

# DEFICIENCIA MULTIPLE DE ACIL-CoA DESHIDROGENASA (MAD)

## ¿QUÉ ES LA DEFICIENCIA DE MAD?

Es un **error congénito del metabolismo, de herencia autosómica recesiva**. En la mayoría de casos la deficiencia múltiple de acil-CoA deshidrogenasas (MAD) está causada por el defecto de **flavoproteínas transferidoras de electrones (ETF)** o de su **oxido-reductasa [ETF-QO: flavoproteína transferidora de electrones a ubiquinona (CoQ)]**.

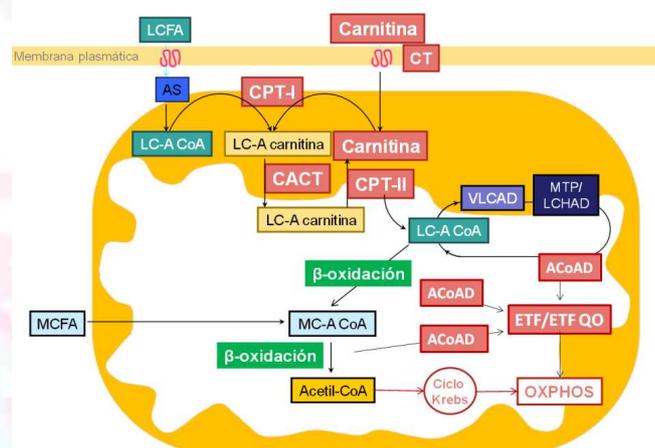
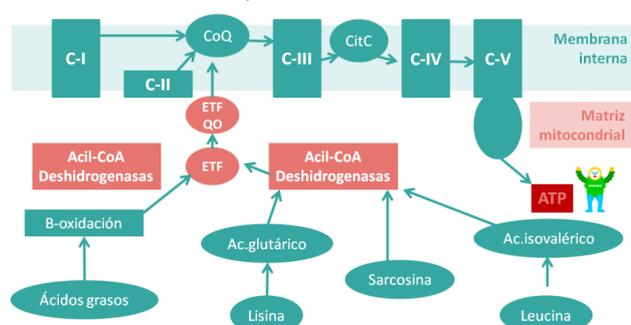
## ¿QUÉ SON FLAVOPROTEÍNAS?

Son proteínas que, para realizar su función, requieren un cofactor derivado de la riboflavina (vitamina B2), formado por un ácido nucleico unido a flavina. Esta unión puede dar lugar a la flavin-adeninucleótido (FAD) o flavin mononucleótido (FMN). Las flavoproteínas están implicadas en un amplio rango de procesos biológicos, entre ellos los de óxido-reducción o deshidrogenación.

## ¿QUÉ FUNCIÓN TIENEN LAS FLAVOPROTEÍNAS TRANSFERIDORAS DE ELECTRONES (ETF/ETF-QO)?

### Función de los ETF/ETF-QO

#### Cadena de transporte electrónico mitocondrial



La cadena de transporte electrónico mitocondrial o cadena respiratoria, es la responsable de generar la energía celular y necesita electrones (cargas eléctricas). Las flavoproteínas (ETF/ETF-QO) ceden electrones de los procesos de óxido-reducción a esta cadena respiratoria, es decir, ligan las reacciones de oxido-reducción de flavoproteínas deshidrogenasas a la cadena respiratoria y contribuyen con ello a la **producción de energía celular (ATP)** en el interior de la mitocondria. Entre las enzimas involucradas en la óxido-reducción se hallan las acil-CoA deshidrogenasas implicadas en la **β-oxidación de los ácidos grasos**.

Pero además hay otras: (1) la isovaleril-CoA deshidrogenasa implicada en la oxidación **del aminoácido de cadena ramificada leucina**, (2) la glutaril-CoA deshidrogenasa que implica la **vía metabólica de la lisina** y (3) la deshidrogenasa que implica la **oxidación de sarcosina**.

Por ello, al defecto de las flavoproteínas transferidoras de electrones se le llama también **deficiencia múltiple de deshidrogenasas (MAD)**. Se conoce también como **aciduria glutárica tipo II**, ya que el ácido glutárico, así como otros compuestos (derivados de ácidos grasos, isovalerilglicina, sarcosina, etc...), se hallan elevados en la orina de los pacientes que padecen la enfermedad.

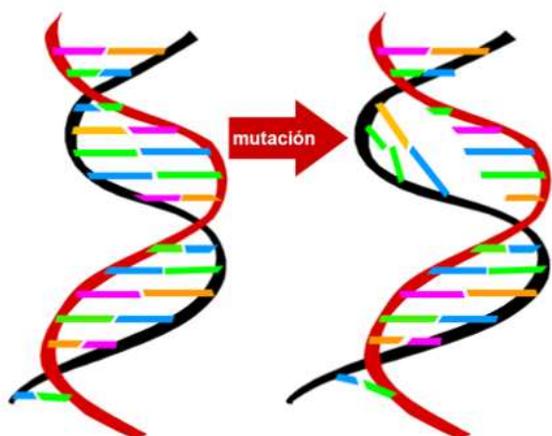
## ¿CÓMO ACTÚAN LAS ACIL-CoA DESHIDROGENASAS?

Durante las reacciones de deshidrogenación (oxido-reducción), el FAD reducido (FADH<sub>2</sub>) cede sus electrones al ETF oxidado y de ahí a la cadena de transporte electrónico mitocondrial para producir energía.

El ETF reducido (ETF H<sub>2</sub>) se recicla (pasa de nuevo a oxidado) por acción de ETF-QO oxidorreductasa (ETF deshidrogenasa). La deficiencia de ETF o ETF-QO da lugar a una deficiencia de muchas deshidrogenasas dependientes de FAD.

Algunos pacientes con deficiencia de MAD no muestran alteraciones en ETF o ETF-QO por lo que se supone que puede haber otras proteínas implicadas aún desconocidas.

## ¿POR QUÉ SE PRODUCE UN DEFECTO HEREDITARIO DE MAD?



Cada una de dichas flavoproteínas implicadas en procesos de oxido-reducción (ETF/ETF QO) está determinada genéticamente (codificada). Cuando se produce **una mutación** (cambio estable y hereditario) en uno de los genes que codifica alguna de estas proteínas, ésta muestra alteraciones en su concentración o estructura que pueden alterar su función.

Todos los defectos causantes de MAD 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 **una deficiencia múltiple de deshidrogenasas (MAD)**.

## ¿QUÉ OCURRE EN LA DEFICIENCIA DE MAD?

Tal como se ha señalado anteriormente, la deficiencia de MAD causa un bloqueo en varios puntos de la  $\beta$ -oxidación de ácidos grasos, en el metabolismo de la leucina, lisina y sarcosina, entre otros.

Todo ello da lugar a una importante interferencia en estas vías metabólicas, lo que comporta una deficiencia en la producción de energía y en la formación de cuerpos cetónicos en estado de ayuno (los cuerpos cetónicos son una alternativa energética cuando falta la glucosa), en el metabolismo de los aminoácidos leucina y lisina, que ocasiona la acumulación de diversos compuestos implicados en dichas vías metabólicas.

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

Las características clínicas de la deficiencia de MAD son heterogéneas, pero se pueden agrupar en tres formas:

1. **Forma neonatal**, muy grave, caracterizada por hipoglucemia hipocetósica (descenso en la glucosa de la sangre sin creación de cuerpos cetónicos), acidosis metabólica y afectación multisistémica. Se puede asociar a malformaciones congénitas como la dismorfia facial, lo que indica que la afectación es ya prenatal. La excreción de metabolitos derivados de ácidos grasos y aminoácidos es abundante.

### Manifestaciones clínicas de ↓MAD

Forma neonatal grave



afectación multisistémica

Forma tardía moderada



hipoglucemia hipocetósica



hepatomegalia

Forma miopática tardía



dolor muscular



intolerancia al ejercicio

2. **Forma tardía**, de presentación a una edad variable, caracterizada por episodios recurrentes de letargia, vómitos, hipoglucemia, acidosis metabólica y

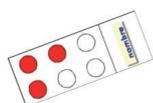
hepatomegalia (hígado grande), a menudo desencadenada por una descompensación metabólica.

3. **Forma miopática**, de presentación tardía a veces en la edad adulta, que implica al músculo en forma de dolor, debilidad y miopatía (lesión muscular) por depósito de lípidos. La aciduria orgánica (presencia de ácidos orgánicos anormales en la orina y productos tóxicos en la sangre) se pone de manifiesto solo en períodos de descompensación.

## ¿CÓMO SE DIAGNOSTICA LA DEFICIENCIA DE MAD?

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

### Diagnóstico de la deficiencia de MAD



¿Cribado neonatal?  
¿Sospecha clínica ?



#### Estudio bioquímico



↓ glucosa,  
↓ c.cetónicos  
↓ carnitina  
↑ lactato, CK  
↑ acilcarnitinas  
↑ ácidos grasos libres



↑ ácidos etilmalónico,  
IVA, glutárico, etc...

#### Estudio genético



Mutaciones  
ETFA/B, ETFQ

El **cribado neonatal** para la deficiencia de MAD, 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 (muestra obtenida mediante una biopsia de piel).

El estudio de las mutaciones en los genes que codifican para las **subunidades  $\alpha$  y  $\beta$  del gen ETFA/ETFB y ETF-QO** confirma definitivamente el diagnóstico.

Se observa una **correlación fenotipo-genotipo**, ya que dos mutaciones severas implican una presentación neonatal grave, mientras que mutaciones más leves que permiten una cierta actividad enzimática residual dan lugar a una forma de presentación más tardía.

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

## ¿TIENE TRATAMIENTO LA DEFICIENCIA DE MAD?

Aun cuando no hay un tratamiento eficaz para las formas neonatales graves, el diagnóstico precoz y la introducción rápida de un tratamiento dietético (restricción de proteínas y grasas) suplementado con riboflavina (vitamina B2) y coenzima Q10 puede mejorar el pronóstico, especialmente en las formas tardías y miopáticas.

Como la deficiencia de MAD afecta a la oxidación de las grasas y aminoácidos, conviene aplicar una **dieta con bajo contenido en grasas y proteínas**.

El **tratamiento con riboflavina** se asocia a una mejora clínica y a la normalización del lactato y creatin kinasa (CK) en las formas tardías y miopáticas, aunque las formas neonatales graves no acostumbran a responder al dicha suplementación. Se observa también un efecto positivo a la **suplementación con Coenzima Q10**.

El estudio de **ácidos orgánicos en orina** muestra un perfil característico de ácidos dicarboxílicos, entre ellos el etilmalónico y glutárico. También muestra un perfil característico de acilglicinas, entre ellas isovalerilglicina y hexanoilglicina.

En sangre, además de la hipoglucemia con ausencia de cuerpos cetónicos, hay que destacar el aumento de ácidos grasos libres y acilcarnitinas, mientras que se observa una acidosis láctica y una deficiencia de carnitina secundarias, incremento variable de enzimas hepáticas y creatin cinasa. En la forma tardía este perfil se pone de manifiesto durante los períodos de descompensación metabólica.

## Tratamiento de deficiencia de MAD

Dieta fraccionada rica en hidratos de carbono y baja en grasas y proteínas



maizena



Riboflavina (vitamina B2)

Suplementación



Coenzima Q10 o ubiquinona

Además, conviene aplicar el tratamiento común a todos los defectos de la  $\beta$ -oxidación basado en **prevenir la hipoglucemia**, lo que se consigue:

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. 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.