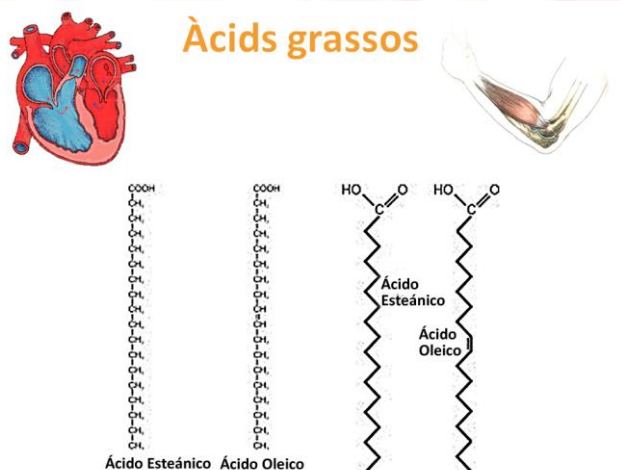


DEFICIÈNCIA DE ACIL-CoA DESHIDROGENASA DE CADENA MUY LARGA (VLCAD)

QUÈ ÉS LA DEFICIÈNCIA DE VLCAD?

És un **error congènit del metabolisme dels àcids grassos de cadena molt llarga** (de 14 a 20 àtoms de carboni). Està causat per la deficiència de l'enzim acil-CoA deshidrogenasa de cadena molt llarga (VLCAD), que catalitza el primer pas de la β -oxidació dels àcids grassos.

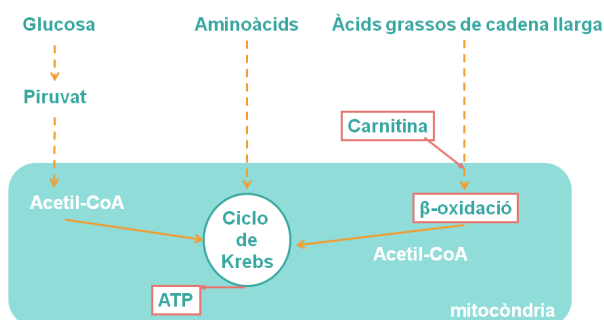
QUÈ SÓN ELS ÀCIDS GRASSOS?



Són compostos en forma de cadenes carbonades de diferent longitud que constitueixen una de les principals **fontes d'energia**, especialment per al **cor** i el **múscul esquelètic**.

Tots els éssers vius necessiten energia per créixer, moure's, pensar i realitzar qualsevol altra activitat.

Fonts d'energia cel·lular



També necessitem energia perquè funcionin totes les **reaccions metabòliques** que permeten la vida. L'energia es produeix per l'**oxidació** principalment dels sucres (glucosa) i els àcids grassos dins de les **mitocòndries**.

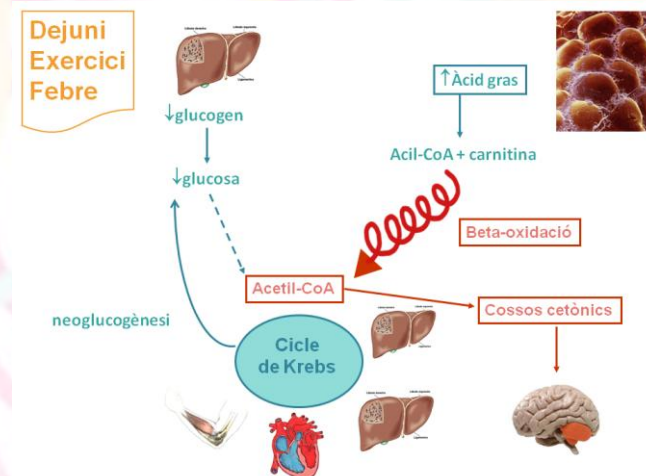
QUAN S'OXIDEN ELS ÀCIDS GRASSOS?

Durant el dejuni i l'exercici prolongats o en processos febrils en els que hi ha grans necessitats energètiques l'energia que aporta la glucosa és insuficient i els àcids grassos es mobilitzen des del teixit adipós (grassa corporal).

S'activen en forma **d'acil-CoA** i es transporten units a la **carnitina** dins de la mitocòndria i allí s'oxiden.

La β -oxidació dels àcids grassos proporciona fins el 80% de l'energia que li cal a l'organisme en el dejuni prolongat.

COM S'OXIDEN ELS ÀCIDS GRASSOS?

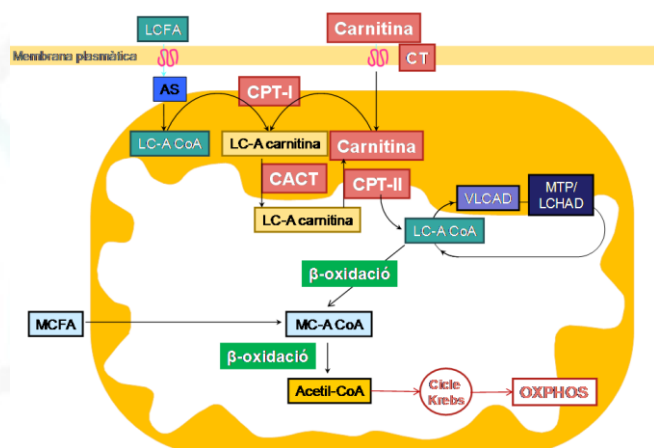


Els àcids grassos s'oxiden dins de la mitocòndria mitjançant una sèrie de **reaccions en cadena (β -oxidació)**, que actuen com una espiral, en les que intervenen processos de reducció i de transferència d'electrons.

En cada volta de l'espiral s'allibera un **acetil-CoA** i es forma un àcid gras de dos carbons menys, que continua amb la β -oxidació fins a la completa degradació de la cadena.

L'acetil-CoA alliberat s'utilitza com a substrat energètic del cicle de Krebs i també en la formació hepàtica de

coscos cetònics. Aquests proporcionen l'energia necessària per suplir la manca de glucosa indispensable en alguns teixits com el cervell.



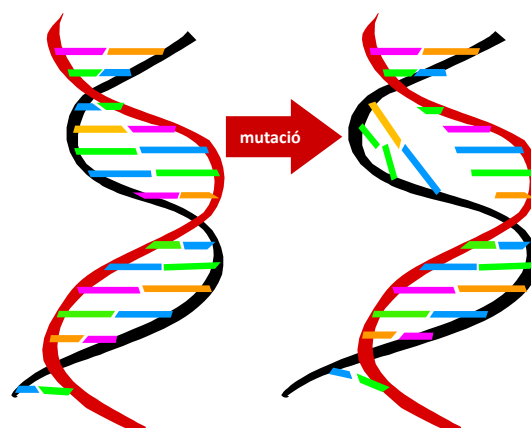
El múscul esquelètic i cardíac utilitza els àcids grassos com substrat energètic.

QUAN ES PRODUEIX UN DEFECTE DE LA β-OXIDACIÓ?

Pot produir-se un **defecte de la β-oxidació** quan algun dels processos implicats en aquesta via metabòlica no es realitza correctament. El defecte pot estar localitzat directament en la **β-oxidació** o indirectament en el transport o metabolisme de la carnitina. Com a conseqüència d'algun d'aquests defectes poden acumular-se compostos que no s'han oxidat correctament i que poden ser tòxics si estan en excés. A més a més, es produeix un **defecte en la síntesi d'acetil-CoA**, que causa una fallada en la producció d'energia a través del cicle de Krebs, un defecte en la síntesi de coscos cetònics i una disminució dels valors de glucosa (**hipoglucèmia**).

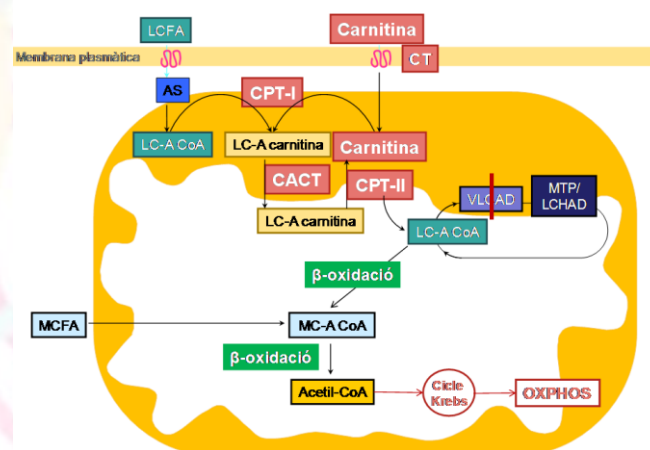
PER QUÈ ES PRODUEIX UN DEFECTE HEREDITARI EN LA β-OXIDACIÓ?

Cadascuna de les proteïnes que constitueixen la via de la β-oxidació o del metabolisme de la carnitina està determinada genèticament (codificada). Quan es produeix **una mutació** (canvi estable i hereditari) en un gen que codifica alguna d'aquestes proteïnes, aquesta mostra alteracions en la seva concentració o estructura que poden alterar la seva funció. Es diu que hi ha un **error congènit de la β-oxidació**.



S'han descrit més de 22 defectes en els diferents passos de la β-oxidació. Les conseqüències clíniques i bioquímiques depenen del nivell al qual es troba interferida la via metabòlica, de la toxicitat dels metabòlits acumulats, i de l'activitat enzimàtica residual.

QUÈ PASSA A LA DEFICIÈNCIA D'ACIL-CoA DESHIDROGENASA DE CADENA MOLT LLARGA (VLCAD)?



Causa un bloqueig en l'oxidació d'àcids grassos de cadena molt llarga (de 14-20 àtoms de carboni). La VLCAD controla un punt crític en el subministrament d'electrons a la cadena respiratòria i a més, controla la via de formació de coscos cetònics.

Això fa que, en condicions de descompensació metabòlica, s'acumulin aquests àcids, així com els seus derivats conjugats amb la carnitina (acilcarnitines) i àcids dicarboxílics en sang i orina.

QUINES SÓN LES MANIFESTACIONS CLÍNiques DE LA DEFICIÈNCIA DE VLCAD?

S'han descrit tres fenotips (conjunt de característiques físiques, bioquímiques, fisiològiques, signes y símptomes d'un individu) diferents:

Manifestacions clíniques de VLCAD

Forma miopàtica infantil severa



Forma moderada hepàtica



Forma miopàtica tardia



- Forma infantil miopàtica greu** amb fallada multiorgànica, que es presenta en els primers mesos de vida amb cardiomiopatia (malaltia del cor) hipertròfica (per engruiximent) o dilatada (per debilitat), vessament pericàrdic (acumulació de líquid en la bossa serosa que rodeja el cor) i arrítmies (alteracions del ritme cardíac), així com hipotonia, hepatomegàlia (fetge gros) i hipoglucèmia intermitent. La primera descompensació metabòlica, generalment abans dels 8 mesos d'edat, pot tenir un final fatal. No obstant, la disfunció cardíaca és reversible amb un diagnòstic i tractament intensiu precoç i modificació de la dieta.
- Forma moderada hepàtica amb hipoglucèmies hipocetòsiques**, de presentació més tardana, en la infància, amb hepatomegàlia i sense cardiomiopatia.
- Forma miopàtica tardana**, l'adolescent o adult, es presenta amb rabdomiòlisi (lesió del múscul esquelètic) intermitent, amb rampes musculars i / o dolor i intolerància a l'exercici. És progressiva i induïda per l'exercici, dejuni o estrès, sense afectació cardíaca ni hipoglucèmia.
- Molts dels nens diagnosticats per **cribratge neonatal** i tractats adequadament s'han mantingut **asintomàtics** durant anys, però aquest fet, encara que molt important, no permet assegurar que el tractament preventiu impedirà l'aparició de símptomes de *per vida*.

COM ES DIAGNOSTICA LA DEFICIÈNCIA DE VLCAD?

El diagnòstic es realitza sobre la base de la **presentació clínica** o mitjançant el **cribratge neonatal ampliat** als defectes de la β -oxidació dels àcids grassos.

L'estudi **d'àcids orgànics** en orina mostra un perfil característic d'àcids dicarboxílics i 3-hidroxicarboxílics durant els períodes de descompensació metabòlica. En sang, els àcids grassos lliures i les acilcarnitines específiques (C14) estan elevats, mentre que s'observa una acidosi làctica i una deficiència de carnitina secundàries, increment variable d'enzims hepàtics i elevació de CPK. La hipoglucèmia hipocetòsica s'observa en la forma hepàtica.

Diagnòstic de la deficiència de VLCAD



Estudi bioquímic



↓ glucosa
↓ c.cetònics
↓ carnitina
↑ acilcarnitines
↑ àcids grassos lliures



↑ àcids dicarboxílics
↑ àcids 3-OH-dicarboxílics

Estudi genètic



Mutacions ACADVL

El **cribratge neonatal** per a la deficiència de VLCAD, amb inici d'un tractament adequat, prevé moltes de les descompensacions i les seves possibles seqüeles, per la qual cosa s'està aplicant ja actualment en molts països.

El diagnòstic es confirma mitjançant l'**estudi de l'oxidació de palmitat marcat** en cultiu de fibroblasts.

L'espectre de mutacions en el gen **ACADVL** és heterogeni, i s'han descrit més de 60 mutacions, cap prevalent.

L'estudi genètic permet el consell genètic familiar i el diagnòstic prenatal, si cal.

TÉ TRACTAMENT LA DEFICIÈNCIA DE VLCAD?

El tractament comú a tots els defectes de la β -oxidació es basa en prevenir la hipoglucèmia, la qual cosa s'aconsegueix:

1. **Evitant el dejuni perllongat**, mitjançant una dieta fraccionada.
2. Utilitzant una **dieta rica en hidrats de carboni**, usant hidrats de carboni d'absorció lenta (veure Consells per evitar la hipoglucèmia).
3. **Tractament dietètic específic** per VLCAD:
 - o Suprimir la llet materna i substituir-la per una fórmula especial suplementada en MCT
 - o **Restringir LCT** (triglicèrids de cadena llarga).
 - o **Complementar amb oli de soja** com a font de precursors d'àcids grassos essencials, per evitar el seu defecte.
 - o **Complementar amb MCT** prèviament a l'exercici (en pacients amb possible rabdomiòlisi).
4. Davant **situacions d'estrès** (infeccions, quadres febrils) evitar dejuni prolongat assegurant una ingesta adequada d'hidrats de carboni (a força de begudes o aliments rics en hidrats de carboni) (consulteu Pauta de descompensació).



Passeig Sant Joan de Déu, 2
08950 Esplugues de Llobregat
Barcelona

Tel: +34 93 203 39 59

www.hsjdbcn.org / www.guiametabolica.org

© Hospital Sant Joan de Déu. Tots els drets reservats.

Tractament de la deficiència de VLCAD

Dieta fraccionada rica en hidrats de carboni i baixa en greixos



maizena



Fórmula especial + MCT



MCT