

Anexo XIV. Déficit de acilcoA-deshidrogenasa de cadena muy larga (VLCAD)

Protocolo de Cribado

Nombre de la prueba: Determinación de C12, C14, C14:1, C14:2 y C16, siendo C14:1 el marcador primario en el proceso. Como C14:1 no es específico ni patognomónico de la VLCADD, se contemplan otros marcadores secundarios como C16:1, C18 y/o C18:1 y los ratios más importantes para el cribado son C14:1/C16, C14:1/C2 y/o C14:1/C12:1.

Los niveles aumentados de acilcarnitinas de cadena larga pueden normalizarse a partir del cuarto día de vida, lo que restaría sensibilidad. Aunque se dispondrán de puntos de corte establecidos por edad a la extracción, puede valorarse enviar directamente a confirmación diagnóstica a todos los RN con valores elevados de acilcarnitinas de cadena larga en su primera muestra de sangre seca.

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

Limitaciones de método:

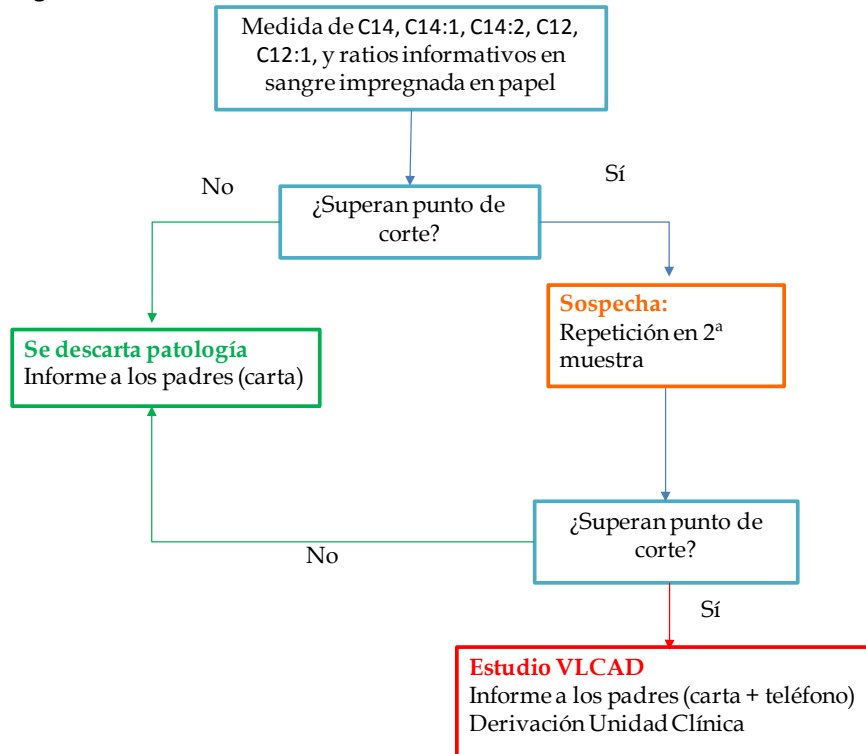
- Falsos positivos: Se han descrito en tomas de muestra precoz inmediatamente después del parto en RN con estrés catabólico.

Puntos de corte:

- C14:1: 0,26 μ M ; C14: 0,4 μ M; C14:2: 0,06 μ M; C14:1/C16: 0,09 ; C14:1/C2: 0,014

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:

El diagnóstico de VLCAD se logra mediante:

- Análisis de ácidos orgánicos en la orina mediante cromatografía de gases acoplada a espectrómetro de masas: detección de ácidos dicarboxílicos de longitud de cadena C6-C14.
- Análisis de acilcarnitinas en sangre seca o plasma donde se observará elevación significativa de C12, C14, C14:1, C14:2 y C16, siendo la acumulación de C14:1, la que se utiliza como marcador primario acompañado de las otras acilcarnitinas de cadena larga como marcadores secundarios y los ratios C14/16, C14:1/C16, C14:1/C12:1 y/o C14:1/C2.

Otras pruebas:

- La confirmación diagnóstica se lleva a cabo mediante el estudio genético del gen *ACADVL*. Para la confirmación del caso se precisa la identificación de dos mutaciones patogénicas del gen *ACADVL*.
- En algunos casos en los que no se detecten mutaciones se puede valorar la actividad enzimática en fibroblastos cultivados derivados de biopsia de piel.

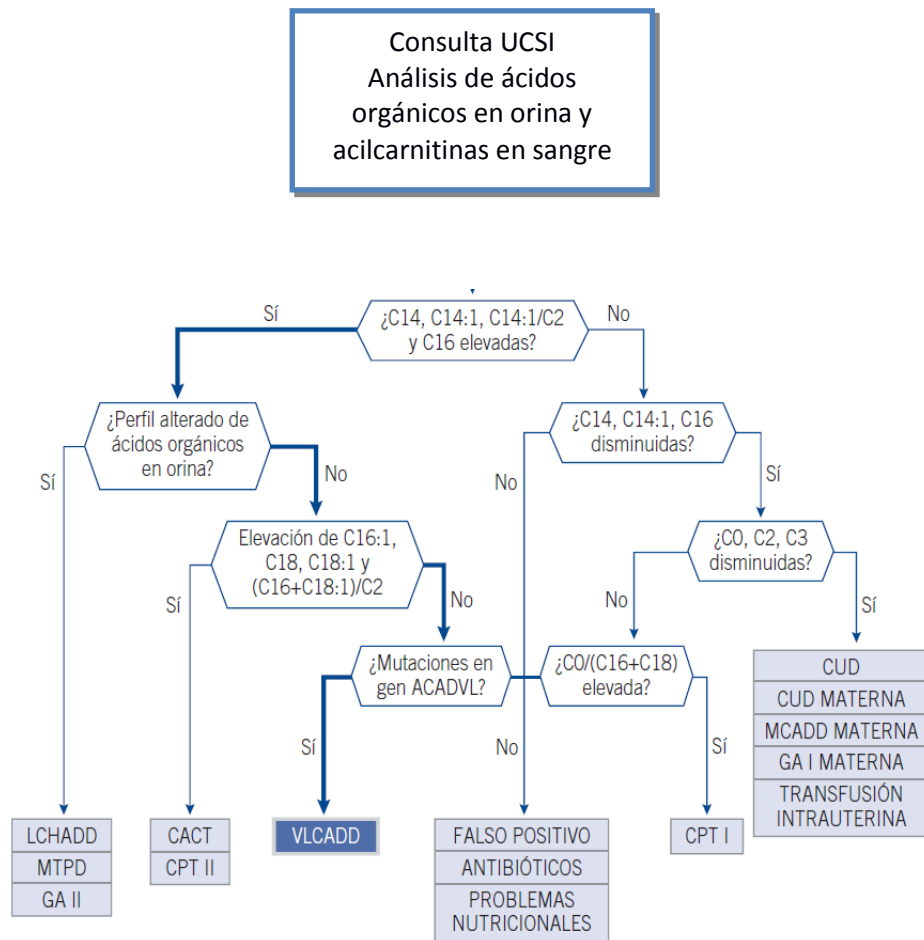
Definiciones de caso:

Se define “caso” como aquel RN con elevadas concentraciones de carnitinas de cadena muy larga en sangre (>C12), con los cocientes alterados.

El diagnóstico definitivo mediante un estudio genético confirmará o no las variantes patogénicas en los genes implicados y permitirá determinar la gravedad y la urgencia de instaurar el tratamiento más adecuado.

Recientemente, el Clinical Genome Resource ha propuesto la clasificación de los heterocigotos como casos benignos.

Algoritmo diagnóstico



Descripción de la enfermedad

Nombre de la enfermedad: Deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena muy larga (VLCAD)

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

Gen: ACADVL; *Locus:* 17p13.1; *Tipo de herencia:* Autosómica recesiva; *OMIM:* 201475

Incidencia de la enfermedad / Prevalencia en poblaciones: 1-9 / 100.000

La VLCAD está causada por mutaciones en el gen ACADVL, que conducen a una actividad deficiente de la enzima mitocondrial acil-CoA deshidrogenasa de cadena muy larga, que participa en la oxidación de los ácidos grasos.

Síntomas clínicos:

La enfermedad se manifiesta en tres formas:

- Debut neonatal (fenotipo en el 50% de los casos sintomáticos): presentación grave con alta mortalidad entre un 40-80% con afectación cardíaca y hepática, hipoglucemia hipocetósica y crisis metabólicas con fallo multiorgánico.
- Debut a edad infantil entre el año y los cuatro años de vida (fenotipo en el 30% de los casos sintomáticos): afectación hepática con hipoglucemia hipocetósica que puede desencadenar convulsiones, coma y daño cerebral.
- Debut adolescente o adulto (fenotipo en el 15% de los casos sintomáticos): afectación miopática, con intolerancia al ejercicio físico y riesgo de episodios de rhabdomiolisis.

La clínica, por tanto, es variada y los pacientes pueden presentar síntomas agudos, crónicos o intermitentes a cualquier edad. Los episodios de descompensación metabólica potencialmente mortales ocurren principalmente en los primeros años de vida, por situaciones de estrés catabólico, como infecciones o intervenciones quirúrgicas. Se sugiere una relación entre el genotipo y el fenotipo, postulando que una actividad residual podría ser la que determine el fenotipo clínico de presentación.

Seguimiento y Tratamiento:

El objetivo del tratamiento es conseguir un buen control metabólico para evitar descompensaciones y prevenir complicaciones, reducir metabolitos tóxicos y lograr un correcto estado nutricional y un óptimo desarrollo neurocognitivo, así como revertir síntomas en caso de existir.

Para ello, el tratamiento se basa en instaurar una dieta fraccionada evitando periodos largos de ayuno, rica en carbohidratos de absorción lenta con un adecuado aporte de grasas, siendo necesario en los casos graves una restricción de los ácidos grasos de cadena larga.

También se recomienda la administración de suplementos nutricionales bajos en grasa, triglicéridos de cadena media (MCT) o triheptanoína. Además, es importante la detección precoz y el manejo adecuado de las descompensaciones metabólicas, en caso de aparición.

Actualmente existen dos fármacos en fase de investigación para esta enfermedad (bezafibrato y el ácido dodecanodioico).