

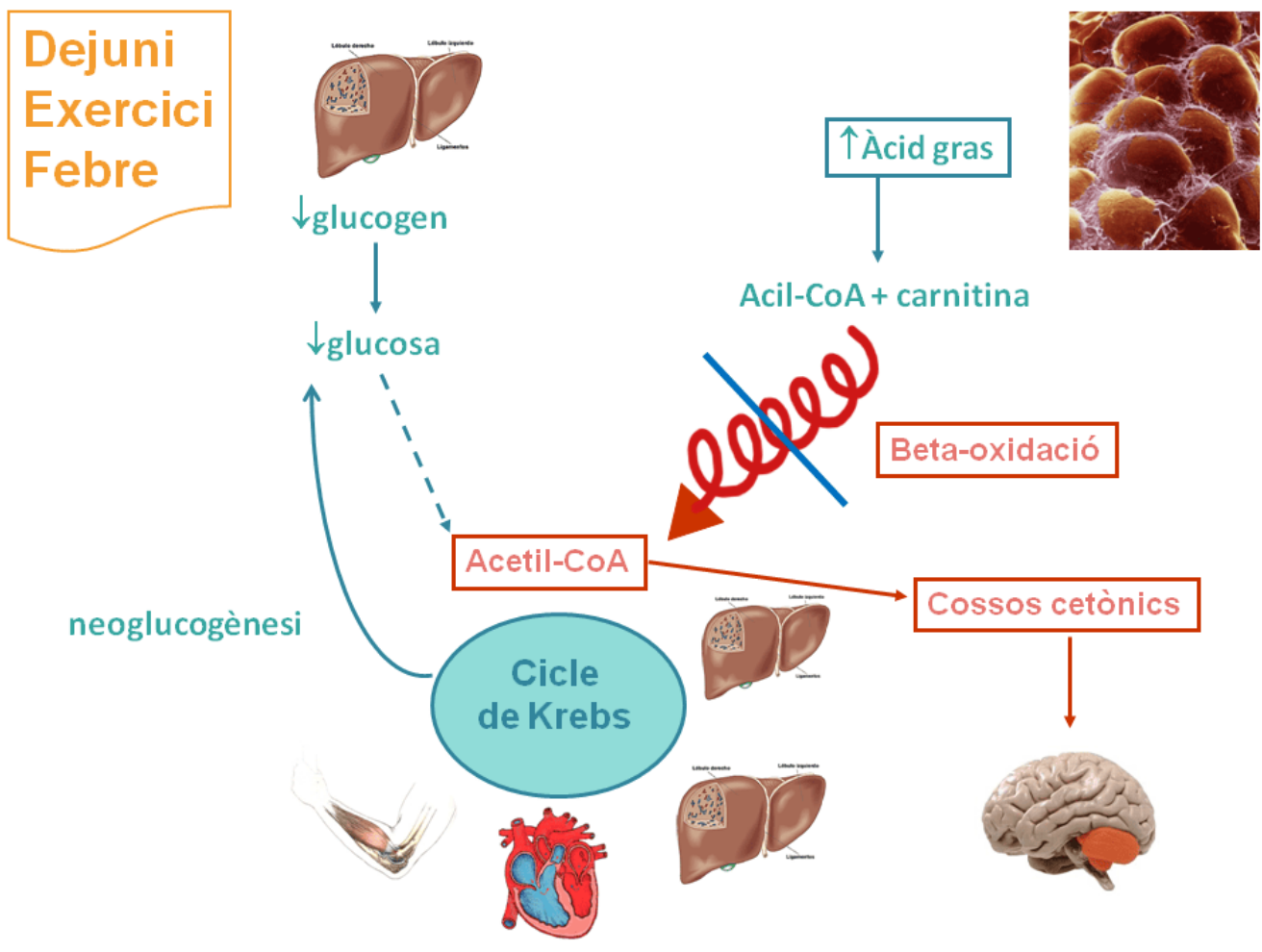
DEFICIÈNCIA DE BETA-CETOTIOLASA

QUÈ ÉS LA DEFICIÈNCIA DE BETA-CETOTIOLASA?

La **deficiència de beta-cetotiolasa** està causada per mutacions en el **gen ACAT1** que codifica a aquest enzim mitocondrial implicat en la **cetolisi** (utilització de cossos cetònics). Els defectes de la cetolisi donen lloc a un excés de cossos cetònics, per la seva deficient utilització. Els pacients desenvolupen **cetoacidosis intermitents**, que poden anar acompanyades d'alteració de l'estat de consciència.

QUÈ SÓN ELS COSSOS CETÒNICS?

Els **cossos cetònics**, el **3-hidroxiabutirat (HB)** i l'**acetoacetat (AA)** es produeixen en la β -oxidació dels àcids grassos i tenen una important funció en el **metabolisme energètic**.



Durant el dejuni i l'exercici prolongats o en processos febrils en els quals hi ha grans necessitats energètiques l'energia que aporta la glucosa és insuficient i els àcids grassos es mobilitzen des del teixit adipós (greix corporal). S'activen en forma d'acil-CoA i es transporten units a la carnitina dins dels mitocondris del fegat i allà s'oxiden mitjançant una sèrie de reaccions en cadena (beta oxidació), que

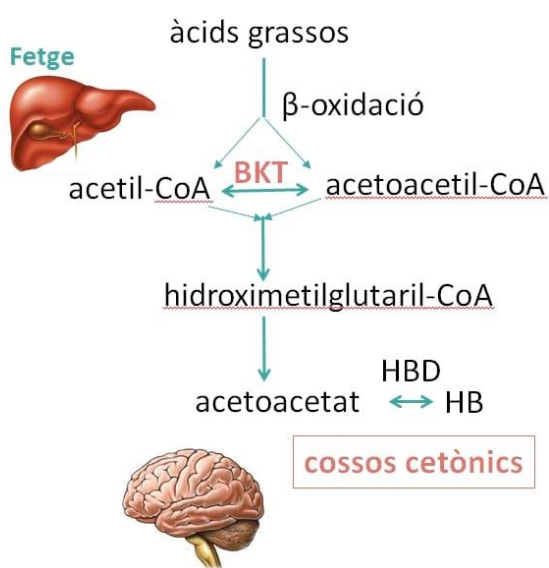
actuen com una espiral. A cada volta de l'espiral s'allibera un **acetil-CoA** i es forma un àcid gras de dos carbonis menys, que continua amb la beta oxidació fins a la completa degradació de la cadena. (vegis <https://www.guiametabolica.org/ecm/defectos-v-oxidacion>).

Els cossos cetònics es formen en el fetge a partir de l'acetil-CoA i el acetoacetil-CoA, en un procés anomenat **cetogènesi**. Els cossos cetònics s'exporten des del fetge a altres teixits, com el **cervell**, on té una especial importància quan hi ha un defecte de glucosa com a font d'energia.

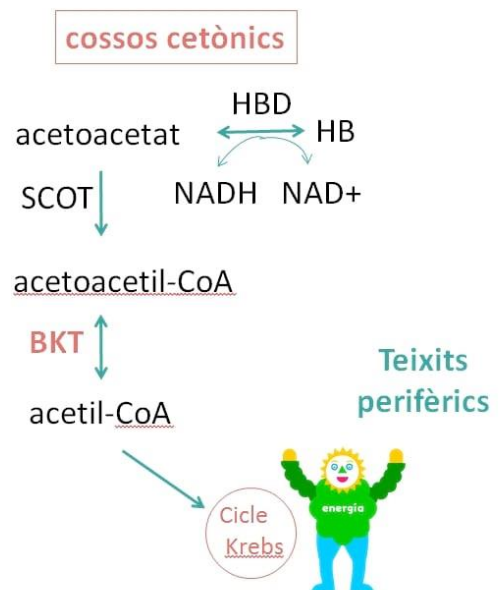
El acetoacetat es transforma en 3-hidroxiacetil-CoA mitjançant una reacció reversible catalitzada per la 3-hidroxiacetil-CoA deshidrogenasa (HBD) dependent de NAD⁺, de manera que les seves concentracions respectives depenen de l'estat d'oxidació-reducció intra o extramitocondrial.

QUÈ ÉS LA CETOLISI?

Cetogènesi



Cetolisi



La cetolisi consisteix en la utilització perifèrica de cossos cetònics. Els cossos cetònics generats al fetge passen a la sang i d'aquí als teixits perifèrics segons les seves necessitats energètiques. Per això, l'HB passa a acetoacetat mitjançant la HBD i el acetoacetat s'ha d'activar a acetoacetil-CoA mitjançant l'enzim **succinil-CoA transferasa (SCOT)** i finalment escindir-se a acetil-CoA mitjançant la **beta-cetotiolasa (BKT)**. L'acetil-CoA dona lloc a la producció d'energia a través del cicle de Krebs.

Tot i que la cetolisi és una **via reversible**, en **teixits extrahepàtics** tendeix a anar cap a la producció d'acetil-CoA, és a dir, cap a la **cetolisi**, mentre que en el **fetge** tendeix a la formació d'acetoacetil-CoA per donar lloc a la **cetogènesi**.

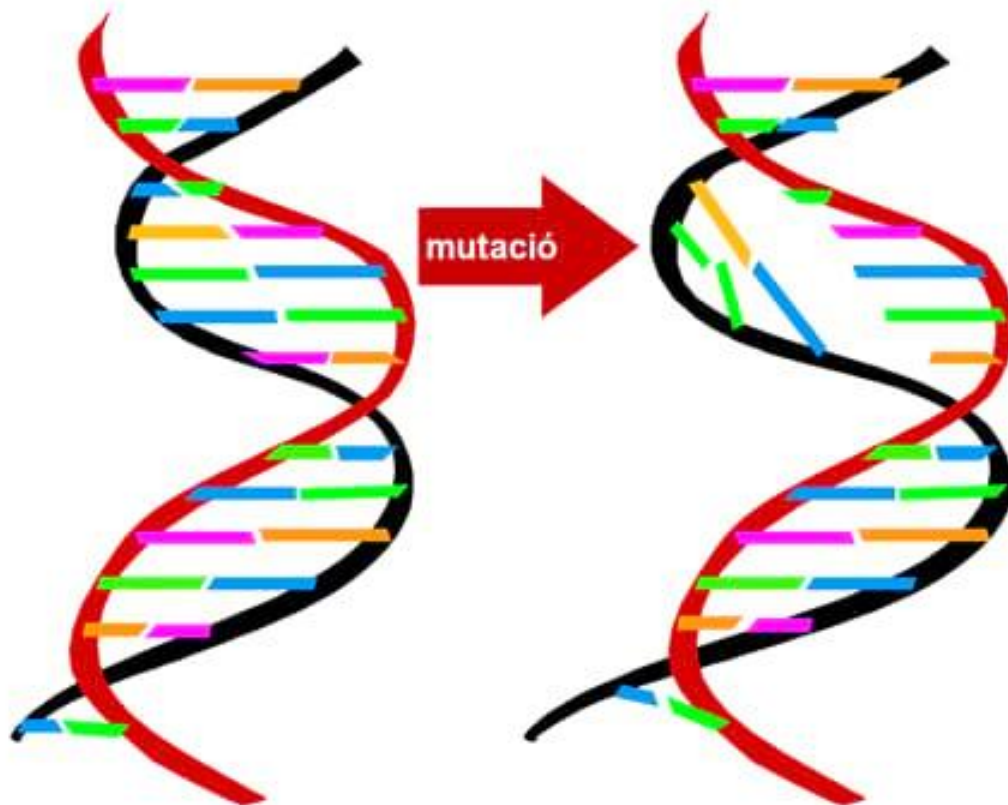
Els cossos cetònics juguen un important paper com a **vectors del transport d'energia** des del fetge on es formen, fins als teixits perifèrics on s'utilitzen (cor, ronyó, etc ..), especialment quan hi ha una disminució de la concentració de glucosa. El **cervell** pot utilitzar els cossos cetònics com a font d'energia alternativa a la glucosa.

QUÈ PASSA QUAN ES PRODUEIX UN DEFECTE DE LA CETOLISIS?

Un defecte de la cetolisis es produeix quan hi ha una deficiència d'un dels dos enzims implicats en aquest procés (SCOT o BKT), sent molt més freqüent el defecte de BKT. Un defecte de la cetolisis dona lloc a una acumulació excessiva de cossos cetònics, per deficient utilització dels mateixos.

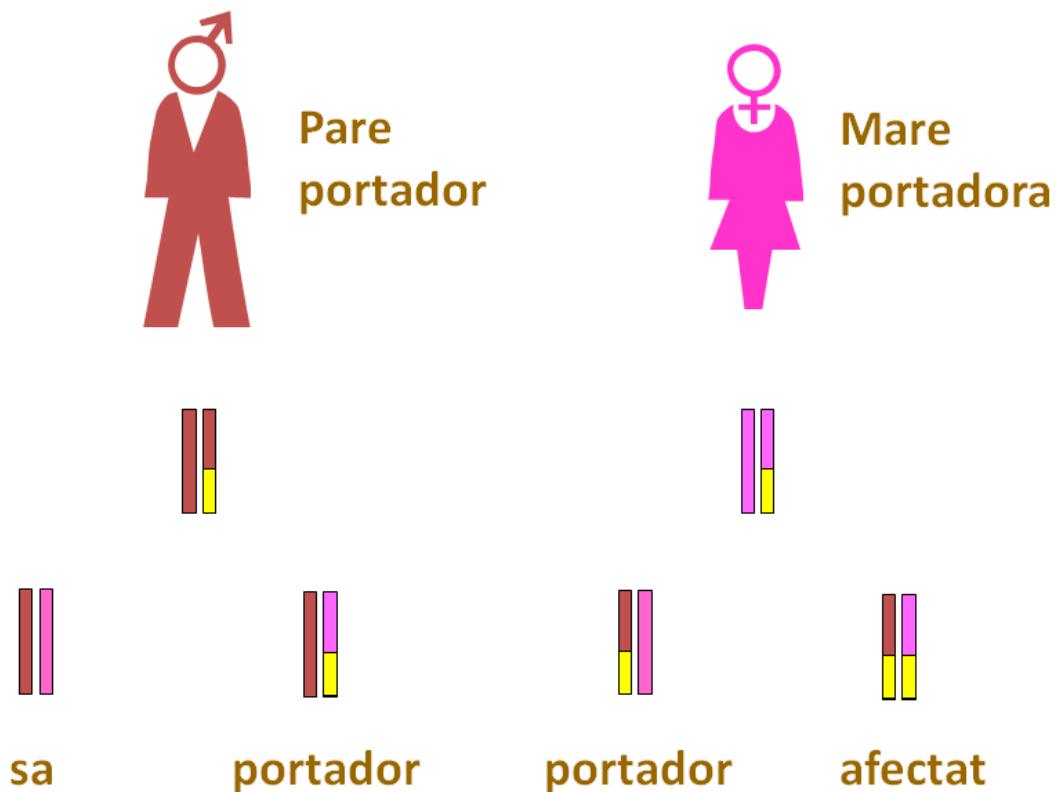
PER QUÈ ES PRODUEIX UNA DEFICIÈNCIA DE BETA-CETOTIOLASA?

Cadascuna de les reaccions del metabolisme que donaran lloc als compostos que formen el nostre cos està determinada genèticament (**codificada**). Tots heretem dels nostres pares la informació correcta o alterada que determina que es realitzi cadascuna de les reaccions del metabolisme. Si heretem una informació errònia o parcialment alterada, aquell punt concret funcionarà malament i es pot arribar a produir un **error congènit del metabolisme**. La **deficiència de beta-cetotiolasa** es produeix per **mutacions** (canvis estables i hereditaris) en el **gen ACAT1** que codifica aquesta proteïna enzimàtica.



La deficiència de BKT és una alteració genètica **d'herència autosòmica recessiva**, el que significa que els pares solen ser portadors d'una mutació en el gen sense presentar símptomes. Si ambdós pares transmeten la mutació al seu fill/a, aquest/a presentarà la una **deficiència de BKT**, amb les conseqüents manifestacions clíniques.

Herència autosòmica recessiva



MANIFESTACIONS CLÍNQUES DEL DEFECTE DE BETA-CETOTIOLASA

La major part dels pacients presenten símptomes entre un mes i dos anys d'edat. **El quadre clínic es caracteritza per la presència de cetoacidosi intermitent, amb descompensacions associades a estrès catabòlic** (dejuni, febre, estrès físic, infeccions), i pot estar associat a vòmits, hipotonia i una alteració de l'estat de consciència. Els episodis de descompensació greu en pacients no diagnosticats poden donar lloc a seqüeles neurològiques, com el retard psicomotor y lesions dels ganglis de la base. Els pacients acostumen a estar asimptomàtics entre les crisis. S'han descrit casos asimptomàtics descoberts per l'estudi familiar d'un cas afectat.

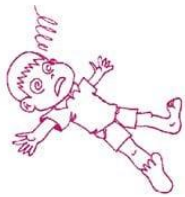
El genotip no és un indicador de gravetat clínica, de manera que germans amb les mateixes mutacions poden presentar diferent gravetat clínica.

DIAGNÒSTIC DE LA DEFICIÈNCIA DE BKT

La malaltia es caracteritza per l'aparició de cetoacidosi intermitent en els episodis de descompensació. Per això la troballa d'una elevada concentració de cossos cetònics en absència d'hipoglicèmia que hauria de desencadenar-la, així com uns àcids grassos lliures normals, suggereix un defecte de la cetolisi, que necessita comprovació. No sempre se observa normoglicèmia, alguns pacients poden presentar hipoglicèmia

i, fins i tot, hiperglicèmia, que puede malorientar cap a una cetoacidosi diabètica. La troballa d'una cetosi elevada malgrat un bon estat clínic i nutricional pot fer sospitar la presència d'un defecte de la cetolisis. D'altra banda, com el producte final del catabolisme de l'aminoàcid cetogènic **isoleucina** és l'acetil-CoA, quan es produeix un defecte de BKT mitocondrial queda interrompuda també la degradació de la isoleucina per la qual cosa s'acumulen parcialment alguns metabòlits del catabolisme d'aquest aminoàcid, entre ells **la tigililglicina**, la troballa de la qual en l'orina dels pacients pot ser útil per orientar el diagnòstic.

Diagnòstic de deficiència de BKT



Sospita clínica?

cetoacidosi amb normoglucèmia

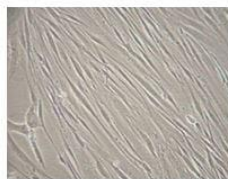
Estudi bioquímic



↑ cossos cetònics
normoglucèmia
↑ acilcarnitines?



tigililglicina?



↓ activitat BKT

Estudi genètic



mutacions en
el gen **ACAT1**

Els pacients amb mutacions severes en el **gen ACAT1** acostumen a excretar aquests metabòlits, així com també mostren una elevació de **acilcarnitines** en sang, però s'ha observat la seva absència en pacients amb mutacions més lleus, la qual cosa dificulta el diagnòstic dels mateixos, que s'ha de basar només en l'augment no justificat de cetosi.

La **determinació enzimàtica de BKT en fibroblasts** pot demostrar el defecte enzimàtic, que serà confirmat amb l'**estudi mutacional del gen ACAT1**.

TRACTAMENT DE LA DEFICIÈNCIA DE BKT

En les **descompensacions agudes** s'ha de tractar la hipoglucèmia i evitar la formació de cossos cetònics. S'ha d'aportar bicarbonat per evitar l'acidosi que desenvolupen fàcilment en aquests èisodis. S'ha d'evitar també la deshidratació, mitjançant fluïdoteràpia.

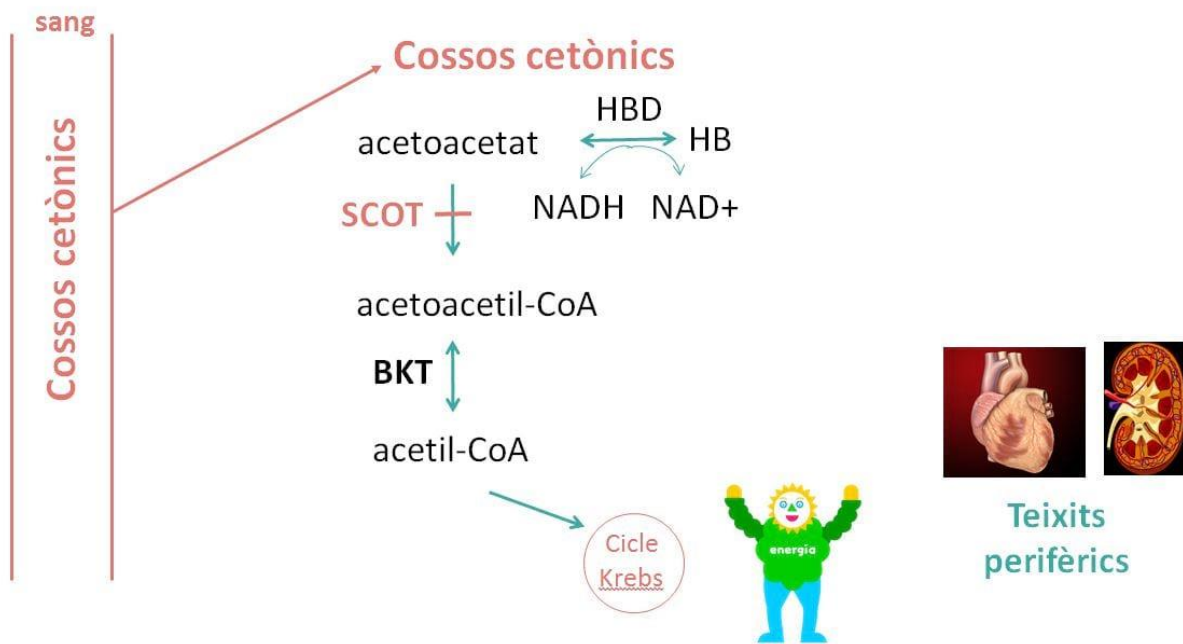
Per prevenir els episodis de descompensació, s'ha **d'evitar el dejuni**, que desencadenaria la formació de cossos cetònics que no podran utilitzar-se eficaçment.

Pot beneficiar el pacient una **dieta moderadament hipoproteica**, per evitar la formació excessiva d'aminoàcids cetogènics (isoleucina, leucina), precursors d'acetil-CoA. No obstant això, no s'ha demostrat un clar benefici d'aquesta dieta.

DEFICIÈNCIA DE SUCCINIL-COA TRANSFERASA (SCOT)

La **deficiència de succinil-CoA transferasa (SCOT)** està causada per mutacions en el gen **OXCT1**, que codifica a aquest enzim implicat en la **cetolisi**. SCOT activa el acetoacetat per convertir-lo en acetoacetyl-CoA, que és escindit per la BKT produint acetyl-CoA, que entra al cicle de Krebs, per produir energia.

Cetolisi: deficiència de SCOT



Els pacients desenvolupen cetoacidosi durant un estrès cetogènic (febre, exercici físic extrem) que es presenta abans de la hipoglicèmia. Els cossos cetònics generats no poden ser utilitzats per produir energia a causa del bloqueig en la via de la utilització dels mateixos. En aquest cas no hi ha un bloqueig en la degradació de la isoleucina, de manera que no s'han d'observar els metabòlits d'aquest aminoàcid en l'orina dels pacients.

Les **manifestacions clíniques** acostumen a aparèixer en els primers dies de vida a la meitat dels pacients descrits amb deficiència de SCOT, i abans dels 2 anys en l'altra meitat, a diferència del que passa en BKT, d'aparició més tardana. La **cetosi sol ser permanent** en els casos amb mutacions greus, a diferència de la cetosi intermitent descrita a la deficiència de BKT.

El **diagnòstic** s'ha de basar només en la sospita clínica, ja que en aquest cas no apareixen metabòlits d'isoleucina en l'anàlisi d'àcids orgànics, que poguessin ser suggestius d'aquest defecte.

El **tractament** d'aquests pacients és similar al descrit per a la deficiència de BKT (evitar la hipoglucèmia i l'excessiva producció de cossos cetònics i les dietes hiperproteiques).

Els **defectes de la cetolisi** són malalties metabòliques que, sense diagnòstic ni tractament, poden tenir greus conseqüències en cas de descompensació metabòlica. No obstant això, el diagnòstic i tractament precoços milloren molt el pronòstic d'aquestes malalties.



Passeig Sant Joan de Déu, 2
08950 Esplugues de Llobregat
Barcelona

Tel: +34 93 253 21 00

www.sjdhospitalbarcelona.org / www.guiametabolica.org

© Hospital Sant Joan de Déu Barcelona. Tots els drets reservats.