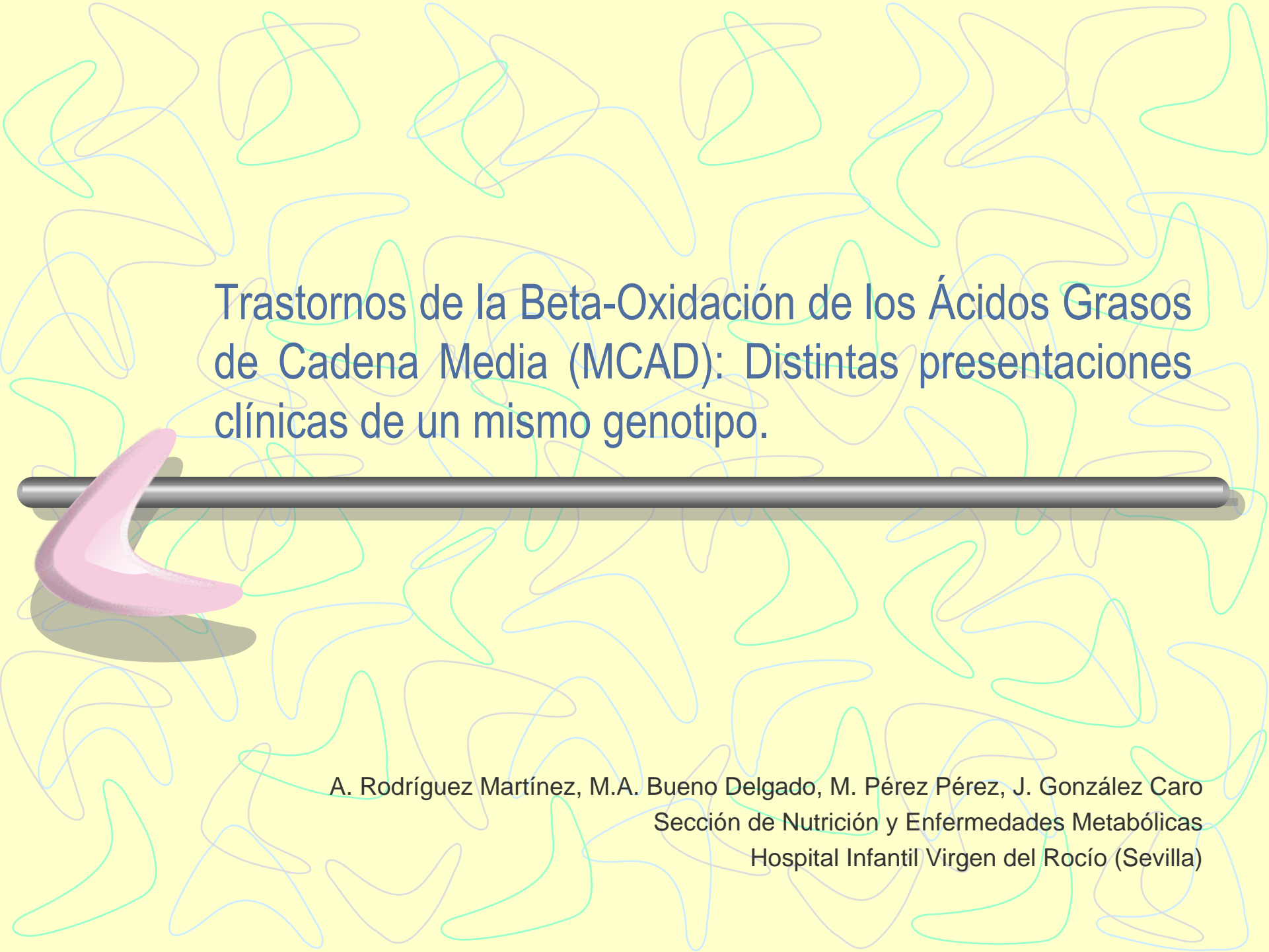


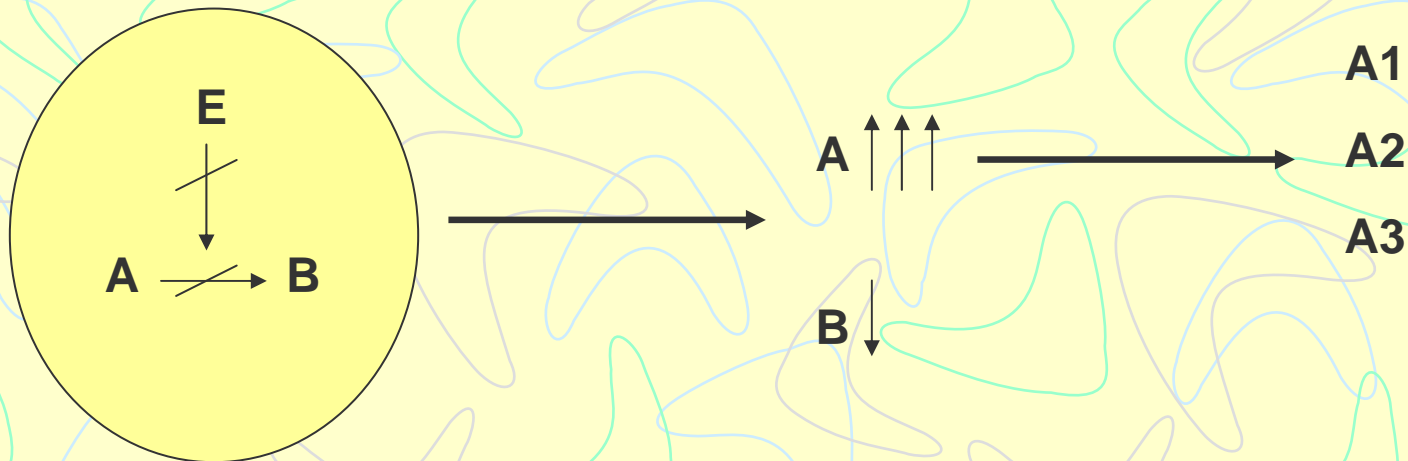
# Trastornos de la Beta-Oxidación de los Ácidos Grasos de Cadena Media (MCAD): Distintas presentaciones clínicas de un mismo genotipo.



A. Rodríguez Martínez, M.A. Bueno Delgado, M. Pérez Pérez, J. González Caro  
Sección de Nutrición y Enfermedades Metabólicas  
Hospital Infantil Virgen del Rocío (Sevilla)

# Introducción

- Los trastornos de la  $\beta$ -Oxidación son un grupo complejo de enfermedades en el que se incluyen en la actualidad más de 25 entidades diferentes.
- Base genética. Incidencia probablemente subestimada. Espectro clínico y pronóstico extremadamente variable. Trastorno más frecuente, Déficit de MCAD.

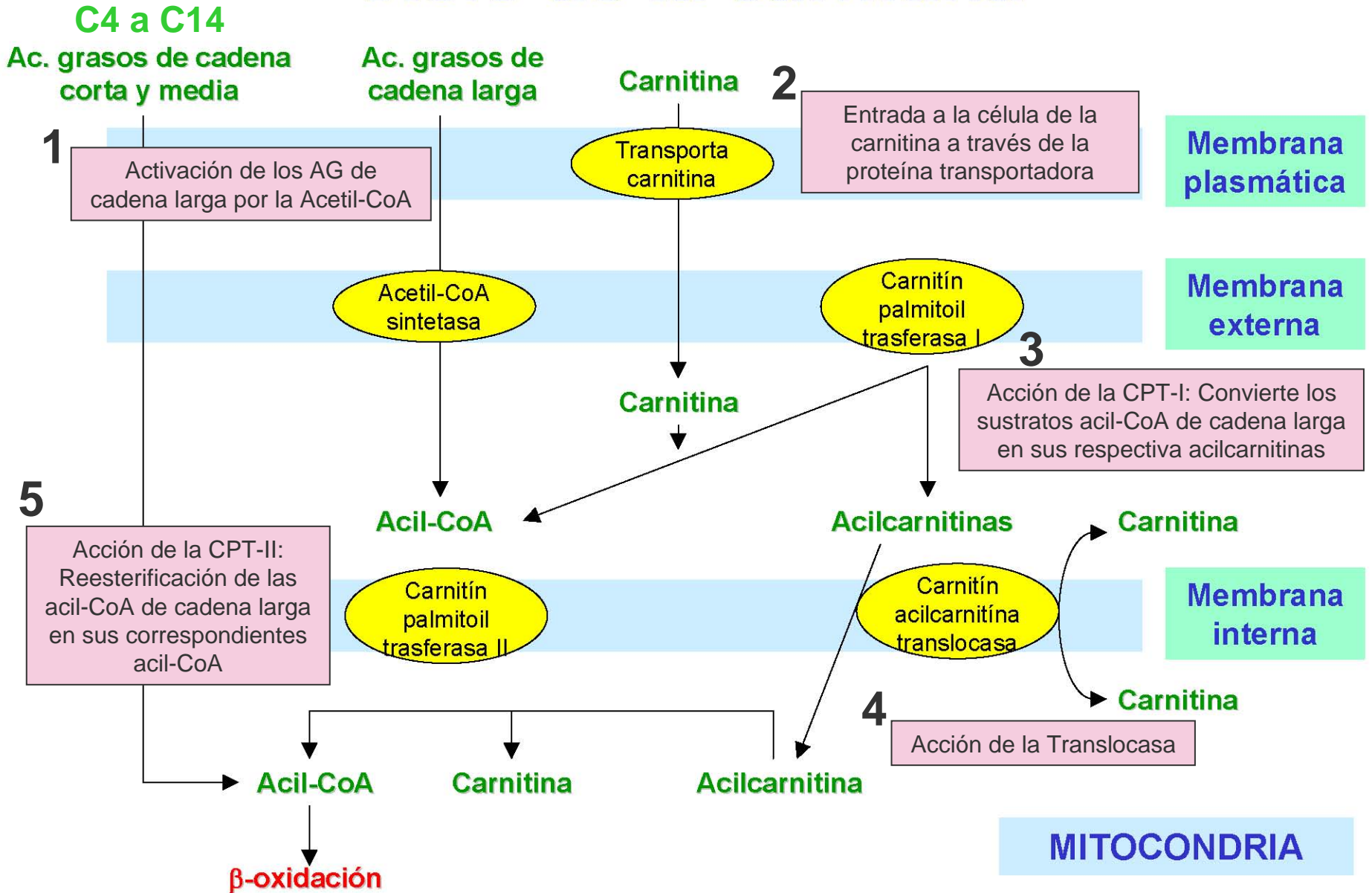




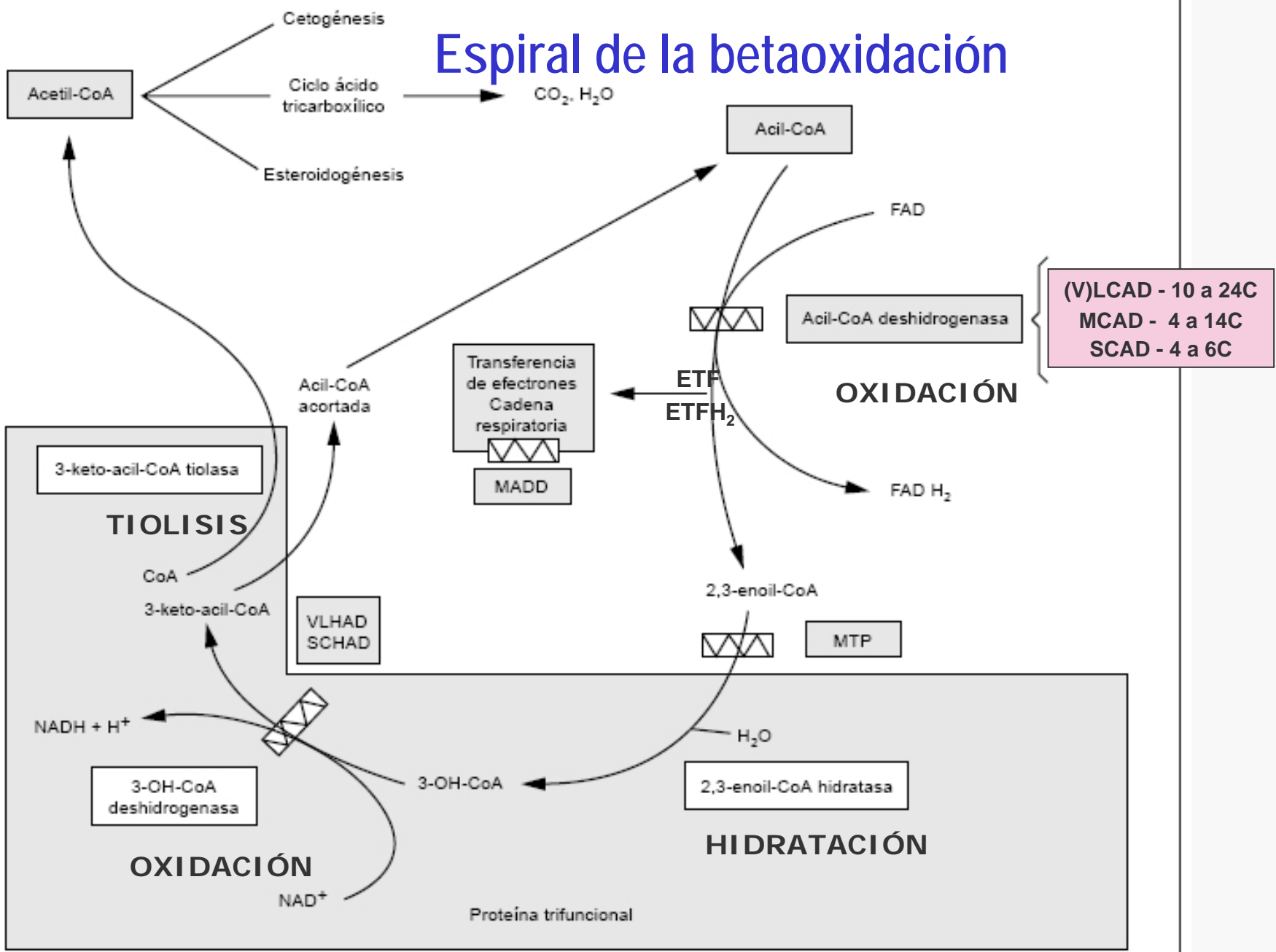
# Repaso Metabólico AG

- Metabolismo AG en mitocondrias y peroxisomas.
- Importante fuente de energía, sobre todo en **situaciones de ayuno y estrés metabólico**.
- **Corazón, músculo esquelético e hígado**, órganos particularmente dependientes de esta vía (cuerpos cetónicos).
- Más de 25 enzimas y transportadores implicadas en esta vía.
- Etapas:
  - Captación y Activación de los AG por las células.
  - Ciclo de la Carnitina
  - Espiral de la betaoxidación.
  - Síntesis de los Cuerpos Cetónicos.
- El producto final es el **Acetil-coA**.

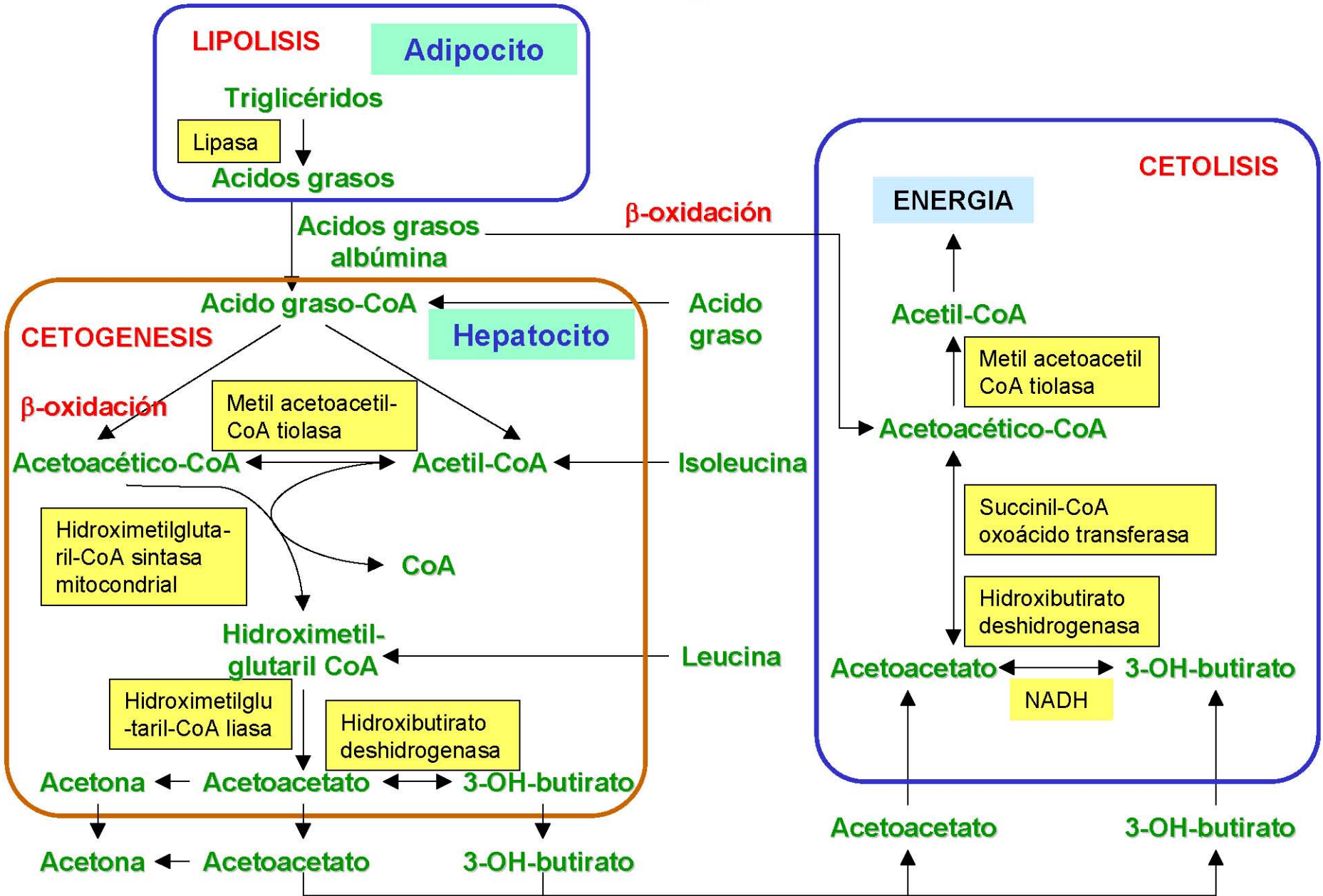
# Ciclo de la carnitina



# Espiral de la betaoxidación



# Vías de los cuerpos cetónicos



# Clínica

Trastorno	Año descripción	Mckusck	Hipoglucemia ayuno	Cetonuria	Miocardopatía	Miopatía	Hepatopatía	Otros	Cromosoma
DTAGCL	1998	603.376	+	-	-	-	+++		
CTD	1988	212.140	+	-	+++	+	+	Muerte súbita Fibros. endoc.	5
CPT-I	1988	255.120	+	-	-	+	+++	Muerte súbita Tubulopatía renal	11q22-q23
CATR	1992	212.138	+	-	+++	+	+	Muerte súbita Arritmia	3p21.31
CPT-II grave	1988	255.110	+	-	+++	+	+	Quistes renales	1p32
CPT-II aduko	1973	255.110	-	-	-	+++	-	Mioglobinuria	1p32
SCAD	1987	201.470	+	+	+	+++	+	Muerte súbita	12q22-qter
MCAD	1982	201.450	+++	+	-	-	+	Muerte súbita	1p31
VLCAD	1993	201.475	+	-	+++	+	+	Muerte súbita Mioglobinuria	17p11.2-p11.13105
SCHAD muscular	1991	601.609	+	+	+	+	-		4q22q26
SCHAD hepática	1996	601.609	+	+	-	+	+	Muerte súbita	4q22q26
LCHAD	1989	600.890	+	-	+++	+	+++	Muerte súbita Retinopatía Polineuropatía periférica	2p23
MTP	1992	143.450 600.890	+	-	+++	+	+++	Muerte súbita Mioglobinuria Polineuropatía periférica	2p23
MAD ETFQO	1985	231.675	+++	-	+	+	+	Muerte súbita Malformación congénita	4q32qter
MAD α-ETF	1985	231.680	+++	-	+	+	+	Muerte súbita Malformación congénita	15q23q25
MAD β-ETF	1990	130.410	+++	-	+	+	+	Muerte súbita Malformación congénita	19q13.3
MAD RIBOF	1982		+	-	-	+	-		
DER	1990	222.745	-	-	-	+++	-		8q21.3
MCKAT	1997	602.199	+	+	+	+++	+	Muerte súbita Mioglobinuria	
HMG-CoA S	1997	142.940 600.234	+++	-	-	-	+		1p13-p12 5p14-p13
HMG-CoA L	1976	246.450	+++	-	+	+	+		1pter-p33



# Diagnóstico

- Sospecha clínica!!!
- Demostración de metabolitos anómalos en plasma o en orina.
- Demostración del déficit enzimático en cultivo de fibroblastos.
- Demostración de la mutación.



# Laboratorio

Relación de los trastornos de la Betaoxidación y sus metabolitos

Trastorno	CL (P)	AC/CL (P)	AC (P)	AGL 3OHAG (P)	AO (O)	AG (O)
DTAGCL	B-N	N	N		N	N
CTD	MB	N	N	N	N	N
CPT I	E - N	N	N	3-OH cadena media C16-C18	N	N
CATR	B-N	E	C16:0, 18:0, C18:1, C18:2	N	N	N
CPT II SEVERA	B-N	E	C16:0, C18:0, C18:1, C18:2	3-OH Cadena media C16-C18	N	N
CPT II ADULTO	B-N	E	C16:0, C18:0, C18:1, C18:2	N	N	N
SCAD	B-N	E	C4:0	N	Etilmalónico, 2-Metilsuccínico	C4:0
MCAD	B-N	E	C6:0, C8:0, C8:1, C10:1	3-OH cadena media C8, C10:1, C10	C6:0 hasta C12:0 5-OH-hexanoico 7-OH-octanoico	C6:0 hasta C8:0 Hexanoglicina Suberglicina Fenilpropionilglicina
VLCAD	B-N	E	C14:1, C14:0, C16:0, C16:1 C16:2, C18:0, C18:1, C18:2	3-OH-cadena media C14:1, C14:2, C16:2	C6:0 hasta C14:0	N
SCHAD MUSCULAR	B-N	E	N	N	N	N
SCHAD HEPATICA	B-N	E	N	N	OH C6:0 hasta OH C14:0	N
LCHAD	B-N	E	OH-C16:0, OH-C18:2, OH-C18:1	3-OHC14-C18 C14-C18	OH C6:0 hasta OHC14:0 C6:0 hasta C14:0	N
MTP	B-N	E	OH-C16:0, OH-C18:2 OH-C18:1	3-OHC14-C18 C14-C18	OH C6:0 hasta OHC14:0 C6:0 hasta C14:0	N
MAD ETFQO	B-N	E	C4:0, C5:0, isovaleril, 2-metilbutiril	3-OH-cadena media C6 a C18 (C10:1, C14:1)	C5:0, C10:0, etilmalónico	C4:0, C6:0, C8:0, Isovaleril, Isobutiril
MAD $\alpha$ -ETF	B-N	E	C4:0, C5:0, isovaleril, 2-metilbutiril	3-OH-cadena media C6 a C18 (C10:1, C14:1)	C5:0, C10:0, etilmalónico	C4:0, C6:0, C8:0, Isovaleril, Isobutiril
MAD $\beta$ -ETF	B-N	E	C4:0, C5:0, isovaleril, 2-metilbutiril	3-OH-cadena media C6 a C18 (C10:1, C14:1)	C5:0, C10:0, etilmalónico	C4:0, C6:0, C8:0, Isovaleril, Isobutiril
MAD RIBOF	B-N	E	C4:0, C5:0, isovaleril, 2-metilbutiril	3-OH-cadena media C6 a C18 (C10:1, C14:1)	C5:0, C10:0, etilmalónico	C4:0, C6:0, C8:0, Isovaleril, Isobutiril
DER	B-N	E	C10:2n-6	N	N	N
MCKAT	B-N	E		N	C6 hasta C12	N
HMG-CoA S	N	N	N	N	N	N
HMG-CoA L	N	N	Metilglutaril	N	3-OH-3 metilglutárico	N

CL=carnitina libre, AC=acilcarnitina, AGC= Acidos grasos libres, 3OHAG= 3-OH ácidos grasos, AO= ácidos orgánicos, AG=acilglicinas, P=plasma, O=orina, E=Elevada, MB=Muybaja, B=baja, N=Normal. DTAGCL=Déficit transporte ácidos grasos cadena larga. CTD=Déficit transporte carnitina. CATR=Déficit carnitina/acilcarnitina translocasa. CPT I=Déficit carnitina palmítoil transferasa I. CPT II=déficit carnitina palmítoil transferasa II. SCAD=Déficit acil-CoA desh. cadena corta. MCAD=Déficit acil-CoA desh. cadena media. VLCAD=Déficit acil-CoA deshidrogenasa cadena muy larga. SCHAD=Déficit 3-OH-acil-CoA deshidrogenasa cadena corta. LCHAD=Déficit 3-OH-acil-CoA deshidrogenasa cadena larga. MTP=Déficit proteína trifuncional. MAD ETFQO=Déficit múltiple acil CoA deshidrogenasa tipo IIC. MAD  $\alpha$  ETF=Déficit múltiple acil CoA deshidrogenasa tipo IIA. MAD  $\beta$  ETF=Déficit múltiple acil CoA deshidrogenasa tipo IIB. MADRIBOF=Déficit múltiple acil CoA deshidrogenasa con respuesta a Riboflavina. DER=Déficit 2,4 dienoil-reductasa. MCKAT=Déficit 3-ketoacil-coenzima A tiolasa cadena media. HMG-CoA S=Déficit 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A sintetasa. HMG-CoAL=Déficit 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A liasa.

# Genética

Enzyme	Gene symbol	Disorder, first recognized and OMIM id <sup>a</sup>	Patients: number estimated	cDNA, coding region and acc. no. <sup>b</sup>	Chromosomal location <sup>c</sup>	Gene structure, number of exons and acc. no. <sup>b</sup>	Mutations, first recognized and number recorded <sup>d</sup>	Prevalent mutation
Fatty acid transporter (FATP)		1975 <sup>1</sup>						
Carnitine transporter (CAT)	SLC22A5	1998 <sup>1</sup> 1975 <sup>2</sup> 603377	2 <sup>1</sup> 30 <sup>3</sup>	n.d. 1674 bp <sup>4</sup> AF057164	n.d. 5q33.1	n.d. 10 ex <sup>4,5</sup> AB016625	n.d. 1998 <sup>5,6,7</sup> 18	n.d. None
Carnitine palmitoyltransferase I (CPT I), liver	CPT1A	1981 <sup>8</sup> 255120	13 <sup>3</sup>	2322bp <sup>9</sup> L39211	11q13	1995 <sup>9</sup> partial 9 ex <sup>14</sup>	1998 <sup>10</sup> 2	None
Carnitine/acyl-carnitine translocase (CACT)	SLC25A2	1992 <sup>11</sup> 212138	12 <sup>12</sup>	903 bp <sup>13</sup> Y10319	3p21.31	Y17775- Y17779	1997 <sup>13</sup> 6	None
Carnitine palmitoyltransferase II (CPT II)	CPT2	1973 <sup>15</sup> 600650	>100 <sup>16</sup>	1974 bp <sup>17</sup> M58581	1p32	5 ex <sup>18</sup> U09646	1992 <sup>19</sup> 20	439C>T <sup>20</sup> Ser113Leu
Very-long-chain acyl-CoA dehydrogenase (VLCAD)	ACADVL	1993 <sup>21</sup> 201475	>100 <sup>e</sup>	1968bp <sup>22,23,24</sup> X86556	17p11.2- p11.13 <sup>23</sup>	20 ex <sup>24</sup> L46590	1995 <sup>22,23,24</sup> 79	None
Mitochondrial trifunctional protein (MTP)								
α-subunit long-chain hydroxyacyl-CoA dehydrogenase (LCHAD)	HADHA	1989 <sup>25</sup> 600890	>60 <sup>26</sup>	2289 bp <sup>27</sup> D16480	2p23	20 ex <sup>28</sup> U04627	1994 <sup>29</sup> 7	1528G>C <sup>30</sup> Glu474Gln
β-subunit long-chain keto-acyl-CoA thiolase	HADHB	143450 1996 <sup>31</sup>	5 <sup>26</sup>	D16481 1422 bp <sup>27</sup>	2p23	D86842- 16 ex <sup>32</sup> D86850	5 1996 <sup>31</sup>	None
Medium-chain acyl-CoA dehydrogenase (MCAD)	ACADM	1976 <sup>33</sup> 201450	>500 <sup>e</sup>	1263 bp <sup>34</sup> M16827	1p31	12 ex <sup>35</sup> M91421- M91432	1990 <sup>36-39</sup> 22	985A>G <sup>40,41</sup> Lys304Glu
Short-chain acyl-CoA dehydrogenase (SCAD)	ACADS	1987 <sup>42</sup> 201470	>50 <sup>e</sup>	1239 bp <sup>43</sup> M26393	12q22- qter	10 ex <sup>44</sup> Z80345, U83992	1990 <sup>45</sup> 7	625G>A <sup>46</sup> Gly185Ser 511C>T <sup>47</sup> Arg147Trp n.d.
Short-chain 3-hydroxyacyl-Co dehydrogenase (SCHAD)		1991 <sup>48</sup> 601609	4 <sup>48,49</sup>	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Medium-chain 3-oxoacyl-CoA thiolase (MCKAT)		1997 <sup>50</sup> 602199	1 <sup>50</sup>	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Electron transfer flavoprotein (ETF)								
α-subunit	ETFA	1986 <sup>f</sup> 231680	>10 <sup>e</sup>	999 bp <sup>51</sup> J04058	15q23- q25	n.d.	1991 <sup>52</sup> 7	797C>T <sup>53</sup> Thr266Met
β-subunit	ETFB	1991 130410	>5 <sup>e</sup>	765 bp <sup>54</sup> X71129	19q13.3	n.d.	1994 <sup>55</sup> 3	None
Electron transferring flavoprotein:ubiquinone oxidoreductase (ETF-QO)	ETFDH	1984 <sup>f</sup> 231675	>30	1851 bp <sup>56</sup> S69232	4q33- qter	n.d.	1995 <sup>57</sup> 3	None

\*Genetic information is included where association between mutations and disease has been documented.

<sup>a</sup>OMIM (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Omim.searchomim.html>).

<sup>b</sup>GenBank/EMBL Accession number (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=Nucleotide>) recommended by the authors.

<sup>c</sup>Gene cards (<http://www.bioinformatics.weizmann.ac.il/cards/>) and authors published as indicated.

<sup>d</sup>HGMD Cardiff.


<sup>e</sup>Estimated by authors.

<sup>f</sup>ETF/ETF-QO was discovered 1976 [Przyrembel et al., 1976]; 1984 ETF-QO and ETF deficiencies were identified as distinct enzyme defects [Goodman and Frerman, 1984; Rhead and Amendt, 1984]; and alpha and beta ETF defects in 1986 [Ikeda et al., 1986] and 1991 [Yamaguchi et al., 1991], respectively.

References to publications: <sup>1</sup>Odaib et al. [1998]; <sup>2</sup>Karpati et al. [1975]; <sup>3</sup>Brivet et al. [1999]; <sup>4</sup>Wu et al. [1998]; <sup>5</sup>Nezu et al. [1999]; <sup>6</sup>Lamhonwah and Tein [1998]; <sup>7</sup>Tang et al. [1999]; <sup>8</sup>Bougnères et al. [1981]; <sup>9</sup>Britton et al. [1995]; <sup>10</sup>Jlft et al. [1998]; <sup>11</sup>Stanley et al. [1992]; <sup>12</sup>al Aqeel et al. [1999]; <sup>13</sup>Huizing et al. [1997]; <sup>14</sup>Iacobazzi et al. [1998]; <sup>15</sup>DiMauro and DiMauro [1973]; <sup>16</sup>Bonnefont et al. [1999]; <sup>17</sup>Finocchiaro et al. [1991]; <sup>18</sup>Verderio et al. [1995]; <sup>19</sup>Taroni et al. [1992]; <sup>20</sup>Taroni et al. [1993]; <sup>21</sup>Bertrand et al. [1993]; <sup>22</sup>Aoyama et al. [1995]; <sup>23</sup>Andresen et al. [1996]; <sup>24</sup>Andresen et al. [1999b]; <sup>25</sup>Strauss et al. [1995]; <sup>26</sup>Wanders et al. [1989]; <sup>27</sup>Wanders et al. [1999]; <sup>28</sup>Kamijo et al. [1994]; <sup>29</sup>Sims et al. [1995]; <sup>30</sup>Jlft et al. [1994]; <sup>31</sup>Jlft et al. [1996]; <sup>32</sup>Orit et al. [1997]; <sup>33</sup>Gregersen et al. [1976]; <sup>34</sup>Kelly et al. [1987]; <sup>35</sup>Zhang et al. [1992]; <sup>36</sup>Kelly et al. [1990]; <sup>37</sup>Gregersen et al. [1991a]; <sup>38</sup>Yokota et al. [1990]; <sup>39</sup>Matsubara et al. [1990]; <sup>40</sup>Gregersen et al. [1991b]; <sup>41</sup>Yokota et al. [1991]; <sup>42</sup>Amendt et al. [1987]; <sup>43</sup>Naito et al. [1989]; <sup>44</sup>Corydon et al. [1997]; <sup>45</sup>Naito et al. [1990]; <sup>46</sup>Corydon et al. [1996]; <sup>47</sup>Gregersen et al. [1998]; <sup>48</sup>Tein et al. [1991]; <sup>49</sup>Bennett et al. [1996]; <sup>50</sup>Kamijo et al. [1997]; <sup>51</sup>Finocchiaro et al. [1988]; <sup>52</sup>Indo et al. [1991]; <sup>53</sup>Freneaux et al. [1992]; <sup>54</sup>Finocchiaro et al. [1993]; <sup>55</sup>Colombo et al. [1994]; <sup>56</sup>Goodman et al. [1994]; <sup>57</sup>Beard et al. [1995].



# Tratamiento

- Evitar periodos de ayuno. 
- Controlar la lipólisis mediante una dieta rica en carbohidratos de absorción lenta.
- Limitar ingesta de los AG que se vean alterados en función del trastorno metabólico.
- Suplementos con Carnitina: Controvertido.
- Riboflavina: Controvertido.



---

# Metodología

- Revisión de los casos de Déficit de MCAD diagnosticados y controlados en la Sección de Nutrición y Enfermedades Metabólicas del Hospital Virgen del Rocío, prestando especial interés a su debut clínico y a su estudio genético.





# Caso Clínico 1

- Lactante mujer de 13 meses de edad sin AP ni AF de interés.
- En el contexto de cuadro de GEA sufre un primer episodio de ↓ del nivel de conciencia, hipotonía y alteraciones metabólicas asociadas (**acidosis metabólica, hipoglucemia**). Evolutivamente elevación importante de transaminasas. Buena evolución clínica.
- Ante la repetición del cuadro se decide iniciar estudio metabólico de forma programada.
- El día del ingreso para estudio, sufre nuevo episodio de similares características, seguido de apnea y PCR que no responde maniobras de RCP, intubación orotraqueal, infusión de drogas inotrópicas y administración de bicarbonato. **Exitus**.
- Necropsia: Miopatía lipídica expresando un **defecto metabólico global de la Beta-oxidación orientando hacia un fallo de las Acilcoenzima-A-deshidrogenasas**.
- Pendiente de confirmación bioquímica...

# Caso Clínico 2

- Neonato de pocos días sin AP de interés.
- Se inicia estudio metabólico por tener como antecedentes familiares hermana afecta de posible trastorno de la beta-oxidación de los ácidos grasos que fue éxitus. Trastorno no correctamente filiado.
- Estudio de la mutación en hermana fallecida (restos de necropsia): Mutación A985G. Déficit completo de la enzima funcional MCAD.
- Mutación A985G. Déficit completo de la enzima funcional MCAD.

## ÁCIDOS ORGÁNICOS (CUANTIFICACION POR CROMATOGRAFIA DE GASES ESPECTROMETRIA DE MASAS)

ORINA:

ACILCARNITINAS

SANGRE:

OTROS METABOLITOS

SANGRE:

### OBSERVACIONES

El perfil patológico de ácidos orgánicos en orina así como de acilcarnitinas en plasma es compatible con el diagnóstico de deficiencia de acil CoA deshidrogenasa de cadena media.

El tratamiento recomendado es evitar ayunos prolongados y administrar carnitina 50 mg/kg/día. Está contraindicado administrar triglicéridos de cadena media (MCT) como forma de aportar grasas.

# Caso Clínico 3

## ÁCIDOS ORGÁNICOS {CUANTIFICACION POR CROMATOGRAFIA DE GASES ESPECTROMETRIA DE MASAS}

ORINA: Excreción aumentada de metabolitos de deficiencia en acil CoA deshidrogenasa de cadena media:

	mmol/mol creat.	Valores normales
Ac. 5-OH-hexanoico	5	0-2
Ac. 7-OH-octanoico	1	N.D
Ac. subérico	20	
Hexanoilglicina	29	
Suberilglicina	30	
No se detecta fenilpropionilglicina.		

Consulta de Nutrición de nuestro de estudio metabólico no bien personales. Antecedentes mente sanos.

patología por BPEG (1950 g) y

	µM	VALORES NORMALES
Carnitina libre	30,3	30±8
Carnitina total	49,3	38±11
Carnitina esterificada	19,0	8±5

**Observaciones:** Niveles normales de carnitina libre y total, ligeramente aumentados de carnitina esterificada.

## ACILGLICINAS

SANGRE: Niveles aumentados de acilcarnitinas de cadena media: 5 → 10 átomos de carbono característicos de deficiencia en acil CoA deshidrogenasa de cadena media, especialmente:

Octanoilcarnitina	10,8 µmol/l	VN:0,07-0,19
Decenoilcarnitina	5 µmol/l	VN:0,05-0,26

Se inicia estudio metabólico por s que no clarifican la etiología n sangre normales, ácidos ón clínica y alta domiciliaria sin de este cuadro clínico.

- En el estudio posterior en Consultas de Nutrición, se solicita nuevamente estudio metabólico:
- Estudio Mutación A985G. Déficit completo de la enzima funcional MCAD.

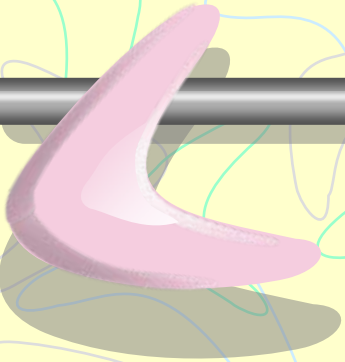


# Caso Clínico 4

- En Estudio Familiar de la anterior paciente:
- 2º Hermano. Hombre. 15 años.
- AP: Embarazo y Parto normal. PN: 2400 g. Período neonatal normal.
- Enfermedad Actual:
  - Nunca ha presentado problemas metabólicos.
  - EF normal. Desarrollo psicomotor normal.
  - Jugador de Fútbol. No calambres.
- Estudio metabólico.
  - Niveles elevados de Acilcarnitinas de cadena media.
  - Carnitina total y libre disminuidas.
  - Cuerpos cetónicos disminuidos y AGL aumentados.
- Estudio Mutación A985G. Déficit completo de la enzima funcional MCAD.



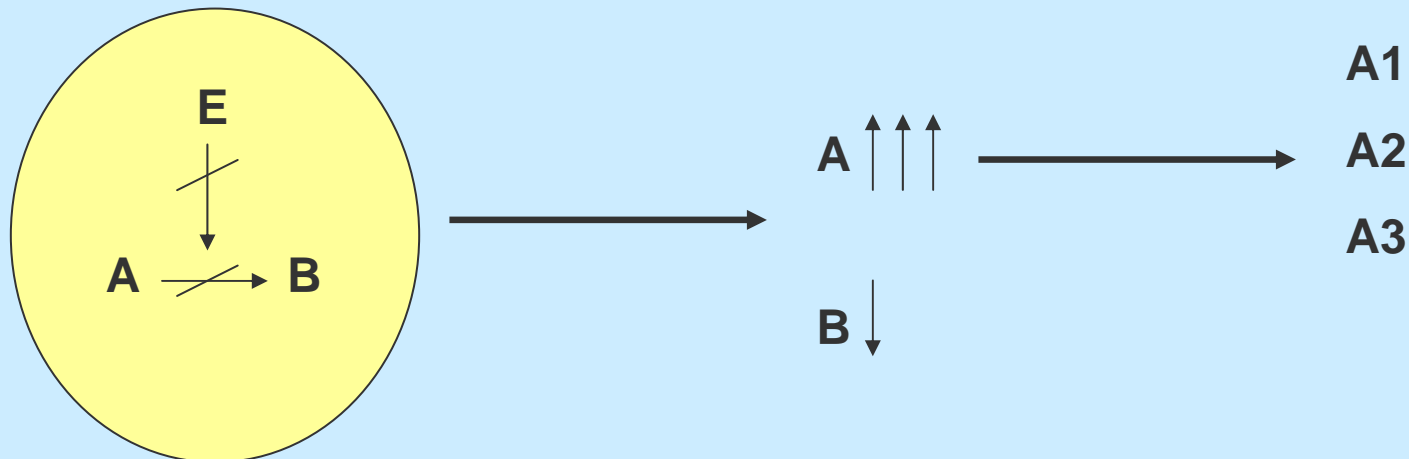
¿Correlación Fenotipo-Genotipo?



# Correlación Fenotipo-Genotipo

## Metabólico

- Solapamiento enzimático sobre las diferentes cadenas de AG.
- Efecto modulador a través de rutas metabólicas alternativas que detoxifican los metabolitos que se



# Correlación Fenotipo-Genotipo

## Genético

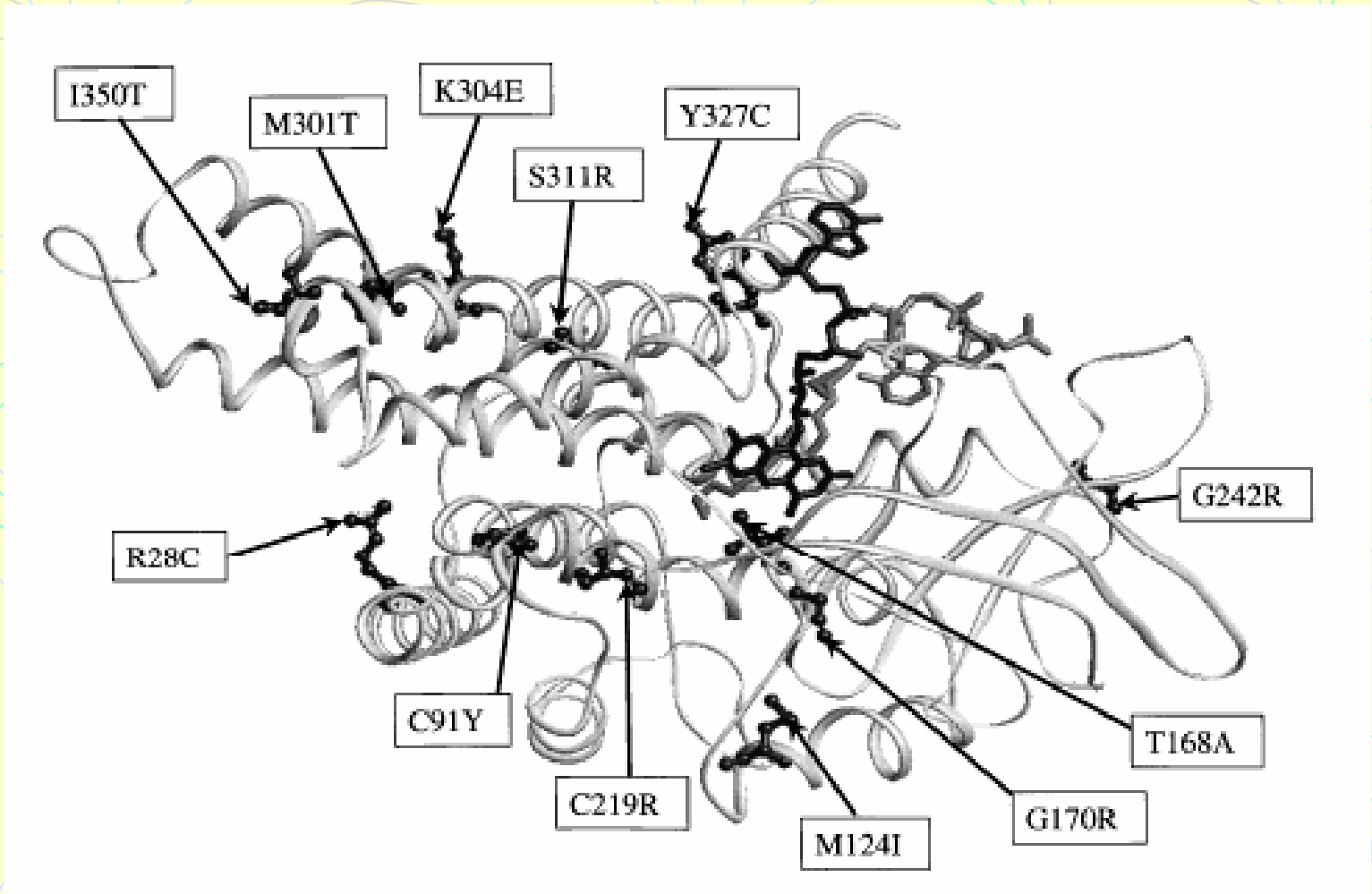
TABLE 3. Type of Mutations in Fatty Acid Oxidation Enzyme Deficiencies

Disease	Gene	Missense mutations/ small amino acid deletions/insertions <sup>a</sup>	"Truncating mutations," nonsense mutations, out of frame del/ins, splice mutations
CAT deficiency	SLC22A5	9	6
CPT I deficiency	CPT1A	2	0
CACT deficiency	SLC25A20	0	4
CPT II deficiency	CPT2	17	2
VLCAD deficiency	ACADVL	43	23
MCAD deficiency	ACADM	13	8
LCHAD deficiency	HADHA	2	5
MTP deficiency	HADHB	4	1
SCAD deficiency	ACADS	12 <sup>b</sup>	0
ETF deficiency	ETFA/ETFB	8	0
ETF-QO deficiency	ETFDH	0	2

<sup>a</sup>Extracted from the HGMD database (<http://www.uwcm.ac.uk/uwcm/mg/hgmd0.html>). Big deletions/insertions and rearrangements are not included.

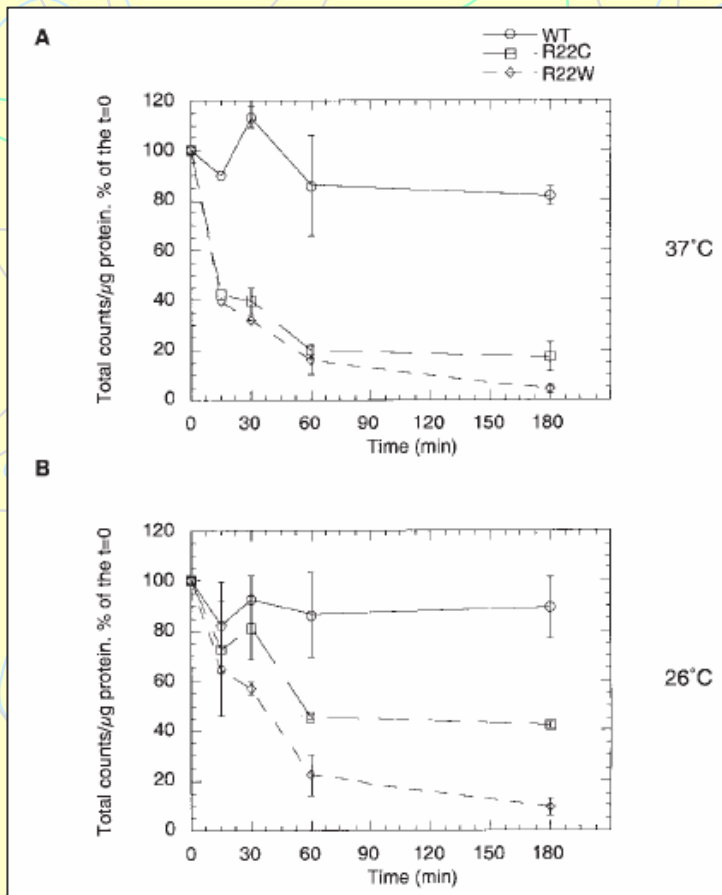
<sup>b</sup>Including mutations from Corydon et al. [2001].

# Correlación Fenotipo-Genotipo



# Correlación Fenotipo-Genotipo

## Celular



TEMPERATURA

CHAPERONAS

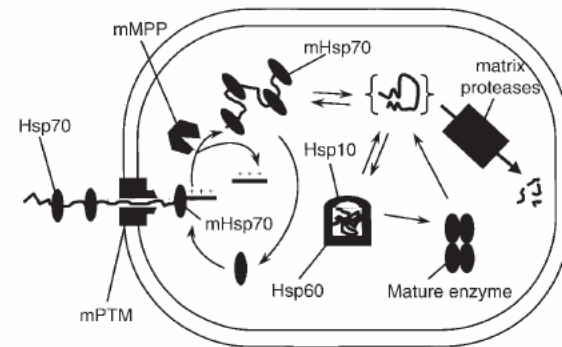


FIGURE 4. Chaperone-assisted folding and quality control of nuclear encoded mitochondria matrix acyl-CoA dehydrogenases involving both Hsp70 and Hsp60/10. mPTM: mitochondrial protein transport mechanism; mMPP: mitochondrial matrix processing protease. The model is described in detail in the text.



# Conclusiones

- Un tratamiento precoz (para evitar importantes complicaciones ) exige un diagnóstico precoz. El diagnóstico de estas enfermedades, dada la variabilidad clínica de presentación, dependerá fundamentalmente de la pericia y de la formación científica de los profesionales responsables de la asistencia primera de estos pacientes.
- Los defectos de la  $\beta$ -oxidación son probablemente más frecuentes de lo que se podría esperar teniendo en cuenta las formas asintomáticas y oligosintomáticas que se escapan del período neonatal.
- Sería importante cuestionar la verdadera prevalencia de este tipo de trastornos para evaluar si es preciso su detección precoz mediante cribaje neonatal como se realiza en otras enfermedades metabólicas (Tándem-Masas).
- Este tipo de trastornos abre la puerta a un nuevo enfoque diagnóstico-pronóstico dentro del marco de los EIM: Será necesario tener presente tanto el trastorno metabólico en cuestión como la mutación que lo produce, pero también la capacidad de cada individuo para compensar dicho defecto (Sistemas de “Control de Calidad”).



# Bibliografía

- *Disorders of Fatty Acid Oxidation.* Fernández J, Sadubray JM, Van den Berghe G (eds.), Inborn Metabolic Diseases. Berlin: Springer-Verlag, 2000:141-50.
- *Aproximación diagnóstica y tratamiento de los errores innatos de la oxidación mitocondrial de los ácidos grasos.* An Esp Pediatr. 2001 Dec;55(6):524-34.
- *Diagnosis and management of defects of mitochondrial beta-oxidation.* Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 2002 Nov;5(6):601-9.
- *Fatty acid oxidation disorders.* Annu Rev Physiol. 2002;64:477-502.
- *Fatty acid transport and mitochondrial oxidation disorders.* Semin Liver Dis. 2001 Nov;21(4):489-500.
- *Disorders of fatty acid transport and mitochondrial oxidation: challenges and dilemmas of metabolic evaluation.* Genet Med. 2000 Nov-Dec;2(6):338-44.
- *Prevalent mutations in fatty acid oxidation disorders: diagnostic considerations.* Eur J Pediatr. 2000 Dec;159 Suppl 3:S213-8.
- *Mutation analysis in mitochondrial fatty acid oxidation defects: Exemplified by acyl-CoA dehydrogenase deficiencies, with special focus on genotype-phenotype relationship.* Hum Mutat. 2001 Sep;18(3):169-89
- *The tandem mass spectrometry newborn screening experience in North Carolina: 1997-2005.* J Inherit Metab Dis. 2006
- *Rapid measurement of plasma acylcarnitines by liquid chromatography-tandem mass spectrometry without derivatization.* Clin Chim Acta. 2005 Aug;358(1-2):104-12.
- *Protocolos y Algoritmos diagnósticos de la Sociedad Española de Errores Innatos del Metabolismo.*