

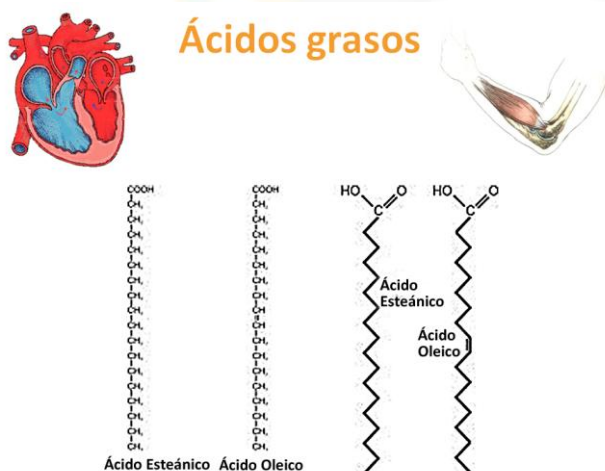
# DEFICIENCIA DE ACIL-CoA DESHIDROGENASA DE CADENA MUY LARGA (VLCAD)

## ¿QUÉ ES LA DEFICIENCIA DE VLCAD?

Es un **error congénito del metabolismo de los ácidos grasos de cadena muy larga** (de 14 a 20 átomos de carbono). Está causado por la deficiencia de la enzima acil-CoA deshidrogenasa de cadena muy larga (VLCAD), que cataliza el primer paso de la  $\beta$ -oxidación de los ácidos grasos.

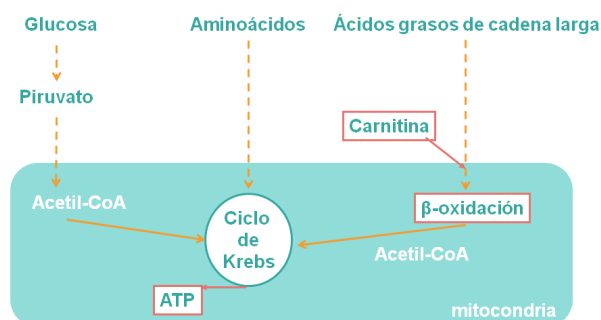
## ¿QUÉ SON LOS ÁCIDOS GRASOS?

Son compuestos en cadena de diferente longitud que constituyen una de las principales **fuentes de energía**, especialmente para el **corazón y el músculo esquelético**.



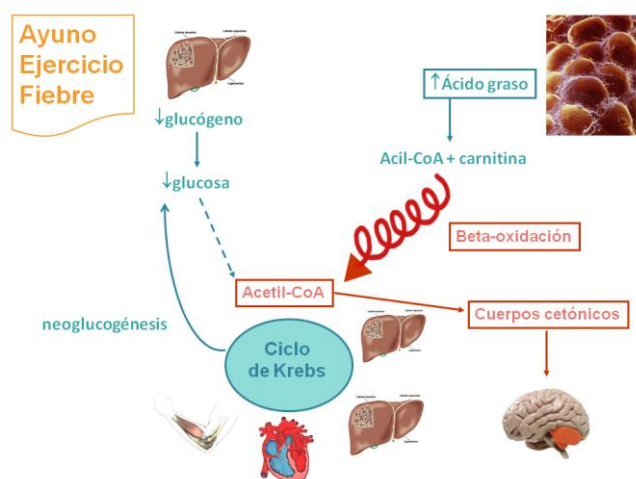
Todos los seres vivos necesitan **energía** para crecer, moverse, pensar y realizar cualquier otra actividad. También necesitamos energía para que funcionen todas las **reacciones metabólicas** que permiten la vida. La energía se produce por la **oxidación** principalmente de los azúcares (glucosa) y los ácidos grasos dentro de las **mitocondrias**.

## Fuentes de energía celulares



## ¿CUÁNDO SE OXIDAN LOS ÁCIDOS GRASOS?

Durante el ayuno y el ejercicio prolongados o en procesos febriles en los que hay grandes necesidades energéticas la energía que aporta la glucosa es insuficiente y los ácidos grasos se movilizan desde el tejido adiposo (grasa corporal).



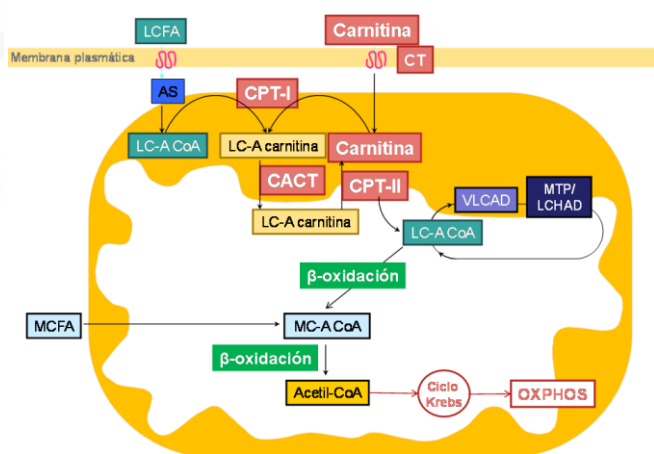
Se activan en forma de acil-CoA y se transportan unidos a la carnitina (acilcarnitinas) dentro de la mitocondria y allí se oxidan.

La  $\beta$ -oxidación de los ácidos grasos proporciona hasta el 80% de la energía requerida por el organismo en el ayuno prolongado.

## ¿CÓMO SE OXIDAN LOS ÁCIDOS GRASOS?

Los ácidos grasos se oxidan dentro de la mitocondria mediante una serie de **reacciones en cadena (β-oxidación)**, que actúan como una espiral, en los que intervienen procesos de reducción y de transferencia de electrones.

En cada vuelta de la espiral se libera un **acetil-CoA** y se forma un ácido graso de dos carbonos menos, que continua con la beta oxidación hasta la completa degradación de la cadena.



El **acetil-CoA** liberado se utiliza como **sustrato energético del ciclo de Krebs** y también en la **formación hepática de cuerpos cetónicos**. Estos proporcionan la energía necesaria para suplir la falta de glucosa indispensable en algunos tejidos como el cerebro.

El músculo esquelético y cardiaco utilizan los ácidos grasos como sustrato energético.

## ¿CUÁNDO SE PRODUCE UN DEFECTO DE LA β-OXIDACIÓN?

Puede producirse un defecto en β-oxidación cuando alguna de los procesos implicados en esta vía metabólica no se realiza correctamente.

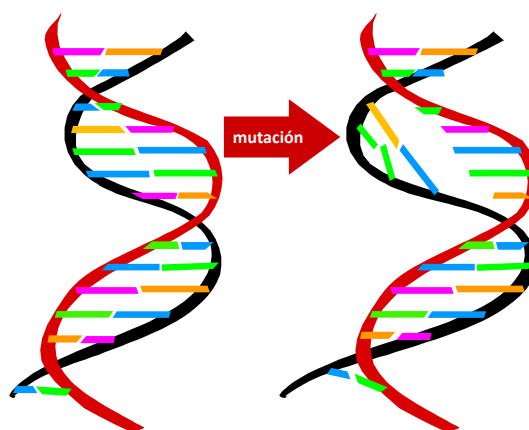
Como consecuencia de alguno de estos defectos pueden acumularse compuestos que no se han oxidado correctamente y que pueden ser tóxicos si están en exceso.

Además se produce un defecto en la **síntesis de acetil-CoA**, que causa un fallo en la producción de energía a través del ciclo de Krebs, un **defecto en la síntesis de**

**cuerpos cetónicos** y un descenso de los valores de glucosa (**hipoglucemia**).

## ¿POR QUÉ SE PRODUCE UN DEFECTO HEREDITARIO EN LA β-OXIDACIÓN?

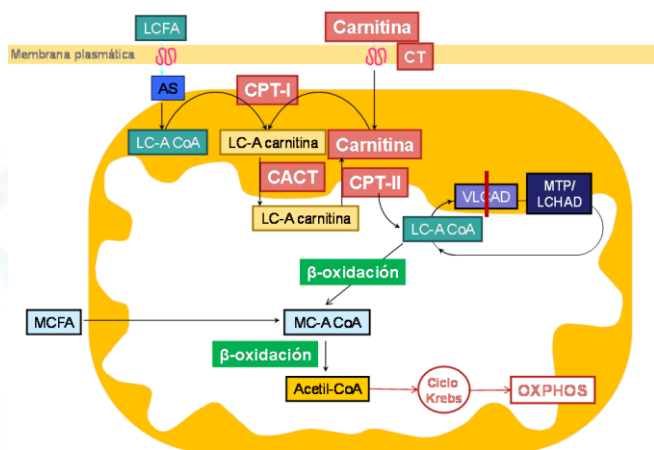
Cada una de las proteínas que constituyen la vía de la β-oxidación está determinada genéticamente (codificada). Cuando se produce **una mutación** (cambio estable y hereditario) en un gen que codifica alguna de estas proteínas, ésta muestra alteraciones en su concentración o estructura que pueden alterar su función. Todos ellos se heredan de forma autosómica recesiva, es decir, los padres son portadores de mutaciones en uno de estos genes, aunque no sufren los efectos de la deficiencia. Si ambos padres transmiten una mutación al hijo, éste sufrirá **un error congénito de la β-oxidación**.



Se han descrito más de 22 defectos en los distintos pasos de la β-oxidación. Las consecuencias clínicas y bioquímicas dependen del nivel al cual se halla interferida la vía metabólica, de la toxicidad de los metabolitos acumulados, y de la actividad enzimática residual.

## ¿QUÉ OCURRE EN LA DEFICIENCIA DE ACIL-COA DESHIDROGENASA DE CADENA MUY LARGA (VLCAD)?

Causa un bloqueo en la oxidación de ácidos grasos de cadena muy larga (de 14-20 átomos de carbono). La VLCAD controla un punto crítico en el suministro de electrones a la cadena respiratoria y además, controla la ruta de formación de cuerpos cetónicos.



Esto hace que, en condiciones de descompensación metabólica, se acumulen dichos ácidos, así como sus derivados conjugados con la carnitina (acilcarnitinas) y ácidos dicarboxílicos en sangre y orina.

## ¿CUALES SON LAS MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA DEFICIENCIA DE VLCAD?

Se han descrito tres fenotipos (conjunto de características físicas, bioquímicas, fisiológicas, signos y síntomas de un individuo) diferentes:

### Manifestaciones clínicas de VLCAD

Forma miopática infantil severa



cardiomiopatía hipertrófica hepatomegalia

Forma moderada hepática



hipoglucemia hipocetósica

Forma miopática tardía



rhabdomiólisis calambres intolerancia al ejercicio

- 1) **Forma infantil severa miopática con fallo multiorgánico**, que se presenta en los primeros meses de vida con cardiomiopatía (enfermedad del corazón) hipertrófica (por engrosamiento) o dilatada (por debilidad), derrame pericárdico (acumulación de líquido en la bolsa serosa que rodea al corazón) y arritmias (alteraciones del ritmo cardíaco), así como hipotonía, hepatomegalia (hígado grande) e hipoglucemia intermitente. La primera descompensación metabólica, generalmente antes

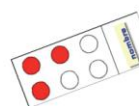
de los 8 meses de edad, puede tener un final fatal. No obstante, la disfunción cardíaca es reversible con un diagnóstico y tratamiento intensivo precoz y modificación de la dieta.

- 2) **Forma moderada hepática con hipoglucemias hipocetósicas**, de presentación más tardía, en la infancia, con hepatomegalia y sin cardiomiopatía.
- 3) **Forma miopática tardía**, del adolescente o adulto, se presenta con rhabdomiólisis (lesión de los músculos esqueléticos) intermitente, con calambres musculares y/o dolor e intolerancia al ejercicio. Es progresiva e inducida por el ejercicio, ayuno o estrés, sin afectación cardíaca ni hipoglucemia.
- 4) Muchos de los niños diagnosticados por **cribado neonatal** y tratados adecuadamente se han mantenido **asintomáticos** durante años, y este hecho, aunque muy importante, no permite asegurar que el tratamiento preventivo va a impedir la aparición de síntomas de por vida.

## ¿CÓMO SE DIAGNOSTICA LA DEFICIENCIA DE VLCAD?

El diagnóstico se realiza en base a la **presentación clínica** o mediante el **cribado neonatal** ampliado a los defectos de la  $\beta$ -oxidación de los ácidos grasos.

### Diagnóstico de la deficiencia de VLCAD



¿Cribado neonatal?  
¿Sospecha clínica?



rhabdomiólisis hipoglucemias

#### Estudio bioquímico



↓ glucosa  
↓ cetonicos  
↓ carnitina  
↑ acilcarnitinas  
↑ ácidos grasos libres

↑ ácidos dicarboxílicos  
↑ ácidos 3-OH-dicarboxílicos

#### Estudio genético



Mutaciones  
ACADVL

El estudio de **ácidos orgánicos** en orina muestra un perfil característico de ácidos dicarboxílicos y 3-hidroxicarboxílicos durante los periodos de descompensación metabólica. En sangre, los ácidos grasos libres y las acilcarnitinas específicas (C14) están elevados, mientras que se observa una acidosis láctica y una deficiencia de carnitina secundarias, incremento variable de enzimas hepáticas y elevación de CPK. La

hipoglucemia hipocetósica se observa en la forma hepática.

El **cribado neonatal** para la deficiencia de VLCAD, con inicio de un tratamiento adecuado, previene muchas de las descompensaciones y sus posibles secuelas, por lo que se está aplicando ya actualmente en muchos países.

El diagnóstico se confirma mediante el estudio de la **oxidación de palmitato marcado** en cultivo de fibroblastos.

El espectro de mutaciones en el gen **ACADVL** es heterogéneo, habiéndose descrito más de 60 mutaciones, ninguna prevalente.

El estudio genético permite el consejo genético familiar y el diagnóstico prenatal, si se requiere.

## ¿TIENE TRATAMIENTO LA DEFICIENCIA DE VLCAD?

El tratamiento común a todos los defectos de la  $\beta$ -oxidación se basa en prevenir la hipoglucemia, lo que se consigue:

- Suplementar con MCT previa al ejercicio (en pacientes con posible rabiomilosis).
4. Ante situaciones de stress (infecciones, cuadros febriles) **evitar ayuno prolongado** asegurando una **ingesta adecuada de hidratos de carbono** (a base de bebidas o alimentos ricos en hidratos de carbono) (consultar Pauta de descompensación).



Passeig Sant Joan de Déu, 2  
08950 Esplugues de Llobregat  
Barcelona, España  
Tel: +34 93 203 39 59

[www.hsjdbcn.org](http://www.hsjdbcn.org) / [www.guiametabolica.org](http://www.guiametabolica.org)

© Hospital Sant Joan de Déu. Todos los derechos reservados.

### Tratamiento de deficiencia de VLCAD

Dieta fraccionada rica en hidratos de carbono y baja en grasas



maizena



Fórmula especial + MCT



MCT

1. **Evitando el ayuno prolongado**, mediante una dieta fraccionada.
2. Utilizando una **dieta rica en hidratos de carbono**, usando hidratos de carbono de absorción lenta (ver Consejos para evitar la hipoglucemia).
3. Tratamiento dietético específico para VLCAD:
  - Suprimir la leche materna y sustituirla por una fórmula especial suplementada en MCT
  - Restringir LCT (triglicéridos de cadena larga).
  - Suplementar con aceite de soja como fuente de precursores de ácidos grasos esenciales, para evitar su defecto.