

## Deficiencia de Acil Coenzima A deshidrogenasa de cadena larga (LCHADD) (OMIM #609016)

### Introducción

- La LCHADD es un trastorno genético de la  $\beta$ -oxidación mitocondrial de los ácidos grasos de cadena larga (de 14 a 22 átomos de carbono) de herencia autosómica recesiva.
- La LCHADD es un trastorno de beta-oxidación de ácidos grasos muy raro, con una incidencia variable, estimada en nuestro entorno de 1/40.000 a 1/200.000
- La principal característica clínica es la hipoglucemia hipocetósica asociada con el ayuno. Sin embargo, el espectro de síntomas clínicos es muy amplio y abarca desde pacientes asintomáticos o con una leve hipotonía hasta pacientes con debilidad muscular, cardiomiopatía, neuropatía, retinopatía y fracaso hepático o incluso muerte súbita.
- En general, el pronóstico depende de la forma clínica, del diagnóstico temprano y del manejo terapéutico correcto.

### Fisiopatología

Durante el ayuno, el ejercicio prolongado o en procesos de catabolismo (fiebre, cirugía, ...) hay mayores necesidades energéticas. En consecuencia, el aporte energético de la glucosa es insuficiente, debiendo recurrir a los ácidos grasos movilizados a partir del tejido adiposo. Los ácidos grasos son una fuente directa de energía tanto para el músculo esquelético como para el músculo cardíaco. Además, en el hígado, el acetil-CoA producido se utiliza mayoritariamente para la formación de cuerpos cetónicos, que son exportados a otros órganos, como el cerebro.

Cuando está interrumpida la  $\beta$ -oxidación se produce una falta de producto final (acetil-CoA), necesario para la formación de cuerpos cetónicos así como para la gluconeogénesis y la ureagénesis. En consecuencia, se produce una hipoglucemia hipocetósica e hiperamonemia. La hipoglucemia y los efectos tóxicos de los ácidos grasos acumulados o de sus metabolitos podrían contribuir a los efectos encefalopáticos. La dependencia energética de los ácidos grasos de los músculos explicarían la miocardiopatía y la afectación muscular.

### Clínica

Las manifestaciones clínicas se presentan, en general, como consecuencia de una descompensación producida por un aumento de las necesidades energéticas.

La presentación es muy variable en función del grado de déficit enzimático: desde muerte súbita neonatal ultraprecoz, no accesible al cribado neonatal, hasta formas asintomáticas.

En general, LCHADD se manifiesta entre los primeros días y 24 meses de vida, tras un cuadro infeccioso que comporta aumento de necesidades energéticas. Puede presentarse en forma de coma hipoglucémico, vómitos y letargia, disfunción hepática, síndrome de Reye-like, apneas e incluso en algunos casos muerte súbita.

### **Importancia del screening neonatal**

El cribado neonatal para la deficiencia de LCHADD, con el inicio de un tratamiento adecuado, previene muchas de las descompensaciones y sus posibles secuelas. No obstante, las complicaciones neurológicas y oftalmológicas no siempre se previenen.

### **Actitud ante un caso positivo en resultado de la prueba de screening neonatal**

Los casos remitidos desde el Laboratorio de Metabolopatías por alteración en la prueba de screening serán valorados por el médico de la Unidad de Metabolopatías o por el neonatólogo de guardia del hospital La Fe.

Para completar el proceso diagnóstico se ingresará en Neonatología donde se solicitará ácidos orgánicos en orina, acilcarnitinas, los parámetros bioquímicos que se estimen según el estado clínico y estudio cardiológico.

### **Tratamiento de LCHADD en los primeros días de vida**

#### **1.-Alimentación**

Si el estado general lo permite tomará una fórmula especial rica en ácidos grasos de cadena media y pobre en ácidos grasos de cadena larga .

Si tomaba lactancia materna, se interrumpirá.

Si presenta vómitos o afectación del estado general, se instaurará fluidoterapia que aporte iones y glucosa al 10%.

2.-Evitar el ayuno prolongado. En los primeros días de vida el tiempo de ayunas nocturno máximo será de 3-4 horas.

3.-No está indicado el tratamiento inicial con carnitina.

### **Medidas de urgencia**

Ante situaciones de stress (infección, diarrea,....) se evitará el ayuno prolongado asegurando una ingesta adecuada de hidratos de carbono recurriendo al empleo de maltodextrina o polímeros de glucosa.

a) Si el niño tiene fiebre o diarrea y tiene buen estado general, se pueden seguir estas normas.

- Preparado: polímero de glucosa ó maltodextrina en polvo (Fantomalt®)
- Manera de darlo: bebida frecuente regular o bolos pequeños.
- Preparación :

Edad (años)	Concentración aproximada del polímero de glucosa (Fantomalt®)
0-1 años	10 gramos en 100 ml
1-2 años	15 gramos en 100 ml
Más de 2 años	20 gramos en 100 ml

Cantidades sugeridas durante el primer año

Edad 0-3 meses...45-80ml cada 2 horas

Edad > 4 meses...90-100 ml cada 2 horas

Cantidades sugeridas desde el año de vida

1-4 años.....Ofrecer 100-110 ml cada 2 horas

5-8 años.....Ofrecer 130 ml cada 2 horas

- *En cuanto se encuentre mejor, se reintroduce su alimentación habitual.*
- *Si tiene diarrea y vómitos ,se añadirán los electrolitos estándar de una solución de rehidratación oral siguiendo las instrucciones del pediatra, pero sustituyendo la solución de polímeros de glucosa para el agua.*
- *En caso de no disponer de maltodextrina, se le puede dar agua con azúcar o zumos azucarados o incluso bebidas de refresco azucarada en niños mayores.*
- *Una glucemia normal no es indicativa de que no esté iniciando una descompensación.*

b) Si el niño vomita o está decaído o presenta regular estado general se remitirá a la Unidad de Urgencias del Hospital más próximo, avisándoles de su llegada.

Los padres tienen un protocolo de emergencia que entregarán a su llegada al Hospital.

## Bibliografía

- Saudubray J M, Baumgartner M, Walter JH eds. Inborn Metabolic Diseases. Diagnosis and treatment. Berlin.6th Edition. Springer 2016.
- Couce ML, García-Villoria J, Martín E, Peña L, Lola Rausell L, Ribes A, Vitoria I. Protocolo de diagnóstico y tratamiento de las deficiencias de la  $\beta$ -oxidación mitocondrial de los ácidos grasos.En: Gil D. ed. Protocolos de diagnóstico y tratamiento de los errores congénitos del metabolismo.AECOM.Madrid.2ª ed. Ed. Ergon. 2018. <https://ae3com.eu/wp-content/uploads/2018/01/protocolos-AECOM-2-ed.pdf>. (acceso 13-3-19)
- NHS.-Expanded Newborn Screening. LCHADD <http://www.expandedscreening.org/site/home/metabolic-lchadd-introduction.asp> (acceso 13-3-19)
- Walter JH. Tolerance to fast: rational and practical evaluation in children with hypoketonaemia. J Inherit Metab Dis. 2009 ;32:214-7.
- MS/MS Felsi Project. Información sobre LCHAD [http://www.newbornscreening.info/spanish/parent/Fatty\\_acid/LCHADD.html](http://www.newbornscreening.info/spanish/parent/Fatty_acid/LCHADD.html) (acceso 13-3-19)
- Protocolos de emergencia del British Inherited Metabolic Diseases Group (BMIDG) Disponible en [http://www.bimdg.org.uk/store/guidelines/ER-LCFAO-v5\\_727151\\_05042017.pdf](http://www.bimdg.org.uk/store/guidelines/ER-LCFAO-v5_727151_05042017.pdf) (acceso 13-3-19)