

DEFICIÈNCIA MÚLTIPLE D'ACIL-CoA DESHIDROGENASA (MAD)

QUÈ ÉS LA DEFICIÈNCIA DE MAD?

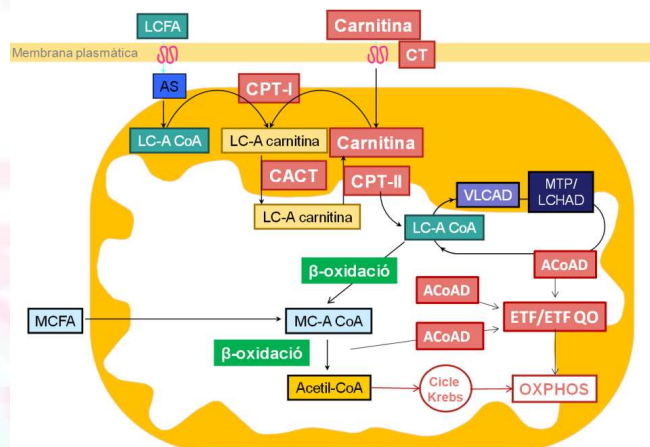
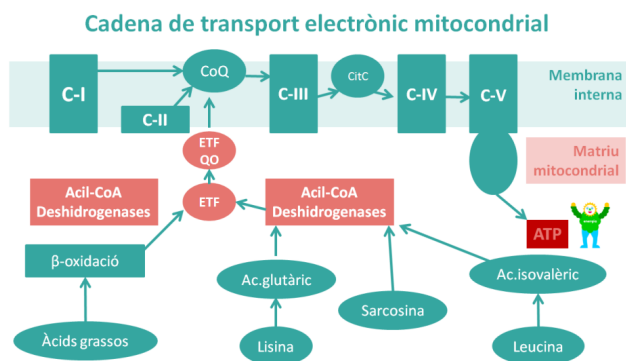
És un error congènit del metabolisme, d'herència autosòmica recessiva. En la majoria de casos la deficiència múltiple d'acil-CoA deshidrogenases (MAD) està causada pel defecte de flavoproteïnes transferidores d'electrons (ETF) o de la seva oxidoreductasa [ETF-QO: flavoproteïna transferidora d'electrons a ubiquinona (CoQ)].

QUÈ SÓN FLAVOPROTEÏNES?

Són proteïnes que necessiten per realitzar la seva funció un cofactor derivat de la riboflavina (vitamina B2), format per un àcid nucleic unit a flavina: flavina-adenina-dinucleòtid (FAD) o flavina-mononucleòtid (FMN). Les flavoproteïnes estan implicades en un ampli rang de processos biològics, entre ells, els d'oxidoreducció o deshidrogenació.

QUINA FUNCIÓ TENEN LES FLAVOPROTEÏNES TRANSFERIDORES D'ELECTRONS (ETF/ETF-QO)?

Funció dels ETF/ETF-QO



La cadena de transport electrònic mitocondrial o cadena respiratòria, és la responsable de generar l'energia cel·lular i necessita electrons (cargues elèctriques).

Aquestes flavoproteïnes (ETF / ETF-QO) cedeixen electrons dels processos d'oxidoreducció catalitzats per deshidrogenases a la cadena de transport electrònic mitocondrial (cadena respiratòria), és a dir, lliguen les reaccions d'oxidoreducció de flavoproteïnes deshidrogenases a la fosforilació oxidativa i contribueixen així a la producció d'energia cel·lular (ATP) a l'interior del mitocondri. Entre aquestes proteïnes es troben les acil-CoA deshidrogenases implicades en la β -oxidació dels àcids grassos, la isovaleril-CoA deshidrogenasa implicada en l'oxidació de l' aminoàcid de cadena ramificada leucina, la glutaril-CoA deshidrogenasa, que implica la via metabòlica de la lisina i la deshidrogenasa que implica la oxidació de sarcosina.

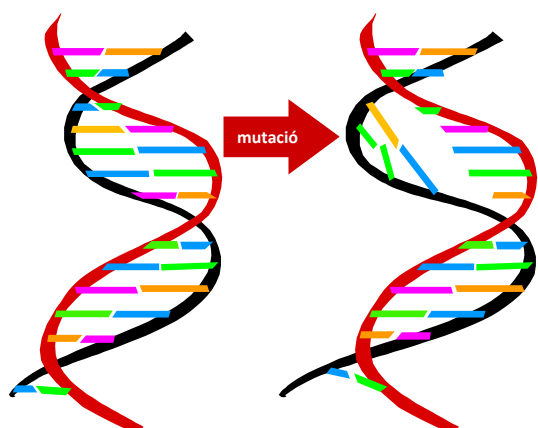
Per això s'anomena deficiència múltiple de deshidrogenases (MAD) i es coneix també com **acidúria glutàrica tipus II**, ja que l'àcid glutàric, així com altres compostos (derivats d'àcids grassos, isovalerilglicina, sarcosina, etc), es troben elevats en l'orina dels pacients que pateixen la malaltia.

COM ACTUEN LES ACIL-COA DESHIDROGENASES?

Durant les reaccions de deshidrogenació (oxidoreducció), el FAD reduït (FADH₂) cedeix els seus electrons a l'ETF oxidat i d'aquí a la cadena de transport electrònic mitocondrial per produir energia. El ETF reduït (ETF H₂) es recicla per acció de ETF-QO oxidoreductasa (ETF deshidrogenasa). La deficiència d'ETF o ETF-QO dóna lloc a una deficiència de moltes deshidrogenases que depenen de FAD.

Alguns pacients amb deficiència de MAD no mostren alteracions en ETF o ETF-QO pel la qual cosa se suposa que pot haver altres proteïnes implicades encara desconegudes.

PER QUÈ ES PRODUÏX UN DEFECTE HEREDITARI DE MAD?



Cadascuna d'aquestes flavoproteïnes implicades en processos d'oxidoreducció (ETF/ETF-QO) està determinada genèticament (codificada). Quan es produeix **una mutació** (canvi estable i hereditari) en un dels gens que codifica alguna d'aquestes proteïnes, aquesta mostra alteracions en la seva concentració o estructura que poden alterar la seva funció.

Tots els defectes causants de MAD s'hereten de forma **autosòmica recessiva**, és a dir, els pares són portadors de mutacions en un d'aquests gens, encara que no pateixen els efectes de la deficiència. Si ambdós pares transmeten una mutació al fill, aquest patirà una deficiència múltiple de deshidrogenases (MADD).

QUÈ PASSA A LA DEFICIÈNCIA DE MAD?

Tal com s'ha indicat anteriorment, la deficiència de MAD causa un bloqueig en diversos punts de la **β-oxidació d'àcids grassos**, del metabolisme de la **leucina, lisina i sarcosina**, entre d'altres.

De tot això es deriva una important interferència en aquestes vies metabòliques, la qual cosa implica una deficiència en la producció d'energia, formació de cossos cetònics en estat de dejuni, i l'acumulació de diversos compostos implicats en aquestes vies metabòliques.

QUINES SÓN LES MANIFESTACIONS CLÍNiques DE LA DEFICIÈNCIA DE MAD?

Manifestacions clíniques de ↓MAD

Forma neonatal greu



afectació multisistèmica

Forma tardana moderada



hipoglucèmia hipocetòsica



hepatomegàlia

Forma miopàtica tardana



dolor muscular



intolerància a l'exercici

Les característiques clíniques de la deficiència de MAD són heterogènies, però es poden agrupar en tres formes:

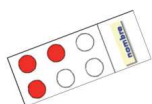
1. **Forma neonatal**, molt greu, caracteritzada per hipoglucèmia hipocetòsica (descens de la glucosa en sang en absència de cossos cetònics), acidosi metabòlica i afectació multi-sistèmica. Es pot associar a malformacions congènites com la dimòrfia facial, la qual cosa indica que l'afectació és ja prenatal. L'excreció de metabòlits derivats d'àcids grassos i aminoàcids és abundant.
2. **Forma tardana**, de presentació a una edat variable, caracteritzada per episodis recurrents de letargia, vòmits, hipoglucèmia, acidosi metabòlica i hepatomegàlia (fetge gran), sovint desencadenada per una descompensació metabòlica.

3. **Forma miopática**, de presentació tardana de vegades en l'edat adulta, que implica el múscul en forma de dolor, debilitat i miopatia (lesió del múscul) per dipòsit de lípids. La acidúria orgànica es posa de manifest només en períodes de descompensació.

COM ES DIAGNOSTICA LA DEFICIÈNCIA DE MAD?

El diagnòstic es realitza sobre la base de la **presentació clínica** (hipoglucèmia hipocetósica) o mitjançant el **cribratge neonatal** ampliat als defectes de la β -oxidació dels àcids grassos.

Diagnòstic de la deficiència de MAD



Cribratge neonatal?
Sospita clínica ?



Estudi bioquímic



↓ glucosa,
↓ c.cetònics
↓ carnitina
↑ lactat, CK
↑ acilcarnitines
↑ àcids grassos lliures



↑ àcids etilmalònic,
IVA, glutàric, etc...

Estudi genètic



Mutacions en
ETFA/B, ETFQO

L'estudi d'**àcids orgànics** en orina mostra un perfil característic d'àcids dicarboxílics, entre ells etilmalònic i glutàric, així com d'acilglicines (isovalerilglicina i hexanoilglicina).

En sang, a més de la **hipoglucèmia amb absència de cossos cetònics**, els àcids grassos lliures i les acilcarnitines estan elevats, mentre que s'observa una acidosi làctica i una deficiència de carnitina secundàries, increment variable d'enzims hepàtics i creatin quinasa. En la forma tardana aquest perfil es posa de manifest durant els períodes de descompensació metabòlica.

El **cribratge neonatal** per a la deficiència de MAD, amb inici d'un tractament adequat, prevé moltes de les descompensacions i les seves possibles seqüeles, per la qual cosa s'està aplicant ja actualment en molts països.

El **diagnòstic es confirma** mitjançant l'estudi de l'oxidació de palmitat marcat en cultiu de fibroblasts.

L'estudi de les mutacions en els gens que codifiquen per a les subunitats α i β del gen *ETFA/ETFB* i de *ETF-QO* confirma definitivament el diagnòstic.

S'observa una correlació fenotip-genotip, ja que dues mutacions severes impliquen una presentació neonatal greu, mentre que mutacions lleus que permeten una certa activitat residual donen lloc a una forma de presentació més tardana.

L'estudi genètic permet el **consell genètic familiar i el diagnòstic prenatal**, si cal.

TÉ TRACTAMENT LA DEFICIÈNCIA DE MAD?

Tot i que no hi ha un tractament eficaç per a les formes neonatals greus de MAD, el **diagnòstic precoç i la introducció ràpida d'un tractament dietètic** (restricció de proteïnes i greixos) suplementació amb **riboflavina i coenzim Q10** pot millorar el pronòstic, especialment en les formes tardanes i miopàtiques.

Com que la deficiència de MAD afecta l'oxidació dels greixos i aminoàcids, convé aplicar una dieta amb baix contingut en greixos i proteïnes.

Tractament de la deficiència de MAD

Dieta fraccionada rica en hidrats de carboni, baixa en greixos i proteïnes



maizena



Riboflavina (vitamina B2)

Suplementació



Coenzim Q10 o ubiquinona

El tractament amb **riboflavina** s'associa a una millora clínica i a la normalització del lactat i CK en les formes tardanes i miopàtiques, tot i que les formes neonatals greus no acostumen a respondre a aquesta suplementació. S'observa també un efecte positiu a la suplementació amb **coenzim Q10**.

A més, convé aplicar el tractament comú a tots els defectes de la β -oxidació basat en **prevenir la hipoglucèmia**, la qual cosa s'aconsegueix:

1. **Evitant el dejuni perllongat**, mitjançant una dieta fraccionada.
2. Utilitzant una **dieta rica en hidrats de carboni**, usant hidrats de carboni d'absorció lenta (veure Consells per evitar la hipoglucèmia).
3. Davant **situacions d'estrès** (infeccions, quadres febrils) evitar dejuni prolongat assegurant una ingesta adequada d'hidrats de carboni (a força de begudes o aliments rics en hidrats de carboni) (consulteu Pauta de descompensació).



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

www.hsjdbcn.org / www.guiametabolica.org

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