

DEFICIENCIA MULTIPLE DE ACIL-CoA DESHIDROGENASA (MAD)

¿QUÉ ES LA DEFICIENCIA DE MAD?

Es un **error congénito del metabolismo, de herencia autosómica recesiva**. En la mayoría de casos la deficiencia múltiple de acil-CoA deshidrogenasas (MAD) está causada por el defecto de **flavoproteínas transferidoras de electrones (ETF)** o de su **oxido-reductasa [ETF-QO: flavoproteína transferidora de electrones a ubiquinona (CoQ)]**.

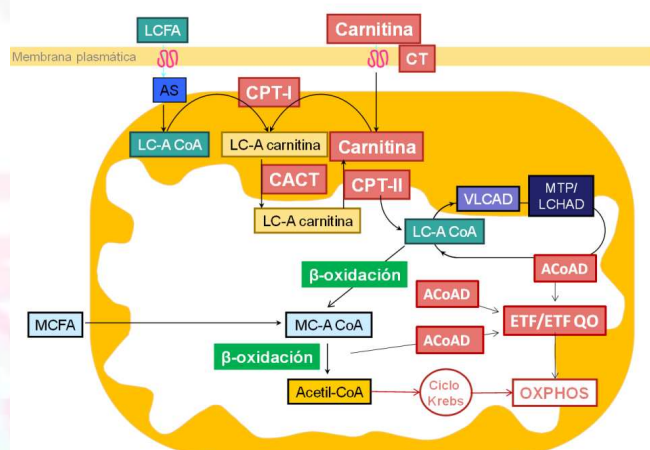
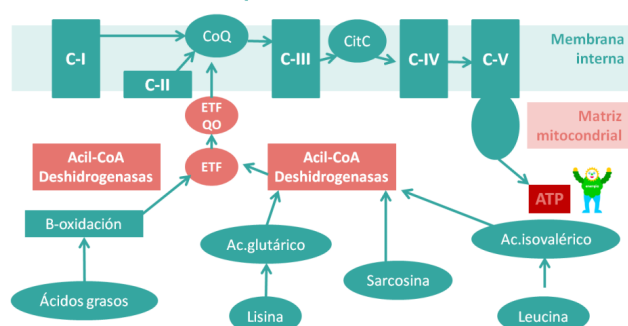
¿QUÉ SON FLAVOPROTEÍNAS?

Son proteínas que, para realizar su función, requieren un cofactor derivado de la riboflavina (vitamina B2), formado por un ácido nucleico unido a flavina. Esta unión puede dar lugar a la flavin-adeninucleótido (FAD) o flavin mononucleótido (FMN). Las flavoproteínas están implicadas en un amplio rango de procesos biológicos, entre ellos los de óxido-reducción o deshidrogenación.

¿QUÉ FUNCIÓN TIENEN LAS FLAVOPROTEÍNAS TRANSFERIDORAS DE ELECTRONES (ETF/ETF-QO)?

Función de los ETF/ETF-QO

Cadena de transporte electrónico mitocondrial



La cadena de transporte electrónico mitocondrial o cadena respiratoria, es la responsable de generar la energía celular y necesita electrones (cargas eléctricas). Las flavoproteínas (ETF/ETF-QO) ceden electrones de los procesos de óxido-reducción a esta cadena respiratoria, es decir, ligan las reacciones de oxido-reducción de flavoproteínas deshidrogenasas a la cadena respiratoria y contribuyen con ello a la **producción de energía celular (ATP)** en el interior de la mitocondria. Entre las enzimas involucradas en la óxido-reducción se hallan las acil-CoA deshidrogenasas implicadas en la **β-oxidación de los ácidos grasos**.

Pero además hay otras: (1) la isovaleril-CoA deshidrogenasa implicada en la oxidación **del aminoácido de cadena ramificada leucina**, (2) la glutaril-CoA deshidrogenasa que implica la **vía metabólica de la lisina** y (3) la deshidrogenasa que implica la **oxidación de sarcosina**.

Por ello, al defecto de las flavoproteínas transferidoras de electrones se le llama también **deficiencia múltiple de deshidrogenasas (MAD)**. Se conoce también como **aciduria glutárica tipo II**, ya que el ácido glutárico, así como otros compuestos (derivados de ácidos grasos, isovalerilglicina, sarcosina, etc...), se hallan elevados en la orina de los pacientes que padecen la enfermedad.

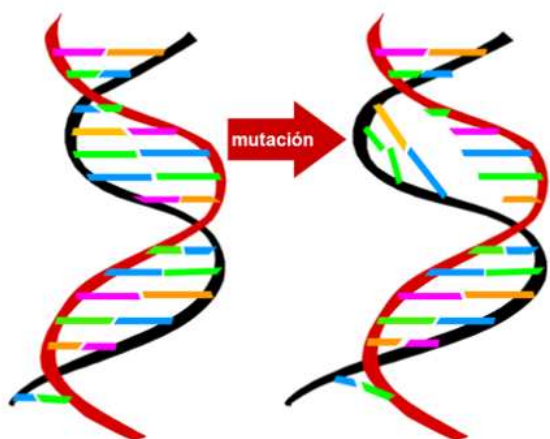
¿CÓMO ACTÚAN LAS ACIL-CoA DESHIDROGENASAS?

Durante las reacciones de deshidrogenación (oxido-reducción), el FAD reducido (FADH₂) cede sus electrones al ETF oxidado y de ahí a la cadena de transporte electrónico mitocondrial para producir energía.

El ETF reducido (ETF H₂) se recicla (pasa de nuevo a oxidado) por acción de ETF-QO oxidorreductasa (ETF deshidrogenasa). La deficiencia de ETF o ETF-QO da lugar a una deficiencia de muchas deshidrogenasas dependientes de FAD.

Algunos pacientes con deficiencia de MAD no muestran alteraciones en ETF o ETF-QO por lo que se supone que puede haber otras proteínas implicadas aún desconocidas.

¿POR QUÉ SE PRODUCE UN DEFECTO HEREDITARIO DE MAD?



Cada una de dichas flavoproteínas implicadas en procesos de oxido-reducción (ETF/ETF QO) está determinada genéticamente (codificada). Cuando se produce **una mutación** (cambio estable y hereditario) en uno de los genes que codifica alguna de estas proteínas, ésta muestra alteraciones en su concentración o estructura que pueden alterar su función.

Todos los defectos causantes de MAD se heredan de forma **autosómica recesiva**, es decir, los padres son portadores de mutaciones en uno de estos genes, aunque no sufren los efectos de la deficiencia. Si ambos padres transmiten una mutación al hijo, éste sufrirá **una deficiencia múltiple de deshidrogenasas (MAD)**.

¿QUÉ OCURRE EN LA DEFICIENCIA DE MAD?

Tal como se ha señalado anteriormente, la deficiencia de MAD causa un bloqueo en varios puntos de la β -oxidación de ácidos grasos, en el metabolismo de la leucina, lisina y sarcosina, entre otros.

Todo ello da lugar a una importante interferencia en estas vías metabólicas, lo que comporta una deficiencia en la producción de energía y en la formación de cuerpos cetónicos en estado de ayuno (los cuerpos cetónicos son una alternativa energética cuando falta la glucosa), en el metabolismo de los aminoácidos leucina y lisina, que ocasiona la acumulación de diversos compuestos implicados en dichas vías metabólicas.

¿CUALES SON LAS MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA DEFICIENCIA DE MAD?

Las características clínicas de la deficiencia de MAD son heterogéneas, pero se pueden agrupar en tres formas:

1. **Forma neonatal**, muy grave, caracterizada por hipoglucemia hipocetósica (descenso en la glucosa de la sangre sin creación de cuerpos cetónicos), acidosis metabólica y afectación multisistémica. Se puede asociar a malformaciones congénitas como la dismorfia facial, lo que indica que la afectación es ya prenatal. La excreción de metabolitos derivados de ácidos grasos y aminoácidos es abundante.

Manifestaciones clínicas de ↓MAD

Forma neonatal grave



afectación multisistémica

Forma tardía moderada



hipoglucemia hipocetósica



hepatomegalia

Forma miopática tardía



dolor muscular



intolerancia al ejercicio

2. **Forma tardía**, de presentación a una edad variable, caracterizada por episodios recurrentes de letargia, vómitos, hipoglucemia, acidosis metabólica y

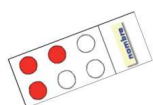
hepatomegalia (hígado grande), a menudo desencadenada por una descompensación metabólica.

3. **Forma miopática**, de presentación tardía a veces en la edad adulta, que implica al músculo en forma de dolor, debilidad y miopatía (lesión muscular) por depósito de lípidos. La aciduria orgánica (presencia de ácidos orgánicos anormales en la orina y productos tóxicos en la sangre) se pone de manifiesto solo en períodos de descompensación.

¿CÓMO SE DIAGNOSTICA LA DEFICIENCIA DE MAD?

El diagnóstico se realiza en base a la **presentación clínica** (hipoglucemia hipocetósica) o mediante el **cribado neonatal** ampliado a los defectos de la β -oxidación de los ácidos grasos.

Diagnóstico de la deficiencia de MAD



¿Cribado neonatal?
¿Sospecha clínica?



Estudio bioquímico



↓ glucosa,
↓ c.cetónicos
↓ carnitina
↑ lactato, CK
↑ acilcarnitinas
↑ ácidos grasos libres



↑ ácidos etilmalónico,
IVA, glutárico, etc...

Estudio genético



Mutaciones
ETFA/B, ETFQ

El estudio de **ácidos orgánicos en orina** muestra un perfil característico de ácidos dicarboxílicos, entre ellos el etilmalónico y glutárico. También muestra un perfil característico de acilglicinas, entre ellas isovalerilglicina y hexanoilglicina.

En sangre, además de la hipoglucemia con ausencia de cuerpos cetónicos, hay que destacar el aumento de ácidos grasos libres y acilcarnitinas, mientras que se observa una acidosis láctica y una deficiencia de carnitina secundarias, incremento variable de enzimas hepáticas y creatin cinasa. En la forma tardía este perfil se pone de manifiesto durante los períodos de descompensación metabólica.

El **cribado neonatal** para la deficiencia de MAD, con inicio de un tratamiento adecuado, previene muchas de las descompensaciones y sus posibles secuelas, por lo que se está aplicando ya actualmente en muchos países.

El diagnóstico se confirma mediante el estudio de la **oxidación de palmitato marcado** en cultivo de fibroblastos (muestra obtenida mediante una biopsia de piel).

El estudio de las mutaciones en los genes que codifican para las **subunidades α y β del gen ETFA/ETFB y ETF-QO** confirma definitivamente el diagnóstico.

Se observa una **correlación fenotipo-genotipo**, ya que dos mutaciones severas implican una presentación neonatal grave, mientras que mutaciones más leves que permiten una cierta actividad enzimática residual dan lugar a una forma de presentación más tardía.

El estudio genético permite el **consejo genético familiar y el diagnóstico prenatal**, si se requiere.

¿TIENE TRATAMIENTO LA DEFICIENCIA DE MAD?

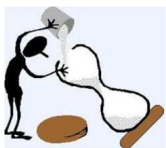
Aun cuando no hay un tratamiento eficaz para las formas neonatales graves, el diagnóstico precoz y la introducción rápida de un tratamiento dietético (restricción de proteínas y grasas) suplementado con riboflavina (vitamina B2) y coenzima Q10 puede mejorar el pronóstico, especialmente en las formas tardías y miopáticas.

Como la deficiencia de MAD afecta a la oxidación de las grasas y aminoácidos, conviene aplicar una **dieta con bajo contenido en grasas y proteínas**.

El **tratamiento con riboflavina** se asocia a una mejora clínica y a la normalización del lactato y creatin cinasa (CK) en las formas tardías y miopáticas, aunque las formas neonatales graves no acostumbran a responder al dicha suplementación. Se observa también un efecto positivo a la **suplementación con Coenzima Q10**.

Tratamiento de deficiencia de MAD

Dieta fraccionada rica en hidratos de carbono y baja en grasas y proteínas



maizena



Riboflavina (vitamina B2)

Suplementación



Coenzima Q10 o ubiquinona

Además, conviene aplicar el tratamiento común a todos los defectos de la β -oxidación basado en **prevenir la hipoglucemia**, lo que se consigue:

1. **Evitando el ayuno prolongado**, mediante una dieta fraccionada.
2. Utilizando una **dieta rica en hidratos de carbono**, usando hidratos de carbono de absorción lenta (ver Consejos para evitar la hipoglucemia).
3. Ante situaciones de stress (infecciones, cuadros febriles) **evitar ayuno prolongado** asegurando una **ingesta adecuada de hidratos de carbono** (a base de bebidas o alimentos ricos en hidratos de carbono) (consultar Pauta de descompensación).



Passeig Sant Joan de Déu, 2
08950 Esplugues de Llobregat
Barcelona, España
Tel: +34 93 203 39 59

www.hsjdbcn.org / www.guiametabolica.org

© Hospital Sant Joan de Déu. Todos los derechos reservados.