

Anexo XXIII. Déficit de carnitina-acilcarnitina translocasa (CACT)

Protocolo de Cribado

Nombre de la prueba: determinación de C0, C16, C18, C18:1 y C16. Dichos marcadores no son específicos ni patognomónicos de CACT, 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:

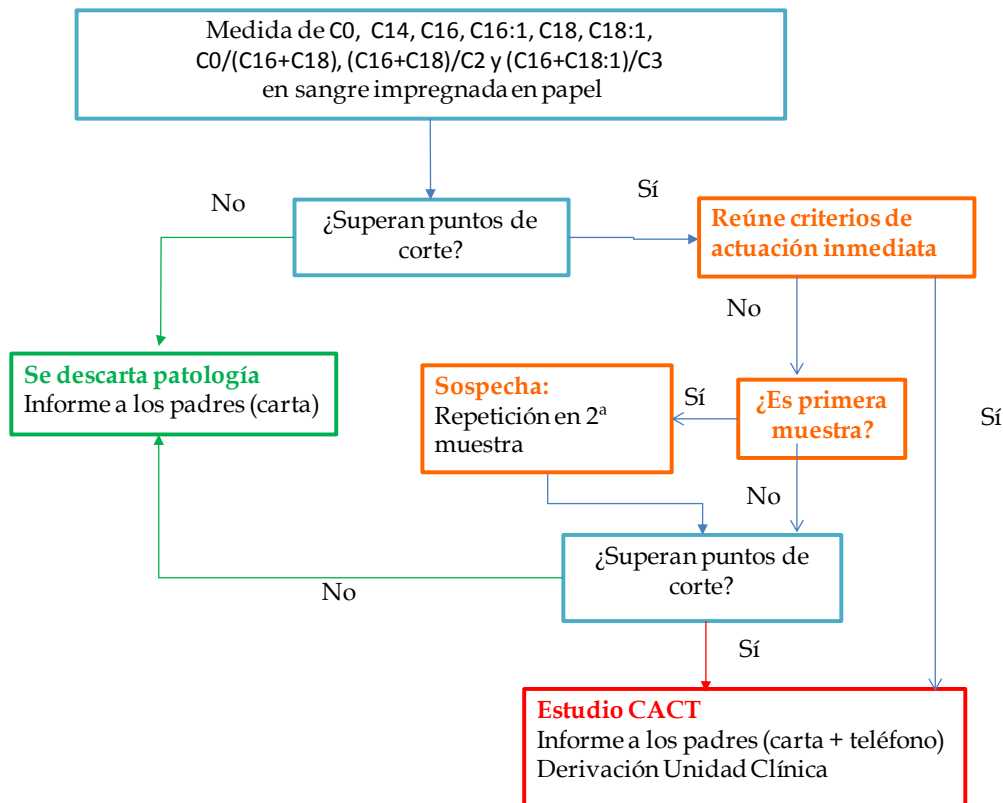
- Falsos positivos: el resultado del cribado puede verse afectado por la recogida de muestras antes de las 24 horas y la administración de suplementos de carnitina al lactante.

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, CK, perfil hepático y renal, amonio; pH y cuerpos cetónicos en orina.
- En una segunda fase: estudio molecular del gen específico. En los casos en que no haya sido posible orientar el diagnóstico de una entidad concreta, se procederá a estudios moleculares más amplios a través de paneles de genes que contengan todos los genes de la β -oxidación mitocondrial.
- El estudio enzimático del defecto específico está cayendo en desuso. Puede realizarse estudio de la oxidación de palmitato deuterado en fibroblastos pero esta prueba no permite distinguir entre CPTII y CACT.

Diagnostico Diferencial:

El diagnóstico diferencial de una elevación de acilcarnitinas C12 a C18, incluye la deficiencia múltiple de acil-CoA deshidrogenasa (MADD) y el déficit de carnitina palmitoiltransferasa II (CPTII).

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 CACT.

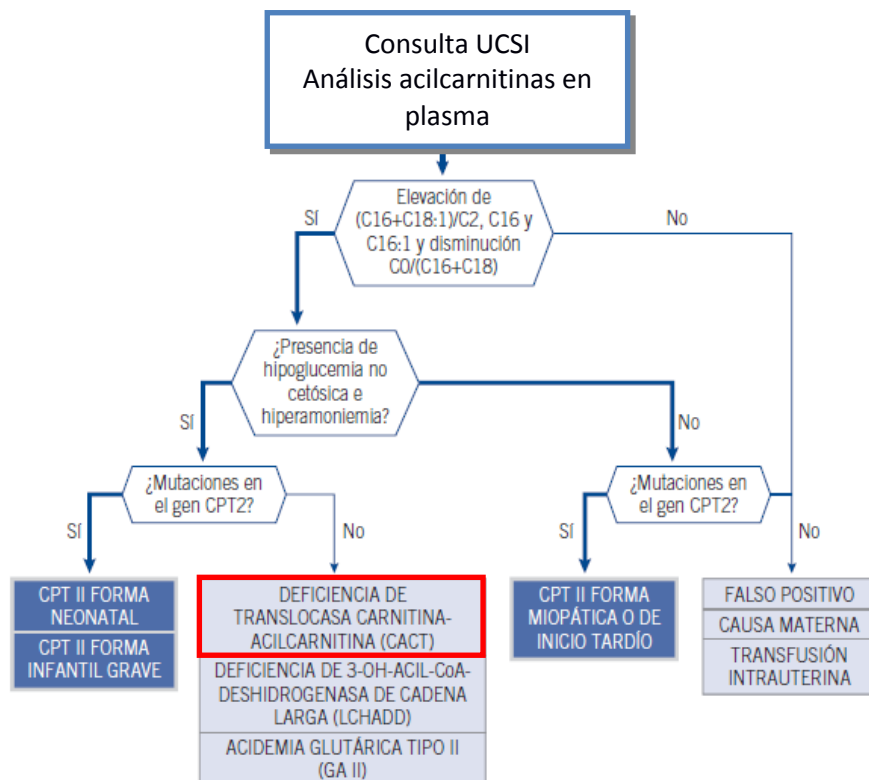
Por su parte, la diferenciación de la deficiencia de CACT de la deficiencia de CPT II sigue siendo difícil utilizando el perfil de acilcarnitinas, ya sea a partir de plasma o manchas de sangre. Se necesitan ensayos enzimáticos específicos para diferenciar inequívocamente la actividad enzimática de CACT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

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

Gen: SLC25A20; *Locus:* 3p21.31 y pseudogen en 6p12; *Tipo de herencia:* Autosómica recesiva; *OMIM:* 212138

Incidencia de la enfermedad / Prevalencia en poblaciones: Incidencia estimada en una población agregada de individuos de Australia, Alemania y Estados Unidos es de aproximadamente 1:750.000-1:2.000.000, mientras que la incidencia estimada en Hong Kong y Taiwán es de 1:60.000 y 1:400.000, respectivamente.

La deficiencia de CACT es un trastorno hereditario y potencialmente mortal de la oxidación de ácidos grasos. Está causada por mutaciones en el gen SLC25A20, que conducen a una actividad deficiente de la enzima mitocondrial carnitina-acilcarnitina translocasa, que se encarga del transporte de las acilcarnitinas al interior de la mitocondria para la β -oxidación, y de la carnitina hacia el citosol para su reutilización.

Síntomas clínicos:

La mayoría de pacientes con deficiencia de CACT tiene un fenotipo grave que se presenta durante las primeras 48 horas de vida con hipoglucemia hipocetósica grave, hiperamonemia, miocardiopatía y arritmia, lesiones de los músculos esqueléticos, disfunción hepática e hipotermia. También se observa afectación neurológica con encefalopatía, epilepsia y retraso en el desarrollo. Algunos pacientes sufren muerte súbita infantil. También se ha descrito un fenotipo leve más raro en la primera infancia que se manifiesta con episodios de hipoglucemia hipocetósica e hiperamonemia, a menudo desencadenada por el ayuno o por una enfermedad intercurrente.

Seguimiento y Tratamiento:

a) Tratamiento de base:

- Dieta: evitar de forma estricta el ayuno. Mantener toma nocturna. Dieta pobre en ácidos grasos de cadena larga y complementada con triglicéridos de cadena media (TCM 15-20%). No obstante, la fórmula de los TCM debe ser lo más pobre posible en ácidos grasos C10 y C12, ya que una gran ingesta de éstos puede provocar descompensación.
- NO está indicado el tratamiento con carnitina de forma rutinaria. En caso de hipocarnitinemia, se puede utilizar a dosis bajas, 12-15 mg/kg/día oral, ajustar según niveles de carnitina y retirar en las descompensaciones.

b) En caso de crisis o infecciones intercurrentes:

- Para prevenir el catabolismo administrar infusiones de glucosa. NO usar carnitina iv.
- N-carbamilglutamato en hiperamoniemia 100-250 mg/kg/día.
- D,L 3-hidroxibutirato en cardiomiopatía grave: 600-900 mg/kg/día v.o. en 4 dosis.
- Tratamiento de las arritmias

c) Disponer de un régimen de emergencia y suplementos antes de realizar ejercicio físico.