

## Frecuencia de enfermedades metabólicas congénitas susceptibles de ser identificadas por el tamiz neonatal

Dra. Marcela Vela-Amieva,\* Dra. Leticia Belmont-Martínez,\* Q.F.B. Cynthia Fernández-Lainez,\* M. en C. Carlett Ramírez-Frías,\* M. en C. Isabel Ibarra-González\*

### RESUMEN

Los errores innatos del metabolismo (EIM), también conocidos como enfermedades metabólicas hereditarias son un grupo heterogéneo de enfermedades congénitas. En la actualidad muchas de ellas se pueden detectar de manera temprana mediante el tamiz neonatal. En México, los EIM han sido poco estudiados y se desconoce su frecuencia. El objetivo del presente escrito es compilar la frecuencia de algunas enfermedades congénitas: EIM y endocrinopatías, que pueden detectarse mediante el tamiz neonatal. Revisión de la literatura, de las bases PubMed, Artemisa, MediciLatina. Se encontró información sobre la frecuencia de 57 enfermedades. En orden de mayor a menor frecuencia están los trastornos endocrinológicos, el más común de los cuales es el hipotiroidismo congénito, que se observa en 1:2,000 recién nacidos (RN). Entre los EIM destacan por su frecuencia la fibrosis quística que se presenta en 1:3,721 y la anemia de células falciformes, que va de 1:3,721 a 1:5,000 RN. Observamos que la frecuencia de estas enfermedades tiene importantes variaciones poblacionales. Es necesario que en nuestro país, se realicen estudios sobre la frecuencia de las enfermedades congénitas detectables mediante el tamiz neonatal, para tener un panorama epidemiológico propio, que ayude a tomar mejores decisiones sobre el grupo de pruebas analíticas recomendables de tamiz neonatal.

**Palabras clave:** Errores innatos del metabolismo, enfermedades metabólicas, frecuencia, tamiz neonatal, discapacidad.

### ABSTRACT

Inborn errors of metabolism (IEM) also known as hereditary metabolic diseases are a heterogeneous group of congenital diseases. At the present time an important number of them can be detected early in life by means of newborn screening. In Mexico, the IEM have been poorly studied, their incidence is unknown. The objective of the present paper is to compile the general incidence of some congenital diseases, IEM and endocrinopathies, susceptible to be detected with newborn screening. Literature review of the PubMed, Artemisa and MediciLatina data bases. We obtained information on the incidence of 57 diseases. The list is headed by endocrine defects, the most common of which is congenital hypothyroidism, whose reported incidence is 1:2,000 newborns (NB). Cystic fibrosis is the most common IEM, with an incidence of 1:3,721 NB, followed by sickle cell anemia, which incidence varies from 1:3,721 to 1:5,000 NB. We found that the incidence of these diseases has important variations among the different populations and countries. It is necessary to study the frequency of these detectable congenital diseases in our country, to have our own epidemiological panorama, which will help to decide the best choice of newborn screening panels.

**Key words:** Inborn errors of metabolism, metabolic diseases, incidence, newborn screening, neonatal screening.

**L**os errores innatos del metabolismo (EIM) o enfermedades metabólicas hereditarias, son un grupo muy heterogéneo de enfermedades congénitas. Aunque son relativamente raros en la población

pediátrica, estos trastornos han adquirido importancia creciente debido a que conducen a una elevada morbi-mortalidad<sup>1</sup> y discapacidad. Se han descrito cerca de 500 EIM, y casi 25% de ellos afecta a los niños desde el periodo neonatal.

\* Unidad de Genética de la Nutrición  
Instituto Nacional de Pediatría, SSA-Instituto de Investigaciones Biomédicas, UNAM.

Recibido: enero, 2009. Aceptado: marzo, 2009.

Correspondencia: M en C Isabel Ibarra-González. Unidad de Genética de la Nutrición del Instituto Nacional de Pediatría, SSA-Instituto de Investigaciones Biomédicas, UNAM. Av. Imán núm. 1-9º piso, Col. Insurgentes-Cuicuilco, Delegación Coyoacán CP 04530, México, D.F. Tel. 56-06-32-31. Correo: icig@servidor.unam.mx

Este artículo debe citarse como: Vela AM, Belmont ML, Fernández LC, Ramírez FC, Ibarra GI. Frecuencia de enfermedades metabólicas congénitas susceptibles de ser identificadas por el tamiz neonatal. Acta Pediatr Mex 2009;30(3):156-62.

En las últimas décadas, gracias a los enormes avances científicos y tecnológicos, el escenario de los EIM ha cambiado de forma dramática por dos situaciones específicas: los nuevos tratamientos médicos, como reemplazo enzimático, chaperonas, trasplante de médula ósea, entre otras y los nuevos métodos de tamiz que permiten su diagnóstico antes que aparezcan los síntomas, en etapas muy tempranas de la vida. Por otro lado, el diagnóstico temprano de estas enfermedades ha propiciado la ampliación del tamiz neonatal, ya que tradicionalmente sólo se empleaba para la fenilcetonuria y el hipotiroidismo congénito y en la actualidad es posible detectar casi un centenar de enfermedades mediante unas gotas de sangre depositadas en papel filtro (tarjeta de Guthrie).

Tanto los nuevos tratamientos y técnicas diagnósticas modernas tienen el objeto de prevenir la muerte de los infantes afectados y reducir o evitar en lo posible las secuelas y la discapacidad <sup>2</sup>.

Si bien los EIM son raros individualmente, cuando se unen en un grupo afectan entre 1:500 a 1:1,500 recién nacidos, por lo cual todos los médicos los verán en algún momento de su práctica clínica <sup>3-6</sup>. Los EIM de manera individual, se han clasificado como enfermedades raras, siguiendo la definición internacionalmente aceptada de una frecuencia menor a 1 en 2,000 <sup>7</sup>. La mayor parte de los datos consistentes sobre la frecuencia de los EIM provienen de la información generada por los sistemas de tamiz neonatal ampliado de los países desarrollados <sup>8</sup>.

En México, los EIM han sido poco estudiados y casi se desconoce su frecuencia. El INP <sup>9</sup> y la Universidad Autónoma de Nuevo León <sup>10</sup>, han realizado algunos estudios sobre tamiz que han arrojado datos sobre la prevalencia de los EIM (Cuadro 1); sin embargo, en la actualidad, seguimos utilizando como referencia la información de las poblaciones de otras partes del mundo.

El objeto del presente trabajo es compilar las frecuencias de algunas enfermedades, EIM y endocrinopatías, que pueden detectarse mediante el tamiz neonatal, para servir de guía en el cálculo de número de casos afectados en nuestra población anual de recién nacidos, que es cercana a 2,000,000 de niños.

## METODOLOGÍA

Revisión de la literatura, de las bases de datos PubMed, Artemisa. MediciLatina, utilizando las palabras “inborn errors of metabolism” or “metabolic diseases” and “neo-

**Cuadro 1.** Frecuencia de los errores innatos del metabolismo encontrados en una cohorte de pacientes en Monterrey, México. Modificada de Torres-Sepúlveda y cols.<sup>10</sup>

<i>Enfermedad</i>	<i>Casos Confirmados</i>	<i>Frecuencia</i>
Homocistinuria	1	1: 42, 234
Fenilcetonuria	1	1: 42,234
Citruinemia	1	1: 42,234
Tirosinemia transitoria	1	1: 42,234
Deficiencia carboxilasa de 3-metilcrotonil CoA	1	1: 42,234
Deficiencia de liasa de 3-hidroxi-3-metilglutaril CoA	1	1: 42,234
Galactosemia	1	1: 42,234
TOTAL	7	1.6,033

natal screening” or “newborn screening” and “frequency” or “incidence”, con límites en español y en inglés, de 1970 a 2008.

## RESULTADOS

Se encontraron las frecuencias de 57 enfermedades, que se muestran en el Cuadro 2, en orden de mayor a menor frecuencia.

## DISCUSIÓN

Los trastornos endocrinológicos son los más numerosos. El más frecuente es el hipotiroidismo congénito, cuya incidencia es de 1:2,000 recién nacidos (RN). Cabe aclarar, que en la incidencia general del hipotiroidismo congénito, se incluyen todas sus variantes: formas transitorias, disgenesias y errores de la síntesis de las hormonas tiroideas y de sus receptores. Entre los EIM destacan la fibrosis quística que ocurre en 1:3,721 y la anemia de células falciformes, cuya incidencia va de 1:3,721 a 1:5,000 RN.

La frecuencia de los EIM tiene importantes variaciones regionales y poblacionales; baste mencionar los siguientes ejemplos: la enfermedad de orina de jarabe de arce (EOJA) que en la población europea se ve en 1:80,000 nacimientos, en la población Amish de Pensilvania se ve un caso por cada 800 RN<sup>50</sup>. La hiperplasia suprarrenal congénita a nivel mundial se estima en 1:10,000 a 1:25,000 RN, mientras que en la población de esquimales Yupik de Alaska afecta a 1:490 nacimientos <sup>68</sup>. En contraste, la fenilcetonuria que a nivel global se ve en 1:18,000

**Cuadro 2.** Frecuencia de 58 enfermedades congénitas metabólicas, estudiada mediante tamiz neonatal. (Continúa en la siguiente página)

<i>Enfermedad</i>	<i>Frecuencia</i>	<i>Referencia</i>
Hipotiroidismo congénito	1:2,000	Vela M y cols, 2004 <sup>11</sup>
Fibrosis quística	1:3,721 (USA), 1:2,500 (caucásicos), 1:8,000 (hispanos); 1: 32,000 (asiáticos)	NIH Consensus, 1999 <sup>14</sup>
Anemia de células falciformes (Hb SS)	1:3,721 a 1:5,000	Weatherall DH y cols, 2001 <sup>15</sup>
Deficiencia de alfa 1 antitripsina	1:7,000 (caucásicos), 1:3,000 (escandinavos). USA 1:2,857	Spence WC y cols, 1993 <sup>12</sup> O'Brien ML y cols, 1978 <sup>13</sup>
Diabetes mellitus insulino-dependiente	1:6,666	Maclaren NK y cols, 2001 <sup>16</sup>
Deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena media	1:10,000 a 1: 15,000	Wang SS y cols, 1999 <sup>17</sup>
Hiperplasia suprarrenal congénita	1:10.000 a 1;25:000	Donohoue PA y cols, 2001 <sup>18</sup> Pang S y cols, 1988 <sup>19</sup> Silveira EL y cols, 2008 <sup>20</sup>
Deficiencia de ornitina transcarbamilasa (defecto del ciclo de la urea)	1:14,000	Brusilow y cols, 2001 <sup>21</sup>
Fenilcetonuria	1:18,000 1:19,000	Vela M y cols, 1999 <sup>9</sup> National Newborn Screening and Genetics Resource Center, 2008 <sup>22</sup>
Deficiencia de glucosa 6-fosfato deshidrogenasa	>1:25,000	Luzzatto y cols, 2001 <sup>23</sup>
Hemoglobinopatía por Hb SC	>1:25,000	Williams S, 1986 <sup>24</sup>
Hemoglobina S/beta talasemia	>1:25,000	Almeida AM y cols, 2001 <sup>25</sup>
de Pompe	1:40,000	Howell R y cols, 2004 <sup>26</sup>
de Fabry	1:40,000	Desnick RJ y cols, 2001 <sup>27</sup>
Deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena corta	1:40,000 a 1:100,000	Zylkoviez TH y cols, 2001 <sup>28</sup>
Homocistinuria (deficiencia de cistationina β-sintasa)	1:40,000 a 1:83,000	Janošík M y cols, 2008 <sup>29</sup> Gaustadnes M y cols, 1999 <sup>30</sup> Sokolova J y cols, 2001 <sup>31</sup> Refsum H y cols, 2004 <sup>32</sup>
Acidemia metilmalónica	1:48,000	Fenton W y cols, 2001 <sup>33</sup>
Acidemia glutárica tipo I	1:50,000	Goodman SI, 2001 <sup>34</sup>
Hemoglobinopatías por otras variantes	1:50,000	Weatherall DH y cols, 2001 <sup>24</sup>
Galactosemia clásica	1:53,261	Holton JB y cols, 2001 <sup>35</sup>
Citrulinemia (defecto del ciclo de la urea)	1:57,000	Brusilow y cols, 2001 <sup>21</sup>

**Cuadro 2.** Frecuencia de 58 enfermedades congénitas metabólicas, estudiada mediante tamiz neonatal. (Continúa en la siguiente página)

<i>Enfermedad</i>	<i>Frecuencia</i>	<i>Referencia</i>
Deficiencia de biotinidasa	1:61,319	Wolf B, 1991 <sup>36</sup>
Deficiencia de carbamilfostato sintetasa (defecto del ciclo de la urea)	1:62,000	Brusilow SW, 1995 <sup>37</sup> Brusilow SW y cols, 2001 <sup>21</sup>
Acidemia isovalérica	1:62,500	Schulze A y cols, 2003 <sup>38</sup>
Acidemia arginosuccínica (defecto del ciclo de la urea)	1:70,000 a 1:180,000	Brusilow SW y cols, 2001 <sup>21</sup>
3-metilcrotonilglicinuria (deficiencia de 3-metilcrotonil-CoA carboxilasa)	1:50,000 a 1:75,000	Sweetman L y cols, 2001 <sup>39</sup>
Deficiencia de 3 hidroxiaxil- CoA deshidrogenasa de cadena larga	1:50,000 a 1:200,000	Rinaldo P y cols, 2002 <sup>40</sup>
Acidemia propiónica	1:75,000	Fenton W y cols, 2001 <sup>33</sup>
Deficiencia de acil CoA deshidrogenasa de cadena muy larga	1:75,000	Roe CR y cols, 2001 <sup>41</sup>
MPSI mucopolisacaridosis I (de Hurler, Hurler-Scheie, Scheie)	>1:75,000	Lowry RB y cols, 1990 <sup>42</sup>
Inmunodeficiencia primaria por deficiencia de adenosina diaminasasa	<1:75,000	Report of WHO scientific group, 1977 <sup>43</sup>
Deficiencia de holocarboxilasa sintetasa	1:87,000	Wolf B, 2001 <sup>44</sup>
Tirosinemia tipo I (tirosinemia hepatorenal)	1:100,000 a 1:120,000. En Quebec 1:12,500	De Braekeleer M y cols, 1990 <sup>45</sup> Halvorsen S, 1980 <sup>46</sup>
Argininemia (defecto del ciclo de la urea)	<1:100,000 1:360,000	Brusilow SW y cols, 1996 <sup>47</sup>
Hipermetioninemia (deficiencia de MAT I/III)	<1:100,000	Mudd SH y cols, 2001 <sup>48</sup>
de orina de jarabe de arce (maple)	<1:100,000 1:800 en menonitas Amish	Marshall L, 1981 <sup>49</sup> Puffenberg EG, 2003 <sup>50</sup>
Trastornos de la tetrahidrobiopterina (BH4)	<1:100,000	Shintaky H, 2002 <sup>51</sup>
Tirosinemia tipo II (oculocutánea)	<1:100,000	Mitchell G y cols, 2001 <sup>52</sup>
Deficiencia de acilcarnitina translocasa	<1:100,000	Stanley CA y cols, 1992 <sup>53</sup> Chalmers RA y cols, 1997 <sup>54</sup>
Deficiencia de carnitina palmitoiltransferasa I (CP-T1a)	<1:100,000	Prasad C y cols, 2001 <sup>55</sup>
Deficiencia de carnitina palmitoiltransferasa II	<1:100,000	Bonnefont JP y cols, 2004 <sup>56</sup>
Deficiencia sistémica de recaptura de carnitina	<1:100,000	Wilcken B y cols, 2001 <sup>57</sup>
Deficiencia de dienoil-CoA reductasa	<1:100,000	Roe CR y cols, 2001 <sup>41</sup>
Acidemia glutárica tipo II	<1:100,000	Goodman SI y cols, 2002 <sup>58</sup>

**Cuadro 2.** Frecuencia de 58 enfermedades congénitas metabólicas, estudiada mediante tamiz neonatal. (Continuación)

<i>Enfermedad</i>	<i>Frecuencia</i>	<i>Referencia</i>
Deficiencia de 3-hidroxi acilCoA deshidrogenasa de cadena media/corta	<1:100,000	Treacy EP y cols, 2000 <sup>59</sup>
Deficiencia de cetoadil CoA tiolasa de cadena media	<1:100,000	Kamijo T y cols, 1997 <sup>60</sup>
Deficiencia de proteína trifuncional	<1:100,000	Matern D y cols, 1999 <sup>61</sup>
Deficiencia de 2-metilbutiril CoA deshidrogenasa	<1:100,000	Gibson KM y cols, 2000 <sup>62</sup>
Aciduria 2-metil 3-hidroxi butírica	<1:100,000	Zschocke J y cols, 2000 <sup>63</sup>
Aciduria 3 hidroxi 3-metilglutárica (HMG)	<1:100,000	Mitchell GA y cols, 2001 <sup>64</sup>
Aciduria 3-metilglutacónica (deficiencia de hidratasa tipo I)	<1:100,000	Sweetman L y cols, 2001 <sup>39</sup>
Deficiencia de beta-cetotiolasa	<1:100,000	Mitchell GA y cols, 2001 <sup>64</sup>
Deficiencia de isobutiril-CoA deshidrogenasa	<1:100,000	Sweetman L y cols, 2001 <sup>39</sup>
Acidemia malónica	<1:100,000	Sweetman L y cols, 2001 <sup>39</sup>
de Krabbé	<1: 100,000	Wenger DA, 2000 <sup>65</sup>
Trastorno congénito de la glicosilación I b	<1:100,000	De Lonlay P y cols, 2001 <sup>66</sup>
Cistinosis	<1:100,000	Gahl W y cols, 2002 <sup>67</sup>
de Niemann-Pick tipo C	1:150,000	Patterson MC y cols, 2001 <sup>69</sup>

RN, en la población finlandesa es extraordinariamente rara: sólo un caso de cada 100,000 nacimientos <sup>69</sup>.

Estas variaciones del número de casos de una misma enfermedad en un país o región, son muestra de la enorme diversidad genética del ser humano y de la complejidad de su extensión poblacional y territorial. Recientemente se han encontrado evidencias de que la diversidad genética puede explicarse principalmente por la expansión humana de los antepasados africanos, cuya migración fue acompañada de eventos fundadores subsecuentes, y complicada por fenómenos como la deriva génica, las mutaciones recurrentes, la recombinación intragénica, la colonización, el intercambio continuo de gente y la selección natural <sup>70</sup>.

Por ello, es explicable que se encuentren diferencias en la incidencia de las enfermedades monogénicas tales como los EIM, en distintos países. Así pues es importante que cada región geográfica o grupo poblacional específico, conozca y determine su propia incidencia y las características epidemiológicas de estos trastornos congénitos. El tamiz neonatal es

una valiosa herramienta para facilitar lo anterior, pues puede utilizarse, -simultáneamente a su objetivo fundamental, que es la detección oportuna de enfermedades-, para estudiar la epidemiología de cada enfermedad.

## CONCLUSIONES

Es necesario que en México, se realicen estudios piloto sobre la frecuencia de estas enfermedades congénitas detectables mediante el tamiz neonatal, para que con los resultados obtenidos, se puedan planear mejor los grupos de pruebas analíticas de detección de enfermedades desde el periodo neonatal, y para que mejore el conocimiento de estos padecimientos a fin de ofrecer a los afectados el mejor tratamiento disponible y prevenir en medida de lo posible, la discapacidad consecuente.

## REFERENCIAS

1. Jouvét P, Touati G, Lesage F, Dupic L, Tucci M, Saudubray

- JM, et al. Impact of inborn errors of metabolism on admission and mortality in a pediatric intensive care unit. *Eur J Pediatr* 2007;166:461-5.
2. Saudubray JM, Nassogne MC, de Lonlay P, Touati G. Clinical approach to inherited metabolic disorders in neonates: an overview. *Semin Neonatol* 2002;7(1):3-15.
  3. Beaudet AL, Scriver CR, Sly WS, Valle D. Molecular bases of variant human phenotypes. En Scriver CR, Beaudet AL, Valle D, Eds. *The Metabolic and Molecular Basis of Inherited Disease*. 8th ed. New York: McGraw-Hill; 2001. p. 3-51.
  4. Applegarth DA, Toone JR, Lowry RB. Incidence of inborn errors of metabolism in British Columbia, 1969-1996. *Pediatrics* 2000;105:e10.
  5. Meikle PJ, Hopwood JJ, Clague AE, Carey WF. Prevalence of lysosomal storage disorders. *JAMA* 1999;281:249-54.
  6. Raghuveter TS, Garg U, Graf WD. Inborn errors of metabolism in infancy and early childhood: an update. *Am Fam Physician* 2006;73(11):1981-90.
  7. Izquierdo Martínez M, Avellaneda Fernandez A. eds. *Enfermedades raras, un enfoque práctico*. Instituto de Salud Carlos III. Madrid: 2004. p. 951.
  8. Green NS, Dolan SM, Murray TH. Newborn screening: Complexities in Universal Genetic Testing. *Am J Pub Health* 2006;96(11):1955-9.
  9. Vela M, Gamboa S, Loera-Luna A, Aguirre BE, Pérez-Palacios G, Velázquez A. Neonatal screening for congenital hypothyroidism in Mexico: experience, obstacles, and strategies. *J Med Screen* 1999;6(2):77-9.
  10. Torres-Sepúlveda M del R, Martínez-de Villarreal LE, Esmer C, González-Alanís R, Ruiz-Herrera C, Sánchez-Peña A et al. Expand newborn screening using tandem mass spectrometry: two years' experience in Nuevo León, Mexico. *Salud Pub Mex* 2008;50(3):200-6.
  11. Vela-Amieva M, Gamboa-Cardiel S, Pérez-Andrade ME, Ortiz-Cortés J, González-Contreras CR, Ortega-Velázquez V. Epidemiología del hipotiroidismo congénito en México. *Salud Pub Mex* 2004;46(2):141-8.
  12. Spence WC, Paulus-Thomas J, Orenstein DM, Naylor EW. Molecular confirmation of  $\alpha$ -1-antitrypsin genotypes in newborn blood specimens. *Biochem Med Met Biol* 1993;50:233-40.
  13. O'Brien ML, Buist NR, Murphey WH. Neonatal screening for alpha-1-antitrypsin deficiency. *J Pediatr* 1978;92:1006-10.
  14. NIH Consensus Development Conference Statement. Genetic testing for cystic fibrosis. *Arch Intern Med* 1999;159:1529-39.
  15. Weatherall DJ, Clegg JB, Higgs DR, Wood WG. The hemoglobinopathies. En Scriver CR, Beaudet AL, Valle D, Eds. *The Metabolic and Molecular Basis of Inherited Disease*, 8 ed. New York: McGraw-Hill; 2001. p. 4571-626.
  16. Maclaren NK, Kukreja A. Type I Diabetes. En: Scriver CR et al. Eds. *The Metabolic and Molecular Basis of Inherited Disease*, 8th ed. New York: McGraw-Hill; 2001. p. 1471-88.
  17. Wang SS, Fernhoff PM, Hannon WH, Khoury MJ. Medium chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency human genome epidemiology review. *Genetics in Medicine* 1999;1:332-9.
  18. Donohoue PA, Parker KL, Migeon C. Congenital Adrenal Hyperplasia. En: Scriver CR et al, Eds. *The Metabolic and Molecular Basis of Inherited Disease*, 8th ed. New York: McGraw-Hill; 2001. p. 4077-113.
  19. Pang S, Wallace MA, Hofman L, Thuline MA, Dorche C, Lyon ICT, et al. Worldwide experience in newborn screening for classical congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Pediatrics* 1988;81:866-71.
  20. Silveira EL, Dos SE, Bachega TA, van der Linden Nader I, Gross JL, et al. The actual incidence of congenital adrenal hyperplasia in Brazil may not be as high as inferred--an estimate based on a public neonatal screening program in the state of Goiás. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2008;21(5):455-60.
  21. Brusilow SW, Horwich AL. Urea Cycle Enzymes. En: Scriver CR, Beaudet AL, Valle D, Eds. *The Metabolic and Molecular Basis of Inherited Disease*, 8th ed. New York: McGraw-Hill; 2001. p. 1909-63.
  22. National Newborn Screening and Genetics Resource Center (NNSGRC). Current newborn conditions by state. [Genes-r-us.uthscsa.edu](http://genes-r-us.uthscsa.edu).
  23. Luzzatto L, Mehta A, Vulliamy T. Glucose 6-phosphate Dehydrogenase Deficiency. En: Scriver CR, Beaudet AL, Valle D, Eds. *The Metabolic and Molecular Basis of Inherited Disease*, 8th ed. New York: McGraw-Hill; 2001. p. 4517-53.
  24. Williams S, Maude GH, Serjeant GR. Clinical presentation of sickle cell-hemoglobin C disease. *J Pediatr* 1986;109(4):586-9.
  25. Almeida AM, Henthorn JS, Davies SC. Neonatal screening for haemoglobinopathies: the results of a 10-year programme in an English Health Region. *Brit J Haematol* 2001;112:32-5.
  26. Howell R, Krishnani P. Pompe disease in infants and children. *J Pediatr* 2004;144:S35-43.
  27. Desnick RJ, Ioannou YA, Eng CM. Alfa-galactosidase A deficiency: Fabry Disease. En: Scriver CR, Beaudet AL, Valle D, Eds. *The Metabolic and Molecular Basis of Inherited Disease*, 8th ed. New York: McGraw-Hill; 2001. p. 3733-74.
  28. Zytkovicz TH, Fitzgerald EF, Marsden D, Larson CA, Shih VE, Johnson DM et al. Tandem mass spectrometric analysis for amino, organic, and fatty acid disorders in newborn dried blood spots: a two-year summary from the New England newborn screening program. *Clin Chem* 2001;47:1945-55.
  29. Janošík M, Sokolová J, Janošíková B, Krijt J, Klatovská V, Kožich V. Birth Prevalence of homocystinuria in Central Europe: Frequency and pathogenicity of mutation c.1105C>T (p.R369C) in the cystathionine beta-synthase gene. *J Pediatr* 2008;154:431-2.
  30. Gaustadnes M, Ingerslev J, Rütiger N. Prevalence of congenital homocystinuria in Denmark. *N Engl J Med* 1999;340:1513.
  31. Sokolová J, Janošíková B, Terwilliger JD, Freiburger T, Kraus JP, Kozich V. Cystathionine beta-synthase deficiency in Central Europe: discrepancy between biochemical and molecular genetic screening for homocystinuric alleles. *Hum Mutat* 2001;18(6):548-9.
  32. Refsum H, Fredriksen A, Meyer K, Ueland PM, Kase BF. Birth prevalence of homocystinuria. *J Pediatr* 2004;144:830-2.
  33. Fenton WA, Gravel RA, Rosenblatt DS. Disorders of propionate and methylmalonate metabolism. En: Scriver CR, Beaudet AL, Valle D, Eds. *The Metabolic and Molecular Basis of Inherited Disease*, 8th ed. New York: McGraw-Hill; 2001. p. 2165-93.
  34. Goodman SI, Freeman FE. Organic Acidemias due to defects in lysine oxidation: 1.ketoacidemia and glutaric acidemias. En: Scriver CR, Beaudet AL, Valle D, Eds. *The Metabolic and Molecular Basis of Inherited Disease*, 8th ed. New York: McGraw-Hill; 2001. p. 2195-204.
  35. Holton JB, Walter JH, Tyfield LA. Galactosemia. En: Scriver CR et al. Eds. *The Metabolic and Molecular Basis of Inherited Disease*, 8th ed. New York: McGraw-Hill; 2001. p. 1553-87.

36. Wolf B. Worldwide survey of neonatal screening for biotinidase deficiency. *J Inherit Metab Dis* 1991;14:9.
37. Brusilow SW. Urea cycle disorders: clinical paradigm of hyperammonemic encephalopathy. *Prog Liver Dis* 1995;293-309.
38. Schulze A, Lindner M, Kohlmüller D, Olgemöller K, Mayatepek E, Hoffmann GF. Expanded newborn screening for inborn errors of metabolism by electrospray ionization-tandem mass spectrometry: results, outcome, and implication. *Pediatrics* 2003;111:1399-406.
39. Sweetman L, Williams JC. Branched Chain Organic Acidurias. En: Scriver CR, Beaudet AL, Valle D, Eds. *The Metabolic and Molecular Basis of Inherited Disease*, 8th ed. New York: McGraw-Hill; 2001. p. 2125-63.
40. Rinaldo P, Matern D, Bennett MJ. Fatty acid oxidation disorders. *Ann Rev Physiol* 2002;64:477-502.
41. Roe CR, Ding J. Mitochondrial fatty acid oxidation disorders. En: Scriver CR, Beaudet AL, Valle D, Eds. *The Metabolic and Molecular Basis of Inherited Disease*, 8th ed. New York: McGraw-Hill; 2001. p. 2297-326.
42. Lowry RB, Applegarth DA, Toone JR, MacDonald E, Thunem NY. An update on the frequency of mucopolysaccharide syndromes in British Columbia. *Hum Genet* 1990;85:389-90.
43. Primary immunodeficiency diseases. Report of WHO scientific group. *Clin Exp Immunol* 1977;109(suppl 1): 1.
44. Wolf B. Disorders of biotin metabolism. En: Scriver CR, Beaudet AL, Valle D, Eds. *The Metabolic and Molecular Basis of Inherited Disease*, 8th ed. New York: McGraw-Hill; 2001. p. 3935-62.
45. De Braekeleer M, Larochelle J. Genetic epidemiology of hereditary tyrosinemia in Quebec and Saguenay-Lac-St.Jean. *Am J Hum Genet* 1990;47:302-7.
46. Halvorsen S. Screening for disorders of tyrosine metabolism. In Bickel H et al. Eds. *Neonatal screening for inborn errors of metabolism*. Berlin: Springer Verlag; 1980. p. 45-7.
47. Brusilow SW, Maestri NE. Urea cycle disorders: diagnosis, pathophysiology, and therapy. *Adv Pediatr* 1996;43:127-70.
48. Mudd SH, Levy H, Kraus JP. Disorders of transsulfuration. En: Scriver CR, Beaudet AL, Valle D, Eds. *The Metabolic and Molecular Basis of Inherited Disease*, 8th ed. New York: McGraw-Hill; 2001. p. 2007-56.
49. Marshall L, DiGeorge A. Maple syrup urine disease in old order Mennonites. *Am J Hum Genet* 1981;33:139A.
50. Puffenberg EG. Genetic heritage of the Old Order Mennonites of southeastern Pennsylvania. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2003 Aug 15;121C(1):18-31.
51. Shintaky H. Disorders of tetrahydrobiopterin metabolism and their treatment. *Curr Drug Metab* 2002;3:123-31.
52. Mitchell GA, Grompe M, Lambert M, Tanguay RM. Hyper-tyrosinemia. En: Scriver CR, Beaudet AL, Valle D, Eds. *The Metabolic and Molecular Basis of Inherited Disease*, 8th ed. New York: McGraw-Hill; 2001. p. 1777-805.
53. Stanley CA, Hale DE, Berry GT, Deleew S, Boxer J, Bonnefont JP. A deficiency of carnitine-acylcarnitine-translocase in the inner mitochondrial membrane. *N Engl J Med* 1992;327:19-23.
54. Chalmers RA, Stanley CA, English N, Wigglesworth JS. Mitochondrial carnitine-acylcarnitine translocase deficiency presenting as sudden neonatal death. *J Pediatr* 1997;131(2):220-5.
55. Prasad C, Johnson JP, Bonnefont JP, Dilling LA, Innes AM, Haworth JC, et al. Hepatic carnitine Palmitoyl Transferase 1 (CPT1a) deficiency in North American Hutterites (Canadian and American): Evidence for a founder effect and results of a pilot study on a DNA-based newborn screening program. *Mol Genet Metab* 2001;73(1):55-63.
56. Bonnefont JP, Djouadi F, Prip-Buus C, Gobin S, Munnich A, Bastin J. Carnitine palmitoyltransferases 1 and 2: biochemical, molecular and medical aspects. *Mol Aspects Med* 2004;25(5-6):495-520.
57. Wilcken B, Wiley V, Sim KG, Carpenter K. Carnitine transporter defect diagnosed by newborn screening with electrospray tandem mass spectrometry. *J Pediatr* 2001;138 (4):581-4.
58. Goodman SI, Binard RJ, Woontner MR, Frerman FE. Glutaric acidemia type II: gene structure and mutations of the electron transfer flavoprotein: ubiquinone oxidoreductase (ETF:QO) gene. *Mol Genet Metab* 2002;77(1-2):86-90.
59. Treacy EP, Lambert DM, Barnes R, Boriack RL, Vockley J, O'Brien LK, et al. Short-chain hydroxyacyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency presenting as unexpected infant death: a family study. *J Pediatr* 2000;137(2):257-9.
60. Kamijo T, Indo Y, Souri M, Aoyama T, Hara T, Yamamoto S, et al. Medium chain 3-ketoacyl-coenzyme A thiolase deficiency: a new disorder of mitochondrial fatty acid beta-oxidation. *Pediatr Res* 1997;42(5):569-76.
61. Matern D, Strauss AW, Hillman SL, Mayatepek E, Millington DS, Trefz FK. Diagnosis of mitochondrial trifunctional protein deficiency in a blood spot from the newborn screening card by tandem mass spectrometry and DNA analysis. *Pediatr Res* 1999;46(1):45-9.
62. Gibson KM, Burlingame TG, Hogema B, Jakobs C, Schutgens RB, Millington D, et al. 2-methylbutiril-coenzyme A dehydrogenase deficiency: a new inborn error of L-isoleucine metabolism. *Pediatr Res* 2000;47:830-3.
63. Zschocke J, Ruiten JP, Brand J, Lindner M, Hoffmann GF, Wanders RJ, et al. Progressive infantile neurodegeneration caused by 2-methyl-3 hydroxybutyryl-CoA dehydrogenase deficiency: a novel inborn error of branched-chain fatty acid and isoleucine metabolism. *Pediatr Res* 2000;48(6):852-5.
64. Mitchell GA, Fukao T. Inborn errors of ketone body metabolism. En: Scriver CR, Beaudet AL, Valle D, Eds. *The Metabolic and Molecular Basis of Inherited Disease*, 8th ed. New York: McGraw-Hill; 2001. p. 2327-56.
65. Wenger DA. Krabbe disease: genetic aspects and progress toward therapy. *Molec Gen Metab* 2000;70:1-9.
66. de Lonlay P, Seta N, Barrot S, Chabrol B, Drouin V, Gabriel BM, et al. A broad spectrum of clinical presentations in congenital disorders of glycosylation I: a series of 26 cases. *J Med Genet* 2001;38:14-19.
67. Gahl W, Thoene J, Schneider J. Cystinosis. *N Eng J Med* 2002;347(2):111-21.
68. Hirschfeld AI, Fleischman JK. An unusually high incidence of salt losing congenital adrenal hyperplasia in the Alaskan Eskimo. *J Pediatr* 1969;75:492.
69. Patterson MC, Vanier MT, Suzuki K, et al. Niemann-Pick disease type C: a lipid trafficking disorder. In: *The metabolic and Molecular Basis of Inherited Diseases*. 8th Ed. New York: McGraw-Hill; 2001. p. 3611-33.
70. Guldberg P, Friis Henriksen K, Sipilä I, Guttler F, de la Chapelle A. Phenylketonuria in a low incidence population: molecular characterisation of mutations in Finland. *J Med Genet* 1995;32:976-8.
71. Deshpande O, Batzoglou S, Feldman MW, Cavalli-Sforza L. A serial founder effect model for human settlement out of Africa. *Proc Biol Sci* 2009;276(1655):291-30.