

# Déficit primario de carnitina: importancia del diagnóstico precoz

<sup>1</sup>Aparicio García F, <sup>2</sup>Barranco Moreno MP, <sup>2</sup>Pellitero Santos A, <sup>2</sup>Rodríguez Corbatón R, <sup>2</sup>Calvo Godoy MC, <sup>2</sup>Fernández Cuesta AI

<sup>1</sup>Centro de Atención Primaria Rambla Ferrán

<sup>2</sup>Centro de Atención Primaria Cap.pont  
Lérida

Recién nacido, hijo de padres jóvenes y sanos, sin antecedentes familiares de interés y fruto de una gestación de 38 semanas, con controles, exploración y antropometría normales.

A las 48 horas de vida, en el cribado sistemático neonatal, se le detectan niveles bajos de carnitina. Una semana más tarde, con lactancia materna exclusiva y exploración dentro de la normalidad, se realizan nuevas determinaciones séricas de carnitina, las cuales son muy bajas, y determinaciones de acilcarnitinas, que son normales.

Con la sospecha diagnóstica de un defecto congénito del metabolismo de la oxidación de los ácidos grasos, probablemente del metabolismo de la carnitina, se realiza un estudio de la actividad enzimática en cultivo de fibroblastos y un estudio genético. Ambas pruebas confirman el diagnóstico de déficit primario de carnitina, con alteración del gen SLC22A5, también llamado OCTN2, ubicado en el locus 5q31. Este déficit, en situaciones de ayuno, provoca una alteración en el transporte, mediado por la carnitina, de los ácidos grasos de cadena larga del citoplasma celular al interior de la mitocondria, lo que impide su beta-oxidación y la obtención de energía. Se manifiesta en forma de hipoglucemia hipocetósica y, en casos graves, puede aparecer encefalopatía hepática y miocardiopatía dilatada.

Se recomienda lactancia materna a demanda del niño y evitar periodos largos de ayuno. Se prescribe carnitina oral, a dosis de 100 mg/Kg/día, divididos en 4 dosis, siempre antes de las tomas y, como complemento en caso de aumento de requerimientos energéticos, se sugieren soluciones de dextrinomaltsa.

Durante el primer año de vida, la introducción de la alimentación complementaria se realiza con normalidad. Se recomienda una dieta con ingestas frecuentes, rica en hidratos de carbono y pobre en grasas. El paciente mantiene tratamiento indefinido

con carnitina oral y siempre presenta una exploración y un desarrollo psicomotor normales.

En la actualidad, es controlado sin incidencias en la de Unidad de Enfermedades Metabólicas del hospital de referencia, mediante determinaciones periódicas de carnitinemia, junto con ecocardiograma y electrocardiograma anuales.

La evolución y el pronóstico del niño dependerán de la ingestión mantenida de suplementos de carnitina, de la prevención del ayuno, y de evitar situaciones de riesgo que provoquen un aumento de los requerimientos energéticos.

## COMENTARIO

Las enfermedades metabólicas congénitas (EMC), o errores congénitos del metabolismo, se definen como alteraciones bioquímicas de origen genético causadas por un defecto específico en la estructura y función de una proteína. Individualmente, son enfermedades poco prevalentes, pero en su conjunto pueden afectar a 1 de cada 784 nacidos vivos<sup>1</sup>.

La hipoglucemia es el trastorno metabólico más frecuente en la infancia y, dentro de su diagnóstico diferencial, se encuentran los errores congénitos del metabolismo debidos a las alteraciones de la beta-oxidación de los ácidos grasos. Esta beta-oxidación proporciona hasta 80 % de la energía que necesita el organismo en el ayuno prolongado.

Durante el ayuno, los triglicéridos del adipocito salen al torrente sanguíneo, son hidrolizados en el endotelio vascular por la lipoproteín-lipasa y generan ácidos grasos libres (FFA) de cadena larga, con más de 12 átomos de carbono, y glicerol. Los FFA se transportan hasta el citoplasma de las células del tejido muscular esquelético y del hígado;

al oxidarse en sus mitocondrias, se transforman en acetil-coenzima A (AcCoA) y cuerpos cetónicos. El hígado, por neoglucogénesis, sintetiza glucosa a partir de glicerol<sup>2</sup>.

La obtención de estos sustratos energéticos precisa de la integridad de varios pasos metabólicos sucesivos. Más de 25 enzimas y transportadores están implicados en esta compleja vía:

- Transporte citoplasmático de los FFA y de la carnitina.
- Acilación citoplasmática de los FFA con coenzima A (FFAcilCoA).
- Sistema del transporte a través de la membrana mitocondrial de los FFAcilCoA de cadena larga unidos a carnitina.
- Beta-oxidación mitocondrial de los FFAcilCoA para la síntesis de AcCoA.
- Utilización del AcCoA y síntesis de cuerpos cetónicos<sup>2</sup>.

Los AcCoA producto de la beta-oxidación mitocondrial en el hepatocito:

- Activan la primera enzima de la gluconeogénesis a partir de aminoácidos.
- Activan la síntesis de glucosa.
- Son el sustrato para la síntesis del N-acetil glutamato, el cual activa el inicio del ciclo de la urea

y metaboliza el amonio.

- Producen cuerpos cetónicos, que actuarán como sustratos alternativos para la obtención de energía en el sistema nervioso central.

En el miocito los AcCoA, productos de la beta-oxidación mitocondrial, entran directamente al ciclo de Krebs muscular, se oxidan en la cadena respiratoria mitocondrial y producen ATP<sup>2</sup>.

La carnitina es un compuesto que se sintetiza a partir de los aminoácidos precursores lisina y metionina en el hígado y el riñón. Se puede aportar también con la dieta, principalmente a partir de las carnes rojas.

En el recién nacido, la concentración de carnitina depende de la carnitinemia materna. Tras el nacimiento, el lactante recibe un aporte exógeno a través de la leche de la madre y obtiene así óptimas concentraciones tisulares. Las fórmulas de leche infantil adaptada tienen una proporción de carnitina menor que la leche materna. En el adulto sano la producción endógena de carnitina hace innecesario el aporte exógeno.

La carnitina circulante en la sangre se introduce en la célula a través de la membrana plasmática mediante un transportador de carnitina (CT). Una vez dentro del citosol, facilita la entrada de los FFAcilCoa de cadena larga desde el citoplasma celular hasta el interior de la mitocondria y, dentro

TABLA				
Defecto	Gen	Edad de presentación	Clínica	Bioquímica
CT OCTN2	SLC22A5	Precoz o tardía	Músculo Corazón Hígado	Hipoglucemia hipocetósica ↓carnitina
CPT-I	CPT1A	Precoz	Fallo multiorgánico Reye-like	Hipoglucemia hipocetósica Carnitina N ↑Acilcarnitinas
CACT	SLC25A20	Neonatal	Corazón Músculo Hígado Cerebro	Hipoglucemia hipocetósica ↑CK ↓Carnitina
CPT-II	CPT2	Infantil grave Adulto	Hígado Corazón Músculo	Hipoglucemia hipocetósica Mioglobinuria ↓Carnitina

de la membrana mitocondrial, los transporta en forma de ésteres de carnitina (FFAcilcarnitina).

Los FFAcilCoA procedentes de ácidos grasos con un número menor de 12 átomos de carbono, de cadena media y corta, no precisan de la carnitina para introducirse en la mitocondria.

El sistema de transporte unido a carnitina, o sistema de transporte de FFAcilCoa de cadena larga, en el interior de la membrana de la mitocondria está controlado por varias enzimas:

- La carnitin-palmitoil-transferasa I (CPT I), que transforma los FFAcilCoA en FFAcilcarnitina en la cara externa de la membrana mitocondrial.
- La carnitina-acilcarnitina-translocasa (CACT), que transporta los FFAcilcarnitina a través de la membrana mitocondrial.
- La carnitin-palmitoil-transferasa II (CPT II), que transforma los FFAcilcarnitina de nuevo en FFAcilCoA en la cara interna de la membrana mitocondrial.

La translocasa transportará de nuevo la carnitina de la cara interna a la cara externa de la membrana mitocondrial y queda así libre fuera de la mitocondria, en el citosol celular<sup>2</sup>.

Dentro del grupo de los trastornos de la oxidación de los ácidos grasos (EOAG) se incluyen en la actualidad 26 entidades diferentes. Su incidencia es de 1/9.000 recién nacidos<sup>3</sup>.

La prevalencia estimada de todas las enfermedades mitocondriales causadas por defecto de de la beta-oxidación de los ácidos grasos, y basada en estudios genéticos, es de 1/5.000 habitantes<sup>4</sup>.

La más frecuente de las EOAG es el déficit de acil-CoA deshidrogenasa de cadena media. Afecta sobre todo a la raza caucásica, con un número elevado de portadores en el norte de Europa. En España la mayoría de los pacientes descritos son de raza gitana<sup>3</sup>.

Cada una de las proteínas que forman parte de esta vía de la beta-oxidación está codificada por un gen. Cuando se produce la mutación en uno de estos genes aparecen alteraciones en la concentración, estructura, o función de una de las proteínas involucradas en este proceso metabólico. El defecto puede estar localizado directamente en la beta-oxidación, en el transporte o en el metabolismo de la carnitina<sup>5</sup>.

Las manifestaciones clínicas en las EOAG

dependen del nivel en el que se vea interferida la vía metabólica, de la toxicidad de los metabolitos acumulados y de la actividad enzimática residual. En todas las EOAG el ayuno prolongado produce una hipoglucemia hipocetósica, salvo en los de cadena corta y, en ocasiones, los de cadena media<sup>5</sup>.

En pacientes no diagnosticados, el debut se produce a menudo en la lactancia, cuando las necesidades energéticas son superiores al aporte externo de glucosa, y asociado a fiebre, ejercicio prolongado, infecciones o intervenciones quirúrgicas. El espectro de síntomas clínicos es muy amplio: abarca desde pacientes asintomáticos, o con una leve hipotonía, hasta pacientes con debilidad muscular, cardiomiopatía, hiperamonemia con insuficiencia hepática o fallo multisistémico<sup>5,6</sup>.

Dentro del grupo de las EOAG se encuentran los defectos del metabolismo de la carnitina (DMC). Estos se heredan de forma autosómica recesiva y se clasifican en cuatro grupos (figura 1)<sup>2</sup>.

El pronóstico depende de la forma clínica de cada paciente, pero en todos los casos está condicionado a que se establezca un diagnóstico temprano y un abordaje terapéutico correcto.

El diagnóstico de las EOAG puede realizarse de manera precoz gracias al cribado neonatal sistemático. La espectrometría de masas en tándem, como método de cribado metabólico neonatal, permite la determinación de carnitina y acilcarnitinas en sangre desecada<sup>7,8</sup>.

Baja carnitinemia o altas concentraciones de acilcarnitinas pueden aparecer en algunos de los defectos de la beta-oxidación de los ácidos grasos. En ocasiones, el aporte materno de carnitina libre, a través de la placenta, provoca falsos negativos<sup>7</sup>.

La determinación de carnitina en plasma no es suficiente para determinar el estado de portador. El diagnóstico de EOAG se confirma demostrando el déficit enzimático en cultivo de fibroblastos y con estudio genético. Este último permite el consejo genético familiar y el diagnóstico prenatal, si se requiere.

La aparición con el ayuno de hipoglucemia hipocetósica, baja carnitinemia, moderada hiperamonemia, elevación de CK y alteración del perfil de acilcarnitinas sugiere el diagnóstico de un DMC<sup>9</sup>.

La carnitina total y libre es muy deficiente en

el defecto del transportador y en los defectos de CACT y de CPT-II<sup>9</sup>.

El diagnóstico de DMC en la madre de un recién nacido afectado por DMC puede impedir que esta desarrolle una miocardiopatía dilatada<sup>11</sup>.

El tratamiento de todos las EOAG se basa en prevenir la hipoglucemia evitando el ayuno prolongado mediante una dieta fraccionada, rica en hidratos de carbono y con restricción de grasas. Se administrarán suplementos de L-carnitina en pacientes con déficit primario de carnitina, riboflavina en la deficiencia múltiple de deshidrogenasas, y ácidos grasos de cadena media en las deficiencias que impliquen a los ácidos grasos de cadena larga<sup>2</sup>.

A las personas afectadas por un EOAG no se deben administrar ácido valproico, ácido acetilsalicílico y paracetamol, ya que inhiben la beta-oxidación; si es posible, hay que evitar la adrenalina, ya que estimula la lipólisis.

No existe un protocolo consensuado de seguimiento en esta metabolopatía. Se recomienda la determinación frecuente de niveles de carnitina, determinaciones de CK y transaminasas en fases agudas de la enfermedad y la exploración anual mediante electrocardiograma y ecocardiograma<sup>10</sup>.

Las mujeres embarazadas diagnosticadas de DMC tienen niveles muy bajos de carnitina y deben ser controladas por un especialista en metabolismo<sup>10</sup>.

## CONCLUSIONES

En este caso clínico el diagnóstico de sospecha se realizó por cribado neonatal y fue confirmado por estudio enzimático en cultivo de fibroblastos y estudio genético. El gen implicado es el SLC22A5, también llamado OCTN2, ubicado en el locus 5q31.

El lactante fue diagnosticado de un error congénito del metabolismo de la carnitina o deficiencia primaria de carnitina. El enfermo presentaba un defecto del transportador OCTN2, dentro de la membrana citoplasmática apical de las células tubulares renales, que desempeña un papel fundamental en la reabsorción tubular de carnitina. Esto provoca una alteración en el transporte, por parte de la carnitina, de los ácidos grasos de cadena

larga del citoplasma celular al interior de la mitocondria para, mediante la beta-oxidación, obtener energía.

La incidencia de esta enfermedad en Estados Unidos es de 1:40.000-50.000 recién nacidos, según datos de cribado neonatal<sup>10</sup>.

Estos enfermos presentan baja carnitinemia con acilcarnitinas normales; con el ayuno padecen hipoglucemia hipocetósica y, en los casos más graves, encefalopatía hepática y miocardiopatía dilatada<sup>10</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Saudubray JM, Sedel F. Enfermedades metabólicas hereditarias. Generalidades, grupos clínicos y algoritmos diagnósticos. En: Sanjurjo P, Baldellou A (eds). Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias. 3ª edición. Madrid: Ergón 2010; pág 63-112.
2. Martínez-Pardo M, et al. Diagnóstico y tratamiento de las alteraciones de la oxidación mitocondrial de las grasas. Protocolos diagnóstico-terapéuticos de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica 2ª edición. SEGHP-AEP. Madrid: Ergón 2010. [www.aeped.es/protocolos/](http://www.aeped.es/protocolos/)
3. García-Cuartero B, et al. Defectos de la betaoxidación: un diagnóstico olvidado. *An Pediatr (Barc)* 2006;64:173-86.
4. Informe de Orphanet. 2012. [www.orphanet.com](http://www.orphanet.com)
5. Peña-Quintana L. Trastornos de la oxidación de los ácidos grasos. *Pediatr Integral* 2002;6:703-10.
6. Areal-Hidalgo P, Fernández-Díaz E, González-Granado LI. Derrame pericárdico en lactante como primera manifestación de defecto de la betaoxidación de ácidos grasos de cadena larga. *An Pediatr* 2010;72:293-4. doi:10.1016/j.anpedi.2009.12.008.
7. Calderón-López GM, Jiménez-Parrilla F, Losada-Martínez A. Screening neonatal. Protocolos Diagnóstico-terapéuticos de la AEP: Neonatología 2008. 2ª edición. [www.aeped.es/protocolos/](http://www.aeped.es/protocolos/)
8. Osorio JH, Pourfarzam M. Determinación de valores normales de acilcarnitinas en una población infantil sana como herramienta diagnóstica de errores hereditarios de la beta-oxidación mitocondrial de los ácidos grasos. *An Pediatr (Barc)* 2007;67:548-52.
9. Scriver CR et al (eds). *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. 8th ed. New York: McGraw-Hill 2001.
10. Magoulas P, El-Hattab A. Systemic primary carnitine deficiency: an overview of clinical manifestations, diagnosis, and management. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2012;7:68. doi:10.1186/1750-1172-7-68.
11. Lee NC, Tang NL, Chien YH, Chen CA, Lin SJ, Chiu PC, Huang AC, Hwu WL. Diagnoses of newborns and mothers with carnitine uptake defects through newborn screening. *Mol Genet Metab* 2010;100:46-50.