

Anexo IV. Deficiencia de acil coenzima A deshidrogenasa de cadena media (MCAD)

Protocolo de Cribado

Nombre de la prueba: Perfil de acilcarnitinas en sangre impregnada en papel.

- Elevación de octanoilcarnitina (C8), normalmente acompañada de elevaciones de decanoil (C10), hexanoil (C6) y decenoilcarnitina (C10:1), así como el ratio C8/C10.
- Las concentraciones plasmáticas de carnitina total suelen estar disminuidas y la fracción de carnitina total esterificada suele aumentar.

Método analítico: Espectrometría de masas en tándem (MS/MS).

Limitación del método:

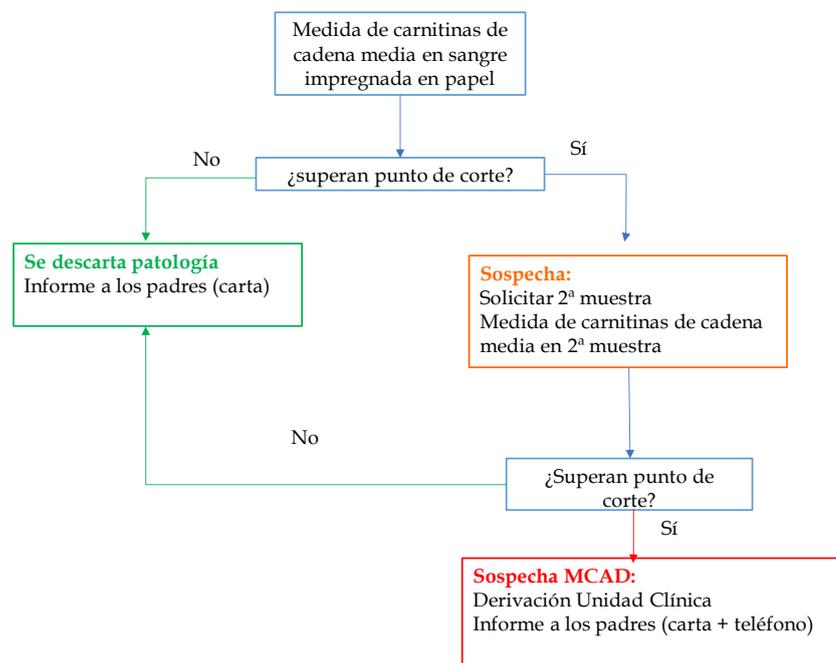
- Falsos positivos: Ciertos tratamientos como el valproato o las dietas MCT (triglicéridos de cadena media) también cursan con aumento de C8, C6 y C10. El ratio C8/C10 permite diferenciar entre un aumento de C8 por tratamiento farmacológico o por deficiencia de MCAD, pues en este último este ratio permanece elevado. Es necesario comunicar al laboratorio si el RN ha recibido este tipo de tratamientos antes de realizar la prueba.
- Falsos negativos: En RN cuya muestra ha sido tomada después de los 8 días de vida es necesario aplicar puntos de corte ajustados para la edad, puesto que las acilcarnitinas disminuyen con la edad del recién nacido.

Punto de corte iniciales:

- o C6: 0,18 μ M C8: 0,21 μ M C10: 0,27 μ M C10:1: 0,19 μ M C8/C10: 2,57

Los puntos de corte se reevalúan periódicamente de acuerdo con los protocolos del laboratorio, estableciendo conforme a dicha evaluación, los umbrales de repetición de test (p99,5) y de prueba del talón (p99,9).

Algoritmo:



Protocolos de Confirmación Diagnóstica e Intervención Inicial

Método de Diagnóstico de confirmación:

Nombre de la prueba y espécimen utilizado:

- Cuantificación de las acilcarnitinas C6, C8, C10 y ratio C8/C10 en suero o plasma mediante MS/MS.
- Cuantificación de ácidos orgánicos en orina mediante GC/MS: concentraciones bajas de cetonas y elevadas de ácidos dicarboxílicos de cadena media (procedentes de la omega-oxidación microsomal y peroxisomal de los ácidos grasos) así como conjugados de glicina: suberilglicina y hexanoilglicina.
- Cuantificación de ácidos orgánicos en plasma mediante GC/MS: aumento de octanoico, cis4- decenoico, cis-5-tetradecenoico.
- Estudios de índice de oxidación realizados en fibroblastos de piel cultivada.
- Análisis de mutaciones del gen MCAD; la mutación 985A>G es la más prevalente y debería ser investigada antes de realizar un estudio completo del gen. Muestra: DNA o sangre anticoagulada.

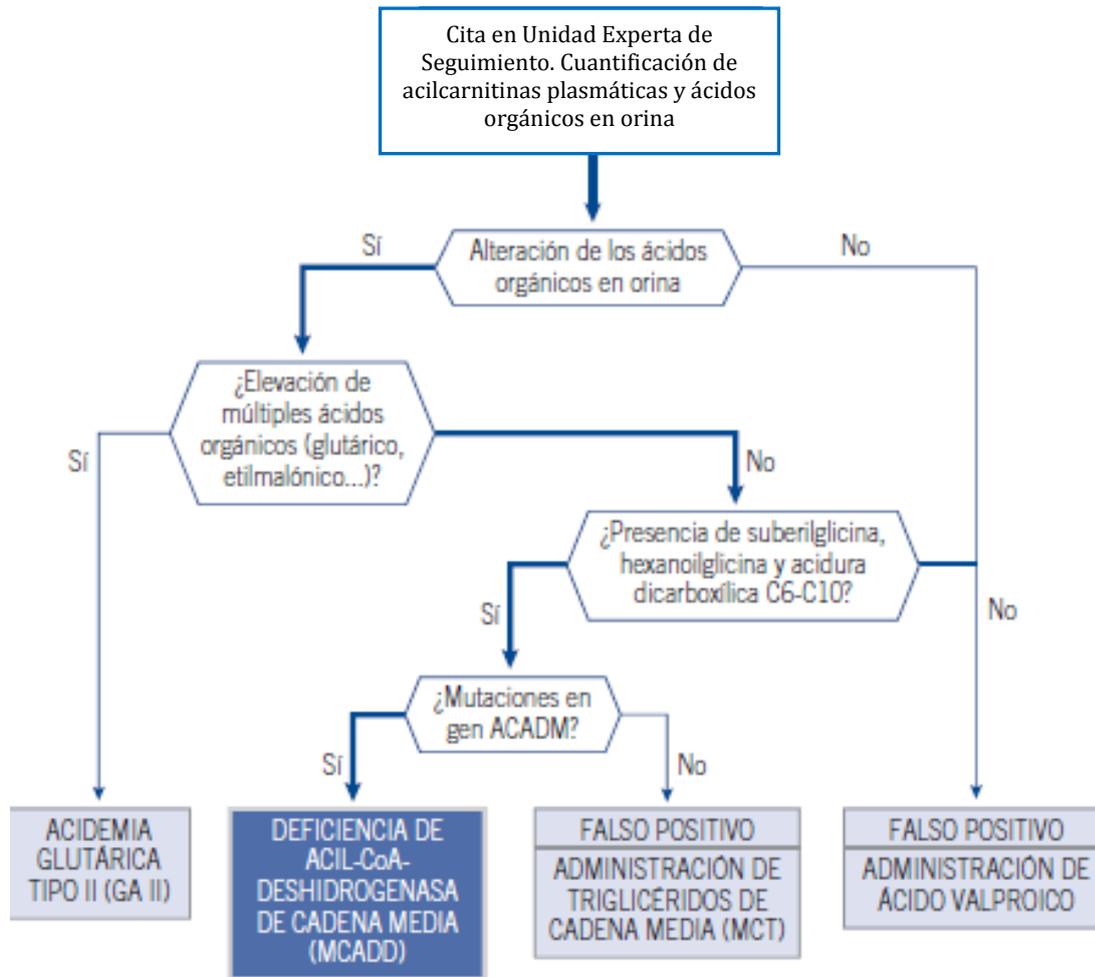
Diagnóstico diferencial:

Se debe realizar un diagnóstico bioquímico diferencial con la Acidemia Glutárica tipo II (GA-II), el déficit de 3-hidroxiacil CoA deshidrogenasa de cadena media y corta (M/SCHAD) y el déficit de 3- cetoacil-CoA tiolasa de cadena media (MCKAT), pues también cursan con aumento de C8 en sangre. En concreto, el ratio C8/C10 permanece aumentado en la deficiencia MCAD pero no en la acidemia glutárica tipo II.

Definiciones de Caso:

1. **Caso probable de MCAD a tratamiento:** Aquel paciente en el que se detecten concentraciones elevadas de C8 en plasma y concentraciones de hexanoilglicina en orina elevadas (situación temporal hasta el diagnóstico definitivo).
2. **Caso de MCAD confirmado:** paciente en el que demuestre una mutación bialélica del gen responsable del déficit enzimático confirmado tras el estudio de los progenitores; cada uno de ellos portador de una mutación.

Algoritmo diagnóstico:



Descripción de la enfermedad

Nombre de la enfermedad: Deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena media (MCAD)

Gen: MCAD; *Locus:* 1p31; *Tipo de herencia:* Autosómica recesiva. *OMIM:* 201450

Tipo de deficiencia o trastorno metabólico: alteración de la β -oxidación mitocondrial de los ácidos grasos.

Incidencia de la enfermedad/Prevalencia en poblaciones: Incidencia estimada entre 1:3000 y 1:17000. Presente sobre todo en la raza caucásica, con un número elevado de portadores en el norte de Europa. En Galicia 1:11333.

Síntomas clínicos:

Los signos y síntomas clásicos incluyen vómitos y letargia, que podrían progresar rápidamente hacia el coma o crisis convulsivas, y posteriormente al colapso cardiorrespiratorio y muerte. En ocasiones existe una hepatomegalia grasa con pruebas de función hepática anormales (elevación de las transaminasas, urea, amonio, alteraciones en los factores de coagulación).

Durante los episodios agudos de la enfermedad suele haber hipoglucemia con concentraciones plasmáticas y urinarias de cetonas inadecuadamente bajas; sin embargo, aunque la hipoglucemia hipocetósica es un hallazgo común, la producción de cuerpos cetónicos podría ser normal en episodios de descompensación, por lo que el hallazgo de una hipoglucemia con cetonuria no debería excluir el diagnóstico de MCAD.

Seguimiento y Tratamiento:

El diagnóstico precoz permite el manejo adecuado de las situaciones de riesgo, evitando las complicaciones asociadas a la enfermedad, con pronóstico muy bueno y desarrollo normal.

El tratamiento se basa en evitar el catabolismo de las grasas. Se debe evitar el ayuno prolongado, para lo que los pacientes deberán recibir tomas de alimento tanto más frecuentes cuanto menor sea su edad. A partir de los 8 meses de edad puede ser de utilidad la administración de almidón crudo de maíz a mitad de la noche. La dieta deberá ser rica en hidratos de carbono y restringida en grasas, las cuales no deberán superar el 30% del total calórico de la misma.

En esta enfermedad está absolutamente contraindicado el uso de triglicéridos de cadena media (TCM). Con frecuencia se deberá suplementar a estos pacientes con carnitina oral.