

## Anexo XXIV. Deficiencia múltiple de acil-CoA deshidrogenasa (MADD)

### Protocolo de Cribado

**Nombre de la prueba:** determinación de acilcarnitinas desde C4 a C18, tanto saturadas como insaturadas, especialmente C4, C5 y C8.

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:**

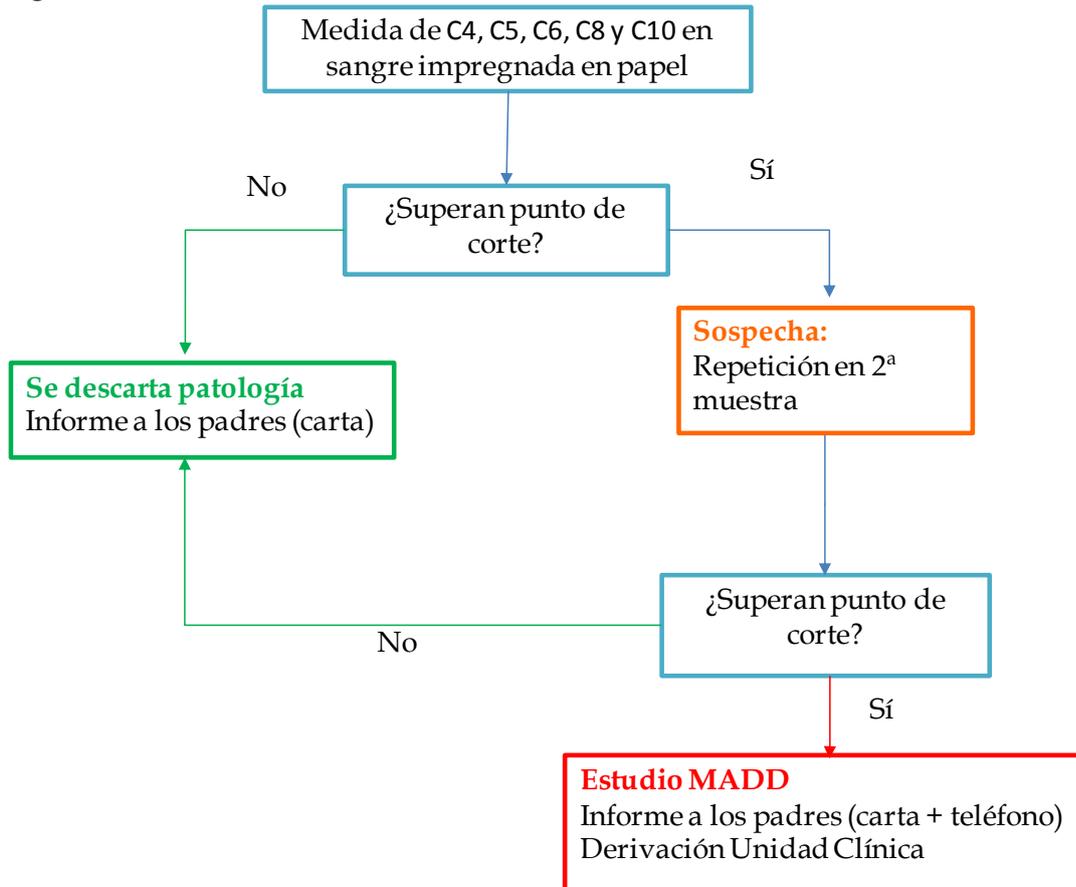
- Falsos positivos: El resultado del cribado puede verse afectado por la recogida de muestras antes de las 24 horas y la administración de suplementos de carnitina al lactante.

#### **Puntos de corte:**

- C4: 0,89  $\mu\text{M}$  ; C5: 0,4  $\mu\text{M}$ ; C6: 0,11  $\mu\text{M}$ ; C8: 0,14  $\mu\text{M}$ ; C10: 0,24  $\mu\text{M}$ ; C12: 0,31  $\mu\text{M}$

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 de C4 a C18, especialmente C4, C5, C8.
- Cuantificación de ácidos orgánicos en orina donde se observará un patrón complejo con aumento de ácido glutárico, ácido etilmalónico, y el ácido 2-OH-glutárico.
- Excreción de acilglicinas variable dependiendo de la gravedad del defecto y condiciones clínicas del paciente. En formas graves: elevación de glicinas tanto de cadenas sencilla como ramificadas. En las formas moderadas: sólo aumento de butirilglicina, isobutilglicina e isovalerilglicina.
- Otras pruebas:
  - Gasometría sanguínea: acidosis con aumento de anion gap
  - Bioquímica sanguínea. Pueden presentar hipoglucemia no cetósica o hipocetósica, hipertransaminasemia, ligera hiperamonemia, elevación de creatina quinasa (especialment en la forma miopática de aparición tardía).
- En una segunda fase: confirmación diagnóstica se realiza mediante estudio genético. Si no se detectan variantes en los genes  $\beta$ ETF,  $\alpha$ ETF, o ETFQO o estas son de significado clínico incierto, para confirmar el diagnóstico se puede determinar la actividad enzimática de ETF en músculo o fibroblastos de piel.

### Diagnostico Diferencial:

Los trastornos del metabolismo de la riboflavina pueden imitar la MADD (tanto bioquímica como clínicamente) y deben considerarse como diagnósticos diferenciales primarios.

La encefalopatía etilmalónica (EE) puede presentar niveles elevados de C4 y C5 en cribado neonatal, cursando además con elevación del ácidoetilmalónico con elevaciones leves de los conjugados de glicina como la isovalerilglicina, por lo que pueden ser necesarias pruebas genéticas moleculares para confirmary diferenciar los diagnósticos.

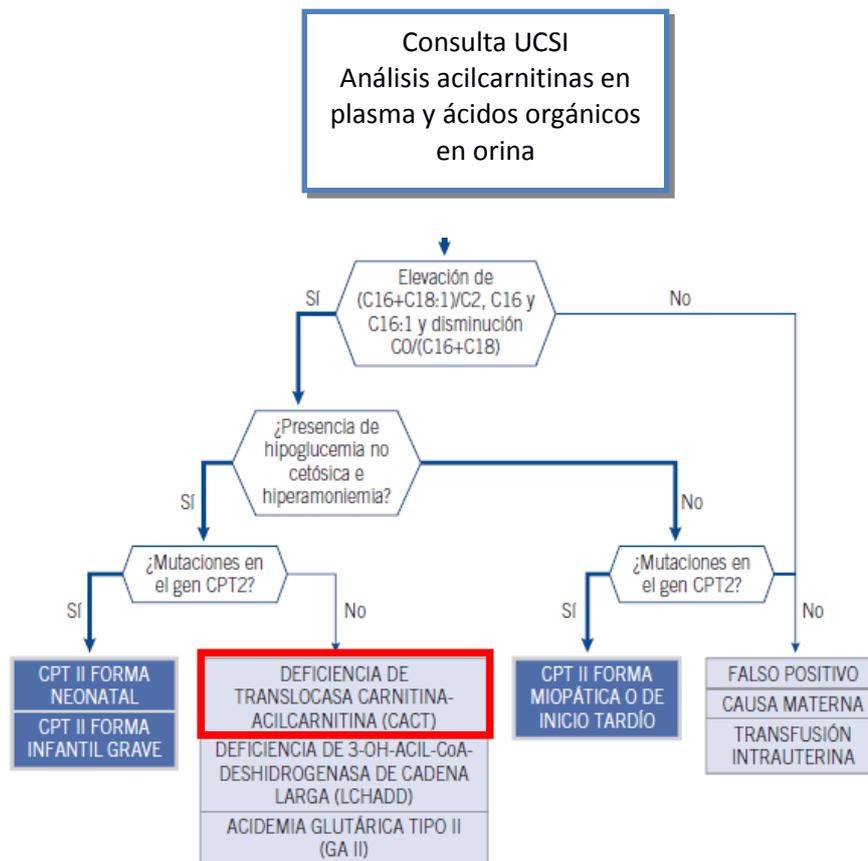
La elevación de acilcarnitinas de C12 a C18 es también común a la deficiencia de carnitina palmitoil transferasa II (CPTII) y carnitina-acilcarnitina translocasa (CACT). Se podrán diferenciar ya que estas últimas no presentarán ácido glutárico ni ácido 2-OH-glutárico en orina.

### *Definiciones de caso:*

Se define "caso" como aquel RN con concentraciones elevadas de las acilcarnitinas C4 a C18, en particular de C4, C5 y C8 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:* Aciduria glutárica II (AGII).

*Tipo de deficiencia o trastorno metabólico:* deficiencias de la  $\beta$ -oxidación mitocondrial de los ácidos grasos.

*Genes/Locus:* *ETF $\alpha$*  (15q23-q25), *ETF $\beta$*  (19q13.3-q13.4) y *ETFDH* (4q32-q35); *Tipo de herencia:* Autosómica recesiva; *OMIM:* 231680; 130410; 231675, respectivamente.

*Incidencia de la enfermedad / Prevalencia en poblaciones:* incidencia estimadaes de 1:250.000. Es más frecuente en China, donde es la causa más común de miopatía por almacenamiento de lípidos.

La MADD está causada por mutaciones en los genes *ETF $\alpha$*  (15q23-q25), *ETF $\beta$*  (19q13.3-q13.4) y *ETFDH* (4q32-q35), que codifican para las subunidades alfa y beta de la flavoproteína de transferencia electrónica (ETF) y la ETF-coenzima Q-oxidorreductasa. La disfunción de cualquiera de estas dos flavoproteínas provoca la alteración de la oxidación de los ácidos grasos.

### Síntomas clínicos:

Los pacientes con MADD se agrupan en tres fenotipos clínicos amplios:

- Inicio en período neonatal asociado a anomalías congénitas. Estos pacientes suelen ser prematuros, presentar hipoglucemia no cetósica grave, hipotonía, hepatomegalia y acidosis metabólica grave durante las primeras 24 horas de vida. Normalmente tienen riñones displásicos con múltiples quistes y también pueden presentar dismorfia facial (orejas de implantación baja, frente alta, hipertelorismo y región medifacial hipoplásica), pies en mecedora y anomalías de los genitales externos. La muerte se suele producir durante la primera semana de vida.
- Inicio en período neonatal sin asociar anomalías congénitas. Este grupo de pacientes suele manifestar la enfermedad durante las primeras 24-48 horas de vida con hipotonía, taquipnea, hepatomegalia, acidosis metabólica e hipoglucemia hipocetósica. La mayoría muere durante las primeras semanas de vida, pero algunos han sobrevivido durante varios meses; normalmente la muerte sobreviene por miocardiopatía grave.

Estas dos formas en conjunto se llaman MADD-grave

- Aparición leve y/o tardía. Estos pacientes presentan un espectro clínico amplio que va desde la aparición de episodios intermitentes de vómitos, acidosis metabólica e hipoglucemia hipocetósica (con posibilidad de afectación cardíaca) durante los primeros meses de vida, hasta la presentación durante la adolescencia o la edad adulta con síndrome pseudo-Reye agudo con cetoacidosis y miopatía por almacenamiento de lípidos. Este subgrupo suele responder a dosis farmacológicas de riboflavina. (rr-MADD)

### Seguimiento y tratamiento:

Cuando se sospecha MADD debe iniciarse el tratamiento inmediatamente.

a) Tratamiento de base: el tratamiento de los fenotipos más graves consiste en la restricción de grasas y de proteínas y la adopción de una dieta rica en carbohidratos. Es esencial evitar estrictamente el ayuno y otros tipos de agresiones precipitantes. El suplemento de entre 100 y 400 mg de riboflavina al día es un tratamiento muy eficaz para pacientes con rr-MADD, y en algunos casos también lo es el suplemento de CoQ10. Para casos moderadamente graves se ha utilizado 3-hidroxiubutirato con éxito, pero son necesarios estudios ulteriores al respecto.

b) Tratamiento de emergencia: asegurar el aporte iv o vo de glucosa. NO MCT. D,L 3-hidroxiubutirato v.o. en cardiomiopatía grave. Riboflavina 100-300 mg/día. Carnitina oral

La MADD-S es invariablemente mortal. Los fenotipos más leves tienen un pronóstico más favorable.