

Anexo XV. Acidemia Isovalérica (IVA)

Protocolo de Cribado

Nombre de la prueba: Cuantificación de isovalerilcarnitina (C5). La C5 no es específica ni patognomónica de la IVA, por lo que se han incorporado diferentes ratios y marcadores secundarios como por ejemplo C5/C0, C5/C2 y C5/C3.

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

Limitaciones de método:

Falsos positivos: toma de antibióticos o por el uso de cremas para proteger el área del pezón durante la lactancia que contienen ácido pivalico. Una vez ingerido este se conjuga con carnitina formando pivaloilcarnitina, un isómero de C5.

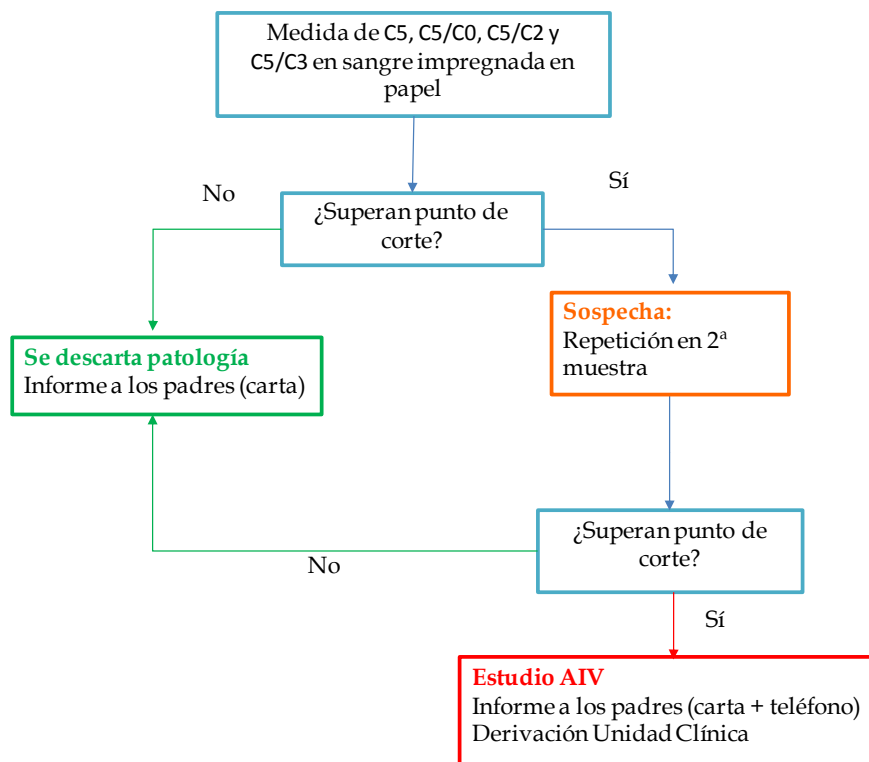
Puntos de corte:

- C5: 0,4 μ M ; C5/C0: 0,02 ; C5/C2: 0,021; C5/C3: 0,36; C5/C8: 7,35

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).

Segundos marcadores: se pueden emplear métodos cromatográficos para separar los diferentes isómeros: isovalerilcarnitina, metilbutirilcarnitina (marcador de aciduria 2-metilbutírica), pivaloilcarnitina y valerilcarnitina (compuestos exógenos).

Algoritmo:



Protocolos de Confirmación Diagnóstica e Intervención Inicial

Método de Diagnóstico de confirmación:

- El diagnóstico se basa en la determinación de ácidos orgánicos en orina mediante cromatografía de gases-espectrometría de masas. Es patognomónico de enfermedad, la existencia en orina de isovalerilglicina, también pueden existir niveles elevados de ácido 3-OH-isovalérico
- Perfil de acilcarnitinas en sangre seca o plasma mediante espectrometría de masas en tándem.
- Perfil de aminoácidos en plasma y orina.
- La confirmación diagnóstica se realiza mediante estudio genético. Si no se detectan variantes en el gen *IVD*, o estas son de significado clínico incierto, para confirmar el diagnóstico se puede determinar la actividad enzimática de la isovaleril-CoA deshidrogenasa en biopsia de piel.

Otras pruebas:

- Puede observarse miopatía lipídica con acumulación de microvesículas de lípidos en los músculos y en el hígado, así como una elevada concentración de transaminasas hepáticas e hiperamonemia.
- Para la confirmación diagnóstica se realiza el estudio genético de *SLC22A5* identificando una variante patogénica en ambos alelos.
- En algunos casos es posible valorar el estudio de la captación de la carnitina en fibroblastos cultivados derivados de biopsia de piel.

Definiciones de caso:

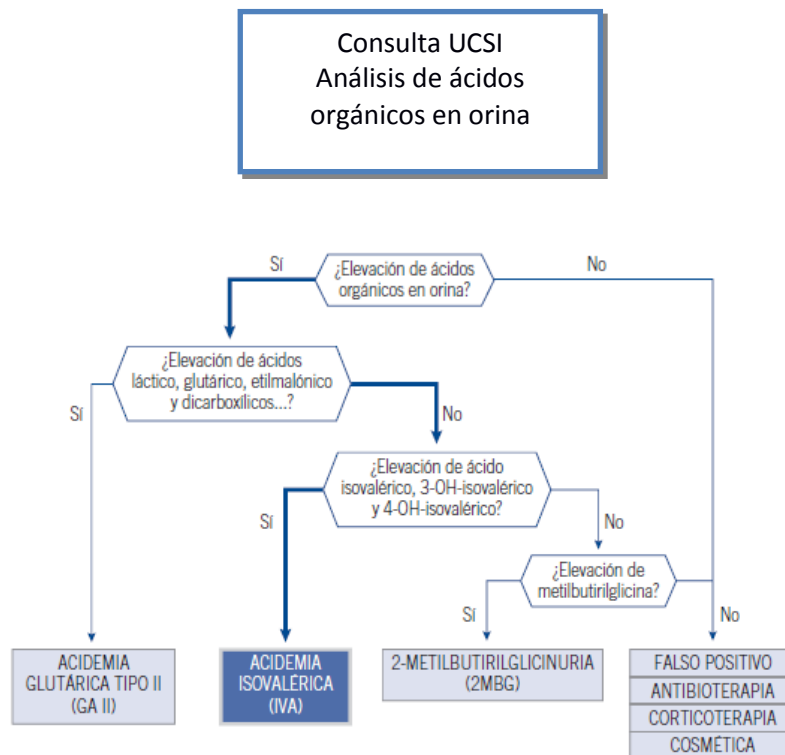
Se define “caso” como aquel RN con concentración elevada de isovaleril carnitina (C5) y disminuida de carnitina libre (C0), con un aumento de ácido 3-hidroxi-isovalérico y del conjugado de isovalerato con glicina, la isovalerilglicina (que no es tóxica) en el perfil de ácidos orgánicos en orina.

En el perfil de aminoácidos se puede observar aumento de glicina.

Diagnósticos diferenciales:

- Acidemias orgánicas en RN con sospecha clínica de sepsis y otras patologías, siendo reseñable a nivel del cribado el diagnóstico diferencial con la acidemia 2-metilbutírica, alteración en el metabolismo del aminoácido ramificado isoleucina que cursa con una elevación de 2-metilbutirilcarnitina que también es C5.
- En la prueba de cribado no se puede diferenciar entre las dos especies de C5, la 2-metilbutirilcarnitina y la isovalerilcarnitina porque son isómeras.
- Además, la pivaloilcarnitina que también es otra especie de C5 aumenta con la administración de antibióticos que contienen ácido pivalico, y es una de las causas de falsos positivos para la detección de acidemia isovalérica.

Algoritmo diagnóstico



Descripción de la enfermedad

Nombre de la enfermedad: Acidemia isovalérica (IVA)

Tipo de deficiencia o trastorno metabólico: trastorno del metabolismo de los aminoácidos ramificados (acidemia orgánica).

Gen: IVD; *Locus:* 15q15.1; *Tipo de herencia:* Autosómica recesiva; *OMIM:* 243500

Incidencia de la enfermedad / Prevalencia en poblaciones: 1/50.000-150.000.

La acidemia isovalérica está causada por el déficit en la actividad de la enzima isovaleril-CoA deshidrogenasa, que metaboliza el tercer paso en la vía de degradación de la leucina, de isovaleril-CoA a 3-metilcrotonil-CoA.

Síntomas clínicos:

Es una enfermedad metabólica hereditaria debida a un trastorno del metabolismo del aminoácido ramificado leucina, de herencia autosómica recesiva, causado por la deficiencia de la enzima isovaleril-CoA deshidrogenasa.

Esta deficiencia resulta en la acumulación de isovalerato y sus derivados que son tóxicos en sangre y tejidos, además también se acumulan secundariamente otros metabolitos tóxicos como el lactato y el amonio. Estos metabolitos pueden provocar crisis metabólicas con potencial riesgo de producir complicaciones neurológicas muy graves, incluso la muerte.

La enfermedad se manifiesta en tres formas:

- Forma neonatal grave con descompensación metabólica aguda.
- Forma crónica con clínica intermitente que se inicia a partir del primer año de vida con retraso del neurodesarrollo y cognitivo.
- Forma benigna asintomática.

La clínica, por tanto, es variada y los pacientes pueden presentar síntomas agudos, crónicos o intermitentes. 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. La evidencia actual recoge la existencia de una relación inversa entre la edad al diagnóstico y el estado cognitivo del paciente (capacidad cognitiva global y de aprendizaje).

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 adecuado desarrollo neurocognitivo. Para ello, el tratamiento se basa en instaurar una dieta hipoproteica e hipercalórica; siendo necesario la administración de carnitina y glicina en el manejo de las descompensaciones metabólicas, si existiesen, o en situaciones de alto estrés catabólico como infecciones o cirugía.