



UNIVERSIDAD DEL SURESTE
LIC. EN MEDICINA HUMANA

SEXTO SEMESTRE
SEGUNDO PARCIAL

NEUROLOGÍA

Deficiencia de acil coenzima a deshidrogenasa y tirosinemia

DOCENTE: Dr. Manuel Eduardo López Gómez
ALUMNA: Angélica Montserrat Mendoza Santos

La deficiencia de MCAD es una enfermedad hereditaria caracterizada por la incapacidad del organismo para utilizar ciertas grasas (ácidos grasos de cadena media) como fuente de energía



Se manifiesta generalmente durante los primeros 2 años de vida, con episodios de hipoglucemia y encefalopatía metabólica aguda desencadenados por períodos de ayuno prolongados

Se produce un aumento de las demandas energéticas, con lo que se agotan antes las reservas de glucógeno y se recurre al metabolismo de los ácidos grasos que, al estar bloqueado, conduce a hipoglucemia, acumulación de metabolitos tóxicos y disminución secundaria de las concentraciones plasmáticas de carnitina con aumento de la concentración de carnitina esterificada en orina

Las crisis pueden conducir al coma e incluso a la muerte o dejar secuelas graves



La prevalencia de la deficiencia de MCAD está comprendida entre **1/8.000** y **1/25.000** en los países europeos. Su incidencia, es decir el número de casos nuevos por año, se estima en 1 nuevo caso por cada 10.000 nacimientos en los Estados Unidos.

¿QUIÉN PUEDE ESTAR AFECTADO?

La enfermedad afecta a ambos sexos y está presente en todo el mundo, aunque con una frecuencia más baja en las poblaciones asiáticas o africanas.



La deficiencia de MCAD es una enfermedad genética, debida a la alteración (**mutación**) de un gen.

En el caso de la deficiencia de MCAD, mutaciones en un **gen denominado ACADM**, provocan la ausencia de producción de la proteína “**acil CoA-deshidrogenasa de cadena media**” o **MCAD** (Medium chain acyl-CoA dehydrogenase) o disminución de su actividad enzimática.

La proteína MCAD es una enzima responsable de reacciones químicas en el interior celular. Está situada en las mitocondrias que transforman ciertos compuestos procedentes de azúcares, proteínas o de grasas en ATP.

En caso de deficiencia de MCAD, las mitocondrias son incapaces de utilizar ciertos derivados de las grasas para transformarlos en energía y hablamos de deficiencia de la beta-oxidación mitocondrial de los ácidos grasos.

La enfermedad se traduce en manifestaciones inesperadas y repetitivas, denominadas “**crisis metabólicas**” o “**episodios de descompensación metabólica**” en caso de ayuno prolongado o de una intervención quirúrgica, vómitos, diarrea, fiebre o esfuerzo físico

En general, estas crisis aparecen después de los tres meses de edad pero pueden manifestarse poco después del nacimiento.

Las manifestaciones de la enfermedad son variables de una persona a otra, y dentro de una misma familia.

Determinadas personas no sufrirán jamás crisis mientras que otros las padecerán regularmente, siendo sometidos a repetidas hospitalizaciones, sobre todo durante el primer año de vida.

CRISIS METABOLICA

- ❑ Precedida en ocasiones de vómitos y un período de irritabilidad agitación o, por el contrario de mucha fatiga
- ❑ Las crisis se caracterizan por un malestar grave con palidez, falta de reacción a los estímulos, somnolencia e incluso letargo

- ❑ La temperatura corporal disminuye y si la crisis se alarga en el tiempo, se puede desencadenar convulsiones y un coma. En casos extremos, la crisis puede llevar a la muerte, sobre todo en niños pequeños.

Los análisis de sangre y orina realizados en urgencias durante o después de una crisis, muestran un descenso de los niveles de azúcar en sangre (hipoglucemia) y una ausencia de producción de cuerpos cetónicos que normalmente tiene lugar durante el ayuno (hipocitosis)

Estas crisis son graves: producen la muerte en el **20%** de los casos y secuelas neurológicas en el **10%**.

Pueden producirse complicaciones neurológicas variables más o menos importantes, tales como problemas de memoria, de atención o dificultades de aprendizaje, retraso del lenguaje, epilepsia, problemas de comportamiento o retraso intelectual

OTRAS MANIFESTACIONES

Los niños tienen un hígado más grande de lo normal (hepatomegalia), lo que va acompañado en ocasiones de una afectación biológica. Por tanto, es importante averiguar si se trata de una deficiencia de la beta-oxidación mitocondrial de los ácidos grasos y, en particular, de MCAD, en caso de daño hepático de origen desconocido.

La principal fuente de energía para el organismo es un azúcar denominado glucosa. Si la cantidad de glucosa en la sangre disminuye son las grasas (**triglicéridos**) almacenadas en el tejido adiposo, las que se utilizan para ser transformadas en cuerpos cetónicos y después en energía.

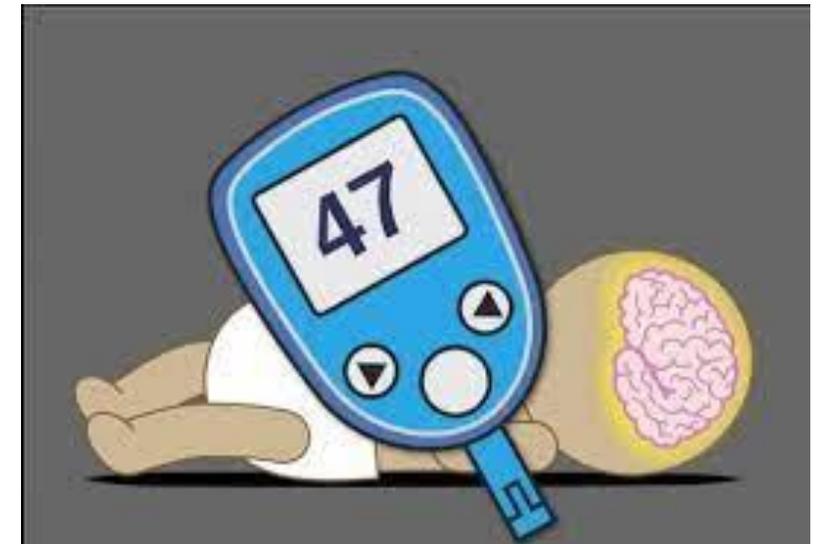
Cuando el nivel de azúcar en sangre es bajo, por ejemplo al final de la noche o durante un período de ayuno, los sistemas de producción de energía a partir de grasas entran en funcionamiento en las células

La enzima MCAD es imprescindible durante este proceso que tiene lugar en las mitocondrias y permite la transformación de ácidos grasos en cuerpos cetónicos, utilizados como fuente de energía en ausencia de glucosa

DEFICIENCIA DE LA ENZIMA MCAD

La deficiencia de MCAD, la degradación de ácidos grasos de cadena media no se hace correctamente. Ciertos compuestos tóxicos son producidos en exceso, mientras que los cuerpos cetónicos no se producen en cantidad suficiente para cubrir las necesidades del organismo en caso de hipoglucemia.

Podrán originar descompensaciones metabólicas todas aquellas situaciones que aumenten las necesidades energéticas del organismo y al mismo tiempo disminuyan el aporte energético por disminución de la ingesta alimentaria, fiebre, infecciones, períodos de ayuno prolongado e intervenciones quirúrgicas.



Es posible detectar la deficiencia de MCAD mediante una prueba biológica (**medición de la octanoilcarnitina plasmática o C8**) realizada en gotas de sangre extraídas por punción del talón del recién nacido y recogidas en papel secante (**Test de Guthrie**), entre las 24 y las 72 h de vida.

Para detectar una deficiencia de MCAD es necesario realizar otros exámenes adicionales:

Análisis de sangre (medición de acilcarnitinas plasmáticas) y de orina (determinación de ácidos orgánicos).



La actividad enzimática podrá medirse en un análisis de sangre o en ciertos casos, gracias a una pequeña muestra de piel (biopsia cutánea y análisis de las células de la piel llamadas fibroblastos).



En caso de hepatomegalia, puede proponerse una ecografía del hígado.

La evaluación neurológica se hará mediante un electroencefalograma o un escáner cerebral en función del tipo de afectación neurológica.

La deficiencia de MCAD se debe a una mutación en el gen ACADM. Esta anomalía se transmite de forma “autosómica recesiva” dentro de una familia.

El gen ACADM está localizado en el brazo corto del cromosoma nº 1 (**1p31**), y la enfermedad, por lo tanto, puede darse en ambos sexos. **Cada persona tiene dos copias o alelos de cada gen:** una copia heredada de su madre, y otra copia heredada de su padre.

Los padres de un niño afectado por la deficiencia de MCAD no están enfermos, pero ambos son portadores de una copia del gen ACADM normal y una copia con la mutación



Cuando los dos padres son portadores de la mutación, para cada embarazo, el riesgo de tener un niño afectado por la deficiencia de MCAD es de uno entre cuatro (25%)

Un adulto afectado por la enfermedad transmite a todos sus hijos una copia anormal del gen responsable de la deficiencia. Pero sus hijos sólo estarán enfermos si han recibido otra copia anormal del gen del otro progenitor.

Identificar a los niños afectados y prevenir la aparición de crisis gracias a un tratamiento preventivo basado en medidas dietéticas, evitando ayunos prolongados y adoptando medidas específicas a seguir en caso de situaciones de descompensación

Es especialmente importante proteger a la persona afectada de toda infección intercurrente evitando multitudes en caso de epidemias y asegurándose de que sus vacunas están al día

El régimen consiste en evitar los períodos de ayuno y aumentar el aporte de azúcares en la alimentación desde el momento en el que el niño se encuentra en una situación de riesgo de sufrir una crisis, por ejemplo en caso de fiebre o de una infección común como una otitis o una gastroenteritis.

En general, en caso de infección se recomienda proporcionar suplementos ricos en azúcares (glúcidos) y L-carnitina.

Los recién nacidos afectados por la deficiencia de MCAD pueden ser alimentados mediante lactancia materna o con biberón. La cantidad de tomas debe ser la misma que la de cualquier otro niño de su edad, evitando sin embargo que transcurra mucho tiempo entre dos tomas.

El tiempo de ayuno nocturno es muy preciso y depende de la edad:

- No más de 3 a 4 horas desde el nacimiento hasta las 2-4 semanas
 - No más de 4 a 6 horas para un niño de 1 a 4 meses
 - No más de 6 a 8 horas para un niño de 4 a 8 meses
 - No más de 8 a 10 horas para un niño de 8 a 10 meses
- No más de 10 a 12 horas para un niño de 10 a 12 meses
 - No más de 12 horas para un niño de 1 a 6 años
 - No más de 14 horas para un niño de más de 6 años

Lo importante es no estar en ayuno más de 14 horas y, si se prevé un esfuerzo físico más intenso de lo habitual, proporcionar suplementos en forma de productos ricos en azúcares de liberación lenta acompañados de una buena hidratación. El resto del tiempo, la alimentación debe ser equilibrada y variada y adaptada a la edad y al peso

El tratamiento de los episodios de descompensación

En caso de descompensación metabólica, el tratamiento es urgente. La persona debe recibir muy rápidamente un líquido que contenga una concentración elevada de azúcar (glucosa sérica) por perfusión intravenosa. En caso de descompensación, debe asociarse con un tratamiento con L-carnitina intravenosa.

Las tirosinemias son un grupo de trastornos congénitos del metabolismo, caracterizados por la acumulación de tirosina y sus metabolitos en la sangre y líquidos orgánicos, originados por el déficit de algunas enzimas.

Hasta ahora se han descrito los siguientes defectos enzimáticos:

- ❑ **Tirosinemia tipo Ia (hepatorrenal)**, por el déficit de la enzima fumarilacetato hidrolasa.
- ❑ **Tirosinemia tipo Ib (hepatorrenal)**, por el déficit de la enzima maleilacetato isomerasa. Estos déficit enzimáticos producen la acumulación de tirosina y sus metabolitos fumarilacetato y maleilacetato y sus derivados ácido succinilacético y succinilacetona.
- ❑ **Tirosinemia tipo II (oculocutánea-síndrome de Richner-Hanhart)**, en este caso la enzima deficitaria es la tirosina aminotransferasa citosólica, como consecuencia de lo cual se acumula tirosina y los ácidos fenólicos: 4-hidroxifenilpirúvico, láctico y acético.
- ❑ **Tirosinemia tipo III**, que es causada por el déficit de la enzima 4-hidroxifenilpiruvato dioxigenasa

Tirosinemia tipo Ia y tipo Ib (Tipo hepato-renal)

Causada por el déficit de las enzimas fumarilacetato hidrolasa (tipo Ia) y maleilacetato isomerasa (tipo Ib), produce la acumulación de los metabolitos fumarilacetato y maleilacetato que se cree son los productores del daño hepático y renal, que caracteriza a esta enfermedad.

El ácido delta-aminolevulínico es un intermediario neurotóxico de la síntesis y el causante de las crisis neurológicas agudas que se suceden frecuentemente en el curso de la enfermedad

La succinilacetona inhibe la actividad de la ligasa de DNA en los enfermos de tirosinemia tipo I, esta reducción de la actividad de la enzima alteraría el proceso de replicación y reparación del DNA, con el consiguiente riesgo en el desarrollo y la inducción neoplásica.

Los niveles elevados de metionina o de alguno de sus metabolitos produce hipertrofia de los islotes de Langerhans del páncreas, y la excreción por la orina de metionina y de su derivado ácido alfa-ceto-gammametilbutírico produce el característico olor a repollo de estos pacientes, lo cual le ha valido también el nombre de enfermedad de la cervecería

El gen que codifica la transcripción de la enzima fumarilacetoacetasa hidrolasa (FAH) se encuentra en el locus q23-25 del cromosoma 15 y estudios sucesivos han permitido identificar más de 20 mutaciones diferentes

2 formas clínicas principales:

AGUDA

Con manifestaciones de grave insuficiencia hepática que aparecen en las primeras semanas de la vida. Aparecen primero síntomas generales como irritabilidad, cambios de carácter, fiebre, letargo, a los cuales siguen luego vómitos y diarrea.

Son característicos de esta etapa ictericia y hepatoesplenomegalia y pronto comienzan a aparecer manifestaciones del fallo hepático como hipoglicemia, edemas, ascitis y signos de coagulopatía con epistaxis, petequias, equimosis y melena.

Si la enfermedad no es diagnosticada a tiempo, suele ocurrir la muerte por fallo hepático durante los primeros 2 años de vida, y los pacientes que sobreviven presentan alto riesgo de desarrollar carcinoma hepatocelular (hepatoma), que incluso puede aparecer aun antes.

CRÓNICA

En estos casos las manifestaciones son más solapadas y se caracterizan por una insuficiencia hepática que lleva a una cirrosis progresiva con degeneración carcinomatosa (hepatoma), a lo cual se asocian manifestaciones renales que son las de una tubulopatía generalizada con aminoaciduria, glucosuria, raquitismo hipofosfatémico y poliuria

Este cuadro conduce a una descompensación metabólica con deshidratación y acidosis metabólica, fiebre y detención del desarrollo. Frecuentes y temibles complicaciones son las crisis neurológicas agudas que ocurren en alrededor del 40% de los pacientes no tratados y que consisten en episodios de polineuropatías agudas

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la tirosinemia tipo I se basa en el estudio de la tirosina y metionina del plasma, cuyos niveles están muy aumentados, de la presencia de hipoglicemia, tiempo de protrombina prolongado, transaminasas y alfa-fetoproteína elevadas

Los estudios por imágenes (ecografía, TC, RMN, etc) revelan la presencia de una hepatitis crónica que se convierte progresivamente en una cirrosis y cuando la evolución es más prolongada en un carcinoma hepatocelular.

En una primera etapa es necesario un tratamiento de soporte nutricional parenteral (100 a 150 cal/kg/día) a base de glucosa fundamentalmente, mientras que se administran por vía enteral fórmulas sin tirosina ni fenilalanina, pudiendo restringirse también la metionina (proteínas 1 a 1,5 grs/kg/día)

Luego de 24 a 48 horas. se comienza con el aporte de cantidades pequeñas de tirosina y fenilalanina, para evitar que se produzca desbalance aminoácido con aumento del catabolismo proteico y aumento de los niveles de succinilacetoacético y succinilacetona

Es necesario mantener niveles plasmáticos de tirosina y fenilalanina cercanos a los normales (tirosina 200-400 uM/l, fenilalanina 30-50 uM/l), evitando llegar al síndrome de déficit de fenilalanina-tirosina con detención del crecimiento, anorexia, letargo y coma

Los niveles de fenilalanina inferiores a 20 uM/l producen desbalance de aminoácidos neutros en el cerebro

Tirosinemia tipo II (oculo-cutánea, síndrome de Richner-Hanhart)

La tirosinemia tipo II, óculo -cutánea o síndrome de Richner-Hanhart, es un raro error congénito del metabolismo aminoácido, que se caracteriza por hiperqueratosis punteada palmo-plantar y úlceras corneales herpetiformes, con retraso mental variable, a veces grave con microcefalia y automutilaciones.

La causa de este proceso es un déficit de la enzima citosólica tirosina aminotransferasa hepática (TAT). Se trata de una enfermedad hereditaria autosómica recesiva y el gen que transcribe esta enzima está localizado en el locus 16q



Este déficit origina un aumento de los niveles de tirosina en el plasma y otros líquidos orgánicos, entre ellos el líquido cefalorraquídeo, este excedente de tirosina es desaminado en parte por la aminotransferasa mitocondrial hepática y renal, formándose los derivados fenólicos ácidos parahidroxifenil-pirúvico, parahidroxifenil-láctico y parahidroxifenil-acético que se excretan por la orina

Debido a la alta concentración de tirosina plasmática, generalmente mayor de 1200 $\mu\text{M/l}$, se supera la capacidad de dilución de la misma, depositándose los cristales de tirosina en el interior de las células, produciendo un aumento en la síntesis de tonofibrillas y queratohialina, esto aumenta la cohesión y espesamiento de los tonofilamentos, impidiendo la normal expansión de la queratohialina y dando como resultado las lesiones características en la córnea y la piel

Las lesiones oculares suelen comenzar en los primeros meses de vida y consisten en erosiones corneales semejantes a las herpéticas, pero en ambos ojos, muy dolorosas, que provocan fotofobia, lagrimeo e intensa inflamación conjuntival.

Como consecuencia de las lesiones corneales pueden quedar secuelas; como opacidades corneales, aplanamiento de la córnea, vicios de refracción, disminución de la agudeza visual y glaucoma.

Los síntomas cutáneos aparecen más tarde y consisten en vesículas que se erosionan, de bordes eritematosos, intensamente dolorosas, no pruriginosas, que luego evolucionan a placas hiperqueratósicas de localización predominantemente palmoplantar.

El diagnóstico se basa en los síntomas clínicos y en los exámenes de laboratorio, especialmente las cifras de tirosina plasmática mayores a 1200 $\mu\text{M/l}$ y la excreción urinaria de ácidos fenólicos p- hidroxifenil pirúvico, p- hidroxifenil láctico y p-hidroxifenil acético.

TRATAMIENTO

El tratamiento se basa en la restricción dietética de tirosina y fenilalanina. En general, las manifestaciones clínicas desaparecen luego de algunas semanas de dietoterapia, descendiendo la tirosina plasmática a cifras entre 500-800 $\mu\text{M/l}$, manteniendo cifras de fenilalanina entre 30-90 $\mu\text{M/l}$, de esta forma también desaparecen de la orina los derivados ácidos fenólicos

BIBLIOGRAFÍA

<https://www.orpha.net/data/patho/Pub/Int/es/DeficienciaMCAD ES es PUB ORP HA42.pdf>

<https://www.redalyc.org/pdf/877/87701210.pdf>

[CORNEJO, V., RAINMANN, E. “Tirosinemia tipo II \(tipo óculo-cutáneo o síndrome de Richner-Hanhart\) Unidad de E. Metabólicas”. INTA. Universidad de Chile, en .
http://groups.msn.com/tyrosinemia. 2003.](http://groups.msn.com/tyrosinemia)