

Anexo XXI. Déficit de carnitina palmitoil transferasa I (CPT I)

Protocolo de Cribado

Nombre de la prueba: Determinación de C0, C16, C18, C18:1 y C16. Dichos marcadores no son específicos ni patognomónicos de CPT I, por lo que se contemplan más ratios informativos como $C0/(C16+C18)$ y $(C16+C18)/C2$.

Los niveles alterados 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 alterados de estas acilcarnitinas en su primera muestra de sangre seca.

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

Limitaciones de método:

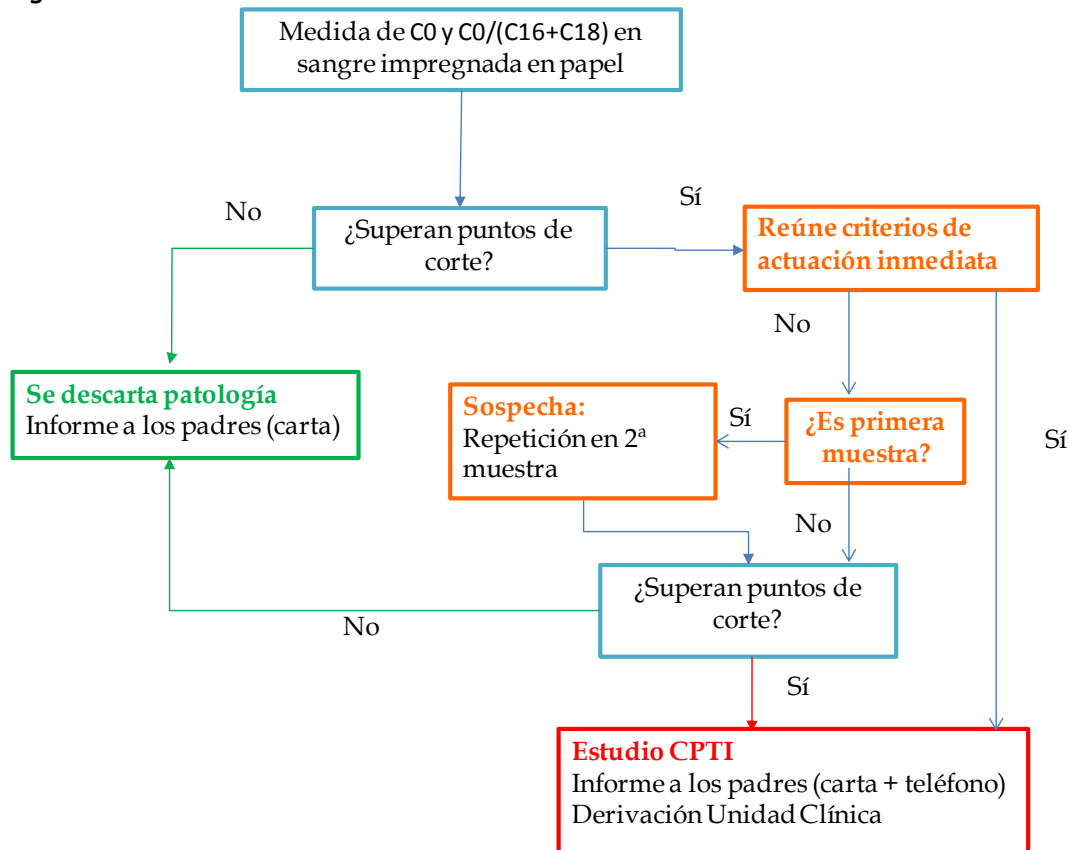
- Falsos positivos: Se ha observado aumento de los niveles de C0 en pacientes que reciben suplemento de carnitina así como en situaciones donde el metabolismo de los ácidos grasos puede estar afectado. También cuando la recogida de la muestra se realiza antes de las 24 horas de vida.

Puntos de corte:

- C0: 48,5 μ M ; C16: 0,95 μ M; C18: 0,37 μ M; C18:1: 0,44 μ M; $C0/(C16+C18)$: 16,06 ; $(C16+C18)/C2$: 0,08

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:

- Análisis de acilcarnitinas en sangre seca o plasma donde se observará una marcada reducción de la síntesis de todas las especies de acilcarnitinas y un aumento de los niveles de C0.
- Cuantificación de ácidos orgánicos en orina donde se ven niveles elevados de ácido dodecanodioico durante la crisis aguda y durante varios días después. Se puede observar aciduria dicarboxílica.
- Otras pruebas:
 - Gasometría y análisis bioquímico de glucemia, iones, perfil hepático y renal, CK amonio; pH y cuerpos cetónicos en orina.
 - Se observará hipoglucemia hipocetósica, definida como una concentración baja de glucosa en sangre (<40 mg/dL) en ausencia de cuerpos cetónicos en la orina.
 - Enzimas hepáticas elevadas. AST y ALT que son de dos a diez veces el límite superior de lo normal.
 - Hiperamonemia. La concentración de amoníaco en plasma suele estar ligeramente elevada.

- En una segunda fase: confirmación diagnóstica mediante estudio genético. Si no se detectan variantes en el gen *CPT1A*, o estas son de significado clínico incierto, para confirmar el diagnóstico se puede determinar la actividad enzimática de la carnitina palmitoiltransferasa 1 en fibroblastos de piel.

Diagnostico Diferencial:

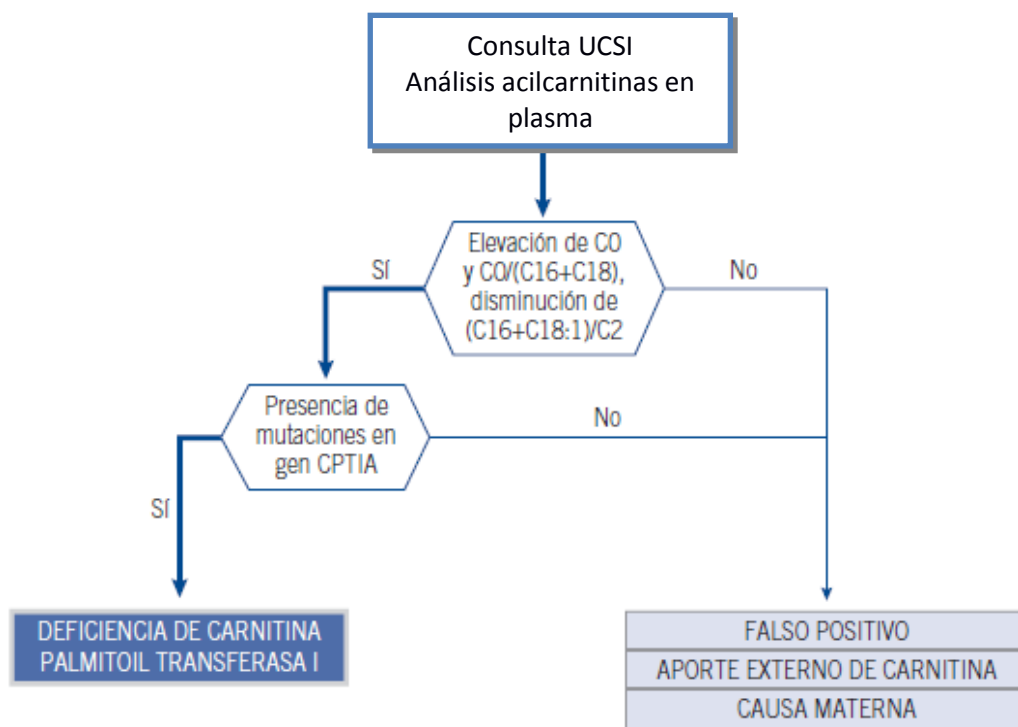
Se ha observado aumento de los niveles de C0 en pacientes que reciben suplemento de carnitina así como en pacientes en postoperatorio, con agenesia renal, con miocardiopatía hipertrófica o con depleción de ADN mitocondrial.

Definiciones de caso:

Se define “caso” como aquel RN con elevadas concentraciones de carnitina libre y acilcarnitinas de cadena larga (C16, C18, C18:1) disminuidas, con los ratios 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.

Algoritmo diagnóstico



Descripción de la enfermedad

Nombre de la enfermedad: Deficiencia de carnitina palmitoil transferasa I (CPT I).

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

Gen: CPT1A; *Locus:* 11q13; *Tipo de herencia:* Autosómica recesiva; *OMIM:* 201475

Incidencia de la enfermedad / Prevalencia en poblaciones: Incidencia estimada de 1:500,000 a 1:1,000,000

La CPT I está causada por mutaciones en el gen *CPT1A*, que conducen a una actividad deficiente de la enzima mitocondrial carnitina palmitoil transferasa I, que participa en la oxidación de los ácidos grasos permitiendo el transporte de ácidos grasos de cadena larga a través de la membrana, uniéndolos a moléculas de carnitina.

Síntomas clínicos:

El déficit de CPT-1A se manifiesta entre el nacimiento y los 18 meses de vida con ataques recurrentes de hipoglucemia hipocetósica de gravedad variable, desencadenados por ayuno o por enfermedades intercurrentes, que pueden provocar graves secuelas neurológicas. Los pacientes pueden presentar también una encefalopatía hepática con pérdida de conciencia, convulsiones, coma o, incluso, muerte súbita. Puede existir riesgo de progresión a insuficiencia hepática. Los pacientes también pueden presentar acidosis tubular.

Entre episodios de encefalopatía hepática, los individuos parecen normales en términos cognitivos y de desarrollo a menos que una descompensación metabólica previa haya resultado en daño neurológico.

Seguimiento y Tratamiento:

a) Tratamiento en situación estable:

- Dietético: evitar los períodos de ayuno y restringir el aporte graso con un incremento de los carbohidratos. Restringir triglicéridos de cadena larga (LCT) y suplementar con triglicéridos de cadena media (MCT), al menos 10% de las necesidades calóricas. Los ácidos grasos de cadena media son beneficiosos para estos pacientes puesto que estos ácidos grasos no necesitan de la lanzadera de la carnitina para acceder al interior mitocondrial.
- En general, NO está indicado el tratamiento con carnitina.

b) En caso de crisis o infecciones intercurrentes:

- Para prevenir el catabolismo administrar infusión de glucosa. NO usar carnitina.
- Proporcionar una hidratación adecuada durante un ataque de rabdomiólisis y mioglobulinuria para prevenir la insuficiencia renal.

c) Disponer de un régimen de emergencia.

d) Agentes/circunstancias que deben evitarse: Ácido valproico, anestesia general, ibuprofeno y diazepam en dosis altas.