

Anexo XVII. Defectos del catabolismo de leucina e isoleucina.

Protocolo de Cribado

Nombre de la prueba: Cuantificación de 3-OH-isovalerilcarnitina (C5OH), 3 metilglutarilcarnitina (C6DC), tiglicilcarnitina (C5:1), propionilcarnitina (C3) y ratios.

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

Limitaciones de método:

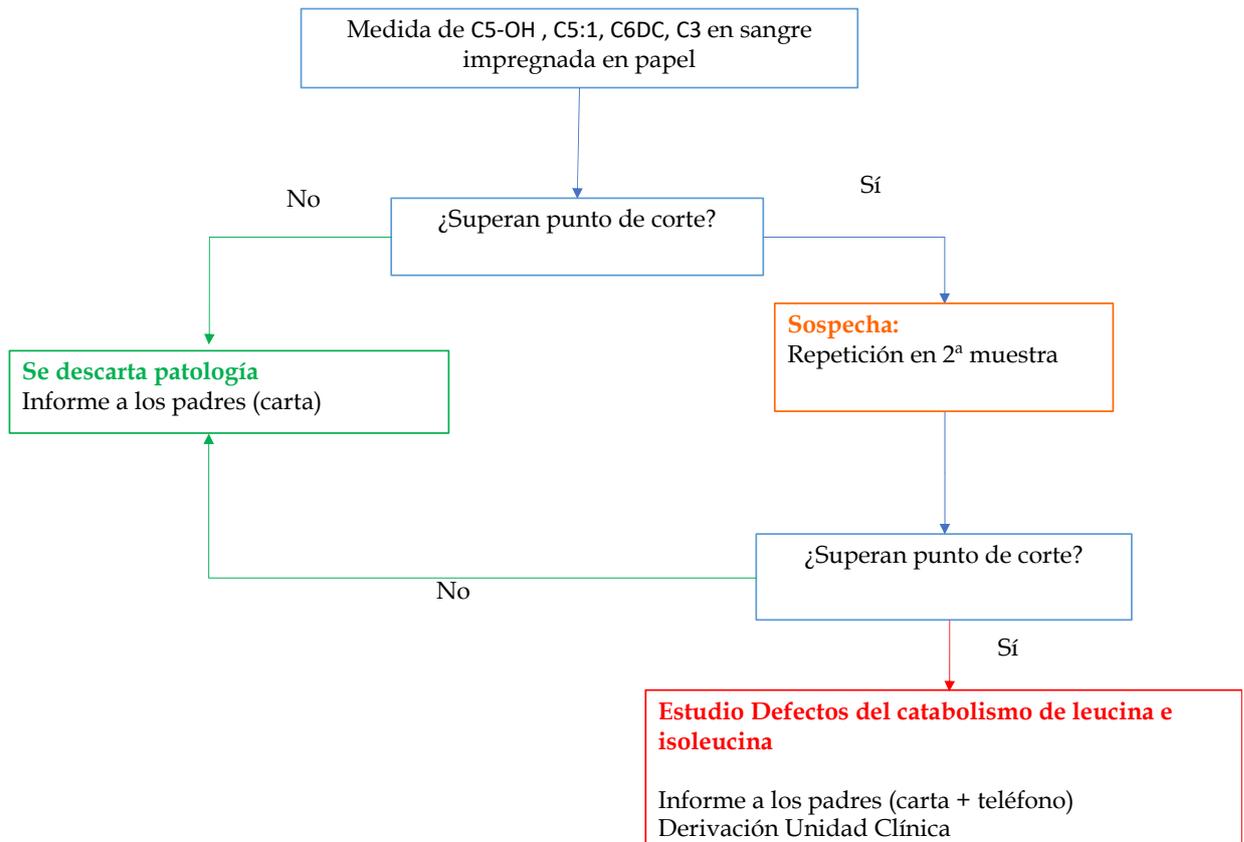
- La 3-OH-isovalerilcarnitina presenta la misma relación m/z que 2-metil-3-OH-butirilcarnitina, por lo que el análisis por MS/MS no va a permitir diferenciar el defecto enzimático de varias alteraciones que afectan al metabolismo de la leucina/isoleucina. Para el diagnóstico diferencial de estas enfermedades debe analizarse el perfil urinario característico de cada una de ellas.
- Falsos positivos: recién nacidos de madres con el déficit que cursen con elevación de C5OH.

Puntos de corte:

- C5OH 0,35 μM ; C6DC: 3,5 μM ; C5:1: 0,11 μM ; C3 5,04 μM

Los puntos de corte se revalúan 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:

- Perfil de acilcarnitinas en sangre seca o plasma mediante espectrometría de masas en tándem donde se observarán niveles elevados de C5OH y otras acilcarnitinas dependiendo de la patología que se trate.
- Determinación de ácidos orgánicos en orina mediante cromatografía de gases-espectrometría de masas, permitirá el diagnóstico diferencial entre las distintas patologías.
- Otras pruebas: Gasometría
- En una segunda fase: La confirmación diagnóstica se realiza mediante estudio genético. Si no se detectan variantes en el gen correspondiente, o estas son de significado clínico incierto, para confirmar el diagnóstico se determinará la actividad enzimática de la enzima cuyo déficit se sospecha.

Diagnósticos diferenciales:

Para el diagnóstico diferencial de estas enfermedades hay un perfil de acilcarnitinas y en especial de ácidos orgánicos en orina específico para cada una de estas patologías.

	Metabolito adicional	Ratios	Ácido orgánico	Patología
C5OH		C5OH/C0 C5OH/C2 C5OH/C8 C5OH/C10	A. 3-OH-isovalérico 3-metilcrotonilglicina	Deficiencia de 3-metilcrotonil-CoA carboxilasa (3MCC)
		C5OH/C0 C5OH/C8	A. 3-metilglutacónico A. 3-metilglutárico A. 3-OH-isovalérico	Acidemia 3-metilglutacónica (3MGA) (dependiendo del subtipo)
	C6DC	C5OH/C0 C5OH/C8	A. 3-OH-isovalérico A. 3-metilglutárico A. 3-metilglutacónico A. 3-OH-3-metilglutárico	Aciduria 3-OH-3-metilglutárica (HMG)
	C5:1 C3DC	C3DC/C8 C3DC/C10 C3DC/C16	A. metilacético A. 2-metil-3-hidroxi-butírico Tigililglicina	Déficit de β -cetotilasa (BKT)
	C5:1	C3DC/C8 C3DC/C10 C3DC/C16	A. 2-metil-3-hidroxi-butírico Tigililglicina	Déficit 2-metil-3-OHbutiril-CoA deshidrogenasa
	C5:1 C3	C5OH/C0 C5OH/C8 C3/C2 C3/C16	A. 3-OH-isovalérico 3-metilcrotonilglicina Tigililglicina A. 3-OH-propiónico Propionilglicina A. metilcátrico A. láctico	Deficiencia múltiple de carboxilasas (MCD) (Déficit de biotinidasa Déficit holocarboxilasa sintetasa (HSC))

C5OH: 3-OH-isovalericarnitina o 2-metil-3-OH-butirilcarnitina; C5:1: metilcrotonil- o tigililcarnitina; C3: propionilcarnitina; C6DC: 3-OH-3-metilglutaril- o adipilcarnitina.

Definiciones de caso:

Se define "caso" como aquel RN con concentración elevada de C5OH y perfil de resto de acilcarnitinas y ratios informativos específico.

Descripción de la enfermedad

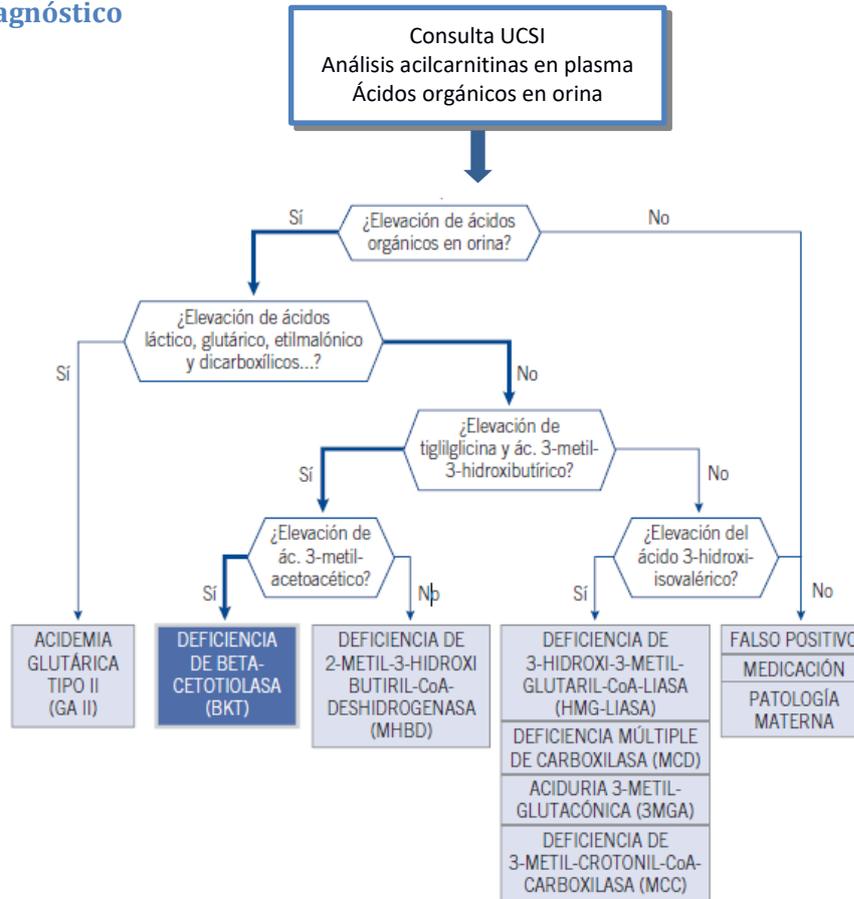
Tipo de deficiencia o trastorno metabólico: Alteración del metabolismo de la leucina/isoleucina. Aciduria orgánica.

Tipo de herencia: Autosómica recesiva, excepto deficiencia de 2-metil-3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA deshidrogenasa que es dominante ligada al cromosoma X.

	Enfermedad	Sinónimo	Gen	Locus	OMIM	incidencia
HMG	Aciduria 3-hidroxi 3-metil glutárica	deficiencia de 3-hidroxi-3-metil glutaril-CoA liasa.	<i>HMGCL</i>	1p36.1	246450	1:125.000
BKT	Déficit de betacetotiolasa	Deficiencia de acetoacetyl-CoA thiolasa	<i>ACAT1</i>	11q22.3	203750	1:100.000
3MCC	Deficiencia de 3-metilcrotonil-CoA carboxilasa	Metilcrotonilglicinuria	<i>MCCC1</i> , <i>MCCC2</i>	3q25-q27, 5q12-q13	210200, 210210	1:40 000 – 1:70 000
MHBD	Deficiencia de 2-metil-3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA deshidrogenasa	Deficiencia acetoacetyl-CoA tiolasa mitocondrial.	<i>HADH2</i>	Xp11.22	300438	<1:1 000 000
HCS	Deficiencia de holocarboxilasa sintetasa	Deficiencia múltiple de carboxilasas	<i>HLCS</i>	21q22.1	<u>253270</u>	1:200.000
3MGA	Acidemia 3-metilglutacónica tipo I	Deficiencia de 3-metilglutaconil-CoA hidratasa	<i>AUH</i>	9q22.2	<u>250950</u>	<1 :1 000 000

Deficiencia de beta-cetotiolasa (BKT)

Algoritmo diagnóstico



Se trata de una aciduria orgánica de origen genético, poco frecuente que afecta al metabolismo de los cuerpos cetónicos y al catabolismo de la isoleucina. La enfermedad está causada por mutaciones (al menos 100 descritas) en el gen *ACAT1* (11q22.3), que codifica la enzima acetyl-CoA acetyltransferase 1. Cuando la actividad de este enzima está reducida o ausente, se altera la degradación de isoleucina y de acetoacetyl-CoA, dificultando la utilización de los cuerpos cetónicos y resultando en el acúmulo tóxico de ésteres de acil-CoA derivados de isoleucina en el organismo.

Síntomas clínicos:

Está caracterizada por episodios cetoacidóticos intermitentes asociados a vómitos, disnea, taquipnea, hipotonía, letargia y coma, de inicio en el periodo de lactante y que, por lo general, remiten en la adolescencia. Por lo general, los síntomas aparecen en forma de episodios cetoacidóticos desencadenados, con mayor frecuencia, por estrés, ayuno, enfermedades agudas y/o infecciones (como la gastroenteritis) y, excepcionalmente, por una elevada ingesta proteica.

Seguimiento y Tratamiento:

En las descompensaciones agudas se debe tratar la hipoglucemia y evitar la formación de cuerpos cetónicos.

Se debe aportar bicarbonato para evitar la acidosis que desarrollan fácilmente en las descompensaciones. Se debe evitar también la deshidratación, mediante fluidoterapia.

Para prevenir los episodios de descompensación, se debe evitar el ayuno, que desencadenaría la formación de cuerpos cetónicos que no van a poder utilizarse eficazmente.

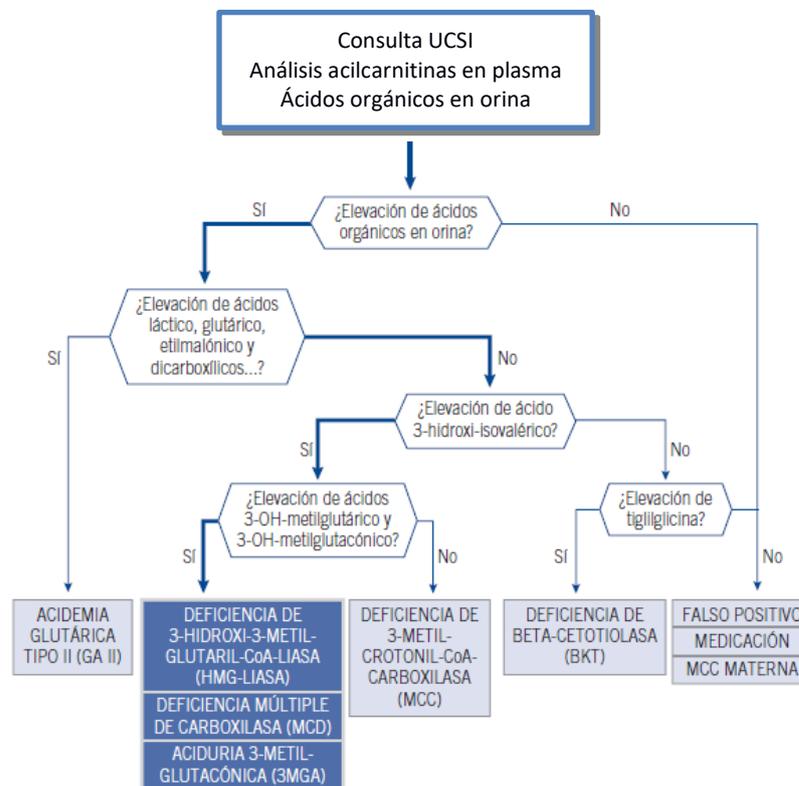
Puede beneficiar al paciente una dieta moderadamente hipoproteica, para evitar la formación excesiva de aminoácidos cetogénicos (isoleucina, leucina), precursores de acetil-CoA. No obstante, no se ha demostrado un claro beneficio de esta dieta.

Aciduria 3-hidroxi-3-metil glutárica (HMG)

La 3-hidroxi 3-metil glutaril-CoA liasa se trata de una enzima involucrada en el catabolismo de la leucina (cataliza el último paso de la degradación de la leucina) y es clave en la cetogénesis, cataliza la formación de acetoacetato a partir de 3-hidroxi-3-metil glutaril-CoA.

La HMG es un trastorno de la degradación de las proteínas, que causa hipoglucemia con ausencia de cuerpos cetónicos y la acumulación en plasma, orina y tejidos de productos potencialmente tóxicos, el ácido 3-hidroxi-3-metilglutárico y sus derivados.

Algoritmodiagnóstico



Síntomas clínicos:

La presentación clínica es heterogénea, variando desde un inicio neonatal grave potencialmente letal hasta una presentación en la edad adulta. La mayoría de los pacientes se tornan sintomáticos durante el primer año de vida (50% en el período neonatal) con episodios de descompensación metabólica desencadenados por períodos de ayuno o infecciones, que pueden resultar en secuelas neurológicas en ausencia de tratamiento. Los neonatos o los lactantes se presentan con acidosis e hipoglucemia; acompañadas de vómitos, deshidratación, hipotonía y letargia.

La descompensación aguda está desencadenada por infecciones, vacunas y cambios en la dieta. Los hallazgos típicos de laboratorio incluyen hipoglucemia, acidosis, incremento de la brecha aniónica, hiperamonemia y aumento de las transaminasas.

Las complicaciones neurológicas a largo plazo son frecuentes. La mitad de los pacientes muestra un desarrollo cognitivo normal mientras que el resto presenta deterioro psicomotor. El retraso en el desarrollo motor y el habla son frecuentes.

Otras manifestaciones pueden incluir macrocefalia, miocardiopatía dilatada, arritmias, hepatomegalia y pancreatitis aguda. Los niños suelen presentar buen estado de salud entre los episodios; las crisis agudas posteriores pueden estar precedidas por anorexia, letargia, trastornos de conducta, irritabilidad y debilidad muscular. La hipoglucemia hipocetósica es un rasgo característico de la enfermedad.

Seguimiento y Tratamiento:

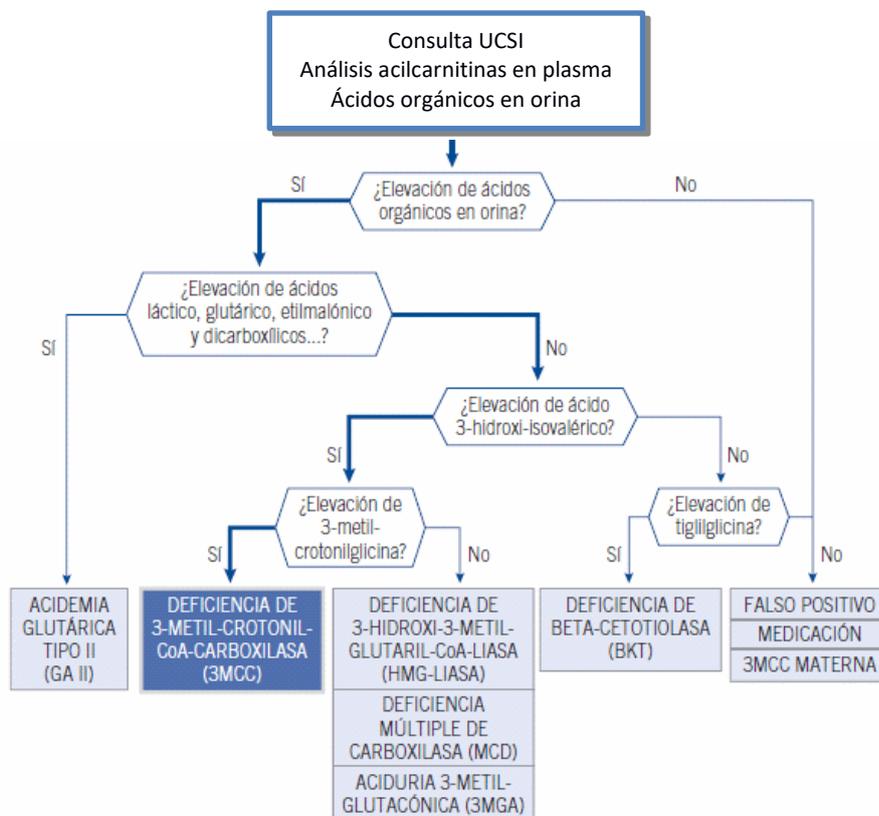
El tratamiento de mantenimiento requiere una dieta con restricción en proteínas (leucina), un consumo de grasas restringido y una alimentación regular (cada 3-6 horas). A menudo se administra suplementación de carnitina.

Los pacientes deben recibir glucosa al 10% por vía intravenosa y un tratamiento de apoyo durante las crisis metabólicas agudas.

Deficiencia de 3-metil-crotonil-CoA carboxilasa (3MCC)

Algoritmo diagnóstico

La 3MCC está causada por la deficiencia de la enzima mitocondrial dependiente de biotina 3-metilcrotonil-CoA carboxilasa. Se debe a mutaciones en los genes *MCCC1* (3q27.1) o *MCCC2* (5q12-q13) que codifican la subunidad alfa y la beta de la enzima, que juntas catalizan el cuarto paso de la ruta catabólica de la leucina, el paso de 3-metilcrotonil-CoA a 3-metilglutaconil-CoA.



Síntomas clínicos:

Los pacientes con 3MCC presentan un fenotipo clínico variable, la mayoría de ellos permanecen asintomáticos y un pequeño subgrupo manifiesta síntomas de una aciduria orgánica asociada habitualmente a factores ambientales desencadenantes. En la actualidad, muchos neonatos diagnosticados mediante las pruebas de cribado neonatal permanecen asintomáticos, indicando que la enfermedad tiene una penetrancia clínica muy baja. La mayoría de los pacientes sintomáticos muestran un crecimiento y desarrollo normal hasta que experimentan una crisis metabólica aguda, por lo general, tras una infección menor, ayuno o la introducción de una dieta rica en proteínas, entre los 2 y los 33 meses de edad. Los síntomas incluyen vómitos, coma y apnea. En algunos casos se han descrito anomalías neurológicas (p. ej., accidente cerebrovascular metabólico, hemiparesia, y encefalopatía), debilidad, hipotonía muscular y retraso psicomotor. Entre los episodios de crisis metabólicas los pacientes suelen permanecer asintomáticos. Algunos pacientes con 3MCC pueden no desarrollar síntomas hasta la edad adulta, manifestándose con debilidad y cansancio, mientras que otros pueden no mostrar nunca síntomas.

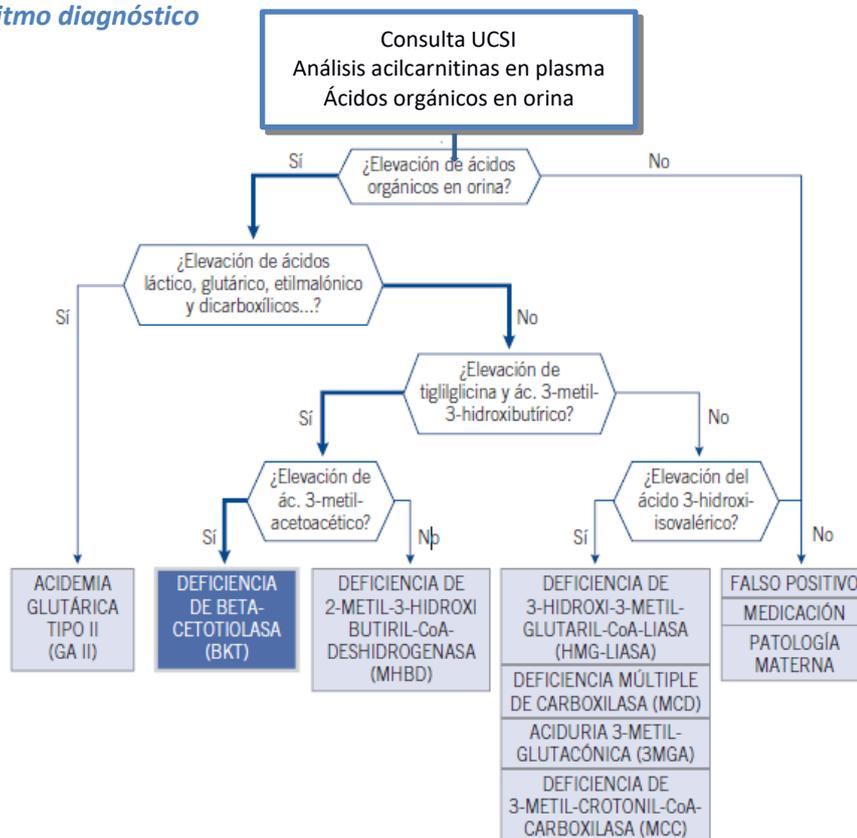
Seguimiento y Tratamiento:

Moderada restricción proteica (leucina). La administración de carnitina mejora los síntomas de fatiga en los pacientes con hipocarnitinemia.

Deficiencia holocarboxilasa sintetasa (HCS)

La deficiencia múltiple de carboxilasas (DHCS) está causada por mutaciones en el gen *HLCS* (21q22.1) que resultan en una reducción de la actividad de la holocarboxilasa sintetasa (HCS). Esta enzima es importante en el enlace covalente de la biotina en diversas carboxilasas dependientes de biotina que necesitan la vitamina para su actividad. Un fallo en la unión de la biotina da lugar a una deficiencia múltiple de carboxilasas y la acumulación de varios ácidos orgánicos anómalos específicos.

Algoritmo diagnóstico



Síntomas clínicos:

El inicio clínico suele ocurrir a las pocas horas, días o semanas del nacimiento, aunque puede debutar en la lactancia o en la primera infancia. Los individuos con este trastorno suelen presentar inapetencia, vómitos, letargia, irritabilidad, hipotonía y dermatitis exfoliativa. Metabólicamente, manifiestan acidosis cetoláctica, acidemia (aciduria) orgánica e hiperamonemia. En ausencia de tratamiento, los lactantes afectados pueden desarrollar crisis epilépticas intratables, edema cerebral y coma. Los niños a menudo presentan retrasos en el crecimiento y en el desarrollo.

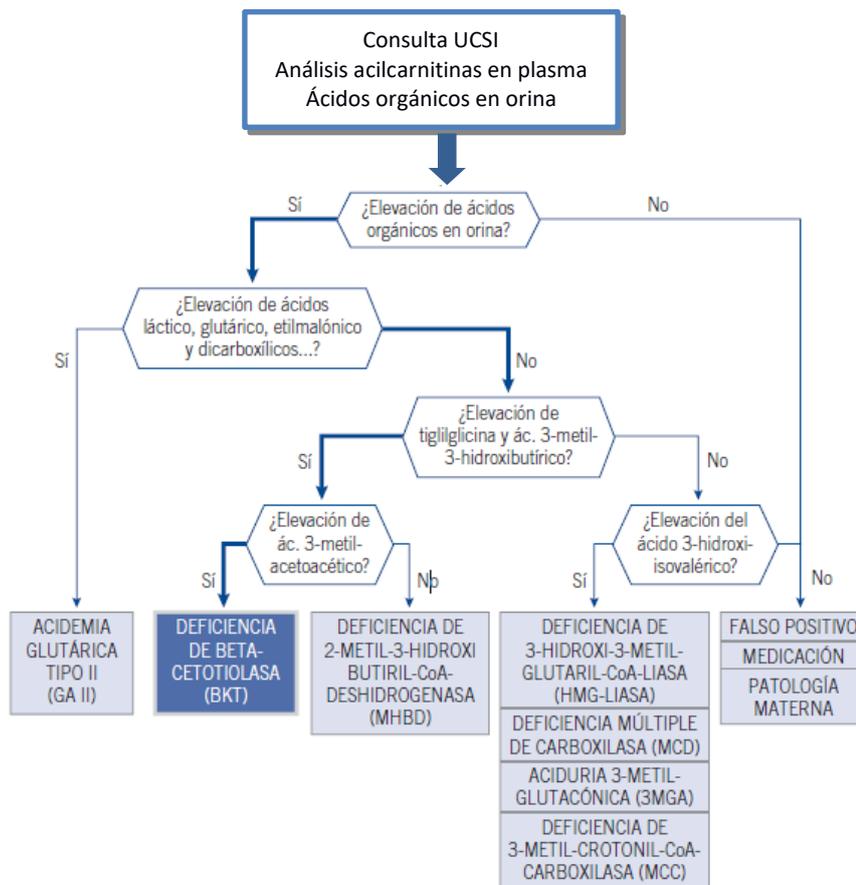
Seguimiento y Tratamiento:

El tratamiento principal es la suplementación con biotina libre, que puede mejorar el estado clínico de los individuos sintomáticos con la deficiencia del enzima y prevenir el desarrollo de alguno o todos los síntomas en los individuos asintomáticos que presentan el trastorno.

Otras acidurias orgánicas

Con la elevación de C5OH en cribado neonatal y la determinación de acilcarnitinas en plasma y ácidos orgánicos en orina se pueden diagnosticar alguna otra aciduria orgánica debidas a defectos en el catabolismo de leucina / isoleucina:

- Acidurias 3-metilglutacónicas.
- Déficit de 2-metil-3-hidroxi-butiril-CoA deshidrogenasa



	Enfermedad	Tratamiento
MHBD	<p>La aciduria 2-metil-3-hidroxiisovalérica tiene un patrón de herencia dominante ligado al cromosoma X. Es un trastorno hereditario en el que el organismo no puede procesar eficazmente el aminoácido isoleucina. Los signos y síntomas de esta enfermedad suelen desarrollarse en la infancia o la niñez temprana e incluyen acidosis metabólica, hipoglucemia, hipotonía, convulsiones, problemas de movimiento, degeneración de la retina y pérdida de audición. Los varones afectados presentan una neurodegeneración grave con pérdida de los hitos del desarrollo, mientras que las mujeres presentan un retraso del desarrollo de leve a moderado.</p>	<p>En la actualidad, no existe un tratamiento efectivo para la enfermedad. Un régimen dietético hipoproteico e hipercalórico con suplementos de carnitina reduce el acúmulo de metabolitos de isoleucina en sangre y orina, pero no mejora el deterioro psicomotor. Debido a su capacidad para interferir en el metabolismo energético mitocondrial, deberá evitarse el ácido valproico.</p>
3MGA	<p>Las 3-MGA-uria comprenden un grupo heterogéneo de enfermedades metabólicas hereditarias caracterizadas por un aumento significativo y mantenido de la excreción urinaria de ácido 3-metilglutacónico, éste es un marcador del perfil bioquímico y a menudo, la clave para el diagnóstico.</p>	<p>En la 3-MGA-uria primaria por defecto de 3-MG-CoA hidratasa se produce una acumulación de 3-MGA que, igual que ocurre en otras acidurias orgánicas, puede tener un efecto neurotóxico y causar la muerte celular. En este caso, la dieta restringida en leucina, el aminoácido precursor de la vía metabólica interferida, puede tener un efecto terapéutico. En los otros tipos de 3-MGA-uria, la excreción de 3-MGA es secundaria, por ello, el tratamiento de estas enfermedades no se puede basar en disminuir la formación de 3-MGA, sino que consiste en un tratamiento sintomático y de soporte.</p>