

# **CURSO “ON LINE” DE CRIBADO NEONATAL**

**1ª edición**



**SOCIEDAD ESPAÑOLA DE BIOQUÍMICA CLÍNICA  
Y PATOLOGÍA MOLECULAR**

## **MODULO II**

### **TEMA IV: DEFECTOS DE LA β-OXIDACIÓN DE ÁCIDOS GRASOS Y DEL CICLO DE LA CARNITINA**

**CARMEN DELGADO PECELLÍN  
UNIDAD DE METABOLOPATÍAS  
H. U. VIRGEN DEL ROCÍO  
AVDA MANUEL SIUROT S/N  
41013 SEVILLA  
TELÉFONO: 955013216  
e-mail: [cdpecellin@gmail.com](mailto:cdpecellin@gmail.com)**

## 1. INTRODUCCIÓN.

La  $\beta$ -oxidación de ácidos grasos ( $\beta$ -OAG) fue descrita por Georg Franz Knoop en 1904 tras concluir que en el metabolismo de ácidos grasos (AG) se producían sucesivas pérdidas de fragmentos de dos átomos de carbono. Sin embargo, los déficits enzimáticos relacionados con esta ruta no fueron identificados hasta la década de los 70s.

Los AG junto con la glucosa y aminoácidos son sustratos utilizados por el organismo para mantener la homeostasis. Además de ser una fuente de energía, desempeñan un importante papel en la biosíntesis de macromoléculas.

El corazón, músculo esquelético e hígado son dependientes de la  $\beta$ -OAG por lo que los desórdenes de la misma se manifiestan con miopatía cardíaca y esquelética, así como, con afectación hepática.

La  $\beta$ -OAG juega un papel importante en situaciones en las que la concentración de glucosa se encuentra limitada, como es el caso del ayuno. En estas condiciones, muchos tejidos, excepto el cerebro, pueden utilizar los AG directamente para generar energía. El hígado convierte los AG en cuerpos cetónicos, fuente adicional de energía que puede ser utilizada por todos los tejidos, incluido el cerebro.

La mitocondria es el principal lugar donde se oxidan los ácidos grasos libres y las lipoproteínas asociadas a triglicéridos. El proceso se desarrolla con la implicación de numerosas enzimas y transportadores. Los triglicéridos son hidrolizados mediante la acción de la lipoproteína lipasa que se encuentra anclada en el endotelio capilar. La absorción de AG, aunque parece ser que también existe transporte pasivo, está mediada fundamentalmente por proteínas transmembrana que facilitan la captación de ácidos grasos de cadena larga y muy larga en las células. En humanos se trata de una familia de seis proteínas homólogas FATP1-FATP-6 que se encuentran en todos los tejidos del organismo que utilizan AG. La FATP-5 juega un papel crucial en la captación hepatocelular de AG. Las FATPs tienen actividad acilCoA sintetasa y activan los ácidos grasos a acilésteres. Estos no pueden atravesar la membrana mitocondrial interna y para alcanzar la matriz mitocondrial precisan del ciclo de la carnitina.

### 1.1. CICLO DE LA CARNITINA<sup>(1)</sup>.

La carnitina alcanza el citosol a través de una proteína transportadora de carnitina (OCTN2) situada en la membrana de la célula (figura 1). La carnitina palmitoiltransferasa 1 (CPT1) esterifica acilCoA y carnitina, obteniéndose acilcarnitinas. Existen dos isoformas, la CPT1A (gen CPT1A) o CPT1 hepática, aunque también se expresa en cerebro, riñón, pulmón, bazo, intestino, páncreas, ovario y fibroblastos; y la CPT1B (gen CPT1B) isoforma muscular que se expresa en corazón, músculo esquelético y testículo. En humanos se han descrito déficit de la CPT1A.

La Carnitina/Acilocarnitina Translocasa (CACT, SLC 25A20), es una proteína transportadora localizada en la membrana mitocondrial interna que cataliza el intercambio mol a mol de acilocarnitinas (espacio intermembranal) y carnitina (matriz mitocondrial).

La carnitina palmitoil transferasa 2 (CPT2) (gen CPT2) situada en la membrana interna, reesterifica las acilocarnitinas en sus correspondientes acilCoAs que entran en la espiral de la  $\beta$ -OAG, donde se liberará una molécula de acetilCoA y un acil-CoA de dos átomos menos que el inicial.

Las acilocarnitinas pueden cruzar la membrana mitocondrial hacia el citosol a través de la CACT, así como atravesar la membrana plasmática por un proceso desconocido actualmente. Se trata de un mecanismo de detoxificación en aquellas situaciones en las que existe acúmulo de acil-CoAs.

## 1.2. CICLO DE LA $\beta$ -OXIDACIÓN DE ACIDOS GRASOS.

La  $\beta$ -OAG es un proceso cíclico, en el que, por cada vuelta se forma una molécula de acetilCoA y un acilCoA de dos átomos menos que el inicial, que puede ir entrando en el ciclo hasta convertirse en su totalidad en acetilCoA. En el proceso intervienen los siguientes pasos (figura 1):

1. **Enzimas acilCoA deshidrogenasas (ACAD):** Grupo de flavoenzimas que catalizan la  $\alpha$ ,  $\beta$  deshidrogenación de los ésteres de acilCoA. La flavoproteína transferidora de electrones (EFT) actúa como aceptor fisiológico de electrones, obteniéndose el trans-2-enoilCoA. Se han descrito recientemente acilCoA deshidrogenasas<sup>(2)</sup> 9, 10 y 11.

2. **Enzima 2,3-enoil-CoA hidratasa:** Transforma el trans-2-enoilCoA en L-3-hidroxiacilCoA.

3. **Enzima 3-Hidroxi-acilCoA hidratasa:** L-3-hidroxiacilCoA es deshidrogenado a 3-cetoacilCoA, utilizando como coenzima el NAD.

4. **3-cetoacilCoA tiolasa:** Transforma el 3-cetoacilCoA en acetilCoA más un acilCoA con dos átomos de carbono menos que el inicial.

Las enzimas de los pasos 2, 3, y 4 están englobadas en la **proteína trifuncional (TFP)**, localizada en la membrana mitocondrial interna e interviene en la degradación de ácidos grasos de cadena larga y muy larga.

En el proceso de ácidos grasos de cadena corta y media, no actúa la TFP, pero sí lo hacen tres enzimas [**crotonasa (ECHS1)**, **hidroxiacilCoA dehidrogenasas de cadena media y corta (M/SCHAD)** y **3-cetoacilCoA tiolasas de cadena media (MCKAT)**] que se encuentran en la matriz mitocondrial y que tienen gran especificidad por los CoA-ésteres de cadena inferior a 10 átomos de carbono.

Los acilCoAs de cadena larga son metabolizados por la acilCoA deshidrogenasas de cadena muy larga y proteína trifuncional. Después de 2-3 ciclos, se obtienen acilCoAs de cadena media que son metabolizados en la matriz mitocondrial y tras 3-4 ciclos se logra un acilCoA de cadena corta.

CURSO “ON LINE” DE CRIBADO NEONATAL  
 MODULO II  
 TEMA IV: DEFECTOS DE LA β-OXIDACIÓN Y DEL CICLO DE LA CARNITINA

La oxidación de ácidos grasos monoinsaturados como el ácido oleico, requiere la acción de dodecenoilCoA delta isomerasa (3,2 trans-enoilCoA isomerasa). Los ácidos grasos poliinsaturados, además requieren de la enzima 2,4 dienoilCoA reductasa 1.

Existe una β-OAG en los peroxisomas, donde tiene lugar la oxidación de ácidos grasos de cadena muy larga, ramificados o ácidos dicarboxílicos.

**2. FISIOPATOLOGÍA.**

En los defectos de la β-OAG se origina un fallo en la obtención de energía durante períodos de estrés (ayuno, fiebre y esfuerzo físico). Las manifestaciones clínicas son producidas por uno o dos mecanismos: intoxicación o déficit energético. En los déficits enzimáticos de la β-OAG se produce un acúmulo intracelular de ésteres acil-CoA y derivados, así como, déficit de acetilCoA, inhibiéndose la gluconeogénesis y cetogénesis, lo que provoca hipoglucemia hipocetósica, acidemia láctica e hiperamoniemia. Las acilcarnitinas de cadena larga pueden producir arritmias debido a su acumulación en los fosfolípidos del sarcolema e interacción con los canales iónicos. La afectación neurológica puede explicarse por los efectos de la hipoglucemia y por la toxicidad del acúmulo de ácidos grasos o sus derivados. Existe un déficit de carnitina en la mayoría de las patologías como consecuencia de la inhibición del trasporte de carnitina por las acilcarnitinas de cadena media y larga.

**2.1. Esquema de la ruta metabólica implicada.**

Las enzimas implicadas se detallan en la siguiente figura:

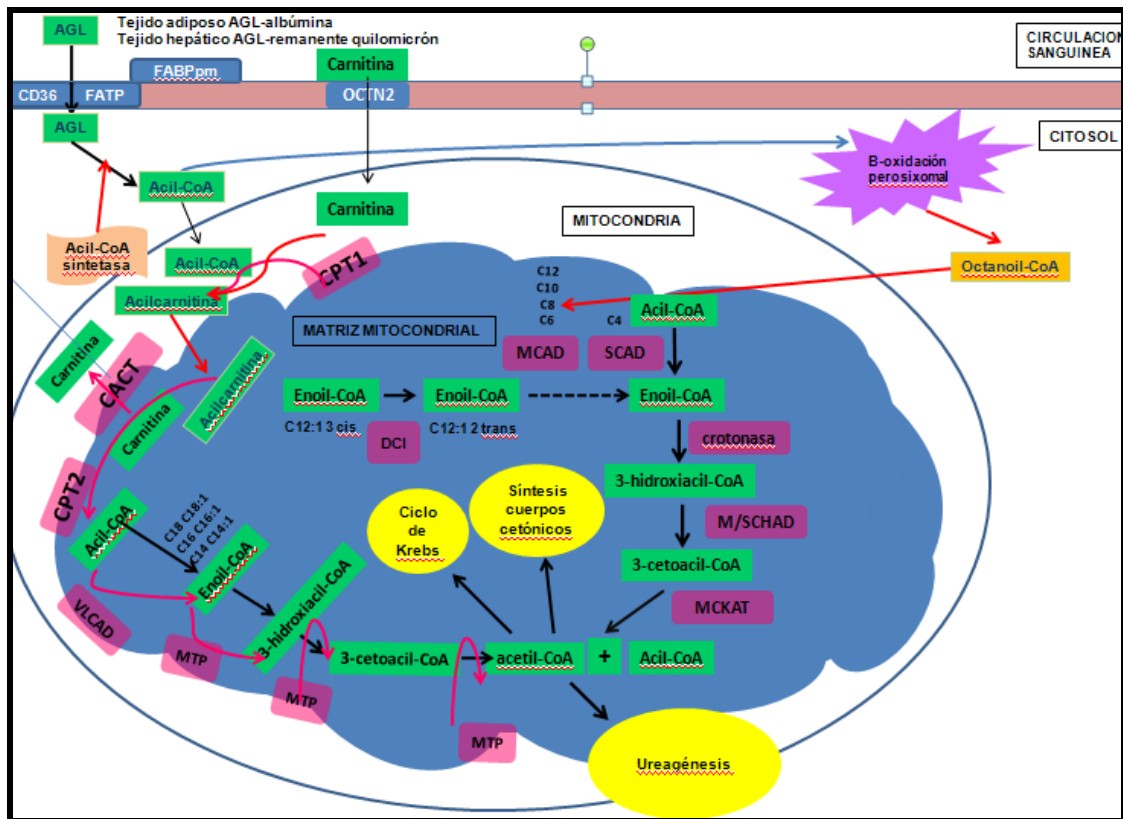


Figura 1. Ciclo de la carnitina y β-oxidación de los ácidos grasos.

## 2.2. Patrón de herencia.

Los defectos de la  $\beta$ -OAG siguen un patrón de herencia autosómica recesiva.

## 3. CONSEJO GENÉTICO Y DIAGNÓSTICO PRENATAL.

Debe proponerse consejo genético a los padres de un afectado, informándoles que su descendencia tiene un 25% de posibilidades de un hijo afecto, un 50% de portadores y un 25% de hijo sano.

El diagnóstico prenatal es posible si se analiza la actividad enzimática de amniocitos o tras secuenciación del gen de células fetales obtenidas por amniocentesis.

## 4. PATOLOGÍAS INCLUIDAS EN CRIBADO NEONATAL.

En 2009 se publicó un Documento de consenso redactado bajo los auspicios de: AECOM (Asociación Española para el estudio de Errores Congénitos del Metabolismo). AEP-SEIM (Asociación Española de Pediatría, Sección de Errores Innatos del Metabolismo) y la Comisión de Diagnóstico Perinatal de la SEQC, en el que se recomiendan la inclusión de patologías a cribar. Dentro de los defectos del ciclo de la carnitina y de los trastornos de la  $\beta$ -oxidación se citan las siguientes patologías:

- ✓ Déficit del transportador de carnitina
- ✓ Déficit de CPT1
- ✓ Déficit de CACT
- ✓ Déficit de CPT2
- ✓ Déficit de acil-CoA deshidrogenasa de cadena corta (SCAD)
- ✓ Déficit de acil-CoA deshidrogenasa de cadena media (MCAD)
- ✓ Déficit de L-3-hidroxiacil-CoA deshidrogenasa de cadena larga (LCHAD)
- ✓ Déficit de acil-CoA deshidrogenasa de cadena muy larga (VLCAD)
- ✓ Déficit múltiple de acil-CoA deshidrogenasa (MADD) o Aciduria glutárica tipo II

## 4.1 DEFICIT DEL TRANSPORTADOR DE CARNITINA.

### 4.1.1. Alteración metabólica.

La carnitina accede al citoplasma a través del transportador catiónico tipo 2 (OCTN2)(OMIM 212040), el cual forma parte de una gran familia de OCTN2 que juega un papel fundamental en el transporte de cationes orgánicos a través de membranas celulares. Cuando existe alteración del OCTN2 se imposibilita el paso de carnitina a través de la membrana plasmática, originándose un aumento de carnitina en orina y consecuentemente disminución en plasma, así como, reducción de la acumulación de carnitina intracelular. Los ácidos grasos de cadena larga requieren de la unión con carnitina para poder alcanzar la matriz mitocondrial y entrar en la espiral de la  $\beta$ -OAG. En períodos de ayuno los ácidos grasos son la fuente principal de producción de energía. El déficit del transportador de carnitina (CT) impide proveer carnitina a la CPT1, dando lugar a la acumulación de acil-CoA, los cuales que pueden ser utilizados para la síntesis de triglicéridos o entrar en la  $\beta$ -oxidación peroxisomal, que produce ácidos grasos de cadena media y ácidos dicarboxílicos que no requieren carnitina para entrar en la mitocondria, pudiendo ser completamente oxidados a este nivel.

### 4.1.2. Clínica.

Las manifestaciones clínicas<sup>(3)</sup> varían ampliamente con respecto a la edad de debut, órgano involucrado y severidad de los síntomas. Las presentaciones más comunes son las que aparecen en la infancia y en la niñez con descompensaciones metabólicas o cardíacas y miopatías. En adultos pueden aparecer algunos síntomas o ninguno.

**Presentación infantil (3 meses-2.5 años) (hepática):** Destaca la presencia de hipoglucemia hipocetósica, hiperamonemia, hipertransaminasemia y encefalopatía hepática. Los factores desencadenantes suelen ser ayuno y/o enfermedades comunes.

**Presentación en la niñez (1 año-7 años) (cardíaca):** Destaca miocardiopatía dilatada, hipotonía, debilidad muscular y elevación de CPK, pudiendo llegar al coma y/o muerte.

**Presentación en adultos:** La mayoría son asintomáticos. Se ha descrito miocardiopatía dilatada, arritmias, disminución de la tolerancia al ejercicio físico, anemia, debilidad muscular y distrés respiratorio. Algunas mujeres con déficit CT han sido detectadas tras el nacimiento de un hijo que mostraba cifras de carnitina libre bajas en el cribado neonatal debido a que la carnitina es transferida de la placenta al feto durante el período prenatal.

### 4.1.3. Diagnóstico.

**Bioquímico:** Niveles de carnitina libre en sangre disminuidos. Puede existir un falso positivo en el neonato y la madre ser un verdadero positivo. En este caso los niveles de carnitina se normalizan pasadas dos semanas del nacimiento. Los portadores presentan cifras de carnitina normales o en el límite bajo de la normalidad

**Enzimático:** Se realiza en biopsia de piel, mediante cuantificación del CT en fibroblastos, que en individuos afectados suele ser inferior al 10% de controles. Los portadores presentan actividad del CT en fibroblastos el 50%.

**Molecular:** Análisis del gen SLC22A5 que codifica el transportador catiónico tipo 2

(OCTN2). Se conocen alrededor de 100 mutaciones en este gen, la más frecuente c.136C>T (p.P46S), descrita en individuos generalmente asintomáticos.

#### 4.1.4. Tratamiento.

##### 4.1.4.1. Fase aguda.

El tratamiento con levocarnitina (L-carnitina) a dosis de 50-400 mg/kg/día repartido en tres tomas diarias. La dosis exacta se debe ajustar en función de los niveles de carnitina plasmáticos. En esta fase es importante proveer aporte energético con dextrosa I.V. para reducir la utilización de cuerpos cetónicos y prevenir la hipoglucemia. Se recomienda utilizar carbamilglutamato (250 mg/Kg/día) en caso de hiperamoniemia.

##### 4.1.4.2. Mantenimiento.

Es importante evitar períodos de ayuno y asegurar un adecuado nivel de carnitina. Durante el embarazo los requerimientos de carnitina aumentan, hecho que se deberá tener en cuenta en el ajuste de dosis en mujeres con déficit de CT.

## 4.2. DEFICIT DE CPT1<sup>(4)</sup>.

### 4.2.1. Alteración metabólica.

El déficit de CPT1 (OMIM255120) provoca la no formación de acilcarnitinas, originando una búsqueda de ruta alternativa para la oxidación de substratos de cadena larga, produciéndose intermediarios de cadena media que sí pueden ser oxidados en la mitocondria.

### 4.2.2. Clínica.

**Presentación infantil (8-18 meses) (encefalopatía hepática):** Se acompaña de hipoglucemia hipocetósica, acidosis tubular renal, convulsiones, muerte súbita, encefalopatía hepática y/o fallo multiorgánico.

**Presentación adulta (miopatía):** Episodios de parestesias sin hipoglucemia ni fallo hepático.

**Presentación en embarazadas:** Es conocido el desarrollo de hígado graso durante la gestación en gestantes con feto homocigoto.

### 4.2.3. Diagnóstico.

El **diagnóstico bioquímico** aparece tras la detección en sangre de niveles elevados de carnitina libre y bajos niveles de acilcarnitinas de cadena larga. La introducción de ratio C0/(C16+C18) permite diferenciar la patología de la administración exógena de carnitina, pues en el déficit de CPT1A estará elevado. Este ratio puede llegar a ser más elevado tras la petición de segundas muestras debido que fisiológicamente la C16 y C18 disminuyen con el tiempo. En orina se observa aciduria

dicarboxílica con elevación principalmente de C12 dicarboxílico y presencia de ácido-3-hidroxi-glutámico.

Las crisis metabólicas revelan hipoglucemia, niveles elevados de carnitina, hipertransaminasemia e hiperamonemia leve. En orina pueden aparecer niveles inusualmente bajos de cetonas y aciduria dicarboxílica de cadena media. En condiciones normales, los niveles totales de carnitina libre pueden ser elevados, pero el resto de pruebas metabólicas serán normales.

El **diagnóstico enzimático** se confirma tras observar reducción al 5-20% de la actividad normal de la CPT1 en linfocitos y fibroblastos.

**El diagnóstico genético:** Las tres isoformas están codificadas por genes diferentes: la isoforma “L”, expresada en hígado y riñón por el gen CPT1A, la “M”, sintetizada en músculo cardíaco y esquelético por el gen CPT1B, y la isoforma cerebral, expresada por el gen CPT1C. Casi una treintena de mutaciones se han hallado, existiendo correlación entre la severidad del déficit enzimático y presentación clínica. Se ha definido una variante genética de CPT1A en personas de origen inuit de Alaska y Groenlandia y en algunos nativos americanos de Canadá.

#### 4.2.4. Tratamiento.

##### 4.2.4.1. Fase aguda.

Es importante proveer aporte energético con dextrosa I.V. para reducir la utilización de cuerpos cetónicos y prevenir la hipoglucemia.

##### 4.2.4.2. Mantenimiento.

El tratamiento consiste principalmente en evitar el ayuno. Pueden considerarse medidas adicionales como alimentos durante la noche con maicena cruda a lo largo de la infancia y/o una dieta baja en grasas complementada con triglicéridos de cadena media (MCT).

### 4.3. DEFICIT CACT<sup>(5)</sup>.

#### 4.3.1. Alteración metabólica.

El déficit de CACT (OMIM 212138) origina un acúmulo de acilcarnitinas en el espacio intermembranal. Parte de estas acilcarnitinas se degradan en peroxisomas, observándose acilcarnitinas de cadena corta en orina.

#### 4.3.2. Clínica.

En la mayoría de los casos existe una **presentación neonatal** con rápido y progresivo deterioro con alto índice de mortalidad. Se trata de una forma clínica severa con convulsiones, hipotermia, encefalopatía, miocardiopatía y fallo hepático. Se han descrito otros casos con afectación más moderada en **edad infantil** con episodios de hipoglucemia e hiperamonemia desencadenados por enfermedad intercurrente.



### 4.3.3. Diagnóstico.

**Bioquímico:** Carnitina libre en sangre disminuida y elevación de ésteres de cadena larga (C16-C18), que en un principio puede ser compatible con déficit de CACT pero también con déficit CPT2. La aciduria dicarboxilica está presente, consecuencia de  $\omega$ -oxidación microsomal como alternativa al bloqueo de la  $\beta$ -OAG.  
**Enzimático:** Cuantificación de la actividad de la CACT en fibroblastos o linfocitos.  
**Genético:** Se realiza tras secuenciación del gen SLC25A20.

### 4.3.4. Tratamiento<sup>(6)</sup>.

#### 4.3.4.1. Fase aguda.

Administrar infusión de dextrosa I.V., detoxificación de amonio si existe elevación del mismo y suplementación de L-carnitina.

#### 4.3.4.2. Mantenimiento.

Evitar períodos de ayuno y mantener una dieta normocalórica, normoproteica, rica en carbohidratos y baja en lípidos. La ingesta de ácidos grasos de cadena larga debe ser restringida y sustituida por MCT.

## 4.4. DEFICIT CPT2<sup>(4)</sup>.

### 4.4.1 Alteración metabólica.

En el déficit de CPT2 (OMIM 255110) las acilcarnitinas de cadena larga alcanzan la matriz mitocondrial pero no logran ser convertidas en sus correspondientes acil-CoAs. Pueden ser transportadas fuera de la mitocondria, apreciándose niveles elevados en plasma. La  $\beta$ -oxidación peroxisomal es una alternativa, apreciándose intermediarios de cadena media que pueden ser oxidados por completo en la mitocondria.

### 4.4.2. Clínica.

La forma de **presentación neonatal** es la más severa de todas con muerte tras el nacimiento y debuta con distrés respiratorio e hipoglucemia. Los pacientes presentan displasia quística renal, trastorno de la migración neuronal, convulsiones, hepatomegalia, cardiomegalia, arritmias, acidosis metabólica e hiperamonemia.

**Presentación infantil o hepatocardiomuscular** (6-24 meses) se manifiesta con fallo hepático, hepatomegalia transitoria, hipoglucemia hipocetósica que pueden conducir a coma o convulsiones, causada por ayuno o fiebre, aunque en la mayoría de los casos se desconocen los factores precipitantes. Más de la mitad de los casos presentan miocardiopatía dilatada o hipertrófica y arritmias.

La **forma adulta** está restringida a sintomatología **muscular** (6-20 años) con ataques recurrentes de mialgias, debilidad muscular y mioglobinuria, la mayoría inducida por ejercicio. Es la forma más común y benigna, así como, la causa más frecuente de mioglobinuria hereditaria.

#### 4.4.3. Diagnóstico.

**Bioquímico:** En la forma hepatocardiomuscular los niveles en suero de acilcarnitinas de C16 a C18 se encuentran elevados y carnitina libre y total plasmática descendidos. En la forma muscular los niveles de carnitina libre y total son normales o están ligeramente disminuidos. La CPK y transaminasas pueden elevarse de 20-400 veces durante las crisis metabólicas. Se constata hiperamoniemia, acidosis metabólica, no apreciándose aciduria dicarboxílica. Durante el ayuno los pacientes pueden no presentar hipoglucemia.

**Enzimático:** En la forma letal neonatal y severa de la infancia se aconseja cuantificar la actividad de CPT2 en fibroblastos o leucocitos (también en hígado y músculo) que suele ser inferior al 10%. En la forma muscular se observará en músculo una actividad alrededor del 25%.

**Genético** se establece tras realizar la secuenciación del gen CPT2. Existe relación fenotipo-genotipo. Se han descrito más de 40 mutaciones, entre ellas la más frecuente la S113L (60% de los pacientes forma muscular) presenta sintomatología incluso en heterocigosis. Otras mutaciones descritas en la forma hepatocardiomuscular son R631C, Y628S, F383Y, R296Q.

#### 4.4.4. Tratamiento.

##### 4.4.4.1. Fase aguda.

Aporte dextosa I.V. y carbamilglutamato si existe hiperamoniemia. La tercera parte de calorías deben ser aportadas en forma de MCT.

##### 4.4.4.2. Mantenimiento.

Es importante evitar fármacos que pueden inducir crisis agudas por consumir carnitina (ácido valproico, ibuprofeno, diazepam a dosis altas, etc). El aporte de carnitina está indicado en pacientes que presenten niveles bajos. Reducción dietética de ácidos grasos de cadena larga. Se han descrito pacientes con forma muscular cuya sintomatología mejora tras la administración de fenofibrato<sup>(6)</sup>.

#### 4.5. DEFICIT DE SCAD.

##### 4.5.1. Alteración metabólica.

La SCAD (OMIM 201470) cataliza la deshidrogenación de butiril-CoA de ácidos grasos de cadena corta que van a entrar en la espiral de la  $\beta$ -OAG. Es necesaria al final del ciclo, pudiendo estar estimuladas la glucogenogénesis y cetogénesis con pasos anteriores, por lo que puede existir ausencia de hipoglucemia e hipocetosis.

##### 4.5.2. Clínica<sup>(7)</sup>.

Se presenta en etapas tempranas asociada a retraso en el desarrollo, hipotonía y epilepsia. Sin embargo, los síntomas a menudo desaparecen a lo largo del seguimiento

de estos pacientes, por lo que esta patología es candidata a ser excluida del cribado neonatal ampliado. Se han descrito casos con rasgos dismórficos, vómitos cíclicos, fallo hepático, atrofia bilateral óptica y síndrome de HELLP en gestantes con feto afecto.

#### 4.5.3. Diagnóstico.

**Bioquímico:** Aumento de C4 en sangre que deberá ser diferenciada de isobutirilcarnitina relacionada con el déficit de isobutiril-CoA deshidrogenasa. En orina se observan ácidos orgánicos de cadena corta ácido etilmalónico (EMA) y ácido 2-metil-succinico, producto hidrolizado de la isomerización del etilmalónico-CoA por la metilmalonil-CoA isomerasa. Existen niveles elevados de butirilglicina eliminados de forma intermitente. El EMA es hallazgo de la deficiencia múltiple de acil-CoA deshidrogenasa, de desórdenes de cadena respiratoria mitocondrial, del síndrome de encefalopatía etilmalónica, de la vía intramitocondrial de la flavin adenina dinucleótidos, entre otros.

**Enzimático:** Cuantificación de actividad enzimática en leucocitos, fibroblastos o músculo.

**Molecular:** Se efectúa tras secuenciación del gen ACADS. Más de 70 mutaciones han sido descritas, entre ellas una muy común en judíos Ashkenazi (319C>T).

#### 4.5.4. Tratamiento.

##### 4.5.4.1. Fase aguda.

Descrito en desórdenes anteriores.

##### 4.5.4.2. Mantenimiento.

Evitar períodos de ayuno. La necesidad de tratamiento es incierta. Flavin adenin dinucleótido (FAD) es un cofactor de SCAD, existen autores que recomiendan riboflavina<sup>(8)</sup>.

#### 4.6. DEFICIT DE MCAD.

##### 4.6.1. Alteración metabólica.

El déficit de MCAD (OMIM 201450) es el trastorno más frecuente de la  $\beta$ -OAG, con gran prevalencia en población gitana. La MCAD es la enzima responsable de la deshidrogenación de acil-CoAs de 4-12 átomos de carbonos. El defecto de MCAD produce un acúmulo de ácidos grasos de cadena media, ésteres de glicina y carnitina, así como, ácidos dicarboxílicos en sangre y orina. Todo ello conlleva a una deficiencia sistémica de carnitina libre.

##### 4.6.2. Clínica.

**Forma clásica:** Los pacientes no presentan síntomas al nacer, comienzan con síntomas entre los 3-24 meses, aunque hay casos descritos en los que debutan en edad adulta. Suelen aparecer los síntomas en períodos de ayuno o en situaciones de incremento de

requerimiento energético. Pueden aparecer vómitos, convulsiones, letargia que progresa rápidamente a coma y muerte. En ocasiones puede presentarse como muerte súbita. Se ha observado debilidad muscular y déficit de atención. En descompensaciones aparece hepatomegalia con hipoglucemia hipocetósica, incremento de anión gap, hiperuricemia, hiperamoniemia e hipertransaminasemia. Han sido descritas complicaciones en gestantes con feto afecto, presentándose como síndrome de HELLP y fallo agudo hepático. **Formas suaves**, a veces asintomáticas, halladas gracias a la expansión del screening neonatal.

#### 4.6.3. Diagnóstico<sup>(9)</sup>.

**Bioquímico:** Aumento en sangre de C6-C10 carnitinas (C6:0, 4-cis-C8:1, C8:0 y 4-cis-C10:1), elevadas tanto en periodos de estabilidad como en crisis. La orina presenta ácidos grasos dicarboxílicos de cadena media (C6-C12) (adípico C6:0>subérico C8:0>sebácico C10:0). También se puede hallar durante episodios hidroxiacidos correspondiente a la  $\omega$ -oxidación tales como 5-hidroxihexanoico y 7 hidroxioctanoico, así como, conjugados de glicina (hexanoilglicina, suberglicina y fenilpropionilglicina). La fenilpropionilglicina es específica de MCAD y producto final del metabolismo anaeróbico de las bacterias intestinales, por lo que puede no detectarse si existe tratamiento con antibióticos. Aparece hipoglucemia hipocetósica, aunque en períodos de descompensación se puede hallar cetonuria, consecuencia de la producción de cuerpos cetónicos.

**Enzimático:** Cuantificación de la actividad enzimática en fibroblastos, linfocitos y otros tejidos (corazón, hígado, músculo esquelético y amniocitos).

**Molecular:** Secuenciación del gen ACADM<sup>(10)</sup>, altamente polimórfico. Se han descrito más de 90 mutaciones, existiendo correlación fenotipo-genotipo. La mutación más prevalente en europeos es la A985G, entre los casos detectados está presente en 19% en heterocigosis, 80% en homocigosis y tan sólo en un 1% no está presente.

#### 4.6.4. Tratamiento.

##### 4.6.4.1. Fase aguda.

Descrito en desórdenes anteriores.

##### 4.6.4.2. Mantenimiento.

Evitar períodos de ayuno y fórmulas infantiles que contengan MCT.

#### 4.7. DEFICIT DE LCHAD.

##### 4.7.1. Alteración metabólica.

Se han descrito dos deficiencias de LCHAD (OMIM 143450 [subunidad  $\beta$ ], 600890 [subunidad  $\alpha$ ]), la **tipo I** o deficiencia de TFP pues existe déficit de las 3 actividades de TFP y la forma **tipo II** con deficiencia aislada de LCHAD.

#### 4.7.2. Clínica.

Las manifestaciones clínicas en déficit TFP son similares aunque más severas que en déficit de LCHAD, sin embargo, se han descrito casos benignos. Los síntomas pueden aparecer desde el período neonatal hasta pasado el año, incluso en la adolescencia. Durante las crisis es posible observar rabdomiolisis y mioglobinuria. La **forma neonatal** se manifiesta con letargia, taquipnea e hipotonía muscular. La **forma infantil** con vómitos, somnolencia, rechazo de la alimentación, escasa ganancia ponderal, hepatomegalia, miocardiopatía dilatada, debilidad muscular y convulsiones.

La **forma adulta** se manifiesta con coriorretinopatía, neuropatía periférica y miopatía, siendo característica la polineuropatía periférica tanto en déficit de LCHAD como en TFP, y no se presenta en ninguna patología de la  $\beta$ -OAG. Un hallazgo característico de LCHAD es la retinopatía pigmentaria, presente en el 70% de los casos. Se postula que puede ser debido a la deficiencia de DHA (ácido docosahexaenoico, 22:6n-3), que contribuye a degeneración retiniana, pues se encuentra en alta concentración en los fosfolípidos de las membranas de los fotorreceptores retinianos. El DHA no puede ser sintetizado a partir de ácidos grasos de cadena corta y se obtiene a partir de la dieta, por lo que es considerado esencial.

#### 4.7.3. Diagnóstico.

**Bioquímico:** No permite diferenciar el déficit de TFP del aislado de LCHAD. Se establece tras la detección en sangre de aumento de hidroxiacilcarnitinas de C14-C18, siendo características la C16-OH, C18:2-OH y la C18:1-OH. En orina se detecta aciduria dicarboxílica C6-C14, ausencia de acilglicinas y de cetonuria. En períodos de crisis se detectan 3-OH-ácidos dicarboxílicos. Se acompaña de hipoglucemia hipocetósica, acidosis metabólica, elevación de transaminasas y CPK, hiperamonemiemia y acidosis láctica moderada o severa.

**Enzimático:** Cuantificación de la actividad enzimática en fibroblastos o leucocitos.

**Molecular:** Detección de mutaciones en el gen HADHA que codifica para la enzima TFP. En el tipo II la mutación G1528C es muy frecuente (90% de los alelos mutados), no existiendo relación fenotipo-genotipo y en el tipo I se conocen alrededor de 20 mutaciones, existiendo gran heterogenicidad.

#### 4.7.4. Tratamiento.

##### 4.7.4.1. Fase aguda.

Descrito en desórdenes anteriores.

##### 4.7.4.2. Mantenimiento<sup>(11,12)</sup>.

Evitar ayuno, dieta baja en grasa y aporte de MCT.

## 4.8. DEFICIT DE VLCAD.

### 4.8.1. Alteración metabólica.

La VLCAD (OMIM 201475) cataliza el paso inicial de la  $\beta$ -OAG de ácidos grasos de C14-C20 carbonos. Su déficit origina acúmulo de ésteres de acil-CoA de cadena larga que son transformados en acilcarnitinas tras la esterificación con carnitina.

### 4.8.2. Clínica.

**Forma cardíaca severa neonatal** con miocardiopatía hipertrófica o dilatada, derrame pericárdico, arritmias, hipotonía, hepatomegalia, hipoglucemia intermitente y en un 75% muerte por fallo multiorgánico. Aunque la morbilidad asociada a la miocardiopatía es severa, el fallo cardíaco es reversible si se instauran precozmente los cuidados intensivos y dieta, lográndose incluso una función cognitiva normal. **Forma hepática infantil:** Se trata de un fenotipo suave que recuerda a la MCAD, con hipoglucemia hipocetósica y hepatomegalia pero sin miocardiopatía. **Forma muscular adulta** con episodios intermitentes de rabdomiolisis, dolores musculares e intolerancia al ejercicio. No suele presentar hipoglucemia.

### 4.8.3. Diagnóstico.

**Bioquímico:** Se realiza tras observar en sangre aumento de acilcarnitinas<sup>(13)</sup> C14:1, C14:2, C14 y C12:1. El cut-off varía en función de la edad, recogida y laboratorio, sin embargo, la C14:1 > 1 mmol/L carnitina es un fuerte marcador de déficit de VLCAD. Así mismo, niveles de C14:1 carnitina de 0.8 mmol/L pueden sugerir heterocigotos e incluso individuos sin mutaciones. Existe acidosis láctica, aumento de CPK y de transaminasas, hipoglucemia y déficit secundario de carnitina. En orina se observa aciduria dicarboxílica C6-C14 y 3-hidroxiaciduria dicarboxílica en períodos de descompensación.

El **diagnóstico enzimático** se realizará principalmente en fibroblastos, linfocitos, aunque la enzima se expresa en hígado, corazón, músculo esquelético y amniocitos. El **diagnóstico molecular** se basa en el estudio del gen ACADVL. El espectro mutacional comprende más de 60 mutaciones, sin predominio de ninguna de ellas. Existe relación genotipo-fenotipo en función de la mutación y severidad de la patología.

### 4.8.4. Tratamiento<sup>(14)</sup> .

#### 4.8.4.1. Fase aguda.

Se recomienda infusión de dextrosa I.V., monitorización cardíaca, control de la rabdomiolisis y evitar ayuno.

#### 4.8.4.2. Mantenimiento.

Debe mantenerse fórmula baja en grasas con suplementos de MCT. El triheptanoín como fuente de carbonos anapleróticos ha sido utilizado aunque existe controversia en su eficacia, así como, en la administración de carnitina. Ejercicio moderado, pues en ocasiones ha sido el desencadenante de los síntomas en adultos.

## 4.9. DEFICIT DE MADD<sup>(15)</sup>.

### 4.9.1. Alteración metabólica.

La MADD (OMIM 231680 [ $\alpha$ -ETF], 130410 [ $\beta$ -ETF] y 231675 [ETF-QO]), también conocida como aciduria glutárica tipo II, está causada por defectos en el transporte de electrones en el complejo mitocondrial ETF/ETF-QO, compuesto por una flavoproteína (ETF) y una deshidrogenasa (ETFDH o ETF ubiquinona oxidorreductasa) y contienen flavin adenin dinucleótido (FAD) como grupo prostético. Cuando existe déficit de ellas se produce un acúmulo intramitocondrial de acil-CoA esteres y disminución de FAD.

### 4.9.2. Clínica.

**Forma neonatal severa** con defectos congénitos tales como displasia renal quística, hipotonía, hepatomegalia, hipoglucemia hipocetósica, acidosis metabólica y muerte.

**Forma infantil** con hipoglucemia, encefalopatía, debilidad muscular y cardiomegalia

**Forma adulta**, es benigna y se presenta con debilidad muscular.

### 4.9.3. Diagnóstico.

**Bioquímico:** Elevación en sangre de C4, C5, C6, C8, C10, C12, C12:1, C14, C14:1 y C16:1, así como, ácidos grasos de C6 a C18 en la forma neonatal y C10:1 y C12:1 en la moderada. Deficiencia secundaria de carnitina libre, a veces normal. En orina aumento de ácidos dicarboxílicos de C5 a C10 y acilglicinas, aunque estas últimas están en función de la severidad del defecto y de las condiciones clínicas del paciente. Existe acidosis con aumento de anión gap, hipoglucemia hipocetósica y ausencia de cetonuria.

**Enzimático:** Cuantificación de la actividad enzimática en fibroblastos.

**Molecular:** Estudio de los genes ETFA, ETFB y ETFDH que codifican las subunidades  $\alpha$  y  $\beta$  de ETF y ETFDH. Las mutaciones descritas en el gen ETFDH son respondedoras a riboflavina, además se encuentran en la forma miopática del déficit de coenzima Q<sub>10</sub>. Aunque es incierta la correlación genotipo-fenotipo, se piensa que las mutaciones en ETFA y ETFB están vinculadas a la forma neonatal y la ETFDH a la forma adulta.

### 4.9.4. Tratamiento<sup>(16)</sup>.

#### 4.9.4.1. Fase aguda.

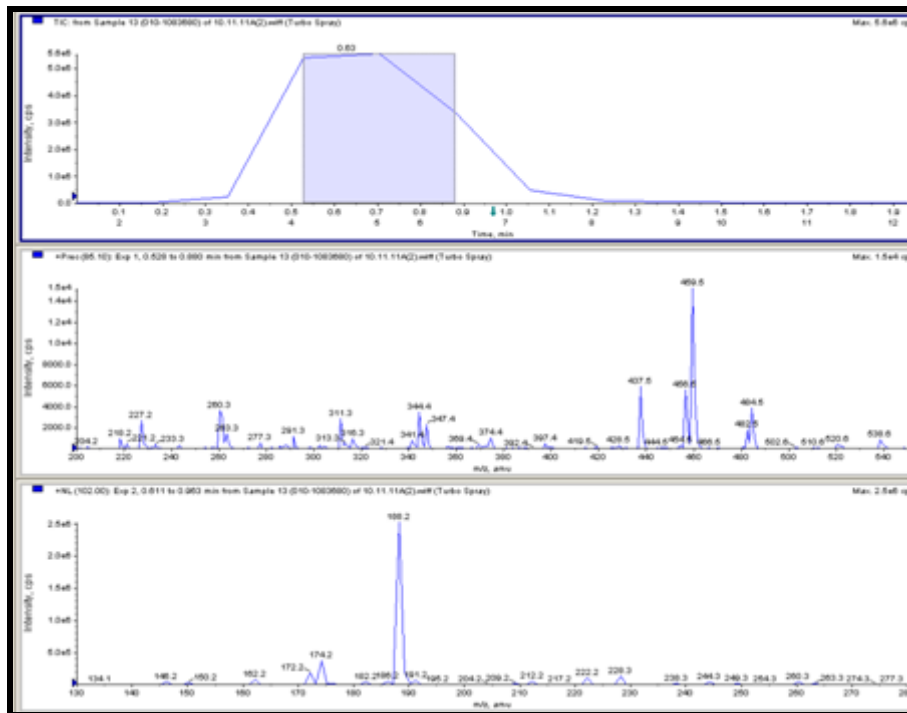
Infusión de dextrosa I.V al igual que en patologías anteriormente descritas.

#### 4.9.4.2. Mantenimiento.

Evitar períodos de ayuno. La suplementación con riboflavina (100-400 mg/día) ha mejorado los síntomas clínicos y manifestaciones metabólicas de los pacientes, particularmente en ETFDH. No hay consenso acerca de la administración de carnitina. La administración de CoQ<sub>10</sub> mejora la debilidad muscular, sin embargo, no todos los pacientes presentan niveles disminuidos, por lo tanto, está indicado en aquellos con concentraciones disminuidas. Administración de fenofibrato, al igual que en la CPT2.

## 5. CASO PRÁCTICO.

Paciente nacido con 39 semanas de gestación y con un peso de 4145 g. Se extrae la muestra de sangre en papel a los 11 días de edad. Se recepciona en el hospital dos días después y se obtienen los siguientes resultados:



### ¿Qué podemos observar en la gráfica?:

Se observan aumentos de m/z: 316,3, 344,4, 372,4 y 370,3 que se corresponden con acilcarnitinas C6, C8, C10 y C10:1, respectivamente. Tras cuantificación obtenemos las siguientes concentraciones:

C6: 0.477  $\mu$ M (V.N.: 0-0.24  $\mu$ M)

C8: 2  $\mu$ M (V.N.: 0-0.3  $\mu$ M)

C10: 0.173  $\mu$ M (V.N.: 0-0.33 $\mu$ M)

C10:1: 0.133  $\mu$ M (V.N.: 0-0.31 $\mu$ M)

C0: 9.47  $\mu$ M (V.N.: 7-65  $\mu$ M)

Se deduce un aumento de acilcarnitinas de cadena media compatible con MCAD.



Al mismo tiempo, existe aumento de m/z 174,2 y 188,2, relacionándose con valina e leucina/isoleucina/hidroxiprolina/aloesoleucina, respectivamente. Las concentraciones fueron las siguientes:

Valina: 647.06 (V.N.: 0-281.09  $\mu$ M)

Leucina/Isoleucina/aloesoleucina/hidroxiprolina: 3344.1  $\mu$ M (V.N.: 0-350.26  $\mu$ M).

Se observa elevación de valina y Leucina/Isoleucina/aloesoleucina/hidroxiprolina, compatible con MSUD. Por lo tanto, los datos serían compatibles con MCAD y MSUD.

## 6. BIBLIOGRAFIA.

1. Bennett MJ. Pathophysiology of fatty acid oxidation disorders. *J Inherit Metab Dis* 2010;33:533-37.
2. GeGerards M, van den Bosch BJ, Danhauser K, Serre V, van Weeghel M, Wanders RJ, et al. Riboflavin-responsive oxidative phosphorylation complex I deficiency caused by defective ACAD9: new function for an old gene. *Brain* 2011;134:210-9.
3. Magoulas P, El-Hattab. Systemic primary carnitine deficiency: an overview of clinical manifestations, diagnosis and management. *Orphanet J Rare Dis* 2012;7:68-75.
4. 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;25:495-520.
5. Rubio-Gozalbo ME, Bakker JA, Waterham HR, Wanders RJA. Carnitine-acylcarnitine translocase deficiency, clinical, biochemical and genetic aspects. *Mol Aspects Med* 2004;25:521-32.
6. Bonnefont JP, Bastin J, Bejin A, Djouadi F. Bezafibrate for an inborn mitochondrial beta-oxidation defect. *N Engl J Med* 2009;360(8):838-40.
7. Van Maldegem, Wanders RJ, Wijburg Fa. Clinical aspects of short-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency. *J Inherit Metab Dis* 2010;33(5):507-11
8. Van Maldegem BT, Duran M, Wanders RJ, Waterham HR, Wijburg FA. Flavin adenine dinucleotide status and the effects of high-dose riboflavin treatment in short-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency. *Pediatr Res* 2010;67:304–8.
9. Rinaldo P, O'Shea JJ, Coates PM, Hale DE, Stanley CA, Tanaka K. Medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency. Diagnosis by stable-isotope dilution measurement of urinary n-hexanoylglycine and 3-phenylpropionylglycine. *N Engl J Med* 1988; 319:1308–13.
10. Smith EH, Thomas C, McHugh D, Gavrilov D, Raymond K, Rinaldo P. Allelic diversity in MCAD deficiency: The biochemical classification of 54 variants identified during 5 years of ACADM sequencing. *Mol Genet Metab* 2010;100:241–50.

**CURSO “ON LINE” DE CRIBADO NEONATAL  
MODULO II****TEMA IV: DEFECTOS DE LA  $\beta$ -OXIDACIÓN Y DEL CICLO DE LA CARNITINA**

11. Gillingham M, Purnell JQ, Jordan J, Stadler D, Haqq AM, Harding CO. Effects of higher dietary protein intake on energy balance and metabolic control in children with long-chain 3-hydroxy acyl-CoA dehydrogenase (LCHAD) or trifunctional protein (TFP) deficiency. *Mol Genet Metab* 2007;90:64–69.
12. Spiekerkoetter U, Lindner M, Santer R et al. Treatment recommendations in long-chain fatty acid oxidation defects: consensus from a workshop. *J Inherit Metab Dis* 2009; 32:498–505.
13. McHugh DM, Cameron CA, Abdenur JE, et al. Clinical validation of cutoff target ranges in newborn screening of metabolic disorders by tandem mass spectrometry: a worldwide collaborative project. *Genet Med* 2011;13:230–54.
14. Arnold GL, Van Hove J, Freedenberg D, Strauss A, Longo N, Burton B et al. A Delphi clinical practice protocol for the management of very long chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency. *Mol Genet Metab* 2009; 96:81–2.
15. Pollard LM, Williams NR, Espinoza L, Wood TC, Spector EB, Schroer RJ, Holden KR. Diagnosis, treatment and long-term outcomes of late-onset (type III) multiple acyl-CoA dehydrogenase deficiency. *J child Neurol* 2010;25(8):954-60.
16. Rita Horvath. Update on clinical aspects and treatment of selected vitamin-responsive disorders II (riboflavin and CoQ10). *J Inherit Metab Dis* 2012;35(4):679–687.