paving the Way for Rare Disease Gene Therapies

The NCATS-led Platform Vector Gene Therapy (PaVe-GT) pilot project seeks to increase the efficiency of clinical trial startup by using the same gene delivery system and manufacturing methods for multiple rare disease gene therapies. We will make program results and regulatory documents publicly available, with the intention of benefiting future gene therapy clinical trials for very rare diseases.

https://pave-gt.ncats.nih.gov/

57

https://pave-gt.ncats.nih.gov/

Adapted from O. Shchelokov. Lectures in Biochemical Genetics SIMD

PARA SABER MÁS ACERCA DE ESTA RARA CONDICIÓN, SIGUEME POR:

@overallgeneticsbydrclaudiasoler

@drsolergenetica

Claudia Soler Alfonso, MD

Preguntas?