

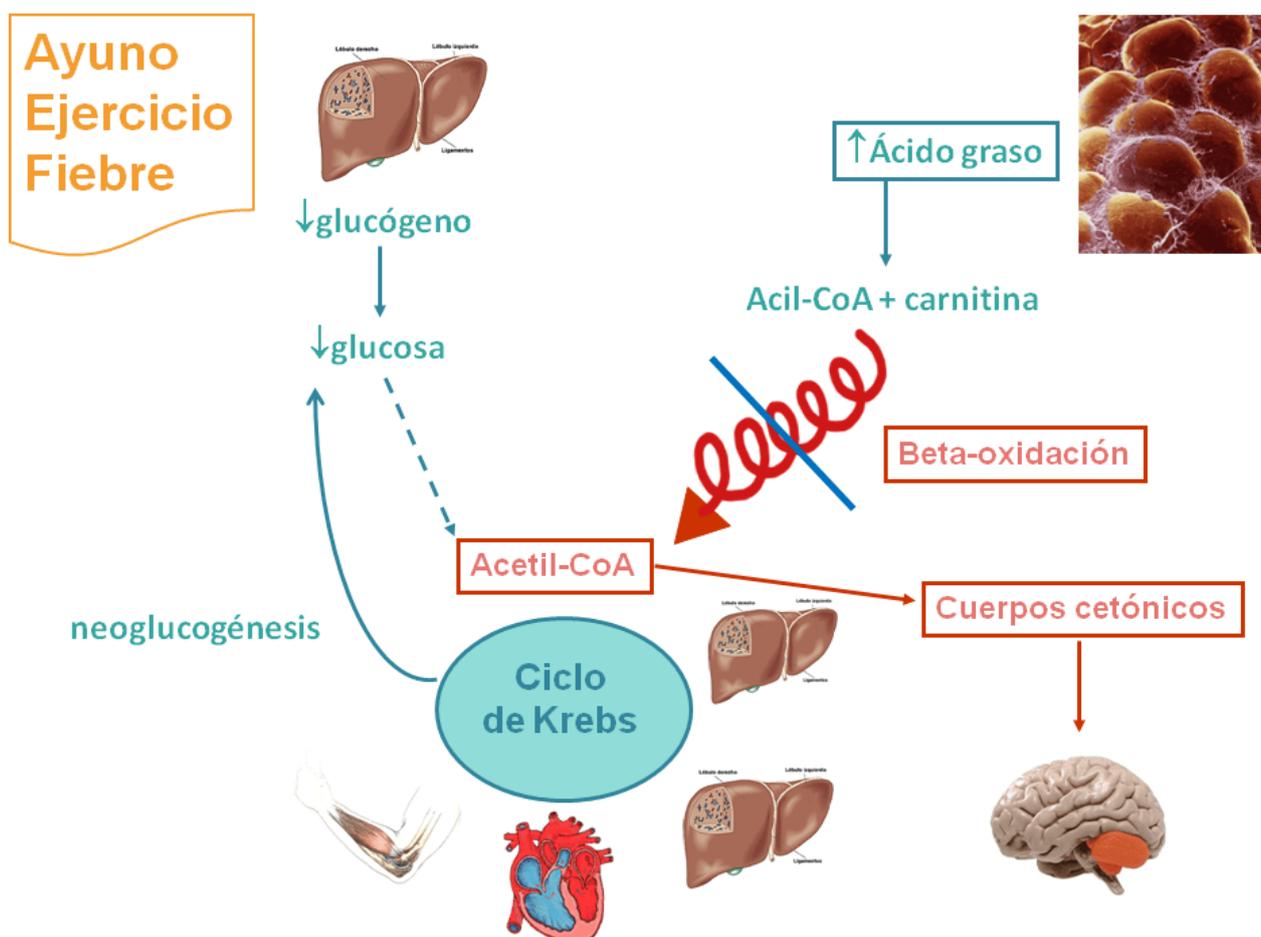
DEFICIENCIA DE BETA-CETOTIOLASA

¿QUÉ ES LA DEFICIENCIA DE BETA-CETOTIOLASA?

La **deficiencia de beta-cetotiolasa** está causada por mutaciones en el **gen ACAT1** que codifica a esta enzima mitocondrial implicada en la **cetolisis** (utilización de cuerpos cetónicos). Los defectos de la cetolisis dan lugar a un exceso de cuerpos cetónicos, debido a su deficiente utilización. Los pacientes desarrollan **cetoacidosis intermitentes**, que pueden acompañarse de alteración del estado de conciencia.

¿QUÉ SON LOS CUERPOS CETÓNICOS?

Los **cuerpos cetónicos**, el **3-hidroxibutirato (HB)** y el **acetoacetato (AA)** se producen en la β -oxidación de los ácidos grasos y tienen una importante función en el **metabolismo energético**.



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 dentro de la mitocondria del hígado y allí se oxidan mediante una serie de reacciones en cadena (beta oxidación), que actúan como una espiral. 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. (véase <https://www.guiametabolica.org/ecm/defectos-v-oxidacion>).

Los cuerpos cetónicos se forman en el hígado a partir del acetil-CoA y el acetoacetil-CoA, en un proceso denominado **cetogénesis**. Los cuerpos cetónicos se exportan desde el hígado a otros tejidos, como el cerebro, donde tiene una especial importancia cuando existe un defecto de glucosa como fuente de energía.

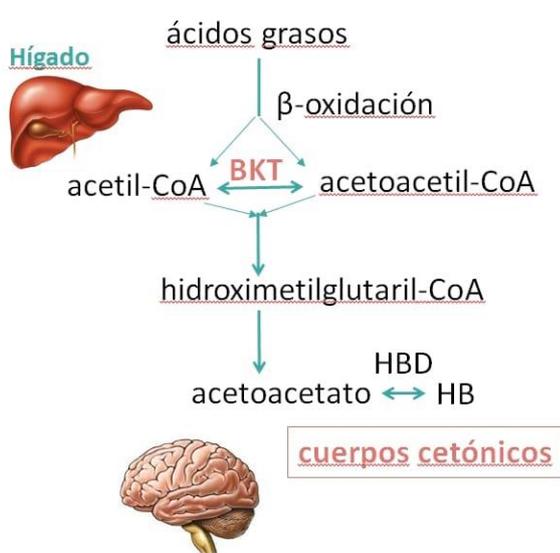
El acetoacetato se transforma en 3-hidroxiacetil-CoA (HB) mediante una reacción reversible catalizada por la 3-hidroxiacetil-CoA deshidrogenasa (HBD) dependiente de NAD⁺, por lo que sus concentraciones respectivas dependen del **estado de oxidación-reducción** intra o extramitocondrial.

¿QUÉ ES LA CETOLISIS?

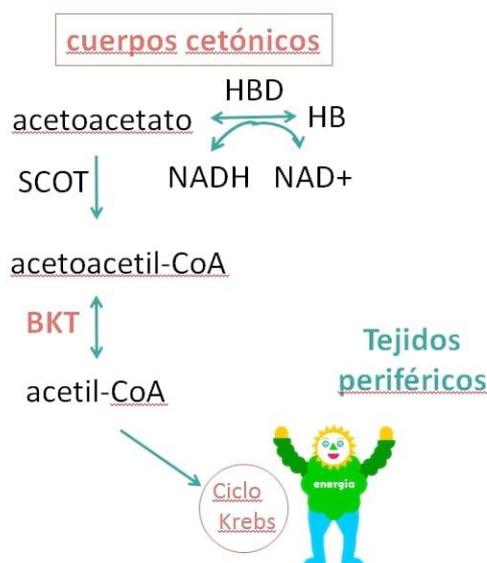
La **cetolisis** consiste en la **utilización periférica de cuerpos cetónicos**. Los cuerpos cetónicos generados en el hígado pasan a la sangre y de ahí a los tejidos periféricos según sus requerimientos energéticos. Para ello, el HB pasa a acetoacetato mediante la HBD y el acetoacetato debe activarse a acetoacetil-CoA mediante la enzima **succinil-CoA transferasa (SCOT)** y finalmente escindirse a acetil-CoA mediante la **beta-cetotiolasa (BKT)**. El acetil-CoA da lugar a la producción de energía a través del ciclo de Krebs.

Aunque la cetolisis es una **vía reversible**, en **tejidos extrahepáticos** tiende a ir a la producción de acetil-CoA, es decir, hacia la **cetolisis**, mientras que en el **hígado** tiende a la formación de acetoacetil-CoA para dar lugar a la **cetogénesis**.

Cetogénesis



Cetolisis



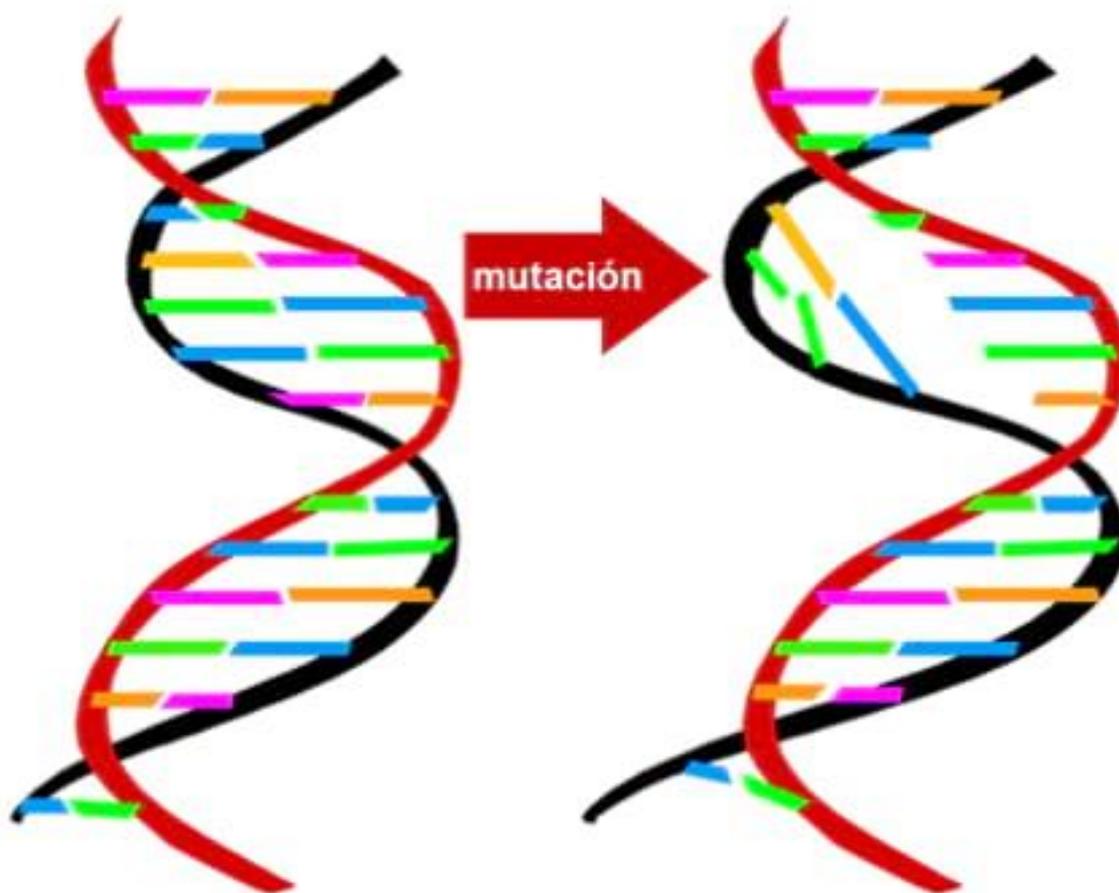
Los cuerpos cetónicos juegan un importante papel como **vectores del transporte de energía** desde el hígado en el que se forman, hasta los tejidos periféricos donde se utilizan (corazón, riñón, etc.), especialmente cuando existe una disminución de la concentración de glucosa. El cerebro puede utilizar los cuerpos cetónicos como fuente de energía alternativa a la glucosa.

¿QUÉ OCURRE CUANDO SE PRODUCE UN DEFECTO DE LA CETOLISIS?

Un defecto de la cetolisis se produce cuando existe una deficiencia de una de las dos enzimas implicadas en este proceso (SCOT ó BKT), siendo mucho más frecuente el defecto de BKT. Un defecto de la cetolisis da lugar a una acumulación excesiva de cuerpos cetónicos, por deficiente utilización de los mismos.

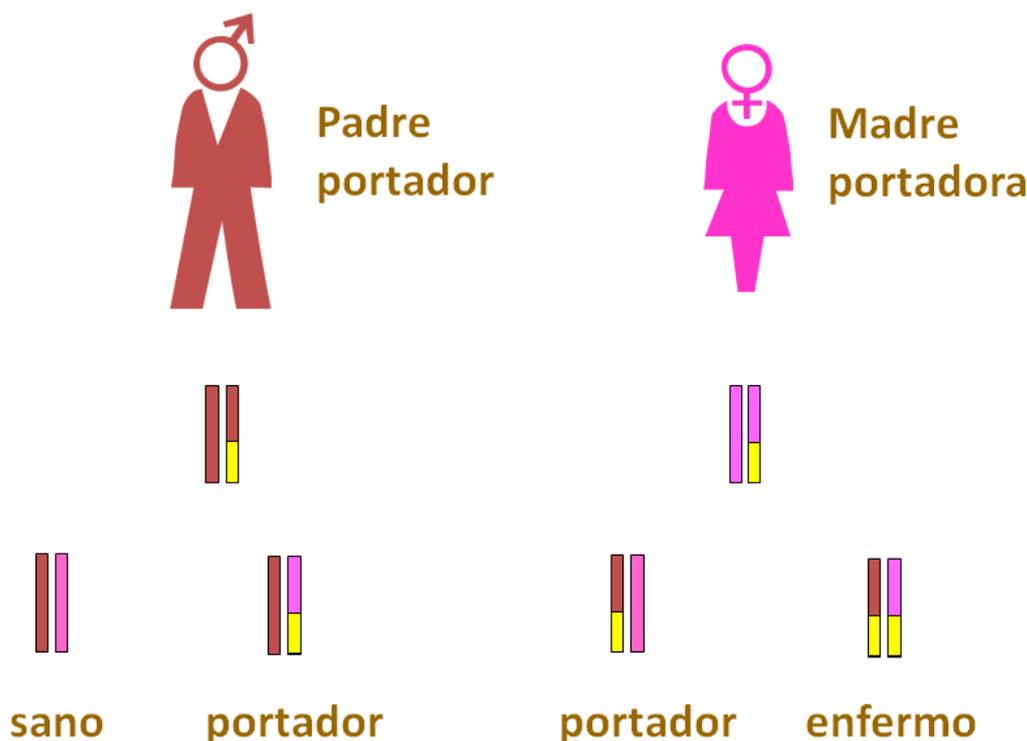
¿POR QUÉ SE PRODUCE UNA DEFICIENCIA DE BETA-CETOTIOLASA?

Cada una de las reacciones del metabolismo que van a dar lugar a los compuestos que forman nuestro cuerpo está determinada genéticamente (codificada). Todos heredamos de nuestros padres la información correcta o alterada que determina que se realice cada una de las reacciones del metabolismo. Si heredamos una información errónea o parcialmente alterada, aquel punto concreto funcionará mal y se puede llegar a producir un error congénito del metabolismo. La **deficiencia de beta-cetotiolasa** se produce por **mutaciones** (cambios estables y hereditarios) en el **gen ACAT1** que codifica dicha proteína enzimática.



La deficiencia de BKT es una alteración genética de **herencia autosómica recesiva**, lo que significa que los padres suelen ser portadores de una mutación en el gen sin presentar síntomas. Si ambos padres transmiten la mutación a su hijo, éste presentará la **deficiencia de BKT**, con las consecuentes manifestaciones clínicas.

Herencia autosómica recesiva



MANIFESTACIONES CLÍNICAS DEL DEFECTO DE BETA-CETOTIOLASA

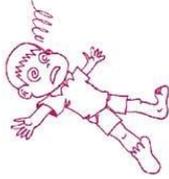
La mayoría de pacientes presentan síntomas entre un mes y los dos años de edad. El cuadro clínico se caracteriza por la presencia de **cetoacidosis intermitente**, con **descompensaciones asociadas a estrés catabólico** (ayuno, fiebre, estrés físico, infecciones), y puede estar asociado a vómitos, hipotonía y una alteración del estado de conciencia. Los episodios de descompensación grave en pacientes no diagnosticados pueden dar lugar a secuelas neurológicas, como el retraso psicomotor o lesiones de los ganglios de la base. Los pacientes acostumbran a estar asintomáticos entre las crisis. Se han descrito casos asintomáticos descubiertos por el estudio familiar de un caso afectado.

El genotipo no es un indicador de gravedad clínica, de manera que hermanos con las mismas mutaciones pueden presentar diferente gravedad clínica.

DIAGNÓSTICO DE LA DEFICIENCIA DE BKT

La enfermedad se caracteriza por la aparición de cetoacidosis intermitente en los episodios de descompensación. Por ello el hallazgo de una elevada concentración de cuerpos cetónicos en ausencia de la hipoglicemia que debiera desencadenarla, así como unos ácidos grasos libres normales, sugiere un defecto de la cetolisis, que requiere su comprobación. No obstante, no siempre se observa normoglicemia, pudiendo presentarse hipoglicemia, e incluso hiperglicemia, que puede malorientar hacia una cetoacidosis diabética. El hallazgo de una cetosis elevada a pesar de un buen estado clínico y nutricional puede hacer sospechar la presencia de un defecto de la cetolisis.

Diagnóstico de deficiencia de BKT



¿Sospecha clínica?

cetoacidosis con normoglucemia

Estudio bioquímico



↑ cuerpos cetónicos
normoglucemia
↑ acilcarnitinas?



¿tigililglicina?



↓ actividad BKT

Estudio genético



mutaciones en
el gen ACAT1

Por otra parte, como el producto final del catabolismo del aminoácido cetogénico **isoleucina** es el acetil-CoA, cuando se produce un defecto de BKT mitocondrial queda interrumpida también la degradación de la isoleucina por lo que se acumulan parcialmente algunos metabolitos del catabolismo de este aminoácido, entre ellos la **tigililglicina**, cuyo hallazgo en la orina de los pacientes puede ser útil para orientar el diagnóstico. Los pacientes con mutaciones severas en el gen **ACAT1** acostumbran a excretar dichos metabolitos, así como también mostrar elevación de **acilcarnitinas**, pero se ha observado su ausencia en pacientes con mutaciones más leves, lo que dificulta el diagnóstico de los mismos, que debe basarse solo en el aumento no justificado de cetosis.

La **determinación enzimática de BKT en fibroblastos** puede demostrar el defecto enzimático, que será confirmado con el estudio mutacional del gen **ACAT1**.

TRATAMIENTO DE LA DEFICIENCIA DE BKT

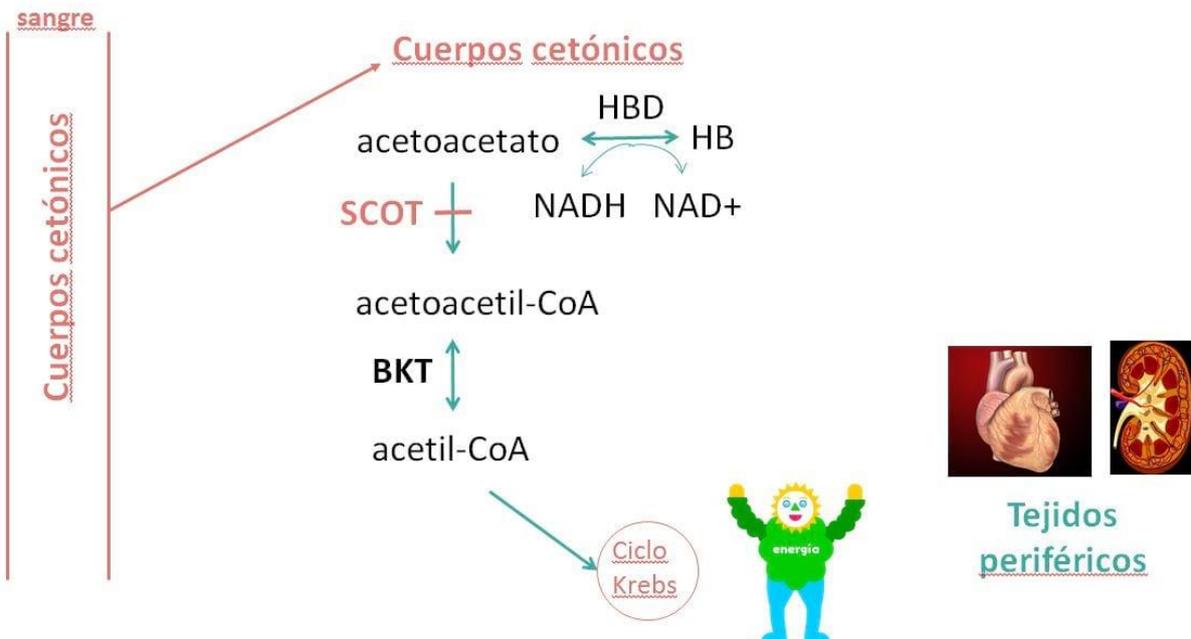
En las **descompensaciones agudas** se debe tratar la hipoglucemia y **evitar la formación de cuerpos cetónicos**. Se debe aportar bicarbonato para evitar la acidosis que desarrollan fácilmente en las descompensaciones. Se debe **evitar también la deshidratación**, mediante fluidoterapia.

Para prevenir los episodios de descompensación, se debe **evitar el ayuno**, que desencadenaría la formación de cuerpos cetónicos que no van a poder utilizarse eficazmente.

Puede beneficiar al paciente una dieta moderadamente hipoproteica, para evitar la formación excesiva de aminoácidos cetogénicos (isoleucina, leucina), precursores de acetil-CoA. No obstante, no se ha demostrado un claro beneficio de esta dieta.

DEFICIENCIA DE SUCCINIL-COA TRANSFERASA (SCOT)

Cetolisis: deficiencia de SCOT



La **deficiencia de succinil-CoA transferasa (SCOT)** está causada por mutaciones en el gen **OXCT1**, que codifica a esta enzima implicada en la cetolisis. SCOT activa el acetoacetato para convertirlo en acetoacetyl-CoA, que es escindido por la BKT produciendo acetyl-CoA, que entra en el ciclo de Krebs, para producir energía.

Los pacientes desarrollan cetoacidosis durante un estrés cetogénico (fiebre, ejercicio físico extremo) que se presenta antes de la hipoglicemia. Los cuerpos cetónicos generados no pueden ser utilizados para producir energía debido al bloqueo en la vía de la utilización de los mismos. En este caso no existe un bloqueo en la degradación de la isoleucina, por lo que no se observarán los metabolitos de este aminoácido en la orina de los pacientes.

Las **manifestaciones clínicas** suelen aparecer en los primeros días de vida en la mitad de los pacientes descritos con deficiencia de SCOT, y antes de los 2 años en la otra mitad, a diferencia de lo que ocurre en BKT, de aparición más tardía. La cetosis suele ser permanente en los casos con mutaciones graves, a diferencia de la cetosis intermitente descrita en la deficiencia de BKT.

El **diagnóstico** se debe basar solo en la sospecha clínica, ya que en este caso no aparecen metabolitos de isoleucina en el análisis de ácidos orgánicos, que pudieran ser sugestivos de este defecto.

El **tratamiento** de estos pacientes es similar al descrito para la deficiencia de BKT (evitar la hipoglucemia y la excesiva producción de cuerpos cetónicos y las dietas hiperproteicas).

Los **defectos de la cetolisis** son enfermedades metabólicas que, sin diagnóstico ni tratamiento, pueden tener graves consecuencias en caso de descompensación metabólica. No obstante, el diagnóstico y tratamiento precoces mejoran mucho el pronóstico de estas enfermedades.



Passeig Sant Joan de Déu, 2
08950 Esplugues de Llobregat
Tel: +34 93 253 21 00

www.sjdhospitalbarcelona.org / www.guiametabolica.org

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