

Anexo XXII. Déficit de carnitina palmitoil transferasa II (CPT II)

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 II, por lo que se contemplan más ratios informativos como $C0/(C16+C18)$, $(C16+C18)/C2$ y $(C16+C18:1)/C3$.

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

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

Limitaciones de método:

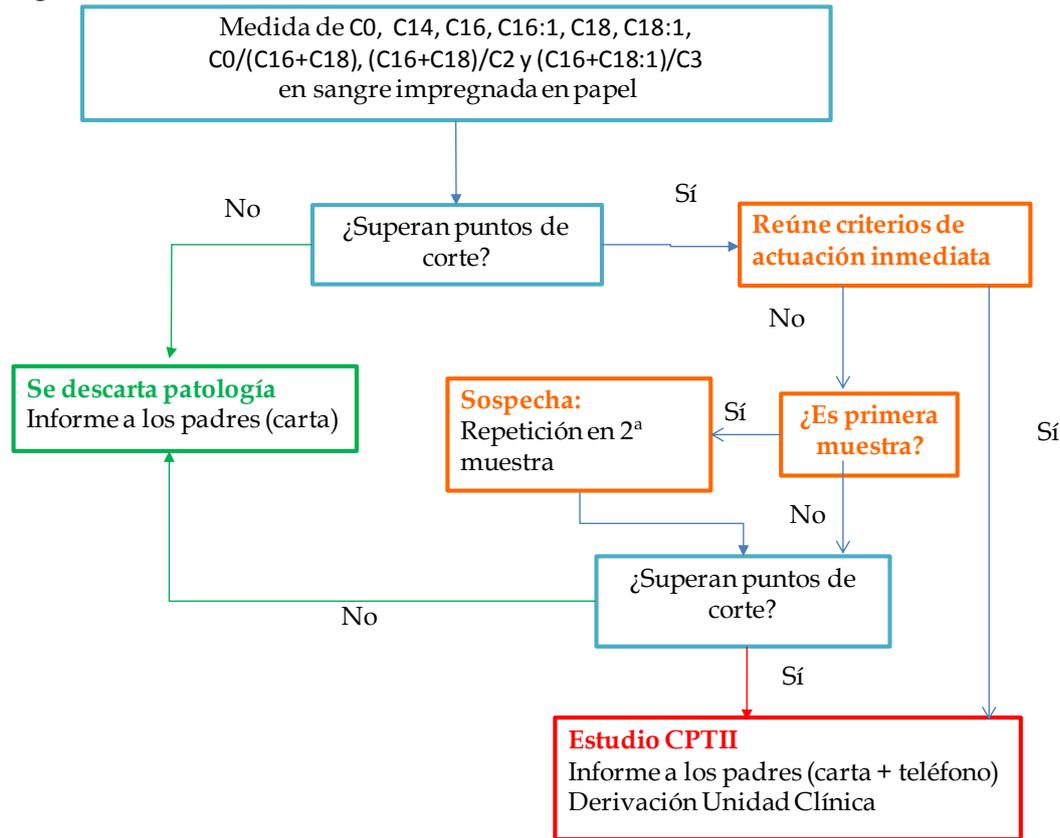
- Falsos positivos: El resultado del cribado puede verse afectado por la recogida de muestras antes de las 24 horas y la administración de suplementos de carnitina al lactante.

Puntos de corte:

- C16: 6,32 μ M; C18: 1,97 μ M; C18:1: 3,95 μ M; $C0/(C16+C18)$: 1,76 ; $(C16+C18)/C2$: 0,34 ; $(C16+C18:1)/C3$: 6,22

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:

- Análisis de acilcarnitinas en plasma donde se observará una elevación de las acilcarnitinas C12 a C18, en particular de C16 y C18:1 y disminución de los niveles de C0.
- Cuantificación de ácidos orgánicos en orina para el diagnóstico diferencial respecto a la deficiencia múltiple de deshidrogenasas que presentará el ácido glutárico y el ácido 3-OH-glutárico elevados.
- Otras pruebas:
 - Gasometría y análisis bioquímico de glucemia, iones, perfil hepático y renal y amonio; pH y cuerpos cetónicos en orina. Las formas neonatal grave e infantil grave pueden presentar hipoglucemia no cetósica y ligera hiperamonemia.
 - CK:
 - Su concentración puede ser más de cinco veces superior a la normal si ya se ha excluido previamente una enfermedad cardíaca o cerebral.
 - La mayoría de los individuos con la forma miopática de la deficiencia de CPT II tienen una concentración sérica de CK normal (<80 U/L) entre los ataques.
 - Se observa una elevación permanente de la concentración sérica de CK en aproximadamente el 10% de los individuos afectados
 - Coagulación
- En una segunda fase: confirmación diagnóstica mediante estudio genético. Si no se detectan variantes en el gen *CPT2*, o estas son de significado clínico incierto, para confirmar el diagnóstico se puede determinar la actividad enzimática de la carnitina palmitoiltransferasa 2 en músculo.

Diagnostico diferencial:

El diagnóstico diferencial de una elevación de acilcarnitinas C12 a C18, incluye la deficiencia múltiple de acil-CoA deshidrogenasa (MADD) y la deficiencia de carnitina-acilcarnitina translocasa (CACT).

La MADD puede excluirse mediante un cribado adicional de metabolitos urinarios, ésta presentará ácido glutárico y el ácido 2-OH-glutárico elevados a diferencia de CPTII.

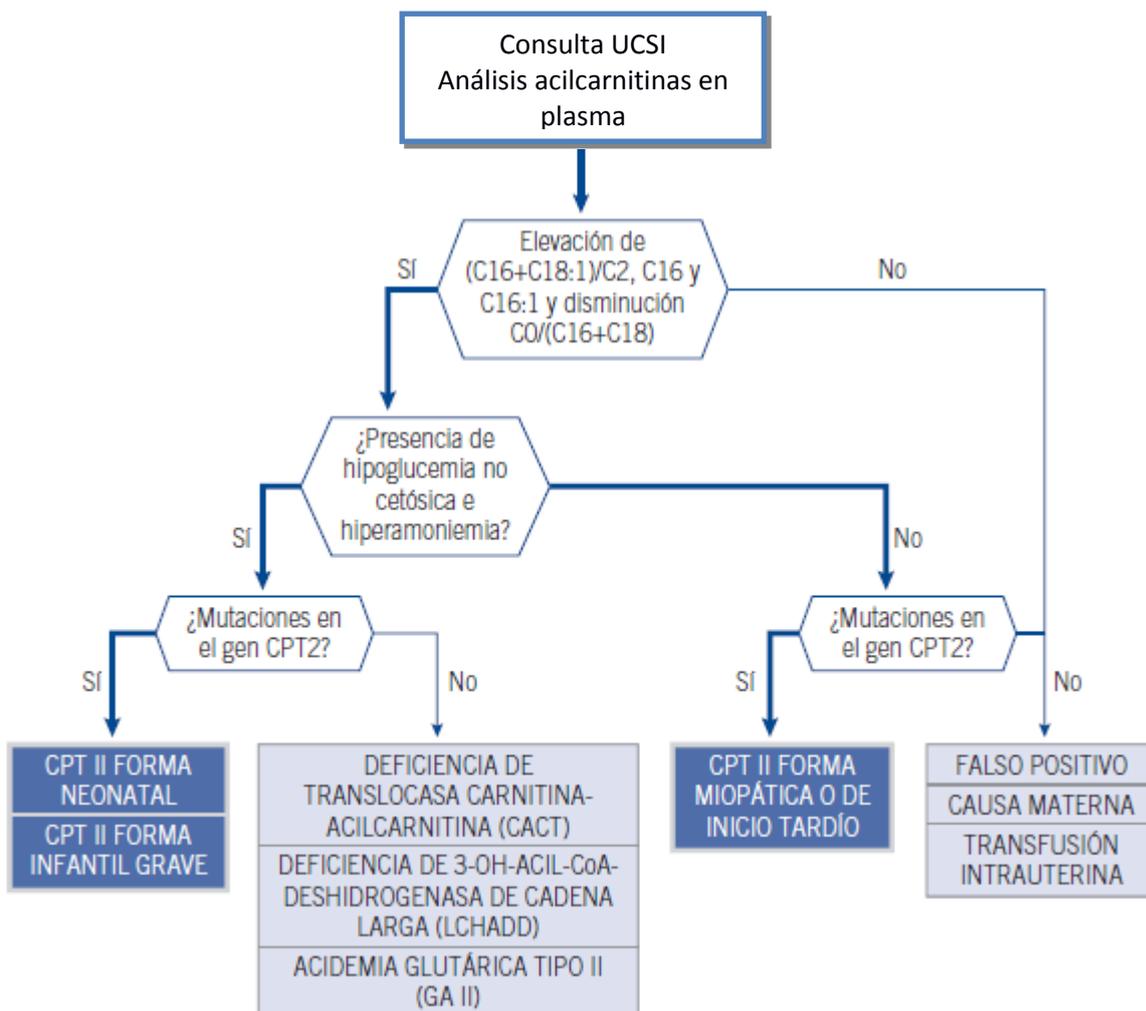
Por su parte, la diferenciación de la deficiencia de CACT de la deficiencia de CPT II sigue siendo difícil utilizando el perfil de acilcarnitinas, ya sea a partir de plasma o manchas de sangre. Se necesitan ensayos enzimáticos específicos para diferenciar inequívocamente la actividad enzimática de CACT de la actividad enzimática de CPT II, o estudios genéticos.

Definiciones de caso:

Se define "caso" como aquel RN con concentraciones elevadas de las acilcarnitinas C12 a C18, en particular de C16 y C18:1, disminución de C0 y 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 II (CPT II).

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

Gen: CPT2; *Locus:* 1p32; *Tipo de herencia:* Autosómica recesiva; *OMIM:* 255110

Incidencia de la enfermedad / Prevalencia en poblaciones: Incidencia estimada menor de 1:100.000.

La CPT II está causada por mutaciones en el gen CPT2, que conducen a una actividad deficiente de la enzima mitocondrial carnitina palmitoil transferasa II, que participa en la oxidación de los ácidos grasos transformando las acilcarnitinas introducidas en la mitocondria en Acil-CoA, dirigido a la oxidación de ácidos grasos. Además, en este proceso, se libera carnitina, facilitando el reciclaje del sistema de transporte de ácidos grasos.

Síntomas clínicos:

Existen tres presentaciones clínicas: la forma neonatal letal, la forma hepatocardiomuscular infantil grave y la forma miopática (que suele ser leve y puede manifestarse desde la infancia hasta la edad adulta).

Mientras que las dos primeras son enfermedades multisistémicas graves caracterizadas por insuficiencia hepática con hipoglucemia hipocetósica, cardiomiopatía, convulsiones y muerte prematura, la última se caracteriza por dolor y debilidad muscular inducidos por el ejercicio, a veces asociados a mioglobinuria. La forma miopática de la deficiencia de CPT II es el trastorno más común del metabolismo lipídico que afecta al músculo esquelético y la causa más frecuente de mioglobinuria hereditaria. Los varones tienen más probabilidades de verse afectados que las mujeres.

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 infusiones de glucosa. NO usar carnitina. Proporcionar una hidratación adecuada durante un ataque de rabdomiólisis y mioglobinuria 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.