

## DEFICIENCIA DE ANTIQUITINA

### ¿QUÉ ES LA DEFICIENCIA DE ANTIQUITINA?

La **deficiencia de la enzima  $\alpha$ -aminoadípico semialdehido deshidrogenasa** (llamada también **antiqutina**) es debida a mutaciones en el **gen *ALDH7A1***, que codifica a esta enzima. Causa la **encefalopatía epiléptica sensible a la piridoxina (vitamina B6)** más común.

Su prevalencia se estima entre 1:20.000 a 1: 600.000 recién nacidos vivos, según las áreas geográficas y las posibilidades diagnósticas.

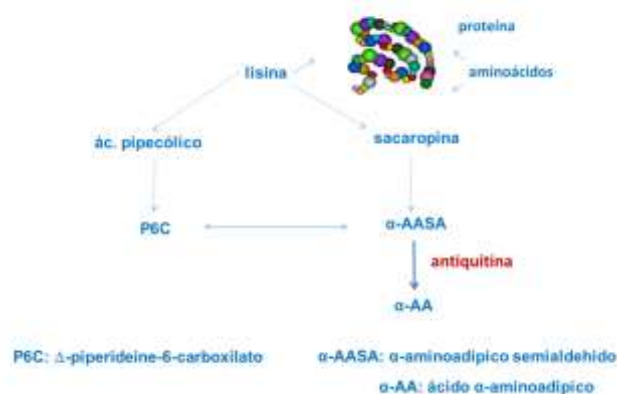
### ¿QUÉ ES LA ANTIQUITINA?

Es una enzima del catabolismo del aminoácido lisina que cataliza la conversión de  $\alpha$ -aminoadípico semialdehido ( $\alpha$ AASA) en ácido  $\alpha$ -aminoadípico ( $\alpha$ AA), en una reacción de oxidoreducción que requiere nicotinamida adenin-dinucleótido (NAD) como cofactor. El nombre "**antiqutina**" deriva del aparente origen antiguo de esta proteína.

La lisina se metaboliza por dos vías, una peroxisomal, que da lugar a **ácido pipecólico** en el cerebro y otra mitocondrial, que da lugar a sacaropina y  **$\alpha$ -AASA**, que funciona primordialmente en el hígado. El  $\alpha$ -AASA se convierte en  $\alpha$ AA mediante la acción de antiqutina.

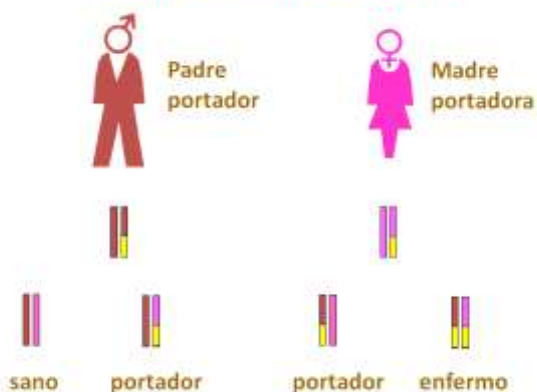
Ambas vías se hallan en equilibrio y convergen en la formación de  $\Delta$ -piperideine-6-carboxilato (P6C).

#### Metabolismo de la lisina



### ¿POR QUÉ SE PRODUCE UNA DEFICIENCIA DE ANTIQUITINA?

#### Herencia autosómica recesiva



La deficiencia de antiqutina se produce debido a **mutaciones en el gen *ALDH7A1***, que codifica a esta proteína enzimática. La deficiencia de antiqutina se transmite con un tipo de **herencia autosómica recesiva**, es decir, ambos padres suelen ser portadores de una mutación en el gen ***ALDH7A1***, aunque no padecen ninguna manifestación clínica por ello.

Si ambos padres transmiten al hijo un alelo mutado de este gen, el niño sufrirá una **deficiencia de antiqutina**.

## ¿QUÉ CONSECUENCIAS METABÓLICAS TIENE LA DEFICIENCIA DE ANTIQUITINA?

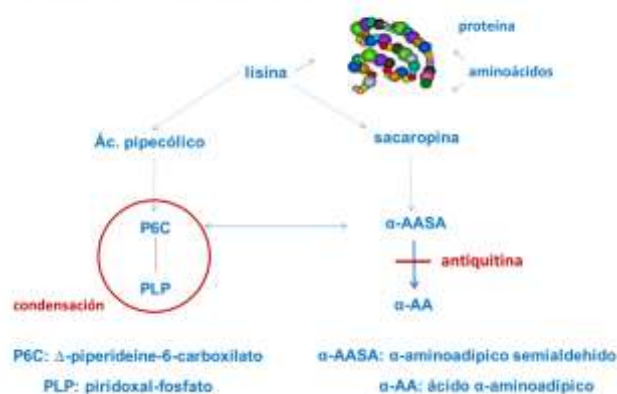
El defecto de actividad de antiqitina interfiere en la conversión de  $\alpha$ AASA en  $\alpha$ AA. Como consecuencia de ello, se acumula  $\alpha$ AASA, transformándose en P6C.

El exceso de P6C se condensa con el piridoxal fosfato (PLP, que es la forma activa de la vitamina B6 o piridoxina), causando una **deficiencia secundaria de vitamina B6**. Se acumula también ácido pipecólico.

En resumen, las consecuencias metabólicas se deben por una parte a la **acumulación de  $\alpha$ AASA y P6C**, que causan la **deficiencia de vitamina B6**. Ésta actúa como coenzima en numerosas reacciones de transaminación

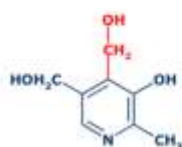
y descarboxilación de aminoácidos y precursores de neurotransmisores. Por otra parte, se acumula también **ácido pipecólico**, que puede contribuir a las convulsiones, ya que es un modulador del neurotransmisor inhibitor GABA.

### Deficiencia de antiqitina



## MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA DEFICIENCIA DE ANTIQUITINA

### Manifestaciones clínicas de la deficiencia de antiqitina



Epilepsia que responde a piridoxina

La deficiencia de antiqitina causa una **encefalopatía epiléptica resistente a fármacos antiepilépticos**.

Típicamente, se inicia en el período neonatal o en la lactancia con convulsiones o encefalopatía epiléptica resistente a fármacos comunes, pero **sensible a altas dosis de piridoxina**.

El tipo de convulsiones es variable incluso individualmente, pudiendo ser mioclónicas, clónicas o tónico-clónicas, o crisis parciales, con propensión a

desarrollar un *status* epiléptico (situación de crisis casi continuas durante largo tiempo).

El **espectro clínico de la deficiencia de antiqitina es amplio** y se extiende desde ventrículomegalia detectada en la ecografía fetal por movimientos fetales anormales, a un trastorno neonatal multisistémico, hasta la aparición de convulsiones y rasgos autistas después del primer año de vida, aunque esta última presentación es bastante más atípica.

La resonancia magnética cerebral puede ser normal o mostrar anomalías estructurales algo inespecíficas como hipoplasia del cuerpo calloso, megacisterna magna, ventrículos agrandados y atrofia cerebral difusa de las sustancias blanca y gris.

A pesar del buen control de la epilepsia, algunos pacientes presentan a largo plazo retraso del desarrollo y discapacidad intelectual.

## DIAGNÓSTICO DE LA DEFICIENCIA DE ANTIQUITINA

El diagnóstico clínico de la deficiencia de antiquitina puede ser un reto debido a que en ocasiones hay respuesta parcial a los fármacos antiepilépticos habituales.

Por otro lado, en niños con patología multisistémica, la respuesta a la piridoxina puede no ser inmediata y obvia, y las anomalías estructurales del cerebro pueden coexistir y ser consideradas una causa suficiente de la epilepsia, y no relacionarlas entonces con una posible deficiencia de antiquitina.

**Es muy importante la sospecha clínica debido a la posibilidad de tratamiento.**

Existen dos marcadores bioquímicos diagnósticos: el  **$\alpha$ AASA** y el **ácido piperólico** en orina, plasma y LCR. El ácido piperólico es un marcador muy sensible pero poco específico, ya que también está elevado en otras enfermedades metabólicas y además disminuye con el tratamiento con piridoxina.

Se han descrito otras alteraciones bioquímicas secundarias, como elevación de algunos aminoácidos (posiblemente secundarias al defecto de piridoxina), acidemia láctica, hipoglucemia y bajos niveles de GABA y elevados de glutamato.

Es importante el **diagnóstico diferencial** con otras causas de epilepsia sensible a piridoxina o sus vitámeros, sobre todo la **deficiencia de piridox(am)ina fosfato oxidasa (PNPO)** sensible a piridoxal fosfato (PLP, forma activa de vitamina B6), que se presenta también con encefalopatía epiléptica neonatal. La diferente respuesta al tratamiento con piridoxina o PLP pero, sobre todo, el estudio mutacional constituye la base del diagnóstico diferencial.

La confirmación diagnóstica se realiza por análisis mutacional del **gen ALDH7A1**, lo que permite el consejo genético y el diagnóstico prenatal, si se requiere.

## TRATAMIENTO DE LA DEFICIENCIA DE ANTIQUITINA

El tratamiento se basa en la suplementación con **dosis farmacológicas de piridoxina** de por vida.

Para interrumpir las convulsiones se suele administrar una dosis de piridoxina de forma endovenosa, lo que se debe realizar con una adecuada monitorización de las constantes vitales (frecuencia cardíaca, respiración, saturación de oxígeno...) en una unidad de cuidados intensivos.

### Diagnóstico de deficiencia de antiquitina



¿Sospecha clínica?

#### Estudio bioquímico



↑lactato  
↑glucosa  
↑aminoácidos

↑ $\alpha$ -AASA  
↑ $\alpha$ -AA

#### Estudio genético



Mutaciones  
en gen ALDH7A1



Tratamiento de la ↓ de antiqitina

Piridoxina



Piridoxal fosfato: Responde también la deficiencia de PNPO

¿Dieta restringida en lisina? Disminuye la formación de metabolitos potencialmente tóxicos:  $\alpha$ -AASA,  $\alpha$ -AA, P6C

Si no es posible hacerlo por vía endovenosa, se puede administrar por vía oral (o sonda nasogástrica). La respuesta puede ser tardía o estar enmascarada, por lo que el tratamiento con piridoxina por vía oral/enteral debe continuar hasta que la deficiencia de antiqitina esté excluida por pruebas bioquímicas o genéticas negativas. Las dosis de tratamiento a largo plazo varían entre 15 y 30 mg/ kg/día en los lactantes o bien hasta 200 mg/día en los recién nacidos y 500 mg/día en adultos.

Ante la duda de que se trate de una deficiencia PNPO, que es otra causa de epilepsia sensible, en este caso a PLP, o bien un defecto de antiqitina, se puede **administrar directamente PLP** al paciente. Tanto el defecto de PNPO como el defecto de antiqitina responden al tratamiento con PLP, que es la forma activa de la piridoxina. En ocasiones se prueba primero durante 3 días con piridoxina (más fácil de obtener en algunos países) y si no hay respuesta, administrar el PLP, ahora ya con mayor sospecha de un defecto de PNPO.

La deficiencia de antiqitina es una aciduria orgánica causada por una degradación deficiente de lisina. Por ello, una **dieta restringida lisina** podría mejorar la toxicidad potencial de la acumulación de  $\alpha$ AASA, P6C y ácido piperólico. No obstante, se necesita un estudio multicéntrico sobre los resultados a largo plazo para documentar los beneficios potenciales de este tratamiento adicional.

La deficiencia de antiqitina es una **enfermedad neurometabólica** de consecuencias potencialmente graves. El diagnóstico y tratamiento precoces mejoran el pronóstico y la calidad de vida de los niños afectados.



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.