

Inicio, diagnóstico y seguimiento de un caso con deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena muy larga

N. Fernández Suárez, A. Moreno Álvarez, A. Solar Boga, L. García Alonso

Unidad de Gastroenterología Infantil y Nutrición. Servicio de Pediatría.

Centro Hospitalario Universitario A Coruña

Resumen

Los ácidos grasos representan el 80% de las necesidades energéticas en periodos de estrés metabólico. La betaoxidación de los ácidos grasos es catalizada por varias enzimas, como la acil-CoA deshidrogenasa-coenzima FAD, que posee 4 formas específicas según la longitud de la cadena de acil-CoA. La acil-CoA-deshidrogenasa de cadena muy larga es una de ellas. Su déficit cursa con la acumulación intramitocondrial de ésteres de acil-CoA de cadena larga, y afecta al corazón, el músculo esquelético y el hígado. Presentamos un caso iniciado a los 22 meses de edad con un síndrome Reye-like. Confirmamos un déficit de la betaoxidación de los ácidos grasos de cadena muy larga, con las mutaciones p.A232T (c.694G>A) y p.Y201C (c.602A>G) en los alelos del gen *VLCAD*. Describimos su evolución durante 17 años recibiendo una dieta pobre en ácidos grasos de cadena larga y suplementos con aceite MCT.

Palabras clave: Betaoxidación, error innato, enfermedad metabólica, síndrome Reye-like, *VLCAD*.

Abstract

Title: Debut, diagnosis and outcome of a case with very long chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency

Fatty acids represent 80% of energy needs during periods of stress. Beta-oxidation of fatty acids is catalyzed by some enzymes including acyl-CoA-dehydrogenase-coenzyme FAD, which has four different ways according to the chain length of acyl-CoA. The very-long-chain-acyl-CoA-dehydrogenase is one of them. A deficiency of this enzyme produces an accumulation of long-chain-acyl-CoA-esters in mitochondria, affecting heart, skeletal muscle and liver. We report the case of a 22-month aged child whose first symptom was a Reye-like syndrome. We confirmed that he was affected by a deficiency in the beta-oxidation of fatty acids of very long chain. He showed some mutations in the *VLCAD* gene alleles: p.A232T (c.694G>A) and p.Y201C (c.602A>G). We explain the evolution in the next 17 years, following a diet with very little long chain fatty acids and MCT oil supplements.

Keywords: Beta-oxidation, inborn error, metabolic disease, Reye-like syndrome, *VLCAD*.

Fecha de recepción: 22/04/14. Fecha de aceptación: 14/06/14.

Correspondencia: N. Fernández Suárez. José Ramón Álvarez, s/n. 33790 Puerto de Vega (Navia, Asturias). Correo electrónico: tina_17es@hotmail.com

Cómo citar este artículo: Fernández Suárez N, Moreno Álvarez A, Solar Boga A, García Alonso L. Inicio, diagnóstico y seguimiento de un caso con deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena muy larga. Acta Pediatr Esp. 2015; 73(3): e68-e72.

Introducción

Los ácidos grasos representan el 80% de las necesidades energéticas en periodos de ayuno y/o estrés metabólico. La betaoxidación ocurre en las mitocondrias y los peroxisomas, obteniéndose acetil-CoA. Consta de 4 etapas catalizadas por varias enzimas¹, entre ellas la acil-CoA deshidrogenasa-coenzima FAD, con 4 isoformas según la longitud de la cadena de acil-CoA.

Los errores innatos de la betaoxidación de los ácidos grasos constituyen un grupo de enfermedades de herencia autosómica recesiva², y las más frecuentes son la deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena media (MCAD), 3-hidroxiacil-CoA deshidrogenasa de cadena larga (LCHAD), acil-CoA deshidrogenasa de cadena muy larga (VLCAD) y carnitina palmitoiltransferasa II (CPT II)³.

El déficit de VLCAD se debe a una mutación en el brazo corto del cromosoma 17 (17p11)³. Tiene una prevalencia de 1:30.000 recién nacidos⁴, y es el más común de los defectos de la betaoxidación de los ácidos grasos de cadena larga detectados por cribado³. Se produce una acumulación intramitocondrial de ésteres de acil-CoA de cadena larga que, tras la transesterificación con carnitina, son liberados dentro del plasma como acilcarnitinas y excretados en la bilis. Los órganos más afectados son el corazón, el músculo esquelético y el hígado. Existen 4 formas de presentación de esta enfermedad:

- *Forma infantil*: los síntomas comienzan en los primeros meses de vida. Se asocia a hipoglucemia, encefalopatía hepática y miocardiopatía hipertrófica⁵.
- *Forma juvenil*: se caracteriza por episodios de hipoglucemia y hepatomegalia con esteatosis hepática.
- *Forma del adulto*: cursa con dolor muscular, rabdomiolisis y mioglobinuria con el ejercicio⁵.
- *Formas asintomáticas*: en los últimos años, con la realización del cribado ampliado por espectrometría de masas en tándem, también se han observado casos que cursan de manera asintomática³.

Caso clínico

Presentamos el caso de un lactante de 22 meses de edad, sin antecedentes de interés. En el contexto de una infección respiratoria por la que recibía paracetamol, presentó un episodio de hipotonía, palidez y escasa respuesta a estímulos con parada cardíaca, que precisó reanimación cardiopulmonar. En la analítica destacaban hipoglucemia (12 mg/dL) sin cetonuria, elevación de las transaminasas (GOT 830 UI/L, GPT 110 UI/L) y amonio (82 µmol/L), con CPK normal (104 U/L). En los estudios posteriores observamos un aumento de acilcarnitinas de cadena larga (14,3 nmol/mL) y disminución de carnitina libre (20,3 nmol/mL), valores normales de acilglicinas y aumento de ácidos grasos C14:0 (99 nmol/mL) y C14:1n-9 (107 nmol/mL) en plasma. Se constató aciduria dicarboxilica (ácido adípico y ácido sebáico). Estos hallazgos, junto con la reducción de la capacidad oxidativa del palmítico en los fibroblastos y la ausencia de reacción cruzada con anticuerpos anti-VLCAD, confirmaron un trastorno de la betaoxidación

de los ácidos grasos de cadena muy larga. En el estudio genético se hallaron las mutaciones p.A232T (c.694G>A)⁶ y p.Y201C (c.602A>G)⁷ en los alelos del gen *VLCAD*, descritas previamente en relación con esta enfermedad.

Desde el diagnóstico se estableció una dieta pobre en ácidos grasos de cadena larga y rica en hidratos de carbono complejos y proteínas, junto con suplementos de aceite MCT y vitaminas.

Durante su evolución, el paciente ha presentado varios ingresos por descompensaciones en un contexto infeccioso. En ellos se apreció una elevación de la CPK, la LDH y las transaminasas, con normalización posterior. Actualmente el paciente tiene 18 años, está asintomático intercrisis y realiza una vida normal, con controles cardiológicos y neurológicos normales.

Discusión

El trastorno de la betaoxidación de los ácidos grasos de cadena muy larga debe incluirse en el diagnóstico diferencial de la hipoglucemia. Otros síntomas posibles en los niños incluyen los siguientes: miopatía, hipotonía, rabdomiolisis, mioglobulinuria, neuropatía periférica, hepatopatía, cardiomiopatía, muerte súbita, síndrome *Reye-like*, coma y estancamiento ponderal⁸.

Se han sugerido varios mecanismos para explicar el síndrome *Reye-like* en esta patología¹: disminución de la capacidad del catabolismo de los ácidos grasos para producir energía en periodos de ayuno, no formación de cuerpos cetónicos, secuestro mitocondrial de éster graso de acil-CoA con efectos en el ciclo del ácido tricarbóxico, efecto tóxico por acumulación de intermediarios del acilCoA y de ácidos grasos libres.

El diagnóstico de laboratorio⁸ requiere un incremento de ácidos grasos libres C14:1n-9, C:14:2 y C16:2, aumento de acilcarnitinas de cadena larga (C12, C12:1, C14, C14:1, C14:2, C16, C16:1, C18, C18:1, C18:2)³, acidosis láctica, CPK elevada e hipertransaminasemia. No hay cetonuria, no se detectan acilglicinas ni acilcarnitinas en orina y puede haber aciduria dicarboxílica C6-C14 y 3-hidroxiaciduria dicarboxílica. El diagnóstico de confirmación¹ requiere constatar el déficit enzimático en fibroblastos, linfocitos, hepatocitos o fibras esqueléticas, así como el estudio genético. Andresen et al.⁶ publicaron la existencia de correlación genotipo-fenotipo, con formas más graves en mutaciones con ausencia completa de la enzima. En el caso presentado, una mutación en la heterocigosis, con un cambio de un aminoácido por otro, produce una clínica intermedia.

El tratamiento es fundamentalmente dietético⁸. Consiste en prevenir los periodos de ayuno prolongado y asegurar las calorías suficientes en momentos de estrés. Deben emplearse hidratos de carbono de absorción lenta, comidas frecuentes y suplementos a medianoche. Deben restringirse los ácidos grasos de cadena larga al 10% del aporte calórico y aumentar los ácidos grasos de cadena media hasta el 10-

20%. Deben monitorizarse los niveles de ácidos grasos esenciales y vitaminas liposolubles, y suplementarse en caso necesario.

Es importante realizar un diagnóstico temprano, ya que tanto la miocardiopatía como la hepatopatía pueden ser reversibles con dieta si se tratan precozmente¹⁰, y además es posible prevenir otras complicaciones, como la encefalopatía hepática¹¹. La implantación del cribado neonatal mediante espectrometría de masas en tándem ha permitido establecer un diagnóstico más precoz y ha incrementado la incidencia y la prevalencia de esta entidad¹².

Conclusiones

El diagnóstico de las alteraciones de la betaoxidación de los ácidos grasos requiere un alto índice de sospecha. Debemos pensar en este espectro de enfermedades ante crisis de hipoglucemia de origen desconocido, síndrome Reye-like, miocardiopatía, miopatía y/o hepatopatía en niños sin otras causas evidentes. Una dieta estricta con bajo contenido en ácidos grasos de cadena larga, con un adecuado aporte de hidratos de carbono, proteínas, ácidos grasos esenciales y vitaminas, es el tratamiento principal en el caso de la alteración de la betaoxidación de los ácidos grasos de cadena muy larga. El diagnóstico precoz cobra una vital importancia en esta entidad, ya que algunas manifestaciones graves de la enfermedad, como la miocardiopatía y la hepatopatía, son reversibles con esta terapia, y permite prevenir otras como la encefalopatía.

Bibliografía

1. Peña Quintana L, Sanjurjo Crespo P. Alteraciones de la β -oxidación y del sistema carnitina. En: Sanjurjo P, Baldellou A, eds. Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias, 3.^a ed. Madrid: Ergon, 2009; 539-560.
2. Rinaldo P, Raymond K, Al-Odaib A, Bennett MJ. Clinical and biochemical features of fatty acid oxidation disorders. *Curr Opin Pediatr*. 1998; 10: 615-621.
3. Sanjurjo P, García-Villoria J, Peña-Quintana L, Merinero B, Couce ML, Ribes A. Protocolo de la AECOM. Deficiencias de la betaoxidación mitocondrial de los ácidos grasos. *Acta Pediatr Esp*. 2011; 69 Supl: 20-33.
4. 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: 81-82.
5. Gregersen N, Andresen BS, Corydon MJ, Corydon TJ, Olsen RKJ, Bolund L, et al. Mutation analysis in mitochondrial fatty acid oxidation defects: exemplified by acyl-CoA dehydrogenase deficiencies, with special focus on genotype-phenotype relationship. *Hum Mutat*. 2001; 18: 169-189.

6. Hoffman JD, Steiner RD, Paradise L, Harding CO, Ding L, Strauss AW, et al. Rhabdomyolysis in the military: recognizing late-onset very long-chain acyl Co-A dehydrogenase deficiency. *Mil Med.* 2006; 171(7): 657-658.
7. Spiekerkoetter U, Sun B, Zytovicz T, Wanders R, Strauss AW, Wendel U. MS/MS-based newborn and family screening detects asymptomatic patients with very-long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency. *J Pediatr.* 2003; 143(3): 335-342.
8. Peña Quintana L. Trastornos de la oxidación de los ácidos grasos. *Pediatr Integral.* 2002; 6(8): 703-710.
9. Andresen BS, Olpin S, Poorthuis BJ, Scholte HR, Vianey-Saban C, Wanders R, et al. Clear correlation of genotype with disease phenotype in very-long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency. *Am J Hum Genet.* 1999; 64: 479-494.
10. Spiekerkoetter U, Tenenbaum T, Heusch A, Wendel U. Cardiomyopathy and pericardial effusion in infancy point to a fatty acid beta-oxidation defect after exclusion of an underlying infection. *Pediatr Cardiol.* 2003; 24: 295-297.
11. Spiekerkoetter U, Lindner M, Santer R, Grotzke M, Baumgartner MR, Boehles H, et al. Management and outcome in 75 individuals with long-chain fatty acid oxidation defects: results from a workshop. *J Inherit Metab Dis.* 2011; 32: 488-497.
12. Spiekerkoetter U. Mitochondrial fatty acid oxidation disorders: clinical presentation of long-chain fatty acid oxidation defects before and after newborn screenig. *J Inherit Metab Dis.* 2010; 33: 527-532.