

Defectos de la betaoxidación: un diagnóstico olvidado

Sr. Editor:

La hipoglucemia es el trastorno metabólico más frecuente en la infancia. Dentro de su diagnóstico diferencial se encuentran los errores congénitos debidos a alteraciones de la betaoxidación de los ácidos grasos y, en concreto, de los ácidos grasos de cadena media, patología de base genética y de herencia autosómica recesiva. Se trata de una enfermedad infradiagnosticada, por lo que es necesaria mucha sospecha clínica. No existen hasta el momento actual datos sobre su incidencia en nuestro medio. Tiene un espectro clínico amplio, que va desde la muerte súbita en el período perinatal y de lactante, hasta formas leves que pasan inadvertidas, con un pronóstico muy variable¹.

Presentamos el caso de un lactante de 16 meses, que desde 72 h antes de acudir al hospital comienza con deposiciones líquidas, y lleva en ayunas las últimas 10 h. Presenta un cuadro de movimientos tónico-clónicos generalizados de aproximadamente 15 min de duración. En Urgencias se administra diazepam rectal, pero ante la presencia de glucemia plasmática de 8 mg/dl se inicia tratamiento con suero glucosado al 10% a 8 mg/kg/min y cede el episodio. A la hora, presentaba una glucemia de 90 mg/dl con gasometría normal.

Antecedentes familiares: no cosanguinidad. Madre talla baja.

Antecedentes personales: embarazo, parto, perinatal normal. Peso al nacer: 3.200 kg, talla al nacer 50 cm. Desarrollo ponderoestatural y psicomotor normales. Pruebas metabólicas normales.

Exploración: peso, 12,6 kg (P₇₅₋₉₀); talla, 84 cm (P₇₅₋₉₀). Fenotipo normal, piel y faneras sin alteraciones. ACP: normal. Abdomen: no organomegalias. Genitales masculinos normales Tanner I.

Exploraciones complementarias: hemograma normal, proteína C reactiva: 200 mg/dl. Bioquímica: glucosa plasmática de 8 mg/dl, creatinina: 0,6 mg/dl, Na: 141 mEq/l, K: 4,6 mEq/l, CK: 166 U/l; Amonio: 39 μmol/l (VN: 11-35), láctico: 1,5 mmol/l (VN: 0,5-2,2), betahidroxibutírico: 1,7 mmol/l (VN: < 7 mmol/l), gasometría: pH 7,31, pCO₂ 35 pO₂ 30 Bic: 17,6 EB; -7,6. Orina: cuerpos reductores negativos. Estudio hormonal: ACTH: 36 pg/ml (VN: 10-55), insulina: 2 μU/ml, glucosa/insulina: 4, cortisol: 17,8 μg/dl, GH: 4,1 ng/dl. Estudio de aminoácidos y ácidos orgánicos en sangre y orina: concentraciones de carnitina libre y total muy disminuidas en sangre y niveles elevados de acilcarnitinas de 6-10 átomos de carbono en sangre y orina.

Juicio diagnóstico: déficit de acil-CoA deshidrogenasa de cadena media (MCAD).

Evolución y tratamiento: tras el diagnóstico se inició tratamiento con carnitina (30 mg/kg/día), recomendándose además evitar ayunos prolongados. En el momento del diagnóstico, la madre da a luz un segundo hijo por lo que inmediatamente se realiza estudio genético familiar. Tanto el paciente como el hermano presentan la misma mutación, K304E/K304E, y ambos padres son portadores de la misma. Desde el diagnóstico ambos pacientes tienen un desarrollo normal, aunque precisan ingreso en varias ocasiones coincidiendo con cuadros de gastroenteritis por escasa ingesta.

Los trastornos de la betaoxidación de los ácidos grasos son un conjunto de enfermedades metabólicas, de las que se han descrito hasta el momento 26, todas ellas con una base genética y con herencia autosómica recesiva. La más frecuente es el déficit de MCAD. Afecta sobre todo a la raza caucásica, con un número elevado de portadores en el norte de Europa; la incidencia en Estados Unidos es de 1/9.000 recién nacidos^{2,3}. En España la mayoría de los pacientes descritos son de raza gitana⁴.

Desde el punto de vista fisiopatológico la betaoxidación de los ácidos grasos ocurre en la mitocondria y peroxisomas, y representa una importante fuente de energía, sobre todo en situaciones de ayuno. Algunos órganos como el corazón, el hígado y el músculo esquelético son particularmente dependientes de esta vía.

El defecto genético se encuentra en el gen *ACADM*, localizado en el cromosoma 31 *locus 1p31*. La mutación más frecuente es la K304E, con el 54% de homocigotos. Clínicamente, la enfermedad es muy variable, como describen Martínez et al, que presentan a 12 pacientes que debutaron entre los 2 y los 11 meses de edad, con manifestaciones clínicas que van desde un síndrome de Reye-like en la mayoría, hasta cuadros de apnea, hipotonía, hipoglucemia, muerte súbita y algunos pacientes asintomáticos, en menor frecuencia⁴.

El diagnóstico de la enfermedad se basa en la determinación en plasma de acilcarnitinas y ácidos grasos C8-C10, que se encuentran aumentados, y la carnitina libre disminuida.

En la orina aumenta el ácido dicarboxílico. Además, se realiza la determinación de acilcarnitinas acumuladas y su actividad enzimática en cultivo de fibroblastos. No parece existir hasta el momento actual una correlación fenotipo-genotipo, y pueden estar implicados en la aparición de la enfermedad factores ambientales. Las formas leves suelen ser sujetos heterocigotos o con otras mutaciones menos frecuentes. El tratamiento se basa fundamentalmente en evitar el ayuno y en seguir dietas pobres en grasa y ricas en hidratos de carbono. La administración de carnitina oral (20-30 mg/kg/día) es controvertida. Además en situaciones especiales de cirugía se recomiendan aportes intravenosos de glucosa y carnitina⁵. El pronóstico en las formas leves es bueno. En algunos países se realiza el diagnóstico en cribado neonatal como con otras enfermedades metabólicas⁶.

Los defectos de la betaoxidación son presumiblemente más frecuentes de lo que esperamos, por lo que es importante no dejar de estudiar estas alteraciones en el protocolo de la hipoglucemia. Sería importante estimar la prevalencia de estas patologías en nuestra población para evaluar si es preciso su detección precoz mediante el cribaje neonatal, como se realiza con otras enfermedades metabólicas, ya que no olvidemos que dentro de las formas clínicas se incluye la muerte súbita, entre otras. Además los cambios actuales en la población con un aumento de la inmigración quizá podrían incrementar estas enfermedades en nuestro medio.

**B. García Cuartero^a, Y. Lage Alfranca^b,
M. Centeno Jiménez^b, T. González Losada^a,
A. González Vergaz^a y L. Ugarte^a**

^aServicio de Pediatría. Hospital Severo Ochoa.
Leganés. Madrid. ^bCentro de Biología Molecular.
Unidad de Enfermedades Metabólicas. Madrid. España.

Correspondencia: Dra. B. García Cuartero.
Servicio de Pediatría. Hospital Severo Ochoa.
Leganés. 28911 Madrid. España.
Correo electrónico: bgarcia.hsvo@salud.madrid.org

BIBLIOGRAFÍA

1. Peña Quintanal, Sanjurjo Crespo P. Aproximación diagnóstica y tratamiento de los errores innatos de la oxidación mitocondrial de los ácidos grasos. *An Esp Pediatr.* 2001;55:6:524-34.
2. Gregersen N, Winter V, Cutis D. Medium chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency: The prevalent mutation G985. Is subject to a strong founder effect from NorthWestern Europe? *Hum Hered.* 1993;43:342-50.
3. Ziadeh R, Hoffman EP, Finegold DM. Medium chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency in Pennsylvania: Neonatal screening shows high incidence and unexpected mutation frequencies. *Pediatr Res.* 1995;37:675-8.
4. Martínez G, Ribes A, Briones P, Rodes M, Núñez Roldan A. Medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency in Spain. *J Inher Metab Dis.* 1998;21:693-4.
5. Tanaka K, Gregersen N, Ribes A. A survey of the newborn populations in Belgium, Germany, Poland, Czech Republic, Hungary, Bulgaria, Spain, Turkey and Japan for the G985 variant allele with haplotype analysis at the medium chain acyl-CoA dehydrogenase gene locus. Clinical and evolutionary consideration. *Pediatr Res.* 1997;41:201-9.
6. Matsubara Y, Narisawa K, Tada K. Prevalence of K329E mutation in medium-chain acyl-CoA dehydrogenase gene determined from Guthrie cards. *Lancet.* 1991;338:552-3.