

Tratamiento con triheptanoína en pacientes con defectos de la β -oxidación de los ácidos grasos de cadena larga

Libro de casos clínicos

ultragenyx

© 2025 Ultragenyx Pharmaceutical Inc. | Confidential and Proprietary

1º edición: Barcelona, 2025

Editor: GOC Health consulting

ISBN: 978-84-09-60963-5

Diseño de cubierta: GOC Health consulting

Ni el propietario del copyright ni el patrocinador pueden ser considerados legalmente responsables de la aparición de información inexacta, errónea o difamatoria, siendo los autores los responsables de la misma.

Los autores declaran no tener conflicto de interés. Este material se ha realizado con el soporte no restringido de Ultragenyx.

Triheptanoína no ha recibido aprobación regulatoria en la UE y, por lo tanto, se considera un medicamento en investigación hasta que la EMA haya revisado y aprobado la solicitud de autorización de comercialización. Dojolvi está aprobado en EEUU, Canadá, Brasil, México y Kuwait.

Reservados todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida, transmitida en ninguna forma o medio alguno, electrónico o mecánico, incluyendo las fotocopias, grabaciones o cualquier sistema de recuperación de almacenaje de información sin permiso escrito del titular del copyright.



Comité

Caso 1

Caso 2

Caso 3

Caso 4

Caso 5

Caso 6

Caso 7

Caso 8

2

Índice

Comité científico	4	CASO CLÍNICO 5: Rabdomiólisis en VLCAD: un reto terapéutico	28
Abreviaturas	4	<i>Dra. Ana Felipe, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona</i>	
Introducción	5	CASO CLÍNICO 6: Triheptanoína en paciente con deficiencia de carnitina-acilcarnitina traslocasa: un reto en el manejo	33
CASO CLÍNICO 1: Deficiencia de CPT II de debut neonatal con mal control de la enfermedad: estabilización metabólica tras el inicio de triheptanoína.	6	<i>Dra. Patricia Correcher y Dra. Mónica García, Hospital Universitario La Fe, Valencia</i>	
<i>Dr. Marcello Bellusci, Dra. Pilar Quijada y Doña Delia Barrio, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid</i>		CASO CLÍNICO 7: Defecto de Carnitin Palmitoil Transferasa de evolución grave.	39
CASO CLÍNICO 2: Forma grave de VLCAD complicada por una deficiencia hereditaria de sacarasa-isomaltasa: un reto terapéutico superado también con la ayuda de triheptanoína	11	<i>Dra. Yolanda Ruiz, Hospital San Pedro, Logroño y Dra. Inmaculada García, Hospital Miguel Servet, Zaragoza</i>	
<i>Dr. Marcello Bellusci, Dra. Pilar Quijada y Doña Delia Barrio, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid</i>		CASO CLÍNICO 8: Disminución de la frecuencia de episodios de rabdomiólisis con triheptanoína en paciente con deficiencia de CPT II	45
CASO CLÍNICO 3: ¿Es mejorable la polineuropatía en la deficiencia de 3-hidroxiacil-CoA deshidrogenasa de cadena larga?	16	<i>Dra. Paula Sánchez, Hospital Clínico Universitario, Santiago de Compostela</i>	
<i>Dra. Patricia Correcher y Dra. Mónica García, Hospital Universitario La Fe, Valencia</i>		Agradecimientos	50
CASO CLÍNICO 4: Uso de triheptanoína en un paciente pediátrico con deficiencia de 3-hidroxiacil-CoA deshidrogenasa de cadena larga (proteína trifuncional): mejoría significativa del curso de la enfermedad con estabilización clínica	24		
<i>Dra. Alejandra Darling, Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona</i>			



Comité

Caso 1

Caso 2

Caso 3

Caso 4

Caso 5

Caso 6

Caso 7

Caso 8

Comité científico

Doña Delia Barrio

Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid

Dr. Marcello Bellusci

Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid

Dra. Patricia Correcher

Hospital Universitario La Fe, Valencia

Dra. Alejandra Darling

Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona

Dra. Ana Felipe

Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona

Dra. Mónica García

Hospital Universitario La Fe, Valencia

Dra. Inmaculada García

Hospital Miguel Servet, Zaragoza

Dra. Pilar Quijada

Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid

Dra. Yolanda Ruiz

Hospital San Pedro, Logroño

Dra. Paula Sánchez

Hospital Clínico Universitario, Santiago de Compostela

Abreviaturas

ACMG: American College of Medical Genetics

AGE: ácidos grasos esenciales

CACT: carnitina-acilcarnitina traslocasa

CK: creatinkinasa

CPT II: carnitina palmitoiltransferasa II

DHA: ácido docosahexaenoico

EEUU: Estados Unidos

EMG: electromiograma

EPR: epitelio pigmentario de la retina

FDA: Food and Drug Administration

ICT: ingesta calórica total

LC-FA: ácidos grasos de cadena larga

LCFAOD: trastornos de oxidación de ácidos grasos de cadena larga

LCHADD: deficiencia de 3-hidroxi-acil-CoA deshidrogenasa de cadena larga

LCT: ácidos grasos de cadena larga

MCT: ácidos grasos de cadena media

MPT: proteína trifuncional

PNP: polineuropatía periférica

PUFAS: ácidos grasos poliinsaturados

RM: resonancia magnética

SNG: sonda nasogástrica

TCA: ácidos tricarbónicos

THP: triheptanoína

TEA: trastorno del espectro autista

UCI: unidad de cuidados intensivos

VCT: volumen calórico total

VLCADD: deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena muy larga



Introducción

Los trastornos de oxidación de ácidos grasos de cadena larga (LCFAOD) son trastornos poco frecuentes que impiden que el cuerpo descomponga ácidos grasos de cadena larga en energía durante el metabolismo. Son un grupo heterogéneo de enfermedades poco frecuentes, a menudo severas y con elevada mortalidad.¹⁻³

Los LCFAOD están causados por la deficiencia de una de las enzimas implicadas en la β -oxidación mitocondrial de los ácidos grasos de cadena larga (LC-FA), que tienen una longitud de 14 a 20 átomos de carbono. Esto causa un bloqueo de la β -oxidación con la acumulación de metabolitos de los LC-FA potencialmente tóxicos y un defecto de síntesis de acetil-CoA, metabolito clave para la producción de energía por el ciclo de Krebs y la cadena de transporte electrónico.¹⁻³

Las manifestaciones clínicas de LCFAOD son de naturaleza episódica y pueden ocurrir repentinamente y dar lugar a hospitalizaciones, visitas a la sala de emergencias, intervenciones de tratamiento de emergencia y muerte súbita. Los pacientes con LCFAOD también pueden experimentar síntomas crónicos de fatiga, dolor muscular y debilidad.¹⁻³

Las estrategias de tratamiento se basan en prevenir los episodios catabólicos proporcionando suficiente energía, evitando el ayuno excesivo, especialmente durante la enfermedad, y modificando la composición de grasas de la dieta.

La terapia nutricional se debe adaptar a la gravedad del trastorno, pero generalmente incluye restringir la ingesta de LC-FA y complementar con triglicéridos de cadena media (MCT). El MCT está formado por una mezcla de triglicéridos de cadena media, de 8, 10 y 12 átomos de carbono y se elabora a partir de los aceites de coco y palma, o sea que tiene un origen natural.

La aprobación de triheptanoína (Dojolvi®) por la FDA en 2020 ha permitido que en EEUU se disponga del primer tratamiento farmacológico para los trastornos de la β -oxidación de los ácidos grasos de cadena larga en niños y adultos. Triheptanoína no ha recibido aprobación regulatoria en la UE y, por lo tanto, se considera un medicamento en investigación hasta que la EMA haya revisado y aprobado la solicitud de autorización de comercialización. Dojolvi está aprobado en EEUU, Canadá, Brasil, México y Kuwait. El mecanismo de acción de la triheptanoína y su potencial anaplerótico del Ciclo de Krebs, han llevado a proponer su uso en

el tratamiento de diversas enfermedades en las que la mejora del metabolismo energético puede mejorar el curso de la enfermedad.

Los resultados de diversos estudios recientes en grupos de pacientes con LCFAOD han demostrado que la triheptanoína mejora tres de las mayores complicaciones clínicas de LCFAOD: la hipoglucemia, la cardiomiopatía y la rabdomiólisis. Mejora el fenotipo muscular, reduce los episodios de rabdomiólisis y las hospitalizaciones.⁴⁻⁸

Disponer de datos en vida real del uso de triheptanoína en pacientes con LCFAOD en España es una necesidad señalada por la comunidad médica. Por este motivo, se presenta esta recopilación de casos clínicos que explican la experiencia de uso de triheptanoína (Dojolvi®) en la práctica clínica real. Disponer de información sobre el uso de triheptanoína en pacientes reales con LCFAOD es fundamental para apoyar la actividad médica y mejorar la atención de los pacientes con este trastorno.

Referencias

1. Vockley J, Marsden D, McCracken E, DeWard S, Barone A, Hsu K, Kakkis E. Long-term major clinical outcomes in patients with long chain fatty acid oxidation disorders before and after transition to triheptanoin treatment--A retrospective chart review. *Mol Genet Metab*. 2015 Sep-Oct;116(1-2):53-60.
2. Spiekeroetter U. Mitochondrial fatty acid oxidation disorders: clinical presentation of long-chain fatty acid oxidation defects before and after newborn screening. *J Inherit Metab Dis*. 2010 Oct;33(5):527-32.
3. Knottnerus SJG, Bleeker JC, Wüst RCI, Ferdinandusse S, IJlst L, Wijburg FA, Wanders RJA, Visser G, Houtkooper RH. Disorders of mitochondrial long-chain fatty acid oxidation and the carnitine shuttle. *Rev Endocr Metab Disord*. 2018 Mar;19(1):93-106.
4. Shirley M. Triheptanoin: First Approval. *Drugs*. 2020 Oct;80(15):1595-1600. Erratum in: *Drugs*. 2020 Nov;80(17):1873.
5. Wehbe Z, Tucci S. Therapeutic potential of triheptanoin in metabolic and neurodegenerative diseases. *J Inherit Metab Dis*. 2020 May;43(3):385-391.
6. Mochel F. Triheptanoin for the treatment of brain energy deficit: A 14-year experience. *J Neurosci Res*. 2017 Nov;95(11):2236-2243.
7. Gillingham MB, Heitner SB, Martin J, Rose S, Goldstein A, El-Gharbawy AH, Deward S, Lasarev MR, Pollaro J, DeLany JP, Burchill LJ, Goodpaster B, Shoemaker J, Matern D, Harding CO, Vockley J. Triheptanoin versus trioctanoin for long-chain fatty acid oxidation disorders: a double blinded, randomized controlled trial. *J Inherit Metab Dis*. 2017 Nov;40(6):831-843.
8. Vockley J, Burton B, Berry G, Longo N, Phillips J, Sanchez-Valle A, Chapman K, Tanpaiboon P, Grunewald S, Murphy E, Lu X, Cataldo J. Effects of triheptanoin (UX007) in patients with long-chain fatty acid oxidation disorders: Results from an open-label, long-term extension study. *J Inherit Metab Dis*. 2021 Jan;44(1):253-263.



Comité

Caso 1

Caso 2

Caso 3

Caso 4

Caso 5

Caso 6

Caso 7

Caso 8

CASO CLÍNICO 1: Deficiencia de CPT II de debut neonatal con mal control de la enfermedad: estabilización metabólica tras el inicio de triheptanoína

Autoría: Dr. Marcello Bellusci

Dra. Pilar Quijada

Doña Delia Barrio

Palabras clave: CPT II, neonatal, estabilización, hiperamonemia, descompensación

Contexto

Entre los trastornos de β -oxidación de cadena larga existen genotipos-fenotipos más graves que incluyen los casos neonatales de deficiencia de carnitina palmitoiltransferasa II (CPT II). De este mismo trastorno genético es también descrito y es conocido un fenotipo más leve y prevalentemente muscular, que puede presentarse incluso durante la edad adulta y en ausencia de elevación de biomarcadores específicos, siendo en este caso el diagnóstico genético indispensable para confirmar la sospecha clínica.

Se describe la evolución positiva, tanto desde el punto de vista clínico como de las pruebas de laboratorio y radiológicas, tras el inicio de triheptanoína en un paciente afectado por una forma neonatal grave de deficiencia de CPT II que presentaba numerosos eventos de descompensación metabólica aguda (crisis de rhabdomiólisis con hiperamonemia) sobre un perfil de descompensación metabólica crónica (elevación de CK, amonio, enzimas hepáticas y datos ecográficos de esteatohepatitis).

Anamnesis

Padres sanos, no consanguíneos. GAV 1-0-1

Parto eutócico a término tras un embarazo complicado por diabetes gestacional y tratamiento con insulina. Riesgo infeccioso: realizada profilaxis antibiótica. Apgar 9/10. Antropometría al nacimiento normal.

Hipoglucemia neonatal precoz. Ingreso en neonatología durante 3 días, necesitando aportes de glucosa intravenosos máximos de 6 mg/kg/min. Alta hospitalaria en el quinto día de vida con lactancia materna.

Traslado a unidad de cuidados intensivos neonatales de tercer nivel al séptimo día de vida por estatus convulsivo (crisis tónico-clónicas generalizadas sin recuperación posterior del nivel de consciencia). Mejoría progresiva con aportes elevados de glucosa intravenosos (presentando durante su estancia una hipoglucemia 19 mg/dL). Presencia de alteraciones electroencefalográficas sugestivas de encefalopatía y epilepsia.

Exploración

- Intubado, hipotónico, con escasa respuesta a estímulos.
- Coloración pálido-pajiza.
- Auscultación cardio-pulmonar normal.
- Abdomen blando, depresible, no masas ni megalias.
- Fontanela abierta, normotensa.



Pruebas complementarias

Estudio durante el evento agudo (7 días de vida).

- **Laboratorio de Urgencias:**
 - hiperamoniemia: 589 $\mu\text{mol/L}$
 - hiperlactacidemia: 4,7 mmol/L
 - elevación de CK: 445 UI/L
 - elevación de enzimas hepáticas ALT: 126 UI/L. AST: 110 UI/L
 - glucemia normal: 83 mg/dL
 - cetonuria negativa. Coagulación normal
- **Valoración cardiológica:** normal
- **Acilcarnitinas plasmáticas:** aumento de acilcarnitinas de cadena larga
 - C16: 8,66 $\mu\text{mol/L}$ (valores normales: 0,02 – 0,30)
 - C18: 1,81 $\mu\text{mol/L}$ (0,01 – 0,16)
 - C16:1 1,65 $\mu\text{mol/L}$ (0,01 – 0,08)
 - C14: 1,00 $\mu\text{mol/L}$ (0,01 – 0,09)
 - Reducción carnitina libre: 13,91 $\mu\text{mol/L}$ ($19,40 \pm 7,50$)
- **Ácidos orgánicos:** excreción elevada en orina de ácido láctico, ácido 4-OH-fenil láctico y ácido 4-OH-fenilpirúvico.
- **Ecografía cerebral:** lesiones cerebrales en sustancia blanca posterior sugestivas de lesiones metabólicas por hipoglucemias.
- **Resonancia magnética cerebral:** se observa un aumento de la intensidad en secuencias potenciadas en T2 e hipointensa en secuencias FLAIR y T1 de la sustancia blanca de centros semiovais y periventricular, así como sustancia blanca subcortical fronto-temporal de forma bilateral y simétrica.

Diagnóstico

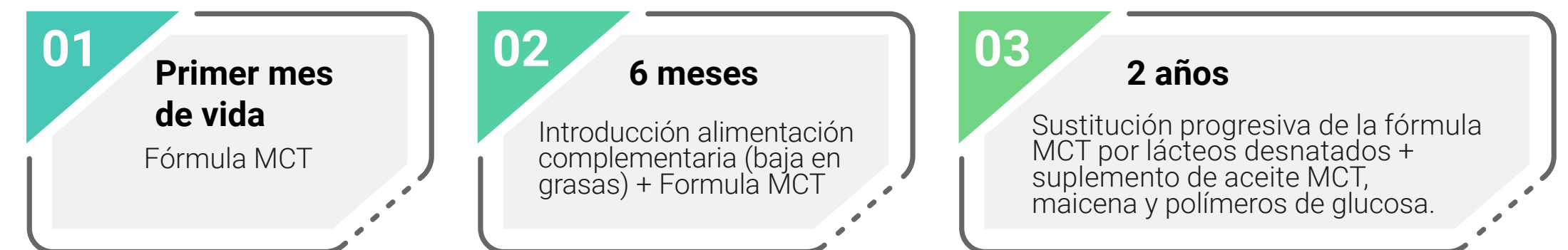
Clínica compatible con trastorno de la β -oxidación de cadena larga forma neonatal grave (hipoglucemia, hiperamonemia, daño hepático, rabdomiólisis).

Los resultados del perfil de acilcarnitinas y ácidos orgánicos son compatibles con una deficiencia de carnitina palmitoil transferasa tipo 2 o carnitina acilcarnitina translocasa.

El estudio genético muestra variantes c.1547T>C (p.Phe516Ser) y c.122_130del9 (p.Pro41_Met43del) en heterocigosis compuesta en el gen CPT2.

Tratamiento

Desde el diagnóstico el paciente ha recibido tratamiento dietético-nutricional según consenso con una dieta baja en triglicéridos de cadena larga y suplementada con MCT con reducción del tiempo de ayuno.¹



Además, ha recibido logoterapia y terapia ocupacional.

Se indica también tratamiento farmacológico:

- L-Carnitina 50 mg/kg/día (por detección de deficiencia de carnitina libre).
- Levetiracetam 50 mg/kg/día hasta los 12 meses de vida.



Evolución

A pesar de un tratamiento médico-nutricional según consenso y un buen cumplimiento familiar a las indicaciones médicas y dietéticas, en los 3 años siguientes al diagnóstico el paciente presentó 3 eventos de descompensación metabólica aguda, en uno de ellos necesitando ingreso en la unidad de cuidados intensivos pediátricos debido a la gravedad de la hiperamonemia y la rabdomiólisis.

Fuera de los eventos agudos, el paciente también presentaba datos analíticos de descompensación crónica, detectándose rabdomiólisis ($CK \geq 500$ UI/L), valores de amonio y ALT hasta el doble del límite alto de la normalidad, con un patrón ecográfico de hepatopatía. El paciente presentaba un trastorno de comportamiento con hipersensibilidad sensorial y problemas relacionales (rasgos TEA).

El pronóstico con el tratamiento convencional no era esperanzador por el mal control metabólico crónico y los frecuentes eventos de descompensación aguda, que generaban preocupación sobre el outcome neurológico y la supervivencia del paciente, además de afectar a la calidad de vida del paciente y su familia. De hecho, había ingresado 7 veces en 3 años, durante un total de 46 días. Dada la gravedad y la falta de control con el tratamiento habitual se solicitó uso compasivo con triheptanoína a los 3 años de vida.

En el momento del inicio del tratamiento con triheptanoína el paciente tenía un peso de 15 kg y una dieta de 1350 kcal con LCT < 10 %, repartidas en 6 tomas.

LCT: 12 g en total al día (8 % VCT), de los cuales 2 mL de aceite de oliva y 2 mL de aceite de girasol (aporte PUFAS) y 8 g de grasa de los alimentos. Recibía 30 mL de MCT repartido en 6 tomas de 5 mL (2 g/kg, 19,3 % del VCT).

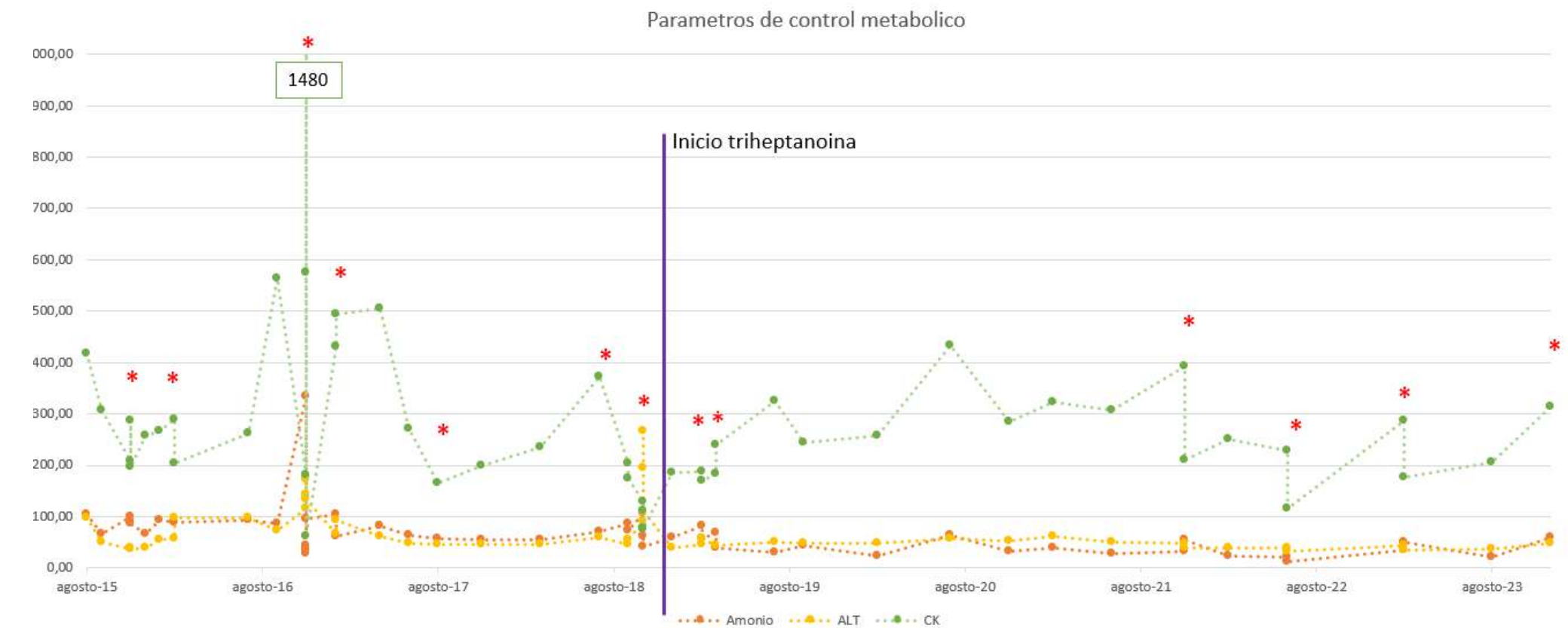
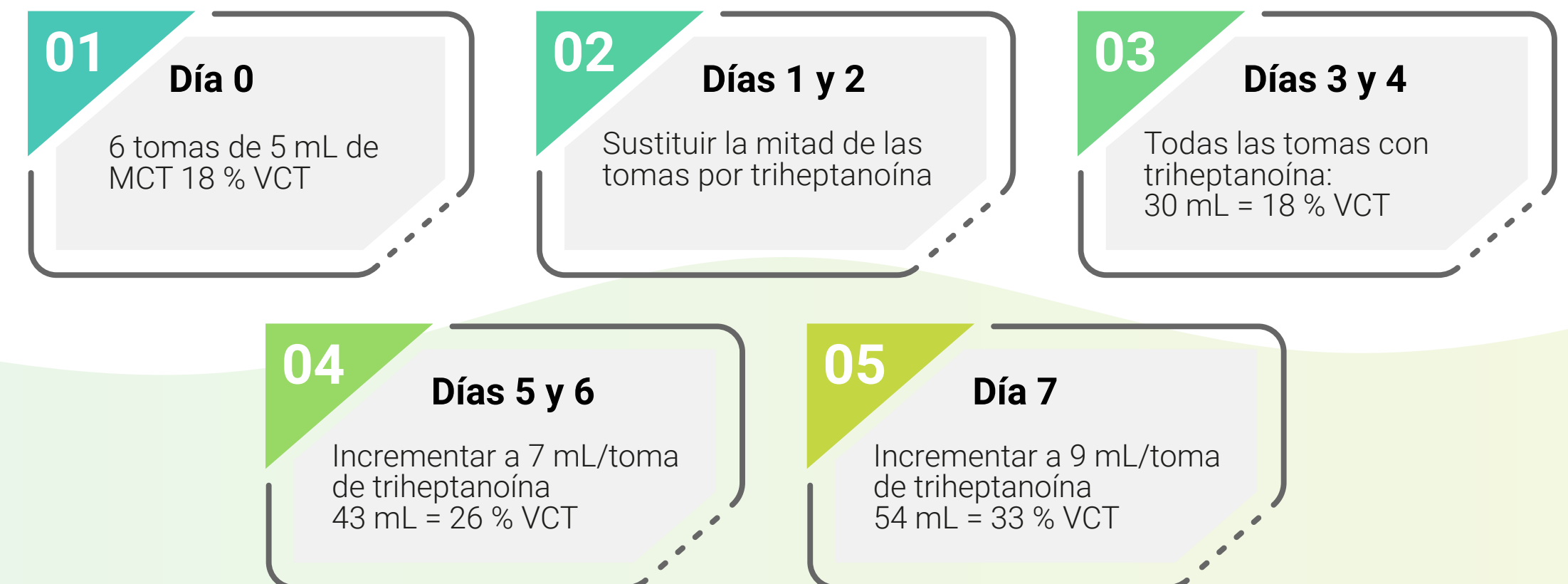


Figura 1. Parámetros de control metabólico antes y después del inicio de triheptanoína (*procesos intercurrentes con riesgo de descompensación metabólica: reducción ingesta, aumento de tiempo de ayuno, diarrea).

Se propuso el siguiente esquema de cambio:



Triheptanoína administrada vía oral y siempre con alimentos. No se han experimentado efectos adversos tras el cambio de pauta con buena tolerancia digestiva.

Posteriormente al inicio de triheptanoína el paciente ha sufrido varios procesos infecciosos intercurrentes que sin embargo no han causado eventos de descompensación metabólica. Tuvo que ingresar en el hospital 4 veces en 6 años, durante un total de 14 días por tratamiento preventivo de descompensación comparado con 46 días de ingreso por descompensación en los primeros 3 años de vida.

Además, en los controles rutinarios, los parámetros de control metabólico se han normalizado, salvo por persistir de la leve elevación de CK (< 500 UI/L) sin llegar a niveles considerados diagnósticos de rabdomiólisis.

El patrón ecográfico hepático también se normalizó, dato acorde a la mejoría del control agudo y crónico de la enfermedad.

El paciente está escolarizado con apoyo, en seguimiento por psiquiatría por trastorno del comportamiento.

Discusión

Se ha presentado el caso clínico de un paciente con una forma neonatal grave de deficiencia de CPTII, con debut anterior al resultado del cribado neonatal.

El paciente ha presentado síntomas en los primeros días de vida (hipoglucemias con necesidad de aportes intravenosos de glucosa), sin embargo, los antecedentes (diabetes gestacional) han sido un factor de confusión que no ha ayudado a identificar de inmediato la enfermedad genética subyacente.

Finalmente, el diagnóstico fue sospechado al presentar un cuadro de encefalopatía metabólica, con hiperCKemia, elevación de las enzimas hepáticas, hipoglucemia hipocetósica, hiperlactacidemia e hiperamonemia. El perfil de acilcarnitinas y la genética han confirmado el diagnóstico.

Debido a la gravedad del cuadro, aparecieron lesiones cerebrales a cargo en la sustancia blanca subcortical y el desarrollo del paciente ha sido caracterizado por problemas neurocognitivos y comportamentales.

En los primeros tres años de vida, a pesar del tratamiento dietético-nutricional según consenso¹, no se había conseguido una estabilidad metabólica y el paciente sufrió otras crisis de rabdomiólisis y de encefalopatía. Esto es lo que puede ocurrir en las formas graves de trastornos de β -oxidación de ácidos grasos de cadena larga.

En 2015 y 2016 se publicaron los resultados de dos estudios retrospectivos realizados en EEUU, que evidenciaron cómo la introducción de triheptanoína había determinado una mayor estabilidad metabólica en pacientes con un fenotipo grave, que sufrían síntomas agudos y crónicos de descompensación.^{2,3}



En concreto reportaban una reducción del tiempo de hospitalización, en el número de eventos de hipoglucemia y una mejoría de la cardiomiopatía. Por esto, en nuestro caso se solicitó el tratamiento con triheptanoína como uso compasivo.

Lo que observamos en el paciente es una mejoría en la calidad de vida (reducción significativa de los días de hospitalización y en número de descompensaciones sufridas) y su salud, no presentando posteriormente nuevos eventos de descompensación metabólica grave. Tampoco volvió a presentar datos de rabdomiólisis, presentó además una normalización de los valores de amonio y la normalización de la hepatopatía, como normalización del patrón ecográfico de esteatohepatitis y de las enzimas hepáticas.

Este efecto a nivel hepático ha sido también reportado en 7 de los 12 pacientes austriacos tratados con triheptanoína en uso compasivo.⁴ Aunque es posible observar, con el avanzar de la edad de los pacientes, una cierta reducción de los procesos intercurrentes con riesgo de descompensación, parece poco probable que esto haya sido el factor principal de la estabilización observada en este caso grave de deficiencia de CPT-II.

Conclusiones

La triheptanoína es un compuesto que por su perfil energético y anaplerótico puede ayudar en la estabilización de pacientes con formas graves de trastorno de la β -oxidación de LC-FA, determinando una mayor estabilidad metabólica, reduciendo los eventos agudos de descompensación y mejorando la calidad de vida de los pacientes.

Referencias

1. Spiekerkoetter U, Lindner M, Santer R, et al. Treatment recommendations in long-chain fatty acid oxidation defects: consensus from a workshop. *J Inherit Metab Dis.* 2009;32(4):498-505. doi:10.1007/s10545-009-1126-8.
2. Vockley J, Marsden D, McCracken E, et al. Long-term major clinical outcomes in patients with long chain fatty acid oxidation disorders before and after transition to triheptanoin treatment—a retrospective chart review. *Mol Genet Metab.* 2015;116(1–2):53–60.
3. Vockley J, Charrow J, Ganesh J, et al. Triheptanoin treatment in patients with pediatric cardiomyopathy associated with long chain-fatty acid oxidation disorders. *Mol Genet Metab.* 2016;119(3):223–231.
4. Zöggeler T, Stock K, Jörg-Streller M, et al. Long-term experience with triheptanoin in 12 Austrian patients with long-chain fatty acid oxidation disorders. *Orphanet J Rare Dis.* 2021;16(1):28.



CASO CLÍNICO 2: Forma grave de VLCAD complicada por una deficiencia hereditaria de sacarasa-isomaltasa: un reto terapéutico superado también con la ayuda de triheptanoína

Autoría: Dr. Marcello Bellusci
Dra. Pilar Quijada
Doña Delia Barrio

Palabras clave: VLCAD, forma grave, deficiencia sacarasa-isomaltasa, actividad enzimática

Contexto

La deficiencia de la acil-deshidrogenasa de cadena muy larga (VLCAD) es el trastorno de la β -oxidación de ácidos grasos de cadena larga más frecuente. En la época de cribado neonatal se ha producido un gran aumento de diagnóstico de casos. Sin embargo, el cribado neonatal ha determinado que predominan en la actualidad formas leves que pueden permanecer asintomáticas incluso durante toda la vida.¹

El fenotipo grave de VLCAD es aquel con una presentación precoz (incluso antes del cribado neonatal o en los primeros años de vida), que presenta comorbilidades (miocardiopatía) y con persistencia de crisis metabólicas tras el diagnóstico-tratamiento.

Se describe un caso de deficiencia de VLCAD caracterizado por un fenotipo grave y una deficiencia severa de la actividad enzimática, complicado además por la presencia de una deficiencia hereditaria de sacarasa-isomaltasa. Un manejo nutricional complejo y el inicio de triheptanoína han determinado una mejoría significativa del cuadro.

Pruebas complementarias

Cribado neonatal

La muestra recogida a las 48 horas de vida presenta:

- Niveles de miristoleilcarnitina elevados (C14:1): 1,66 $\mu\text{mol/L}$ (0,03 – 0,39).
- Leve elevación también de C14:2 y C14: 0,21 $\mu\text{mol/L}$ (0,01 - 0,06) y 0,64 $\mu\text{mol/L}$ (0,07 – 0,48), respectivamente.

Anamnesis

Padres Sanos no consanguíneos.

Embarazo controlado. Pre-eclampsia precoz con CIR tipo I. Parto eutócico, inducido a la semana 34+1. Apagar 4/7/9. REA IV.

Ingreso en neonatología complicado por distrés respiratorio inmediato, bajo peso para edad gestacional, hipoglucemia neonatal precoz asintomática.

Cribado neonatal: elevación de acilcarnitinas de cadena larga.

Exploración

- Buen estado general.
- Fenotipo CIR.
- Auscultación cardiopulmonar: normal.
- Abdomen: blando, depresible y no doloroso. No visceromegalias.
- Fontanela anterior normotensa. Neurológico adecuado a su edad gestacional.



Comité

Caso 1

Caso 2

Caso 3

Caso 4

Caso 5

Caso 6

Caso 7

Caso 8

Pruebas complementarias

Estudio de confirmación de cribado (7 días de vida).

Acilcarnitinas plasmáticas: aumento de acilcarnitinas de cadena larga.

- C12 dodecanoil-carnitina 0,26 $\mu\text{mol/L}$ (valores normales: 0,00-0,17)
- C14:2 tetradecadienoil-carnitina 0,76 $\mu\text{mol/L}$ (0,01-0,13)
- C14:1 tetradecenoil-carnitina 5,00 $\mu\text{mol/L}$ (0,00-0,17)
- C14 miristoil-carnitina 1,10 $\mu\text{mol/L}$ (0,01-0,09)
- C16:2 hexadecadienoil-carnitina 0,16 $\mu\text{mol/L}$ (0,00-0,08)
- C16:1 palmitoleil-carnitina 0,46 $\mu\text{mol/L}$ (0,00-0,08)
- C16 palmitoil-carnitina 0,71 $\mu\text{mol/L}$ (0,02-0,30)
- C18:2 linoleil-carnitina 0,28 $\mu\text{mol/L}$ (0,00-0,21)
- C18:1 oleil-carnitina 1,07 $\mu\text{mol/L}$ (0,01-0,26)
- C18 estearoil-carnitina 0,41 $\mu\text{mol/L}$ (0,01-0,16)

Niveles ligeramente elevados de: C0 carnitina libre 37,92 $\mu\text{mol/L}$ (19,40 \pm 7,50).

Aumento de las relaciones:

- C14:1 / C2 0,08 < 0,023
- C14:1 / C16 7,04 < 1,27
- C14:1 / C12:1 100 < 5,69

Laboratorio de Urgencias normal: Lactato (1,7 mmol/L), CK (91 UI/L), enzimas hepáticas ALT-AST (15 UI/L – 30 UI/L). Glucemia normal (81 mg/dL).

Valoración cardiológica: normal.

Ecografía cerebral y abdominal: normales.

Diagnóstico

Perfil bioquímico de acilcarnitinas en sangre seca de talón de alto riesgo para deficiencia de VLCAD, con confirmación del mismo patrón en plasma.

Los resultados del estudio genético indican una variante patogénica ya descrita (c.1367G > A, p.Arg456His) y una variante de significado clínico incierto c.1678+19_1678+31del13 en heterocigosis compuestas en el gen ACADVL.

La actividad enzimática VLCAD es del 3 % comparado con los controles.

Tratamiento

Desde el diagnóstico el paciente ha recibido tratamiento dietético-nutricional según consenso con una dieta baja en triglicéridos de cadena larga y suplementada con MCT con reducción del tiempo de ayuno.

01

Primer mes de vida

Fórmula MCT

02

5 meses

Retirada fórmula MCT. Inicio fórmula hidrolizada por sospecha alergia a la proteína de leche de vaca + suplemento MCT (20 % valor calórico total). Necesidad de sonda nasogástrica por rechazo a la alimentación.

03

6 meses

Inicio fórmula elemental por sospecha intolerancia lactosa + suplemento MCT (20 % valor calórico total) + inicio de alimentación complementaria baja en grasa.

04

1 año

Confirmación de deficiencia enzimática de sacarasa-isomaltasa en biopsia intestinal. Se inicia dieta modular (módulo de aminoácidos + módulo de polímero de glucosa, sin sacarosa ni almidón) + suplemento MCT (20 % valor calórico total).



Comité

Caso 1

Caso 2

Caso 3

Caso 4

Caso 5

Caso 6

Caso 7

Caso 8

12

Fitoterapia, estimulación y logopedia desde los 6 meses de vida.

Tratamiento farmacológico:

L-Carnitina 20 mg/kg/día por deficiencia de carnitina libre a partir de los 10 meses de vida, con posterior reducción de los aportes a 10 mg/kg/día.

Tratamiento quirúrgico

- Colocación port-a-cath por necesidad frecuente y prolongada de accesos venosos (7 meses de vida).
- Colocación de gastrostomía, por necesidad de SNG para alimentación durante > 6 meses (13 meses de vida).

Evolución

La evolución clínica se vió muy alterada a partir de los 5 meses de vida, cuando aparecieron síntomas digestivos complejos y de difícil control (rechazo ingesta, reflujo gastroesofágico, dolores abdominales con distensión abdominal, diarrea malabsortiva) con varios intentos terapéuticos fallidos, habiéndose sospechado alergia a la proteína de leche de vaca e intolerancia a la lactosa.

Finalmente, a los 11 meses de vida tras biopsia intestinal y estudio de actividades enzimáticas ha sido diagnosticado de deficiencia hereditaria de sacarasa-isomaltasa, entidad clínica poco frecuente.

Mientras se llegaba al diagnóstico, ha necesitado diferentes adaptaciones de la dieta y ha presentado frecuentes descompensaciones metabólicas que han cursado con afectación hepática (hiperamoniemia y elevación transaminasas) y muscular (rabdomiólisis).

Fuera de los eventos agudos, el paciente presentaba datos analíticos de descompensación crónica (Figura 1). Además, en revisiones cardiológicas se detectaba la aparición de una miocardiopatía hipertrófica.

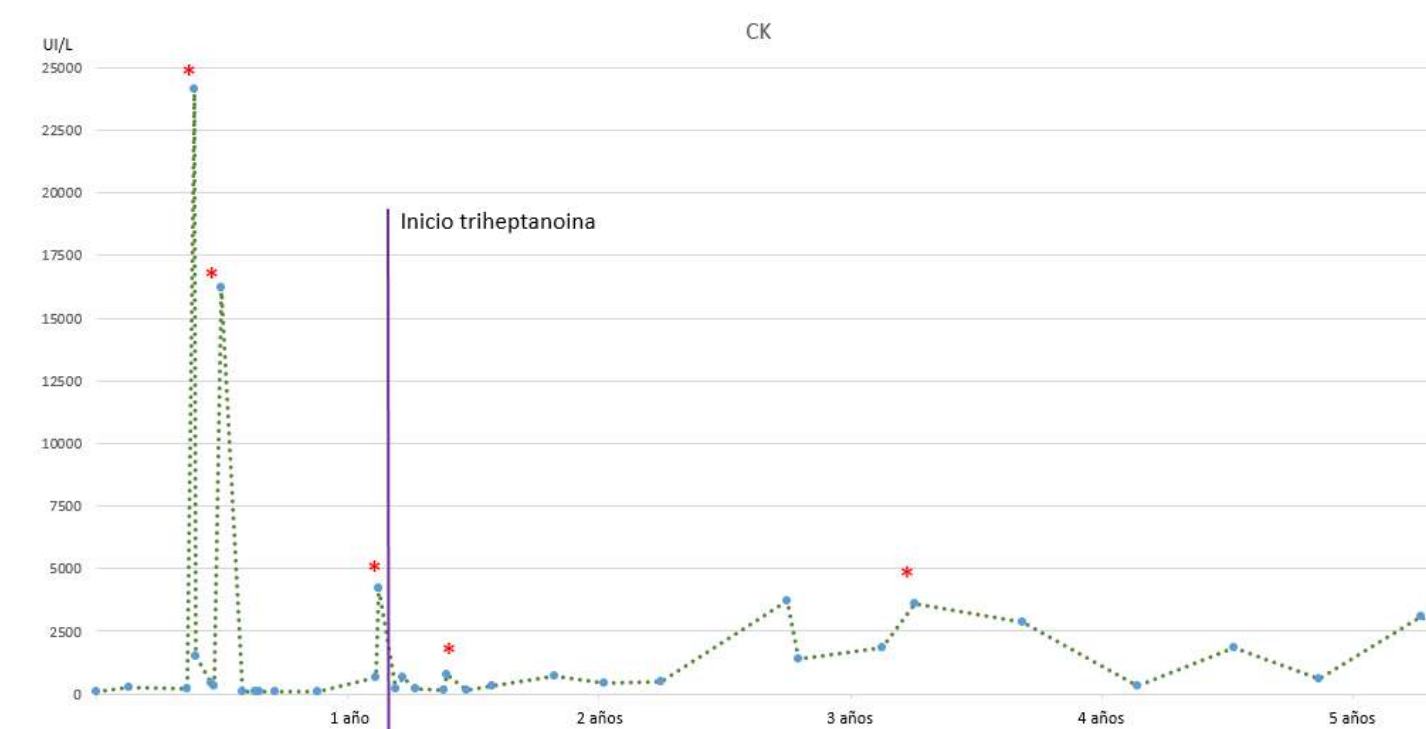


Figura 1. Niveles de CK antes y después del inicio de triheptanoína (*procesos intercurrentes con riesgo de descompensación metabólica: reducción ingesta, aumento de tiempo de ayuno, diarrea)

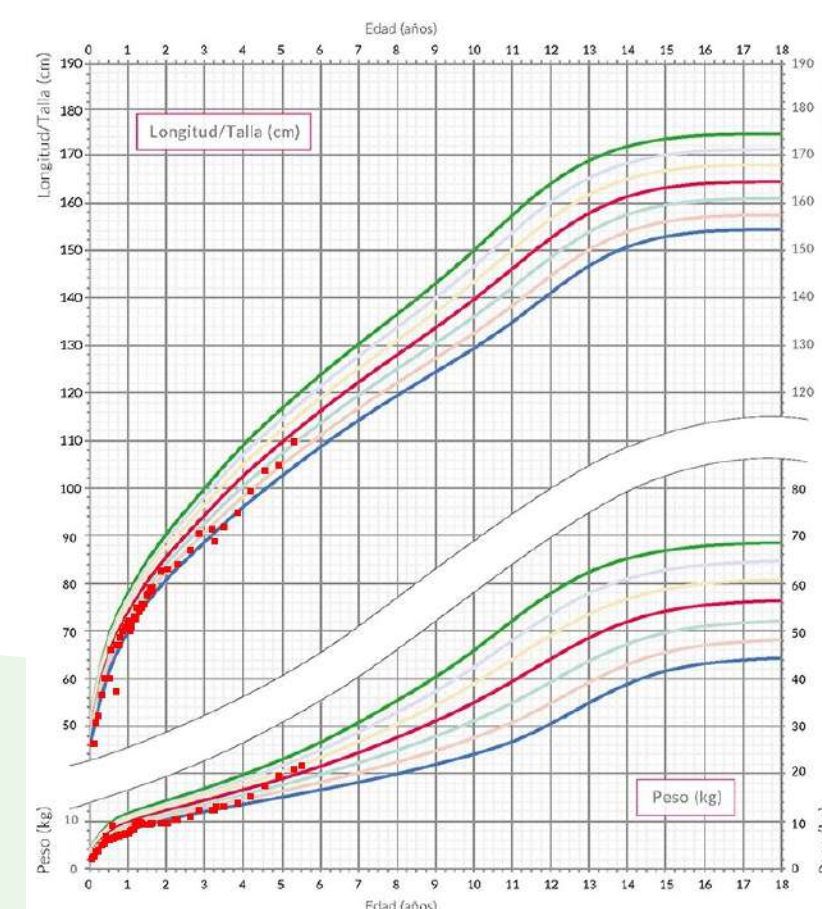


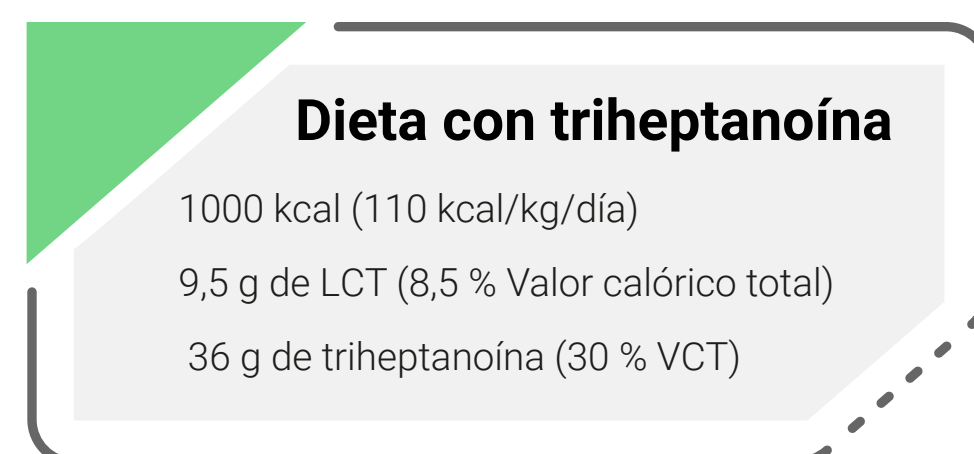
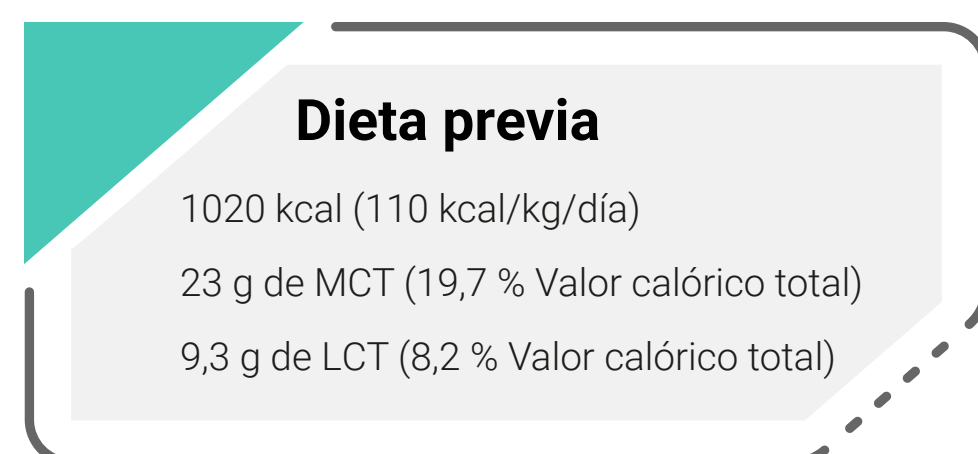
Figura 2. Curva de crecimiento pondero estatural

Al año de vida el paciente presentaba una curva de crecimiento estancada (Figura 2) y una significativa hipotonía muscular y estaba alimentada casi exclusivamente por sonda nasogástrica.

Dada la gravedad y la falta de control de la enfermedad con el tratamiento habitual durante el primer año de vida se solicitó uso compasivo con triheptanoína con inicio de tratamiento a los 13 meses de vida.

Inicio triheptanoína

Paciente de 13 meses y 8 kg de peso.



Triheptanoína administrada vía sonda nasogástrica de Silicona (no recomendado uso de sondas de PVC) y siempre con alimentos. No se han experimentado efectos adversos tras el cambio de pauta. Buena tolerancia digestiva.

Posteriormente al inicio de triheptanoína, el número de días de hospitalización se ha reducido de manera relevante (101 días en el primer año de vida versus 43 días en los 4 años siguientes). Además, se debe tener en cuenta que dos ingresos posteriores al inicio de triheptanoína se debieron a complicaciones secundarias al mal control de la época anterior (colocación de gastrostomía e infección-retirada de port-a-cath). No obstante, el paciente ha seguido presentando episodios de rabdomiólisis aguda sobre un perfil de elevación crónica de CK, los eventos de descompensación se espaciaron en el tiempo y fueron de menor gravedad (Figura 1).

Tanto la curva de peso (Figura 2) como el desarrollo neurológico se han normalizado, con una mejoría significativa en la calidad de vida, vista la reducción de los días de estancia hospitalaria, la posibilidad de retirar el port-a-cath e iniciarse la alimentación por vía oral.

Suponemos que se haya tratado de una mejoría debida a diferentes factores. Hay que recordar que la presencia de una deficiencia de sacarasa-isomaltasa ha sido un factor añadido y relevante de mal control metabólico durante el período previo al inicio de triheptanoína y que la resolución de este cuadro con una dieta modular ha impactado positivamente sobre la evolución clínica.

Discusión

Se ha presentado el caso clínico de un paciente con una forma grave de deficiencia de VLCAD. A pesar de la detección precoz del caso, gracias al cribado neonatal, el paciente ha sufrido diferentes síntomas: hipoglucemia, hiperamonemia, daño hepático, rabdomiólisis e hipotonía, cardiomiopatía hipertrófica.

El caso ha sido ulteriormente complicado por la coexistencia de una deficiencia congénita de sacarasa-isomaltasa. Este trastorno digestivo, se caracteriza por la incapacidad de metabolizar sacarosa y derivados del almidón.² El rechazo de alimentación debido al discomfort intestinal y el cuadro malabsortivo claramente fueron un factor desencadenante de crisis metabólicas.

Sin embargo, tras instaurarse el tratamiento dietético de su problema digestivo, y a pesar del inicio de triheptanoína, el paciente ha seguido presentando, aunque con una gravedad menor, datos de descompensación metabólica, lo que certifica la gravedad del caso, gravedad también apoyada por el perfil bioquímico (actividad residual VLCAD 3 %, C14:1 y ratios muy elevados).

En un caso grave, el tratamiento con triheptanoína está justificado para tratar cardiomiopatía³, hipoglucemias y rabdomiólisis y creemos que haya sido responsable en parte de la estabilización del paciente y la mejoría de su calidad de vida, como descrito en otras series.^{4,5} El inicio de triheptanoína, hasta un 30 % del valor calórico total, no ha causado síntomas intestinales en un paciente con una comorbilidad digestiva significativa.

Conclusiones

La triheptanoína es un compuesto que por su perfil energético y anaplerótico puede ayudar en la estabilización de pacientes con formas graves de trastorno de la β -oxidación de LC-FA, impactando positivamente en el control metabólico y sobre la calidad de vida del paciente.

La detección y el tratamiento de las comorbilidades en pacientes con trastornos de la β -oxidación de LC-FA es también muy importante para su evolución.

Referencias

1. Spiekerkoetter U. Mitochondrial fatty acid oxidation disorders: clinical presentation of long-chain fatty acid oxidation defects before and after newborn screening. *J Inherit Metab Dis.* 2010;33:527–32. PubMed PMID: 20449660.
2. Treem WR. Clinical aspects and treatment of congenital sucrase-isomaltase deficiency. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012;55 Suppl 2:S7-S13. doi:10.1097/01.mpg.0000421401.57633.90
3. Vockley J, Charrow J, Ganesh J, et al. Triheptanoin treatment in patients with pediatric cardiomyopathy associated with long chain-fatty acid oxidation disorders. *Mol Genet Metab.* 2016;119(3):223–231.
4. Vockley J, Marsden D, McCracken E, et al. Long-term major clinical outcomes in patients with long chain fatty acid oxidation disorders before and after transition to triheptanoin treatment—a retrospective chart review. *Mol Genet Metab.* 2015;116(1–2):53–60.
5. Zöggeler T, Stock K, Jörg-Streller M, et al. Long-term experience with triheptanoin in 12 Austrian patients with long-chain fatty acid oxidation disorders. *Orphanet J Rare Dis.* 2021;16(1):28. Published 2021 Jan 14. doi:10.1186/s13023-020-01635-x.



CASO CLÍNICO 3: ¿Es mejorable la polineuropatía en la deficiencia de 3-hidroxiacil-CoA deshidrogenasa de cadena larga?

Autoría: Dra. Patricia Correcher
Dra. Mónica García

Palabras clave: β -oxidación, LCHAD, 3-hidroxiacil-CoA deshidrogenasa de cadena larga, polineuropatía

Contexto

La deficiencia de 3-hidroxiacil-CoA deshidrogenasa de cadena larga (LCHADD) es un trastorno genético raro, autosómico recesivo, de la oxidación mitocondrial de los ácidos grasos de cadena larga.¹

Bioquímicamente se han descrito dos formas de deficiencia de LCHAD. En la primera forma (tipo I) son deficientes las tres actividades de la proteína trifuncional (MPT), la actividad deshidrogenasa, la actividad enolasa y la tiolasa. En la segunda forma (tipo II) existe una deficiencia aislada de la actividad deshidrogenasa (LCHAD)¹. Su incidencia tras el cribado neonatal es de 1:250.000.²

Las manifestaciones clínicas son reflejo de una combinación del déficit energético y de la toxicidad endógena secundaria a la acumulación de acilcarnitinas de cadena larga, desencadenada ante situaciones de ayuno o estrés metabólico (infección, ejercicio, fiebre, cirugía...). Puede presentarse durante el periodo neonatal, durante la infancia o edad adulta con muerte súbita, hepatopatía, hipoglucemia hipocetósica, rabdomiólisis, miopatía, cardiomiopatía y arritmias. Se han descrito dos complicaciones: la polineuropatía periférica (PNP) y la retinopatía pigmentaria.^{3,4}

El diagnóstico precoz por cribado neonatal y la intervención temprana ha disminuido la mortalidad de este trastorno.^{5,6}

Aún así, la tasa de mortalidad es elevada y sigue existiendo una alta morbilidad, debido al desarrollo de complicaciones como la PNP y la retinopatía, y a los episodios de descompensación metabólica, atribuidos al menos en parte, a una depleción de intermediarios del ciclo de los ácidos tricarbóxicos (TCA) con la subsiguiente deficiencia energética.^{5,6}

Con esta base, se propuso el tratamiento con la triheptanoína (THP), MCT impar de heptanoilo, en el que dos ciclos de β -oxidación producirían intermediarios tanto de dos como de tres carbonos (acetil y propionil CoA), restituyendo intermediarios del TCA y restaurando así la producción de ATP y la gluconeogénesis.

Anamnesis

Se presenta el caso de una paciente de 11 años de edad, fruto de un embarazo, parto y periodo perinatal sin incidencias, de unos padres sanos caucásicos, no consanguíneos. Nació en su hospital de origen, a término, con un peso al nacimiento de 2.750 gramos (g).

Consultó a los 6 meses de edad en dicho hospital por una hepatopatía colestásica (rechazo de tomas, vómitos, desmedro y acolia).



Exploración

A la exploración física presentaba un peso de 5.450 g (p10), una longitud de 61,5 cm (p25) y un perímetro cefálico de 39 cm (p10). Regular estado general, ictericia cutáneo-mucosa, hepatomegalia de 4 cm dura y un polo de bazo. El resto de la exploración por aparatos fue normal (incluidas la exploración cardiológica y neurológica).

Pruebas complementarias

Hemograma con normalidad de las tres series y un perfil bioquímico con:

- Glucosa de 45 mg/dL (V.N. 60-110 mg/dL)
- GOT 403 U/L (V.N. 15-40 U/L)
- GPT 190 U/L (V.N. 10-35 U/L)
- GGT 485 U/L (V.N. 5-45 U/L)
- Bilirrubina total 3,3 mg/dL (V.N. 0,25-1 mg/dL)
- Bilirrubina directa 0,5 mg/dL (V.N. 0,2-0,5)
- CPK 522 U/L (V.N. 32 -211 U/L)
- Alfa-fetoproteína de 2241 ng/mL (V.N. < 10 ng/mL).

Coagulación normal. La gasometría evidenció un pH 7,35 (V.N. 7,35-7,45), bicarbonato 20 mmol/L (V.N. 22-29 mmol/L), exceso de base de -5 (V.N. 3 -3) y un lactato de 2 mmol/L (V.N. < 2,5 mmol/L). El amonio fue de 37 μ mol/L (V.N. < 60 μ mol/L). Se realizó así mismo estudio infeccioso, inmunológico y endocrinológico que resultaron normales.

El estudio metabólico incluyó aminoácidos (suero) que fueron normales, ácidos orgánicos (orina) que mostró un aumento de ácidos 3-hidroxi (OH) carboxílicos de cadena larga, un perfil de acilcarnitinas (suero) con carnitina libre baja 11,9 μ mol/L (p97,5: 56,01), aumento de acilcarnitinas de cadena larga: C16:1-OH 0,34 (p97,5: 0,06) 3-OH C16-OH 0,16 (p97,5: 0,08), C18:1-OH 0,11 (p97,5: 0,09), 3-OH C18:1-OH 1,98 (p97,5: 0,07) y los cocientes C16-OH/C16 1,03 y C18-OH/C18 3,96.

Diagnóstico

Con la sospecha de trastorno de β -oxidación de ácidos grasos de cadena larga se remitió a la unidad de enfermedades metabólicas del hospital de referencia. Se solicitó el estudio molecular del gen HADHA encontrándose la variante patogénica en homocigosis c.1528 G > C. Se confirmó el diagnóstico de LCHAD. Ambos padres fueron portadores.

Se completó estudio cardiológico con un electrocardiograma y ecocardiografía que fueron normales (Figura 1) y una ecografía abdominal que evidenció un aumento de ecogenicidad hepática indicativa de esteatosis moderada-severa, macrovesicular, sin otras alteraciones (Figura 2).

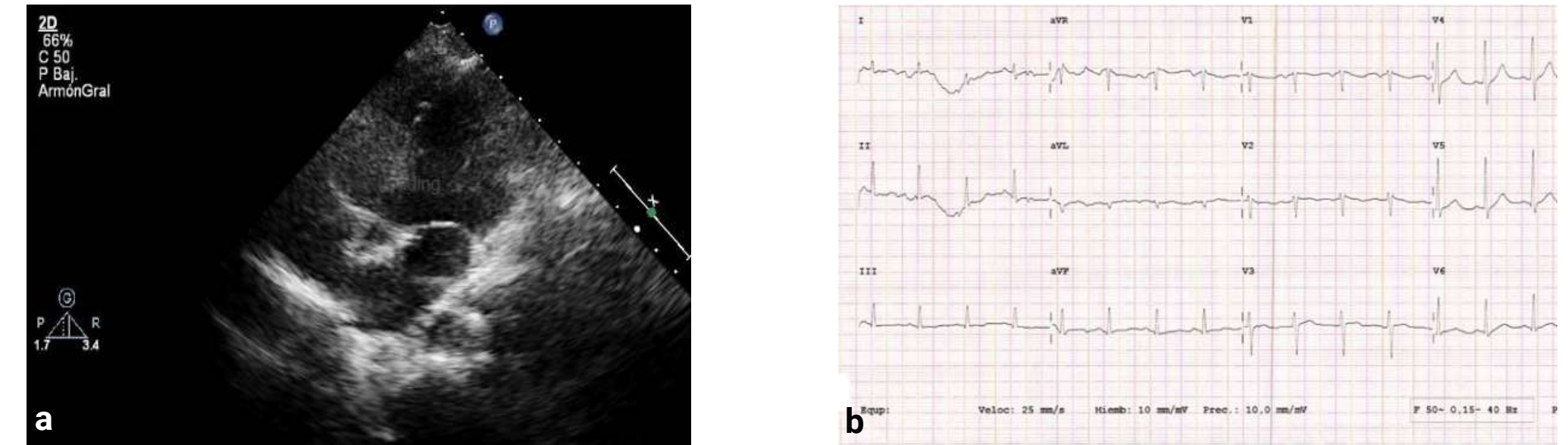


Figura 1. a) Ecocardiografía. No afectación cardíaca estructural. b) Electrocardiograma. Normal. No arritmias.

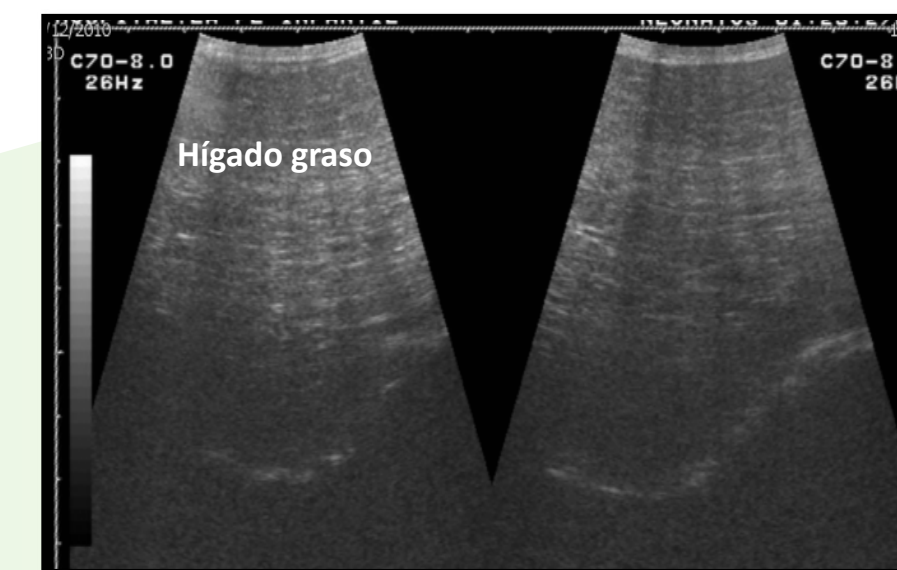


Figura 2. Ecografía hepática. Aumento de ecogenicidad hepática. Esteatosis moderada-severa. No otras alteraciones.

Tratamiento

Se inició el tratamiento de acuerdo a las guías internacionales:⁷

- Tratamiento dietético (supervisado por dietista) con restricción de LC-FA con un aporte de lípidos máximo del 30 % del volumen calórico total (VCT), 6 % en forma de triglicéridos de cadena larga (LCT), 23 % en forma de MCT; proteínas 14 % VCT e hidratos de carbono 56 % VCT, con un aporte energético de 1422 calorías/día.
- Evitar periodos de ayunas de acuerdo a su edad.
- Tratamiento farmacológico con suplementos de ácidos grasos esenciales (AGE) (ácido docosahexaenoico 22:6n-3 (DHA) 65 mg/día) y carnitina (25 mg/kg/día).
- Tratamiento previo al ejercicio con suplemento de MCT (0,25 g/kg) y dextrinomaltosa (1 g/kg).
- Recomendaciones a seguir en domicilio en situaciones de aumento de catabolismo que supusieran un riesgo de descompensación metabólica.

Evolución

El pronóstico de la enfermedad una vez instaurado el tratamiento mejoró y se establecieron controles hospitalarios para la monitorización clínico, analítica, dietética y de las posibles complicaciones cardiológicas, oftalmológicas y neurológicas. La periodicidad de los controles fue mensual, trimestral o semestral según la evolución.

A los 8 años de edad se trasladó a vivir a Valencia.

Dos días previos a la cita de la primera visita precisó ingreso en el hospital por descompensación secundaria a la realización de ejercicio físico pautado en el nuevo colegio. Se trató la descompensación y se ajustó el tratamiento dietético al peso y edad.

Se insistió en la necesidad de evitar períodos en ayunas prolongados y en el cumplimiento de una alimentación con un aporte de 1540 calorías/día, distribuidos en: 30 % o menos del VCT lípidos (6 % LCT, 24 % MCT), 17 % proteínas y 53 % de hidratos de carbono.

Se añadieron suplementos de MCT 40 mL/día, DHA 200 mg/día, aceite de soja 10 mL/día, carnitina 1 g/día, asociando tomas de almidón de maíz antes de acostarse (1 g/kg). Se recomendó la combinación de MCT y dextrinomaltosa previo al ejercicio en el colegio y en situación de estrés catabólico (fiebre, infección, cirugía...), MCT 5 mL con 20 g de dextrinomaltosa diluido en 100 mL de agua.

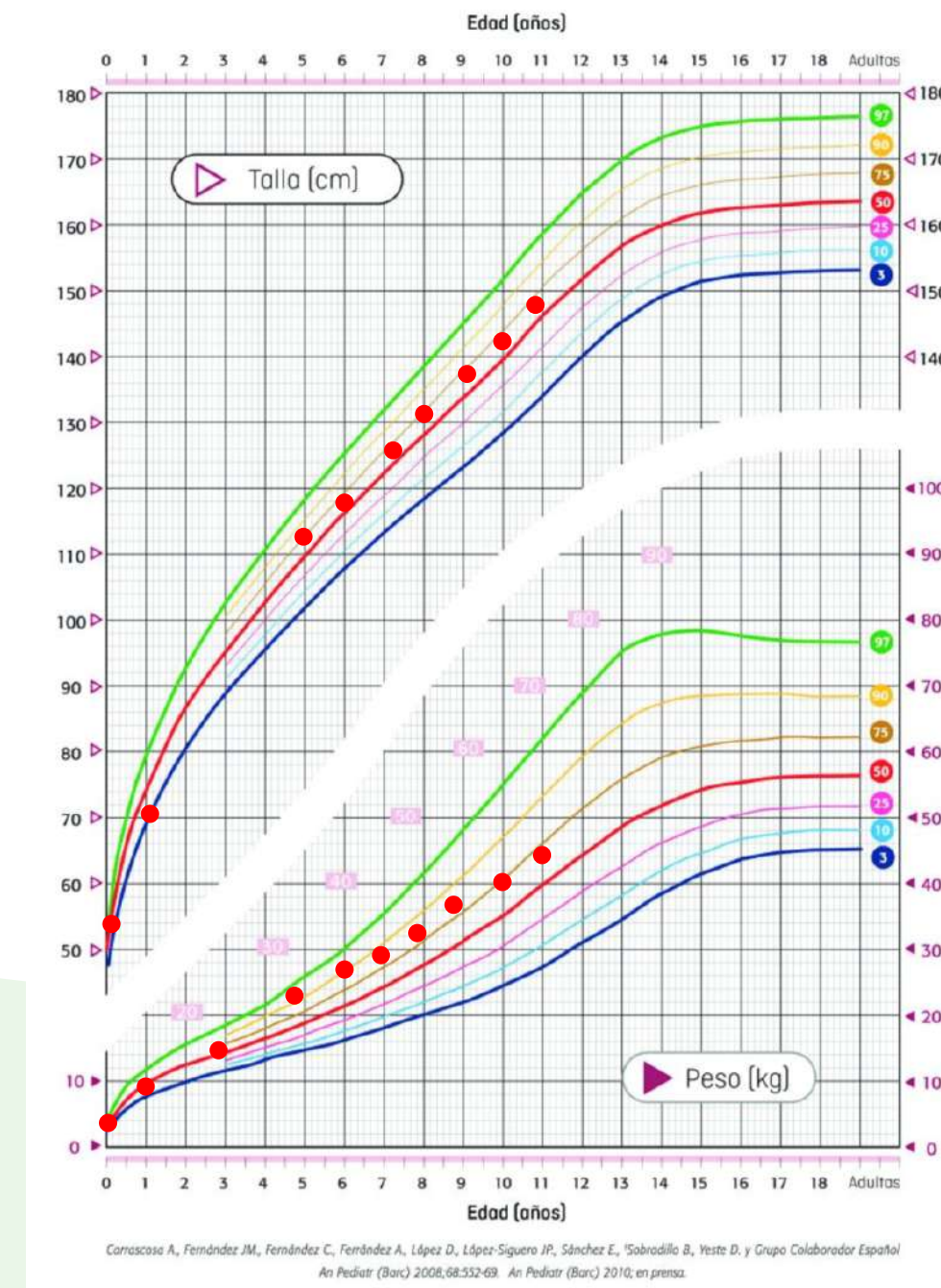


Figura 3. Gráfica de crecimiento. Curva pondero-estatural ascendente.

La evolución posterior fue favorable. Desde el punto de vista nutricional la curva pondero-estatural fue adecuada (Figura 3).

Se realizó una monitorización estricta de la dieta con suplemento de AGE y/o vitaminas liposolubles en caso necesario para conseguir niveles normales de los mismos. Los datos de laboratorio se mantuvieron dentro del rango de normalidad en los periodos de inter-crisis.

Sin embargo, a pesar de un adecuado control dietético, este no evitó que se produjeran descompensaciones ante mínimos esfuerzos que precisaron ingreso hospitalario para su resolución.

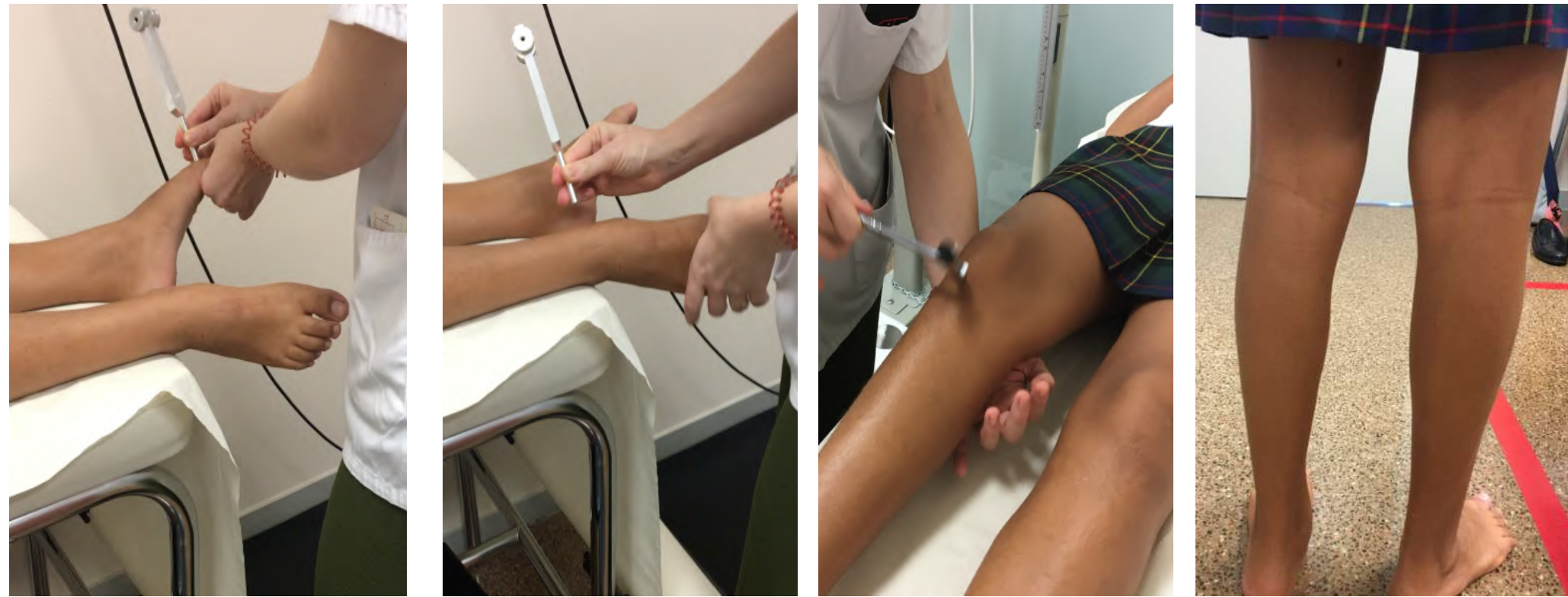


Figura 6. Polineuropatía. Pies cavos, disminución de ROT, disminución del volumen muscular de pantorrilla izquierda

Esta sintomatología coincidió con una elevación discreta y progresiva de las cifras de CK, y un mayor acúmulo de 3-hidroxiácidos de cadena larga. Se solicitó un electromiograma (EMG) que mostró una polineuropatía sensitivo-motora tipo axonal en gradiente distal en fase aguda (Figura 7).

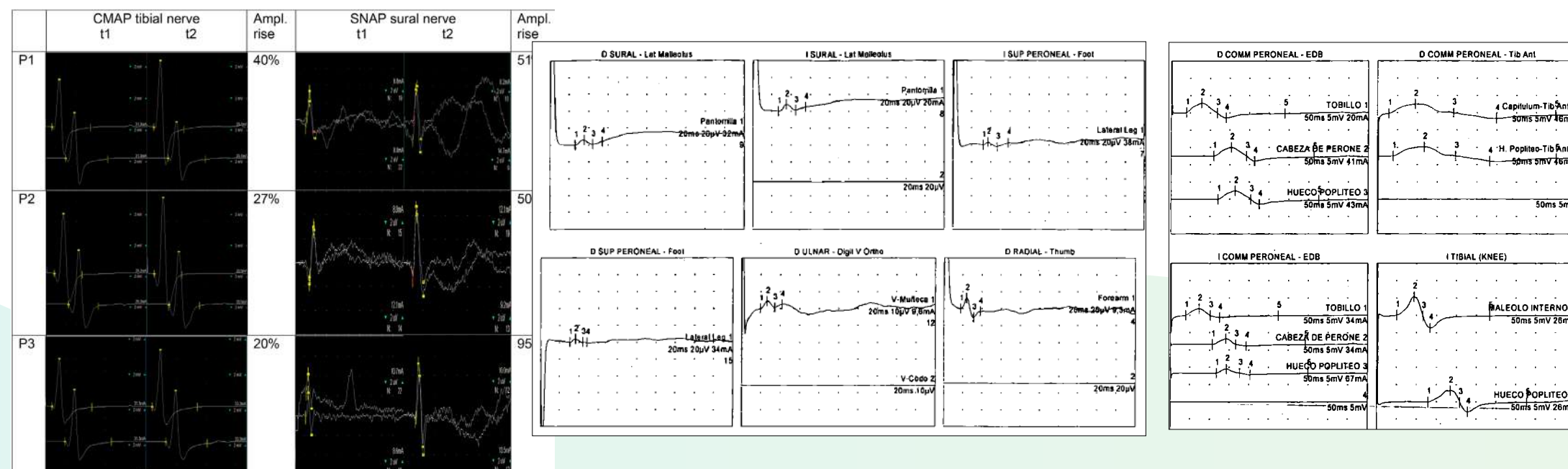


Figura 7. Electromiograma (EMG). Polineuropatía sensitivo-motora tipo axonal en gradiente distal en fase aguda. Conducciones sensitivas y motoras alteradas. Disminución de amplitud, leve lentificación de velocidad de conducción.

Con este diagnóstico se inició tratamiento farmacológico para el dolor neuropático (carbamazepina 10-20 mg/kg/día), rehabilitador intensivo, se reajustó la dieta y se decide añadir la triheptanoína (THP). Se pautó THP 35 % del VCT, 70 mL repartido en 5 dosis y administrado de forma gradual, iniciando con 40 mL que sustituyen al MCT y aumentando progresivamente la dosis.

Se inició un aporte inicial de THP equivalente al aporte de MCT al que sustituyó (26 % VCT), para aumentar progresivamente en 3 semanas hasta alcanzar el 35 % del VCT, el resto, 6 % LC T (AGE), 15 % proteínas, 44 % hidratos de carbono. El volumen total de THP fue repartido en 5 dosis y administrado siempre junto a las comidas (para favorecer la tolerancia). Fue bien tolerado y no hubo efectos secundarios.

A los 15 meses desde el inicio de la THP no ha presentado nuevas descompensaciones clínicas o analíticas y las cifras de los 3-hidroxiácidos de cadena larga han disminuido a niveles previos. Ha desaparecido el dolor muscular y ha recuperado la casi normalidad de la marcha, pudiendo suspender la carbamazepina y el tratamiento rehabilitador intensivo.

Los controles posteriores han demostrado: normalidad cardiológica, esteatosis leve en la ecografía hepática, estabilidad oftalmológica y electrofisiológica.

Actualmente, tiene 11 años, pesa 43 kg, y cumple formalmente las recomendaciones de tratamiento: evitar ayunos, dieta de 2000 calorías/día, en la que se incluye la THP 35 % VCT, además del resto de recomendaciones mencionadas para esta enfermedad.

Discusión

Hasta un 50 % de pacientes con LCHADD va a desarrollar retinopatía con retinosis pigmentaria y atrofia coriorretiniana⁸ como la paciente presentada. El origen de este trastorno no está claro y probablemente sea multifactorial. Hay autores que lo atribuyen a un defecto primario del EPR en pacientes con LCHADD⁹, otros a la deficiencia de DHA que se encuentra en alta concentración en los fosfolípidos membranares de los fotorreceptores¹⁰, o Gillingham y cols¹¹ que plantean la hipótesis de que las 3-hidroxiacilcarnitinas de cadena larga o los metabolitos relacionados serían tóxicos para el EPR y/o las células fotorreceptoras.

Curiosamente, se ha observado que las descompensaciones metabólicas y las hospitalizaciones están asociadas a la progresión de la retinopatía. En este sentido, el tratamiento con una dieta estricta combinada con suplementos de DHA y MCT sería útil. Aun así, está descrito que, a pesar del exhaustivo control dietético no se pueden evitar por completo las descompensaciones metabólicas agudas y crisis subclínicas, que podrían favorecer la progresión.^{8,12} Este aspecto se ha visto reflejado en la paciente en la que a pesar de una adecuada adherencia a la dieta persistieron episodios de descompensación anuales que precisaron hospitalización y en la que fue evidente una progresión de la retinopatía.

La PNP se presenta en el 5-10 % de pacientes con LCHADD⁴ (67 % en un estudio de una cohorte en Finlandia)¹³, generalmente en la adolescencia o edad adulta. Se trata con mayor frecuencia, de una PNP sensitivo-motora lenta y progresiva, axonal con desmielinización secundaria, de predominio en MMII e irreversible, y que supone un gran impacto en la calidad de vida de los pacientes.³

Los primeros hallazgos clínicos son la intolerancia al ejercicio, la atenuación o pérdida de los ROT distales en MMII y las dificultades para caminar de puntillas o talones como fue evidente en la paciente.³

La fisiopatología es desconocida y atribuida al déficit de DHA, al acúmulo tóxico de 3-hidroxiacilcarnitinas de cadena larga (al parecer más neurotóxicas que las acilcarnitinas o los acilCoA ésteres acumulados de otros trastornos de β -oxidación), a la disfunción mitocondrial y al desequilibrio redox.

Está desencadenada por situaciones de estrés metabólico (infección, fiebre o en la paciente ingesta energética reducida y largos periodos de ayuno). En consecuencia, no se dispone de directrices de tratamiento específicas más allá de las recomendaciones dietéticas específicas de la LCHADD y del tratamiento común a otras PNP (tratamiento sintomático del dolor, terapia ocupacional, rehabilitación, etc) con resultados poco alentadores.⁸ Sin embargo, en un reciente trabajo, Grünert y cols¹⁴, sugieren que en pacientes con PNP de inicio agudo fulminante, el tratamiento precoz, evitando el estrés metabólico agudo, y con tratamiento fisioterápico intensivo, puede hacer parcialmente reversibles los síntomas. En este caso se inició tratamiento sintomático del dolor, rehabilitador intensivo y se optimizó el tratamiento dietético evitando ayunas y añadiendo THP.

La THP es un triglicérido que se metaboliza en acetil-CoA y propionil-CoA, proporcionando un efecto anaplerótico al reponer intermediarios deficientes al TCA. Ha demostrado evidencia en la mejoría de la hipoglucemia, de la función cardiaca y muscular y en la reducción del número de ingresos al disminuir las descompensaciones.¹⁵ Constituye, por lo tanto, un componente crítico y beneficioso en el tratamiento de la LCHADD y de las complicaciones, ya que evitar descompensaciones podría prevenir la PNP y evitar la progresión de la retinopatía.

Además, la PNP axonal de inicio agudo, podría responder al menos parcialmente al tratamiento dietético en la fase temprana de la enfermedad.

Así, en la paciente tras el ajuste del tratamiento dietético y la administración de la THP, se constató una resolución parcial de la PNP, una estabilización de la retinopatía y no ha presentado ningún episodio de descompensación metabólica hasta la fecha (1 año). En este sentido, parece que la THP podría mejorar, que no eliminar estas complicaciones (se observa estabilización de la retinopatía y mejoría clínica de la neuropatía), aunque son necesarios más estudios a largo plazo.



Por otra parte, no existen marcadores bioquímicos específicos que permitan un diagnóstico precoz de estas complicaciones. En algún caso la PNP se ha relacionado con un aumento de hidroxácidos de cadena larga³, como en este caso en que aumentaron coincidiendo con la clínica, para disminuir a niveles previos tras la optimización del tratamiento dietético. Aun así, no ha podido establecerse una correlación.

Por ello se recomienda la realización de controles rutinarios programados oftalmológicos (fondo de ojo, potenciales evocados, retinografía y tomografía de coherencia óptica de la retina) y electrofisiológicos (EMG) periódicos.

Finalmente, los pacientes con LCHADD y sus cuidadores, experimentan un nivel elevado de estrés y ansiedad, relacionado con el temor a sufrir descompensaciones y con la incertidumbre sobre la evolución a largo plazo de las complicaciones, como la PNP y la retinopatía, y que afecta en gran medida a su calidad de vida. La disponibilidad de un tratamiento que mejore estos aspectos incidirá positivamente en la mejora de la misma.

Conclusiones

1. El diagnóstico y tratamiento precoz tras el cribado neonatal de la LCHADD han disminuido los eventos de riesgo vital y mejorado el pronóstico de la enfermedad. Aun así, y a pesar de un estricto control dietético, este no ha evitado la aparición de complicaciones como la retinopatía y la PNP y siguen existiendo descompensaciones metabólicas que precisan hospitalización y que se han relacionado con la progresión de ambas entidades.
2. La THP ha demostrado mejorar la hipoglucemia, la función cardíaca y muscular y reducir el número de ingresos al disminuir las descompensaciones.
3. Las complicaciones como la retinopatía y la PNP tienen un gran impacto en la calidad de vida de los pacientes. Un adecuado control dietético y tratamiento donde se incluya la THP podría si bien no eliminarlas, retrasar su aparición o ralentizar la progresión, al reducir el número de descompensaciones metabólicas. Se necesitan más estudios en este sentido.
4. No existen marcadores bioquímicos específicos que permitan un diagnóstico precoz de estas complicaciones, por lo que se recomienda la realización de controles rutinarios programados oftalmológicos y neurofisiológicos periódicos



Referencias

1. Couce ML, Aldamiz-Echevarría L, Garcia Jimenez C, González-Lamuño D. Diagnóstico y Tratamiento de la enfermedades metabólicas hereditarias. 5ªed.Madrid:ergon;2022.p 763-765
2. Lindner M, Hoffmann GF, Matern D. Newborn screening for disorders of fatty-acid oxidation: experience and recommendations from an expert meeting. *J Inherit Metab Dis.* 2010 Oct;33(5):521-6.
3. Grünert SC, Eckenweiler M, Haas D, Lindner M, Tsiakas K, Santer R, Tucci S, Spiekerkoetter U. The spectrum of peripheral neuropathy in disorders of the mitochondrial trifunctional protein. *J Inherit Metab Dis.* 2021;44:893-902.
4. Tyni T, Pihko H, Kivelä T. Ophthalmic pathology in long-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency caused by the G1528C mutation. *Curr Eye Res.* 1998 Jun;17(6):551-9.
5. Merritt JL 2nd, Norris M, Kanungo S. Fatty acid oxidation disorders. *Ann Transl Med.* 2018;6:473.
6. Vockley J. Long-chain fatty acid oxidation disorders and current management strategies. *Am J Manag Care.* 2020;26(7 Suppl):S147-S154.
7. Spiekerkoetter U, Lindner M, Santer R, Grotzke M, Baumgartner MR, Boehles H, et al. Treatment recommendations in long-chain fatty acid oxidation defects: consensus from a workshop. *J Inherit Metab Dis.* 2009;32:498-505.
8. Spiekerkoetter U. Mitochondrial fatty acid oxidation disorders: clinical presentation of long-chain fatty acid oxidation defects before and after newborn screening. *J Inherit Metab Dis.* 2010;33:527-32.
9. Tyni T, Paetau A, Strauss AW, Middleton B, Kivelä T. Mitochondrial fatty acid β -oxidation in the human eye and brain: implications for the retinopathy of long-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency. *Pediatr Res.* 2004; 56:744-50.
10. Harding CO, Gillingham MB, van Calcar SC, Wolff JA, Verhoeve JN, Mills MD. Docosahexaenoic acid and retinal function in children with long-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency. *J Inherit Metab Dis.* 1999;22:276-80
11. Gillingham MB, Weleber RG, Neuringer M, Connor WE, Mills M, van Calcar S et al. Effect of optimal dietary therapy upon visual function in children with long-chain 3-hydroxyacyl CoA dehydrogenase and trifunctional protein deficiency. *Mol Genet Metab.* 2005;86:124-33.
12. Fletcher AL, Pennesi ME, Harding CO, Weleber RG, Gillingham MB. Observations regarding retinopathy in mitochondrial trifunctional protein deficiencies. *Mol Genet Metab.* 2012;106:18-24.
13. Immonen T, Ahola E, Toppila J, Lapatto R, Tyni T, Lauronen L. Peripheral neuropathy in patients with long-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency - A follow-up EMG study of 12 patients. *Eur J Paediatr Neurol.* 2016;20:38-44.
14. Grünert SC, Eckenweiler M, Spiekerkoetter U. Reversible sensory neuropathy in mitochondrial trifunctional protein deficiency. *JIMD Rep.* 2022;63:207-210.
15. Vockley J, Burton BK, Berry G, Longo N, Phillips J, Sanchez-Valle A, et al. Triheptanoin for the treatment of long-chain fatty acid oxidation disorders: Final results of an open-label, long-term extension study. *J Inherit Metab Dis.* 2023;46:943-955.



CASO CLÍNICO 4: Uso de triheptanoína en un paciente pediátrico con deficiencia de 3-hidroxiacil-CoA deshidrogenasa de cadena larga (proteína trifuncional): mejoría significativa del curso de la enfermedad con estabilización clínica

Autoría: Dra. Alejandra Darling

Palabras clave: Cribado neonatal, β -oxidación de ácidos grasos, rabdomiólisis

Contexto

Los trastornos de la oxidación de ácidos grasos de cadena larga (LCFAOD) están causados por defectos en la vía metabólica que convierte los ácidos grasos de cadena larga en energía, por lo tanto, su deficiencia genera un fallo energético en períodos de estrés fisiológico y ayuno, que puede ser potencialmente letal.¹

El cribado neonatal en Cataluña tiene la capacidad de detectar biomarcadores que sugieren este defecto.

Se presenta el caso de una niña de 5 años de edad en seguimiento por la Unidad de Enfermedades Metabólicas del Hospital Sant Joan de Déu de Barcelona.

La paciente había tenido un diagnóstico precoz mediante el cribado, presentando posteriormente múltiples descompensaciones con rabdomiólisis, algunas de ellas severas, con requerimiento de ingreso en Unidad de Cuidados Intensivos.

Anamnesis

Primera valoración

La paciente fue valorada inicialmente a los 5 días de vida (septiembre 2018) por protocolo en el contexto de cribado metabólico alterado y sospecha de LCHAD-MTP.

Asintomática con estudios iniciales (EAB, Lactato, glucosa, amonio) en rango de seguridad excepto CPK (1915 UI/L). Estabilidad clínica y buen estado nutricional.

Antecedentes familiares

Padres sanos, no consanguíneos. Tiene 2 medio hermanos, maternos y una hermana mayor, todos ellos sanos.

Antecedentes personales

Embarazo controlado con ecografías normales y serologías negativas. Parto eutócico a las 39 semanas de gestación. APGAR 10/10. PN 2880 g. Longitud 47,5 cm. PC 33. Peso al alta 2730 g. Lactancia mixta con correcta ganancia ponderal.

Neurodesarrollo

Sonrisa social al mes de vida, seguimiento visual correcto. Sostén cefálico desde los 2,5 meses, balbucea a los 4 meses.



Pruebas complementarias

Primeros ácidos orgánicos urinarios normales

Acilcarnitinas con incremento de acil e hidroxiacilcarnitinas de cadena larga: incremento de C16OH/C16 y C14:1/C2.

Se confirma lo hallado en el cribado.

Ecocardiograma y evaluación oftalmológica neonatales normales.

Diagnóstico

Diagnóstico por cribado de deficiencia de 3-hidroxiacil-CoA deshidrogenasa de cadena larga (Deficiencia de Proteína Trifuncional).

Tratamiento

Tratamiento higiénico-dietético

- Se decide iniciar manejo dietético preventivo de forma ambulatorio siguiendo las recomendaciones de las guías de práctica clínica hasta obtener resto de analíticas.
- Tratamiento con MCT, según las guías de consenso.

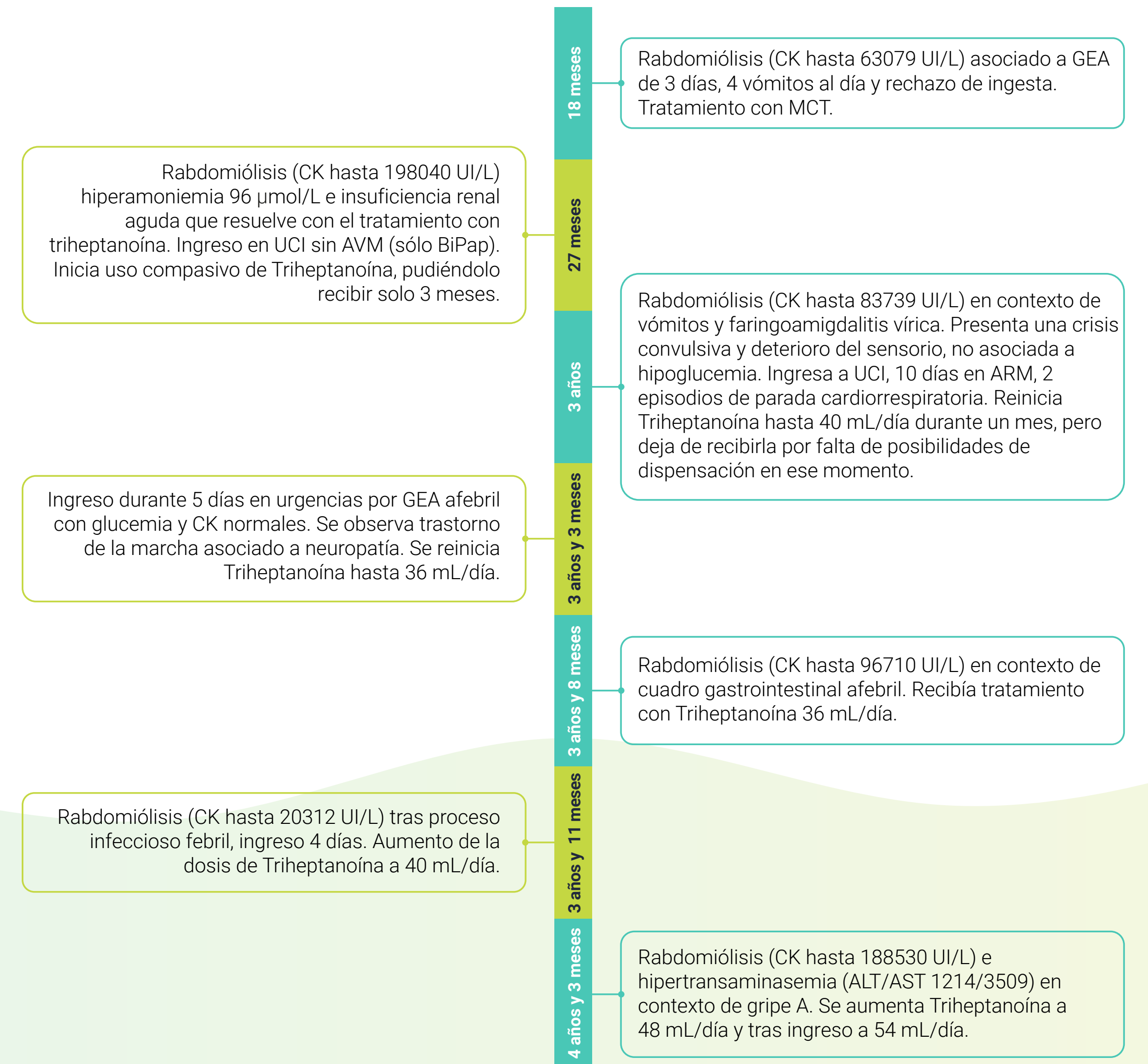
Tratamiento farmacológico

Durante la evolución de la paciente y dada la afectación renal y el mal control metabólico, cuando la paciente tenía 27 meses de edad (diciembre 2020) se solicitó el uso compasivo de tratamiento farmacológico con triheptanoína.

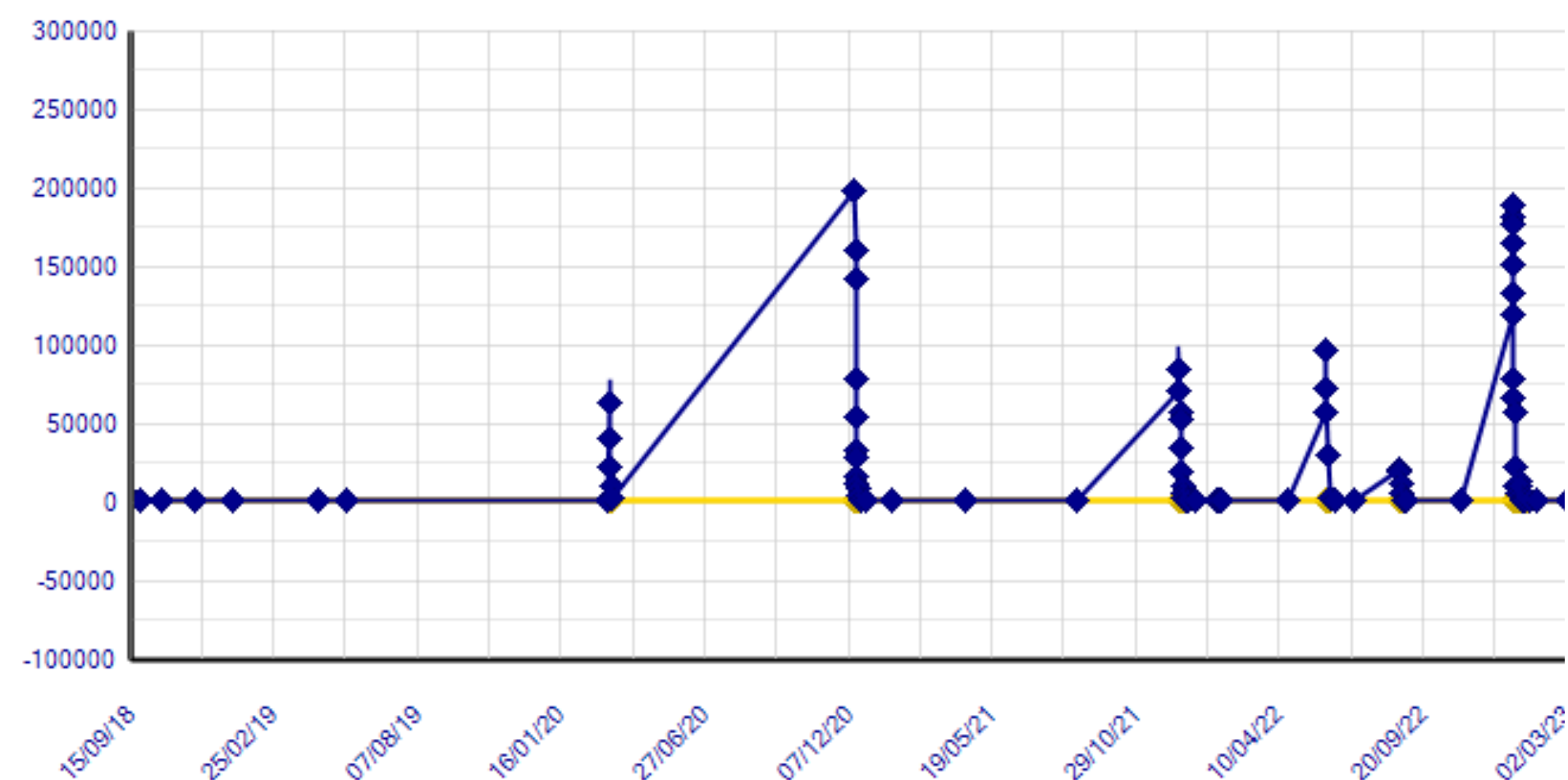
Inicia las primeras dosis con buena tolerancia. Se calculó la dosis correspondiente al 35 % de la dosis calórica diaria.

Evolución

La paciente ha presentado múltiples descompensaciones a partir de los 18 meses de edad.



Creatinkinasa (CK) (UI/L):



Visita Neurología (5 años de edad- Noviembre 2023):

Estabilidad clínica. No descompensaciones.

Lenguaje: arma frases sencillas, dislalias. Adecuada conducta auditiva.

Motor: manipula correctamente. Marcha inestable, presente en los últimos controles, tendencia a la caída, mejoría con el uso de férulas. Realiza Fisioterapia.

Escolaridad: P5 con apoyos.

Alimentación: No atragantamientos.

No interurrencias infecciosas.

Estudios complementarios

- Estudio genético (31/7/19): HADHB - NM_000183.3:c.1070A>G (p.Tyr357Cys).

Se ha detectado una variante en heterocigosis en el gen HADHB, la cual produce un cambio de aminoácido en la secuencia de la proteína. Se ha validado mediante secuenciación sanger, detectándose en heterocigosis en la paciente y en su madre. Las guías del American College of Medical Genetics (ACMG) clasifican la variante como probablemente patogénica²: HADHB - NM_000183.3:c.(109+1_110-1)_(209+1_210-1). Se ha detectado una pérdida de dosis en el exón 4 del gen HADHB. La deleción ha sido validada mediante PCR cuantitativa en la paciente y sus progenitores, determinando media dosis en la paciente y en su padre. Se ha descrito un caso en la literatura con una deleción heterocigota en el exón 4 y una mutación puntual.³ Según las recomendaciones de la ACMG respecto CNV de un único gen, la deleción se clasificaría como probablemente patogénica². Interpretación: mutaciones en el gen HADHB (OMIM*143450) causan deficiencia de proteína trifuncional, entidad que cursa con modo de herencia autosómico recesivo. La paciente presenta dos variantes genéticas en el gen HADHB, una de herencia materna y otra de herencia paterna, por lo que se encuentran en alelos distintos.

- **Neurografía motora y sensitiva** (12/1/2021): normal.
- **RM cerebral 3T** (19/12/21): Estudio sin hallazgos patológicos.
- **Ecocardiograma** (20/12/21): normal.
- **EMG y velocidad de conducción** (4/2/22): Estudio compatible con afectación neuronaxonotaxia motora en miembros inferiores.
- **Evaluación oftalmológica con fondo de ojo** (12/09/2022) normal.
- **Evaluación cardiológica** (02/11/2022): normal.



Discusión

Presentamos el caso de una niña con diagnóstico precoz de deficiencia de la oxidación de ácidos grasos de cadena larga secundaria a variantes en el gen HADHB (heterocigota compuesta) que codifica para la proteína trifuncional.

A pesar del tratamiento dietético precoz y las maniobras preventivas, la paciente presentó múltiples descompensaciones en forma de rabdomiólisis severa con riesgo vital, requiriendo ingresos en UCI, particularmente antes de los 3 años de edad. Posteriormente a esta edad, la reintroducción del tratamiento con triheptanoína, y la adecuada adherencia al tratamiento, se ha asociado a una clara disminución de las descompensaciones severas, con escasas complicaciones a nivel sistémico.

La paciente presentó el desarrollo de una neuropatía periférica, que condiciona mínimamente su marcha, pero mantiene una marcha autónoma con una buena calidad de vida. No ha desarrollado otras complicaciones sistémicas hasta la fecha.

Conclusión

Los defectos de la oxidación de ácidos grasos de cadena larga están causados por defectos enzimáticos que provocan una deficiencia en la producción de energía mitocondrial durante periodos de estrés metabólico (infecciones, fiebre, ayuno, etc). Las manifestaciones clínicas son heteróneas, muchas de ellas graves y potencialmente mortales como rabdomiólisis, hipoglucemia, hipotonía, debilidad, cardiomiopatía y muerte súbita.

Los datos demuestran que el uso de triheptanoína mejora el curso de la enfermedad. En los últimos años se ha generado evidencia de su adecuada tolerabilidad y seguridad, tanto en pacientes pediátricos como adultos.^{4,5}

Referencias

1. Spiekerkoetter U. Mitochondrial fatty acid oxidation disorders: clinical presentation of long-chain fatty acid oxidation defects before and after newborn screening. *J Inher Metab Dis.* 2010 Oct;33(5):527-32.
2. Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, Grody WW, Hegde M, Lyon E, Spector E, Voelkerding K, Rehm HL; ACMG Laboratory Quality Assurance Committee. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med.* 2015 May;17(5):405-24.
3. Wang J, Zhan H, Li FY, Pursley AN, Schmitt ES, Wong LJ. Targeted array CGH as a valuable molecular diagnostic approach: experience in the diagnosis of mitochondrial and metabolic disorders. *Mol Genet Metab.* 2012 Jun;106(2):221-30.
4. Vockley J, Marsden D, McCracken E, DeWard S, Barone A, Hsu K, Kakkis E. Long-term major clinical outcomes in patients with long chain fatty acid oxidation disorders before and after transition to triheptanoin treatment--A retrospective chart review. *Mol Genet Metab.* 2015 Sep-Oct;116(1-2):53-60.
5. Vockley J, Burton BK, Berry G, Longo N, Phillips J, Sanchez-Valle A, Chapman KA, Tanpaiboon P, Grunewald S, Murphy E, Lu X, Rahman S, Ray K, Reineking B, Pisani L, Ramirez AN. Triheptanoin for the treatment of long-chain fatty acid oxidation disorders: Final results of an open-label, long-term extension study. *J Inher Metab Dis.* 2023 Sep;46(5):943-955.



CASO CLÍNICO 5: Rabdomiólisis en VLCAD: un reto terapéutico

Autoría: Dra. Ana Felipe

Palabras clave: VLCAD, β -oxidación de los ácidos grasos, rabdomiólisis, hipoglucemia

Contexto

La deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena muy larga (VLCAD) es un trastorno metabólico de la β -oxidación de los ácidos grasos de cadena larga (LCFAOD) causado por mutaciones en el gen ACADVL, de herencia autosómica recesiva. Su prevalencia se ha visto incrementada en los últimos años con el cribado neonatal, siendo aproximadamente de 1:30.000 recién nacidos. Es actualmente el LCFAOD más frecuente en nuestro entorno.

Es un trastorno con una presentación clínica de espectro variable, que incluye: miocardiopatía, hipoglucemia hipocetósica, hepatopatía, intolerancia al ejercicio físico y rabdomiólisis.¹

Las intervenciones de tratamiento se basan en prevenir los episodios catabólicos que pueden conducir a una descompensación metabólica: proporcionando suficiente energía, evitando el ayuno excesivo y modificando la composición de grasas de la dieta. Estas medidas de la terapia nutricional generalmente incluyen una restricción de la ingesta de ácidos grasos de cadena larga (LCT), complementada con la suplementación con triglicéridos de cadena media (MCT).²

La introducción de triheptanoína en el manejo de los LCFAOD ha demostrado en los últimos años mejorar tres de sus mayores síntomas: la hipoglucemia, la miocardiopatía y la rabdomiólisis. Su uso en estos pacientes ha supuesto una mejora sustancial del fenotipo muscular, reduciendo los episodios de rabdomiólisis y las hospitalizaciones por este motivo.³

Anamnesis

Se presenta el caso de una niña de 8 años afectada de una VLCAD de diagnóstico neonatal mediante la prueba de cribado metabólico ampliado neonatal, que mantuvo una buena evolución inicial con las medidas habituales. A partir de los 2 años de edad inició, pese al correcto tratamiento dietético y suplementación con MCT, frecuentes descompensaciones con los cuadros infecciosos en forma de rabdomiólisis graves que requirieron múltiples hospitalizaciones. Tras la instauración de tratamiento con triheptanoína a los 4 años de edad, se consiguió el correcto control de su enfermedad con disminución de los episodios de rabdomiólisis sin precisar nuevas hospitalizaciones por ese motivo.

Antecedentes personales

Se trata de una paciente fruto de una segunda gestación a término de 41 semanas, bien controlada, sin antecedentes patológicos familiares de interés y sin historia de consanguinidad. Nació mediante un parto eutócico sin incidencias, con un Apgar de 9-10 y con un peso adecuado a la edad gestacional de 3.640 gramos.

Ingresó para observación en el período neonatal inmediato por riesgo de infección por sospecha de corioamnionitis materna. A las 24 horas de vida presentó un episodio de taquipnea y taquicardia con acidosis metabólica compensada (pH 7,38, pCO₂ de 26 mmHg, Bicarbonato 15,2 mmol/L y EB de -7,7 mmol/L) e hipoglucemia de 39 mg/dL, que se orientó inicialmente como posible sepsis clínica. Se mantuvo ingresada recibiendo antibioterapia intravenosa durante 4 días, siendo suspendida al salir los cultivos negativos y ante ausencia de aumento de reactantes de fase aguda. No presentó nuevas hipoglucemias durante el ingreso, sin requerir sueroterapia, y corrigió espontáneamente la acidosis metabólica, siendo dada de alta a los 6 días de vida con alimentación con lactancia materna a demanda exclusiva.



A las 24 horas del alta hospitalaria se recibió el resultado del cribado neonatal que resultó positivo para la sospecha de un trastorno metabólico de VLCAD, por lo que se ingresó nuevamente en el hospital para estudio y manejo terapéutico.

Exploración

Al ingreso estaba normotérmica y presentaba un peso de 3.620 gramos y unas constantes vitales y exploración física normales. Mostraba un buen estado general, sin signos clínicos de deshidratación clínica, con leve tinte icterico cutáneo a nivel facial.

Se mostraba activa, con un correcto estado de alerta, una fontanela normotensa y un tono muscular y patrón de movimientos generales adecuados a edad. La succión era vigorosa y el resto de reflejos neonatales eran también normales. No presentaba signos de distrés respiratorio y la auscultación cardiorrespiratoria era normal. El abdomen no estaba distendido, era blando y depresible sin palpase visceromegalias.

Pruebas complementarias

Se solicitaron las siguientes pruebas complementarias:

- **Analítica general con estudio de hemograma** (normal) **y de bioquímica** (destacaba una glucosa normal de 75 mg/dL, discreto aumento de transaminasas con AST de 57 UI/L y ALT de 75 UI/L, bilirrubina total 7,5 mg/dL a expensas de bilirrubina indirecta, creatinquinasa 462 U/L).
- **Gasometría venosa** con pH 7,28, pCO₂ de 58 mmHg, Bicarbonato 15,2 mmol/L y EB de -1 mmol/L. Lactato inicial de 3,4 mmol/L. Amonio de 56 mmol/L.
- **Perfil de aminoácidos en plasma** normal salvo Glutamina de 1023 μmol/L.
- **Perfil de ácidos orgánicos en orina:** aumento de los niveles de ácidos dicarboxílicos de la β-oxidación de los ácidos grasos (aumento de adípico, subérico insaturado y sebácico insaturado), sin presencia de cetonuria y sin acilglicinas.

- **Perfil de carnitinas en plasma:** aumento de carnitina ligada (32,1 μmol/L) y total (75,6 μmol/L) con carnitina libre normal (43,5 μmol/L).
- **Perfil de acilcarnitinas en plasma:** aumento de los niveles de tetradecanoilcarnitina (C14), hexadecanoilcarnitina (C16) y octadecanoilcarnitina (C18).
- **Electrocardiograma y ecocardiograma** normales.
- **Estudio genético dirigido** confirmó posteriormente que la paciente es portadora heterocigota compuesta de las mutaciones c.1310T>C y c.1747T>C en el gen ACADVL.

Diagnóstico

Con los datos clínicos y analíticos, se estableció el diagnóstico de VLCAD, que se confirmó mediante el estudio genético. El estudio de segregación familiar llevado a cabo posteriormente confirmó que el padre era portador de una de las mutaciones y la madre y el hermano sano no eran portadores de ninguna mutación.

Tratamiento

La base del tratamiento dietético en los pacientes con deficiencias en la β-oxidación de los ácidos grasos de cadena larga como la VLCAD, consiste en prevenir los periodos de ayuno y en restringir el aporte graso con un incremento de los carbohidratos, ofertando suficientes ácidos grasos esenciales y manteniendo un aporte calórico adecuado e ininterrumpido. Aunque no existe un consenso en el porcentaje exacto de la restricción grasa, habitualmente se restringen los LCT al 10 % de la energía total y la suplementación con MCT al 15-20 %, que se puede hacer mediante preparados comerciales completos. En los recién nacidos asintomáticos o paucisintomáticos se puede instaurar la dieta dando la mitad de los aportes de grasa con fórmula a base de MCT y la mitad en forma de lactancia materna.⁴

El manejo terapéutico inicial de la paciente tanto al ingreso como al alta de la unidad neonatal, fue la instauración de la dieta con mitad de tomas de lactancia materna y mitad de tomas de fórmula comercial rica en MCT. Se recomendó evitar los ayunos de más de 3 horas y se entregó una pauta de emergencia en la que se incluía el uso de polímeros de glucosa como la dextrinomaltosa.



Evolución

Tras el alta de la unidad neonatal, la paciente recibió seguimiento estrecho en la consulta externa de enfermedades metabólicas, de neurología pediátrica y de soporte nutricional pediátrico.

Durante los **2 primeros años** de vida se mantuvo estable a nivel metabólico, sin presentar hipoglucemias ni descompensaciones metabólicas desencadenadas por la fiebre o procesos infecciosos intercurrentes, siguiendo una dieta restringida en LCT y suplementada con MCT y administración de toma nocturna de harina de almidón de maíz y respetando las horas máximas de ayuno según edad permitidas para su patología. Su crecimiento fue adecuado, con una curva ponderal en percentil 50, así como su desarrollo psicomotor. Realizó controles clínicos y analíticos periódicos, que mostraban mejoría del perfil de acilcarnitinas y de los ácidos orgánicos en orina (destacando únicamente el aumento de algunos ácidos dicarboxílicos de cadena media debido a la dieta con suplementación con MCT). No mostraba alteraciones del perfil hepático o aumento relevante de creatinquinasa (CK) y las determinaciones de ácidos grasos poliinsaturados (PUFAs) y de carnitina libre se mantuvieron en rango normal. Realizó también controles mediante ecografía hepática y ecocardiografía/electrocardiografía, sin mostrar alteraciones.

A partir de los 2 años de edad inició frecuentes descompensaciones con los cuadros infecciosos en forma de rabdomiólisis severas con mioglobulinuria, mialgias intensas y debilidad muscular (llegando a alcanzar cifras máximas de CK de 140.412 U/L), en ocasiones con afectación hepática en forma de hipertransaminasemia pero nunca con disfunción cardíaca ni hipoglucemias o hiperamoniemias relevantes. No presentó afectación renal debida a las rabdomiólisis. La cifra de CK basal entre descompensaciones era normal. Requirió múltiples hospitalizaciones para tratamiento con sueroterapia e hiperhidratación. Entre los 2 y los 3 años de edad efectuó un total de 10 visitas a los servicios de urgencias por descompensación metabólica, de las cuales 3 requirieron hospitalización. De los 3 a los 4 años de edad efectuó un total de 8 visitas a urgencias, de las cuales 6 requirieron hospitalización.

En la Tabla 1, se presenta un resumen de las descompensaciones más severas (Tabla 1 y Figura 1):

Edad	Infección Intercurrente	Rabdomiólisis (CKs en U/L)	Hipertransaminasemia (AST/ALT; U/L)	Hiperamoniemia (Amonio; mmol/L)	Hipoglucemia	Hiperlactacidemia	Acidosis metabólica (pH, Bic y EB en mmol/L)	Estudio cardíaco (ECG y ecocardiografía)
24 meses	Sí (gripe A)	Sí (83.041)	Sí (3.289/769)	Sí (60)	NO	NO	NO	NORMAL
33 meses	Sí (ITU por <i>E. coli</i>)	Sí (91.725)	Sí (2.328/7.729)	NO	NO	NO	NO	NORMAL
36 meses	Sí (bronquitis VRS)	Sí (140.412)	Sí (1.178/607)	NO	NO	NO	NO	NORMAL
4 años	NO	Sí (95.335)	Sí (-/670)	NO	NO	NO	NO	NORMAL

Tabla 1. Resumen de las principales descompensaciones.

En el período de los 2 a los 4 años presentó un leve estancamiento ponderal del percentil 50 al percentil 25, manteniendo el percentil 50 de talla. Así mismo, a nivel neurológico se hizo manifiesto un leve retraso del lenguaje expresivo que precisó tratamiento con soporte logopédico. En los períodos intercrisis se mantuvo asintomática, únicamente presentando mialgias ocasionales en miembros inferiores pero con una exploración neurológica normal, sin presentar debilidad muscular. Los controles mediante ecografía hepática y ecocardiografía/electrocardiografía no mostraron alteraciones.



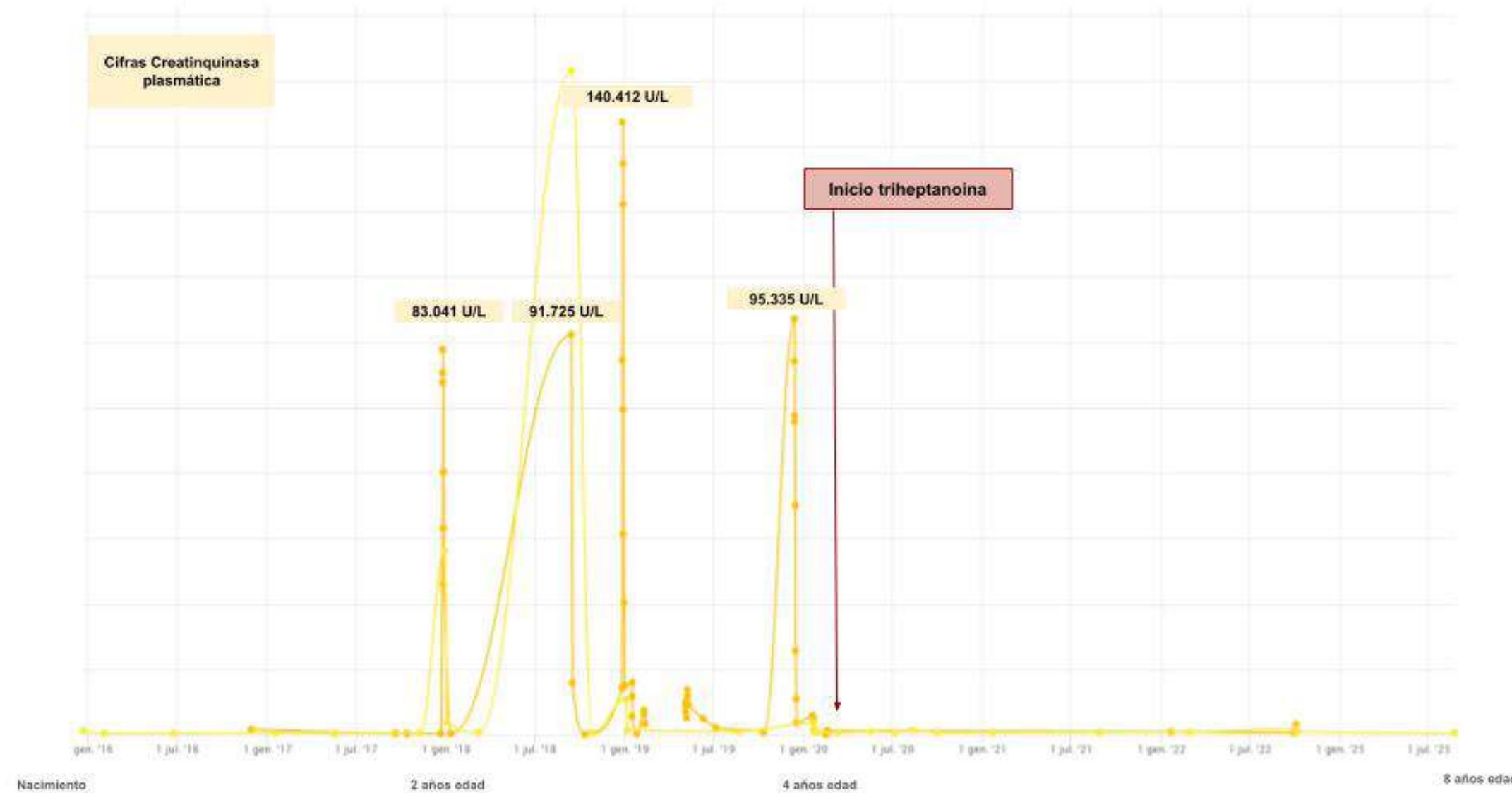


Figura 1. Evolución de las descompensaciones metabólicas con rbdmiolisis grave antes y después del inicio de la triheptanoína.

A los 4 años de edad se consiguió la autorización para la prescripción de triheptanoína a la paciente. Se suspendieron los suplementos con MCT y se inició la pauta de triheptanoína hasta llegar a una dosis final de 3 g/Kg/día (dosis correspondiente al rango de edad entre 4-6 años, sin precisar en su caso ajustes al peso corporal ideal) repartida en 4-5 tomas al día. La dosis final de 3 g/Kg/día de triheptanoína es la equivalente al 30-35 % de la ingesta calórica total (ICT). Se inició la dosis al 10 % de la ICT e hizo una titulación progresiva con incrementos del 5 % cada 2-3 días hasta llegar al 30 % de la ICT a las 2 semanas. El 70 % restante de ICT de su dieta quedó repartido de la siguiente manera: 10 % en forma de LCT, 15 % de proteínas y 45 % de hidratos de carbono. La paciente presentó buena tolerancia digestiva inicial tanto a la introducción como a la titulación de dosis de la triheptanoína, sin

mostrar ningún efecto adverso. En el seguimiento posterior manifestó aparición de diarrea y dolor abdominal, que mejoraron al repartir la dosis diaria en 6 tomas. Tras el inicio de la triheptanoína la paciente experimentó una mejora clínica muy significativa presentando únicamente un nuevo ingreso en contexto de gastroenteritis a los 5 años de edad (pero con cifra máxima de CK en esa ocasión de 2.364 U/L, sin hipertransaminasemia relevante y sin otras alteraciones). Posteriormente no presentó nuevas descompensaciones ni ingresos pese a haber tenido algún cuadro infeccioso febril (Figura 1). Así mismo, desaparecieron las mialgias ocasionales que presentaba y se incrementó su apetito, con mejora de la curva ponderal hasta alcanzar de nuevo el percentil 50. A nivel neurocognitivo mantuvo el seguimiento logopédico y se detectaron dificultades en la lectoescritura y el cálculo, por lo que se realizaron tests neurocognitivos que reflejaron un cociente intelectual dentro de la normalidad. Los controles mediante ecografía hepática mostraron una leve hiperecogenicidad difusa que se ha mantenido estable y los controles de ecocardiografía/electrocardiografía siguieron normales. Las determinaciones de PUFAs y de carnitina libre se mantuvieron dentro de límites normales. A los 7 años y medio se ajustó la dosis de triheptanoína a 2,5 g/Kg/día por ser la correspondiente al rango de edad entre 7-9 años y por la aparición en el estudio de ácidos orgánicos en orina de leve cetonuria y abundante excreción de metabolitos derivados del tratamiento con triheptanoína (pentanoico, hidroxihexanoico y heptanodioico, así como tiglilglicina y metilcitrato que indicaban saturación de la vía del propionato).

Actualmente, la paciente tiene 8 años de edad y mantiene un correcto control de su enfermedad con tratamiento con triheptanoína, una dieta restringida en LCT, administración de toma nocturna de harina de almidón de maíz y con uso de dextrinomaltosa ante interurrencias o ejercicio físico.

Discusión

La VLCAD es un trastorno metabólico heterogéneo con fenotipos variables desde formas severas de debut muy temprano asociadas a hipoglicemia y afectación cardíaca, a formas tardías con afectación únicamente a nivel muscular en forma de mialgias, rabdomiólisis y mioglobinuria.⁴ Los síntomas pueden transicionar entre un fenotipo y otro entre los 4 y los 6 años de edad.⁵

Por otra parte, muchos de los pacientes diagnosticados mediante cribado neonatal pueden permanecer asintomáticos o con leve afectación con las medidas preventivas habituales. Sin embargo, entre un 10 y un 20 % presentan episodios de rabdomiólisis, generalmente a partir de los tres años y en contexto de estrés catabólico, pudiendo llegar a ser muy difícil su manejo y control, requiriendo múltiples hospitalizaciones por este motivo.⁴ A pesar de los avances en el conocimiento de la fisiopatología de los LC-FAO, las opciones de manejo terapéutico son aún limitadas y se siguen basando en medidas dietéticas, farmacológicas y de las descompensaciones metabólicas.⁴ El uso de la triheptanoína tanto en los pacientes naïve como en los pacientes no respondedores a la suplementación habitual con MCT ha demostrado mejorar los episodios de hipoglucemia, la miocardiopatía y la rabdomiólisis, disminuyendo así las hospitalizaciones. Se ha descrito también mejoría de sintomatología muscular y de la tolerancia al ejercicio, suponiendo todo ello un cambio en la calidad de vida de estos pacientes, demostrando además un buen perfil de seguridad.⁵

En el caso de nuestra paciente, el diagnóstico de VLCAD se realizó mediante cribado neonatal, manteniendo una buena evolución inicial pero con un cambio significativo a partir de los 2 años de edad a un fenotipo muscular severo. Presentó, pese a un adecuado manejo dietético, una elevadísima frecuencia de episodios de rabdomiólisis graves que requirieron múltiples hospitalizaciones. Tras la instauración de tratamiento con triheptanoína a los 4 años de edad, se pudo conseguir el correcto control de su enfermedad y mejorar así su calidad de vida.

Conclusiones

Casos como el de nuestra paciente suponen, para los médicos especialistas en enfermedades metabólicas, un importante desafío, especialmente a nivel terapéutico.

El uso de triheptanoína en esta paciente con VLCAD ha supuesto una mejora sustancial del fenotipo muscular, reduciendo los episodios de rabdomiólisis y las hospitalizaciones por este motivo.

Consideraciones éticas

El manejo del paciente se ha realizado siguiendo las consideraciones y recomendaciones nacionales e internacionales de las buenas prácticas clínicas, procurando una medicina basada en la ética.

Referencias

1. Protocolos de diagnóstico y tratamiento de los Errores Congénitos del Metabolismo - AECOM- 2º Edición. Capítulo 3: Protocolo de diagnóstico y tratamiento de las deficiencias de la β -oxidación mitocondrial de los ácidos grasos.
2. Van Calcar SC, Sowa M, Rohr F, Beazer J, Setlock T, Weihe TU, Pendyal S, Wallace LS, Hansen JG, Stembridge A, Splett P, Singh RH. Nutrition management guideline for very-long chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency (VLCAD): An evidence- and consensus-based approach. *Mol Genet Metab.* 2020 Oct 6:S1096-7192(20)30201-8.
3. Vockley J, Burton B, Berry G, Longo N, Phillips J, Sanchez-Valle A, Chapman K, Tanpaiboon P, Grunewald S, Murphy E, Lu X, Cataldo J. Effects of triheptanoïn (UX007) in patients with long-chain fatty acid oxidation disorders: Results from an open-label, long-term extension study. *J Inherit Metab Dis.* 2021 Jan;44(1):253-263.
4. Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias - 5º Edición. Capítulo 58: Alteraciones de la β -oxidación de los ácidos grasos y del sistema carnitina
5. Vockley J. The Challenges in Long-Chain Fatty Acid Oxidation Disorders: Unmet Needs of Treatment and Management. *Am J Manag Care.* 2020;26:S139-S146



CASO CLÍNICO 6: Triheptanoína en paciente con deficiencia de carnitina-acilcarnitina traslocasa: un reto en el manejo

Autoría: Dra. Patricia Correcher
Dra. Mónica García

Palabras clave: Trastorno β -oxidación ácidos grasos cadena larga, carnitina-acilcarnitina traslocasa, descompensación, tratamiento nutricional

Contexto

La enzima carnitina-acilcarnitina traslocasa (CACT) se encuentra en las mitocondrias de todos los tejidos, especialmente en corazón, hígado y músculo. Es la encargada de la entrada de la carnitina y las acilcarnitinas al interior de la mitocondria, por lo que su deficiencia impide la correcta β -oxidación de los ácidos grasos y la cetogénesis. Se trata de una enfermedad de herencia autosómica recesiva.¹

La deficiencia de CACT es uno de los trastornos de β -oxidación de ácidos grasos de cadena larga (LCFAOD) menos frecuentes. Hay descritos unos 60 casos en el mundo en los últimos 20 años.¹⁻³

Los pacientes suelen debutar en la época neonatal (82 %) o en la primera infancia (18 %), con hipoglucemia hipocetósica, hiperamonemia, hepatopatía, cardiomiopatía y/o arritmias y dificultad respiratoria. La mortalidad es alta (65 %) sobre todo en el primer año de vida por la cardiomiopatía y el riesgo de muerte súbita.¹

A pesar del tratamiento dietético con restricción de grasas de cadena larga y suplemento con triglicéridos de cadena media (MCT), siguen existiendo descompensaciones de riesgo vital desencadenadas por situaciones de ayuno, fiebre o infecciones.⁴

Anamnesis

Presentamos el caso de un niño de 2 años de vida, fruto de un embarazo controlado y de un parto a término sin incidencias. En los antecedentes familiares destacaban unos padres sanos consanguíneos (primos hermanos), con 2 hijos sanos de 4 y 9 años, y un hijo fallecido a las 26 horas de vida por muerte súbita. En el estudio postmortem se detectó la variante patogénica en homocigosis c.713A > G (p.Gln238Arg) en el gen SLC25A20, correspondiente a una deficiencia de CACT.

Por este motivo, ingresó al nacer para vigilancia y descartar enfermedad metabólica. Se iniciaron fluidos intravenosos con suero glucosado al 10 % hasta tener los resultados del perfil de acilcarnitinas, que fue compatible con deficiencia de CACT.

Exploración

- Peso al nacer: 3.450 g (p 66).
- Longitud al nacer: 52 cm (p 93).
- Perímetro Craneal: 36 cm (p 95).

Temperatura normal, frecuencia cardíaca 120 latidos por minuto. Frecuencia respiratoria 60 respiraciones por minuto. Tensión arterial normal. Buen aspecto general. Normocoloreado y normohidratado. Sin signos de distrés. Cráneo y cara normoconformados sin rasgos dismórficos. A la auscultación tonos cardíacos rítmicos y sin soplos. Abdomen blando y depresible con hepatomegalia de 1,5 cm bajo reborde costal. Buen tono y actividad muscular, reflejos arcaicos presentes y simétricos. Regular coordinación de la succión-deglución.



Tratamiento

- Terapia o rehabilitación física: se inició terapia de estimulación temprana que se mantiene en la actualidad. Así mismo, al ser portador de sonda nasogástrica (SNG) desarrolló una disfagia de fase oral que precisó terapia con logopeda que continúa en la actualidad.
- Tratamiento farmacológico: por la presencia de hipocarnitinemia se administró carnitina oral a 50 mg/kg/día en 2 tomas desde el nacimiento, controlando los niveles de acilcarnitinas en suero. Se trató de manera transitoria con omeprazol oral 2 mg/kg/día por vómitos frecuentes y reflujo gastroesofágico. Durante los episodios de descompensación precisó tratamiento de la hiperamonemia con ácido carglúmico a 100-200 mg/kg/día.

Evolución

Gracias al diagnóstico por cribado familiar y la temprana intervención dietética, el pronóstico del paciente mejoró al reducir la alta tasa de mortalidad que presentan en el primer año de vida.

A los 6 meses de edad realizaba alguna toma por succión, pero precisaba todavía SNG para la alimentación. Se intentó iniciar alimentación complementaria, pero rechazaba la cuchara y las diferentes texturas en boca.

Durante el primer año de vida presentó episodios mensuales de descompensación que precisaron ingreso (Figura 1).

El primero a los 8 meses de vida en el contexto de una bronquiolitis por virus respiratorio sincitial.

Dos semanas después, sin evidenciar infección, ingresó por otro episodio con rechazo de tomas, decaimiento, aumento de creatinina CK hasta 1.080 U/L, hipertransaminasemia (GOT 411 U/L, GPT 358 U/L) e hiperamonemia (260 $\mu\text{mol/L}$).

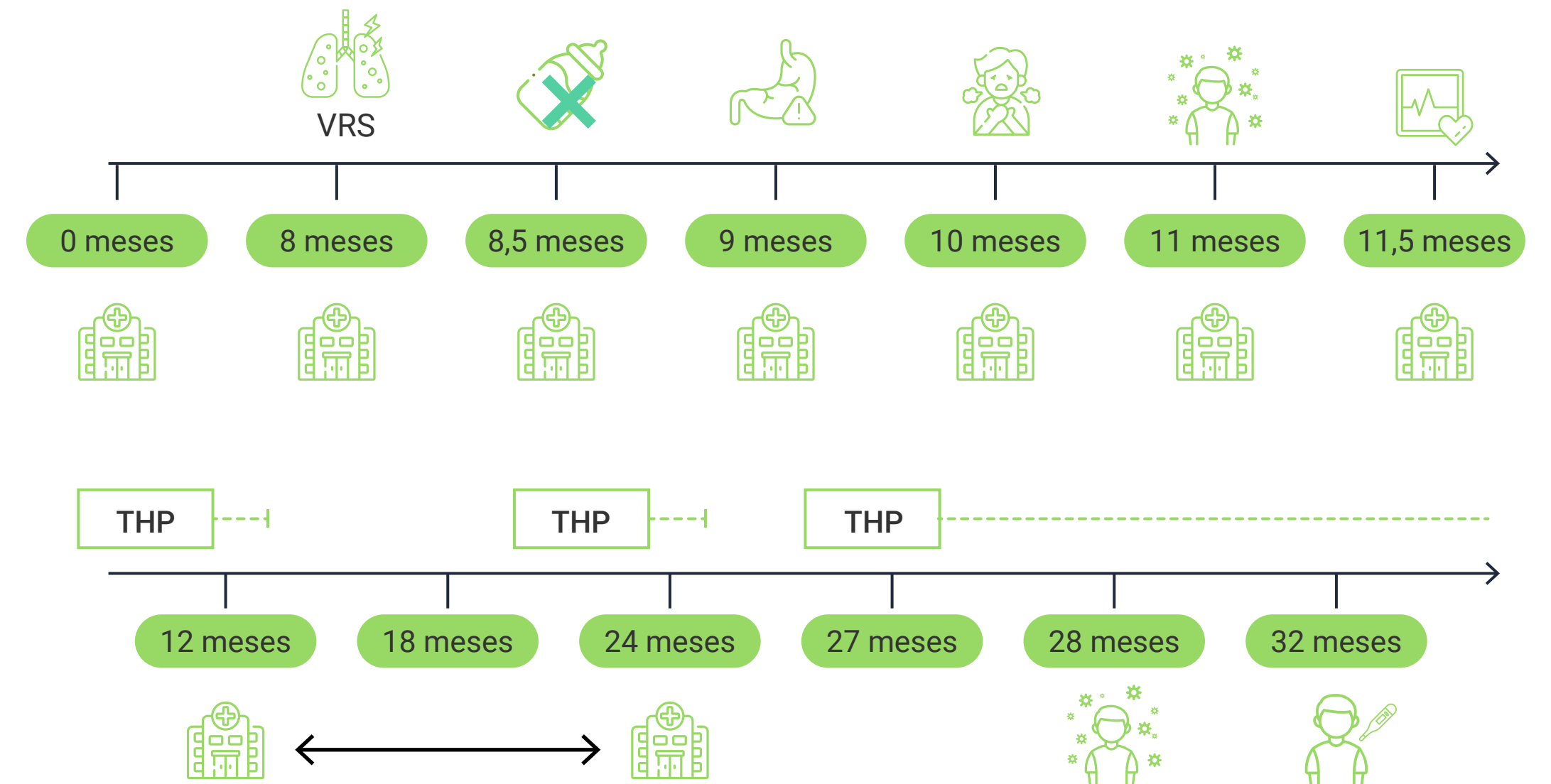


Figura 1. Cronología de los episodios de descompensación y hospitalizaciones

Precisó fluidos intravenosos con aportes altos de glucosa (12 %), por lo que se tuvo que canalizar una vía central, y tratamiento con ácido carglúmico con mejoría. Tres semanas después, presentó otra descompensación en contexto de una gastroenteritis vírica.

A los 10 meses de vida, ingresó de nuevo por descompensación en contexto de infección respiratoria por metapneumovirus, y en los siguientes 2 meses 2 episodios más de descompensación. En uno de los ingresos la valoración cardiológica mostró una hipertrofia biventricular incipiente con una disfunción sistólica leve.

Dado la necesidad de hospitalizaciones frecuentes con afectación de la calidad de vida del paciente y su familia, y la detección de afectación cardíaca, se planteó a los padres el tratamiento con triheptanoína (THP) de acuerdo a la evidencia de las últimas publicaciones.^{5,6} La familia aceptó y firmó el consentimiento informado para la solicitud como medicamento de uso extranjero. Fue aprobado y se realizó un primer intento de introducir la THP sustituyendo la fórmula polimérica con MCT por mezcla libre de grasas y leche desnatada.

En el contexto de procesos infecciosos frecuentes que condicionaban una escasa ingesta, y al no poder alcanzar el aporte calórico calculado, presentó de nuevo un episodio de descompensación, que hizo necesario volver a la pauta previa con fórmula polimérica con MCT y aceite MCT.

La anorexia y la imposibilidad de alcanzar el aporte calórico hizo necesario la colocación de una gastrostomía a los 18 meses de edad. Con ello mejoró el aporte calórico con administración de alimentos naturales. Se alcanzaron 100 kcal/kg/día con 20 % del valor calórico total en forma de MCT y 4 % del valor calórico total en forma de LCT.

Se intentó de nuevo iniciar tratamiento con THP, pero al cambiar la fórmula rica en MCT por leche desnatada no se alcanzó el aporte calórico necesario condicionando un nuevo ingreso por descompensación.

Cumplidos los 2 años de edad se inició de nuevo tratamiento con THP asociado a fórmula polimérica con MCT.

Se calculó un aporte calórico deseado de 1.500 kcal/día para un peso de 15 kg:

- 35 % del aporte en forma de THP: 60 mL/día.
- 35 % del aporte en forma de hidratos de carbono.
- 15 % del aporte en forma de proteínas.
- <10 % del aporte en forma de LCT.

Se sustituyó progresivamente el aceite MCT de cada toma por la cantidad calculada de THP. Se administró por el botón de gastrostomía (de silicona) bien mezclada con el resto de alimentos y diluida al medio con buena tolerancia. Se llegó a la dosis plena en tres semanas, y entonces se pudo cambiar la fórmula polimérica con MCT progresivamente por leche desnatada.

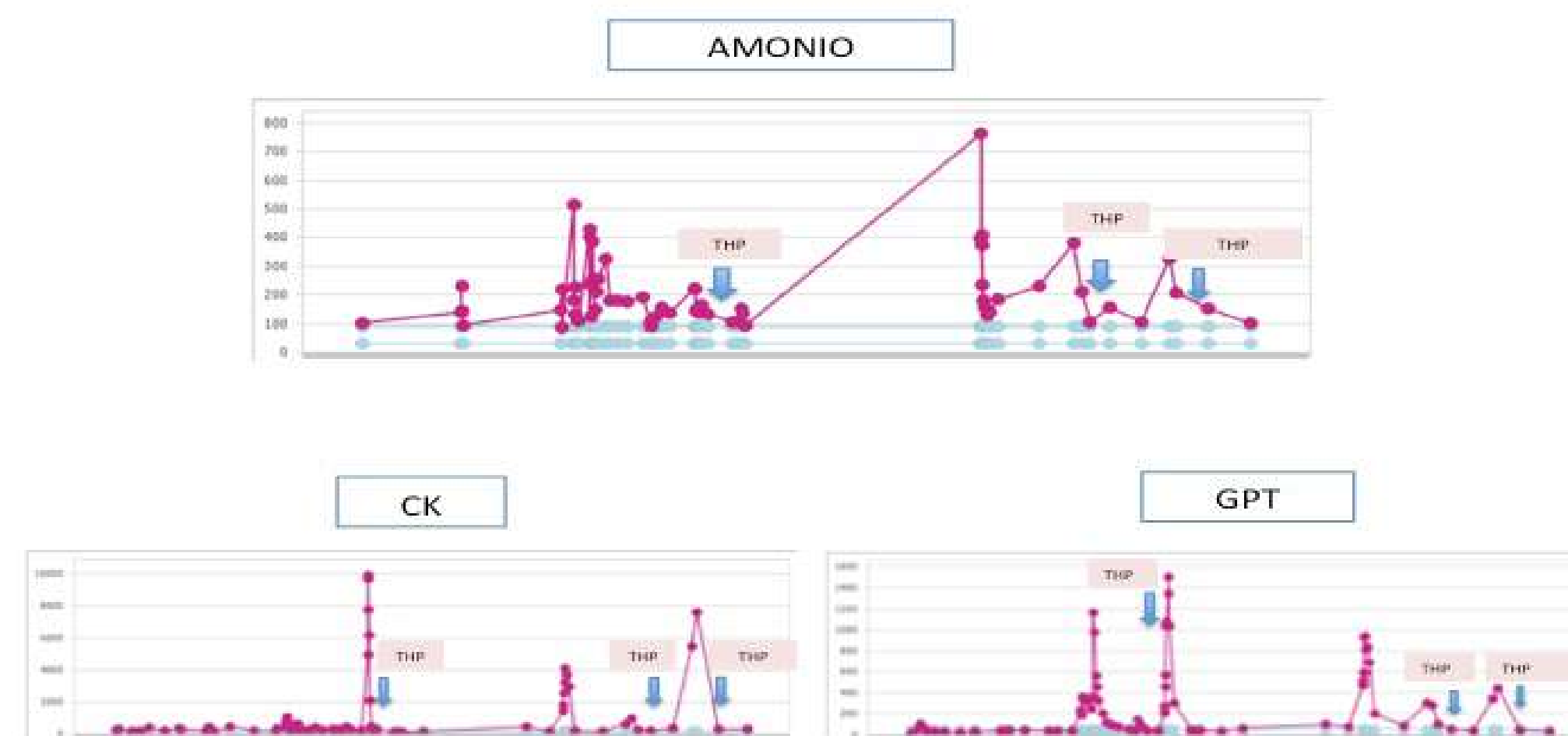


Figura 2. Evolución de los parámetros analíticos

Se notó mejoría clínica con disminución de la irritabilidad y desaparición de la hepatomegalia, y se mantuvieron normales los parámetros analíticos (Figura 2).

Al mes y a los cinco meses de haber iniciado el tratamiento, presentó dos descompensaciones en el contexto de viriasis, que no precisaron ingreso. Durante el seguimiento, el paciente ha mantenido una adecuada ganancia ponderal, aunque mejoró en el segundo año de vida tras la colocación de la gastrostomía y aumentó tras el inicio del tratamiento con THP como se puede ver en su gráfica de crecimiento (Figura 3).

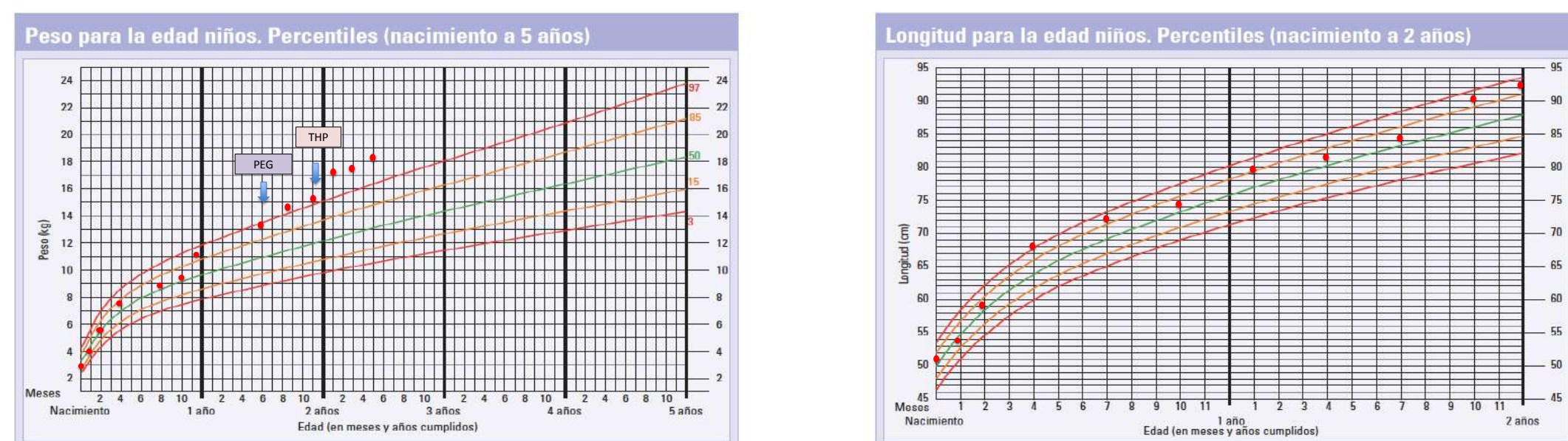


Figura 3. Gráficas de crecimiento. PEG: Gastrostomía

Desde el punto de vista cardiológico, ha mantenido una hipertrofia biventricular estable, con función sistólica conservada en el momento actual (Figura 4).

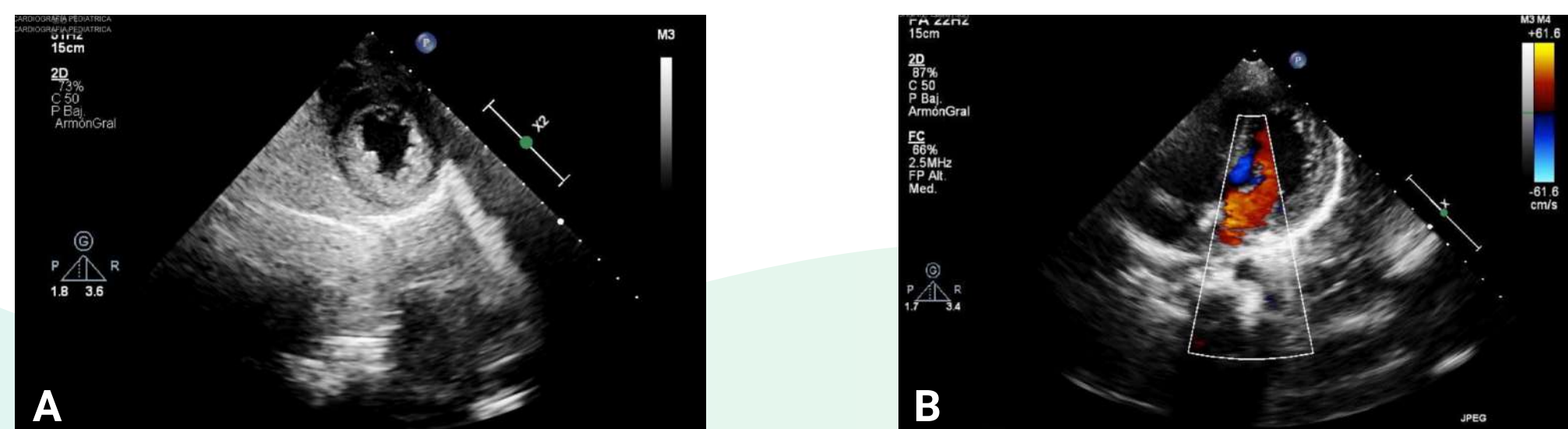


Figura 4. A) Hipertrofia biventricular al año de edad. B) Hipertrofia biventricular estable a los 2 años de edad

En cuanto al desarrollo psicomotor, inició deambulación a los 15 meses, en la actualidad (32 meses) el paciente puede correr, pero no sube escaleras. Hay una ausencia de lenguaje y realiza algunas estereotipias, sugestivas de presentar un trastorno generalizado del desarrollo. Mantiene sesiones en centro de estimulación temprana.

El paciente no ha vuelto a presentar descompensaciones.

Discusión

Hasta que en 2020 la Food and Drug Administration (FDA) aprobara el uso de la THP en adultos y niños con LCFAOD, no había ningún tratamiento médico que pudiera mejorar la calidad de vida de estos pacientes en EEUU. A pesar del tratamiento con restricción de grasas de cadena larga y con suplemento de grasa en forma de MCT no se conseguía mejorar el pronóstico.⁵

Los aceites con MCT comercialmente disponibles están compuestos por una mezcla de octanoato (C8), decanoato (C10) y dodecanoato (C12) en diferentes proporciones, todos ellos con un número par de átomos de carbono. Sin embargo, en los LCFAOD, hay una depleción de los intermediarios del ciclo de Krebs que proporcionan los ácidos grasos de cadena media con número impar de átomos de carbono, con la consiguiente deficiencia de energía.^{6,7}

La THP es un triglicérido con 7 átomos de carbono (impar), que produce intermediarios de 2 y 3 átomos de carbono capaces de introducirse en el ciclo de Krebs en forma de 3-carbon-propionilCoA que se metaboliza a succinil-CoA. Así, consigue un efecto anaplerótico y mejora la formación de ATP y la gluconeogénesis.^{6,7}



Además, en el caso de los pacientes con deficiencia de CACT, Norris et al sugieren que el aceite MCT se metaboliza de manera incompleta, pues la enzima CACT es necesaria para el paso de las acilcarnitinas desde C10 a C24 a través de la membrana mitocondrial, con una posible toxicidad al acumularse C10 y ácidos dicarboxílicos, que no ocurriría con la THP³. Es por ello, que nuestro paciente con ingresos prácticamente mensuales era candidato a cambiar el aporte de grasas en forma de MCT por THP.

Según la ficha técnica del producto no se aconseja dar la THP junto con fórmulas que lleven MCT, porque habría teóricamente una competencia enzimática.³ Siguiendo esta recomendación, en nuestro paciente tuvimos 2 intentos fallidos de introducir la THP. En el primer intento no pudimos alcanzar el aporte calórico adecuado utilizando mezcla libre de grasas por no disponer todavía de gastrostomía. En el segundo intento el paciente tenía 2 años y ya se alimentaba por gastrostomía con alimentos naturales bajos en grasas, pero al cambiar la fórmula polimérica con MCT por leche desnatada hubo empeoramiento analítico. Fue por fin en el tercer intento, cuando se mantuvieron 2 tomas al día con fórmula polimérica con MCT y se fue cambiando el aceite MCT de las otras tomas progresivamente. Cuando ya se había alcanzado una dosis de 2,5 mL/kg/día de THP se sustituyeron las 2 tomas de fórmula polimérica con MCT por leche desnatada. Está descrito que el manejo nutricional de estos pacientes es complejo, y muchos precisan de una gastrostomía. Es necesario individualizar según la edad y la ingesta la manera de introducir la THP y la fórmula sin MCT más idónea para cada paciente disponible en el mercado.

En nuestro caso, hemos evitado mezclar la THP con MCT en la misma toma, pero no hemos encontrado ningún problema de eficacia ni de tolerancia en el momento de la escalada de dosis si el MCT y la THP se tomaban en diferentes momentos del día. Una vez alcanzado el 50-60 % de la dosis objetivo calculada, nuestro paciente nos permitió cambiar la fórmula con MCT por leche desnatada.

Algunos estudios en diferentes LCFAOD han demostrado una mejoría en el número de hospitalizaciones, en la hipoglucemia, en la hepatomegalia y en la cardiomiopatía.⁵ Vockley et al ampliaron la cohorte de pacientes y el tiempo de seguimiento y obtuvieron datos de eficacia y seguridad. Los principales efectos adversos de la THP que observaron fueron a nivel gastrointestinal y la THP demostró ser eficaz en disminuir la frecuencia y la intensidad de las descompensaciones, manteniéndose su efecto a lo largo del tiempo.⁸

Coincidiendo con lo descrito en la bibliografía, en nuestro paciente el uso de THP ha disminuido el número de descompensaciones metabólicas, y algunas de ellas se han resuelto de manera ambulatoria, objetivando un menor número de ingresos en el tercer año de su vida, a pesar de seguir presentando infecciones intercurrentes propias de su edad. Todo ello ha mejorado sustancialmente la calidad de vida del paciente y de su familia.

Parece que la THP podría mejorar la cardiomiopatía, sobre todo en los episodios de descompensación, aunque hay pocos datos de seguimiento en el tiempo.⁸ En nuestro caso, la hipertrofia cardíaca no ha revertido, pero se ha mantenido estable. Se debe tener en cuenta que el tiempo de seguimiento tras el inicio de tratamiento con THP es corto (8 meses).

En cuanto al desarrollo neurológico, hacen falta más estudios que evalúen este punto para poder valorar el efecto de la THP.

No obstante, es de esperar que al disminuir la frecuencia y la gravedad de las descompensaciones y por lo tanto de la hiperamonemia, tendrá un efecto positivo en el desarrollo psicomotor. Nuestro paciente tuvo descompensaciones casi mensuales durante el primer año de vida, y a pesar del tratamiento enérgico de la hiperamonemia con ácido carglúmico, presenta afectación a nivel del lenguaje y de la interacción social, con menor afectación del área motora.



Conclusiones

- La THP ha demostrado ser beneficiosa en disminuir la tasa de ingresos por descompensación en el paciente.
- En nuestra experiencia con este paciente, hemos evitado mezclar la THP con fórmulas con MCT en la misma ingesta, pero no hemos observado pérdida de efectividad ni efectos adversos al utilizarla en diferentes tomas del día.
- La transición de MCT a THP en este paciente se ha realizado de manera cuidadosa y monitorizada. El paciente estaba estable clínica y analíticamente, ya que no alcanzar el aporte calórico requerido puede predisponer a un episodio de descompensación metabólica.
- Hacen falta más estudios y seguimiento a largo plazo para evaluar el impacto del uso de la THP en el desarrollo neurológico.

Referencias

1. Vitoria I, Martín-Hernández E, Peña-Quintana L, Bueno M, Quijada-Fraile P, Dalmau J, Molina-Marrero S, Pérez B, Merinero B. Carnitine-acylcarnitine translocase deficiency: experience with four cases in Spain and review of the literature. *JIMD Rep.* 2015;20:11-20
2. Merritt J, MacLeod E, Jurecka A, Hainline B. Clinical manifestations and management of fatty acid oxidation disorders. *Rev Endocr Metab Disord* 2020; 21(4): 479-493
3. Norris MK, Scott AI, Sullivan S, Chang IJ, Lam C, Sun A et al. Tutorial: Triheptanoin and Nutrition Management for Treatment of Long-Chain Fatty Acid Oxidation Disorders. *JPEN* 2021;45(2): 230-238
4. Spiekerkoetter U, Lindner M, Santer R, Grotzke M, Baumgartner MR, Boehles H, et al. Treatment recommendations in long-chain fatty acid oxidation defects: consensus from a workshop. *J Inherit Metab Dis.* 2009;32:498-505
5. Sklirou E, Alodaib AN, Dobrowolski SF, Mohsen AW, Vockley J. Physiological Perspectives on the Use of Triheptanoin as Anaplerotic Therapy for Long Chain Fatty Acid Oxidation Disorders. *Frontiers in Genetics* 2021;11:1-14
6. Pannier A. Long-chain fatty acid oxidation disorders: managed care and specialty pharmacy implications. *Am J Manag Care.* 2020 Aug;26(7 Suppl):S155-S161.
7. Vockley J. Long-chain fatty acid oxidation disorders and current management strategies. *Am J Manag Care.* 2020 Aug;26(7 Suppl):S147-S154.
8. Vockley J, Burton BK, Berry G, Longo N, Phillips J, Sanchez-Valle A et al. Triheptanoin for the treatment of long-chain fatty acid oxidation disorders: Final results of an open-label, long-term extension study. *JIMD* 2023; 46(5):943-955



CASO CLÍNICO 7: Defecto de Carnitin Palmitoil Transferasa de evolución grave

Autoría: Dra. Yolanda Ruiz
Dra. Inmaculada García

Palabras clave: β -oxidación, hepatopatía, rabdomiólisis, hipoglucemia

Contexto

El déficit de carnitina palmitoil transferasa 1 (CPT1A) es un error congénito del metabolismo que afecta a la oxidación mitocondrial de los ácidos grasos de cadena larga (LCFAOD). Esto causa un bloqueo de la β -oxidación con acumulación de metabolitos de los LC-FA potencialmente tóxicos y un defecto de síntesis de acetyl-CoA, metabolito clave para la producción de energía por el ciclo de Krebs y la cadena respiratoria.¹

Clínicamente se caracteriza por ataques recurrentes de hipoglucemia hipocetósica desencadenados por ayuno o procesos intercurrentes que pueden provocar graves secuelas neurológicas y una encefalopatía hepática con pérdida de conciencia, convulsiones, coma o, incluso, muerte súbita. Puede existir riesgo de progresión a insuficiencia hepática y presentar acidosis tubular. Se diferencia de los otros defectos de la β -oxidación de las grasas de cadena en que las manifestaciones cardíacas son muy raras en la deficiencia de CPT1A.¹

El tratamiento de estos trastornos se centra en evitar el ayuno, los cambios en la dieta evitando las grasas de cadena larga y la suplementación con fuentes de energía que eviten el bloqueo metabólico.¹

Anamnesis

Primera valoración (28/2/2017)

Neonata valorada a los 30 días de vida por alteración del cribado neonatal con elevación de C0 y disminución de carnitinas largas (C10, C12, C12:1, C14, C14:1, C14:2, C16). Ante sospecha de defecto de carnitina palmitoil transferasa se propuso ingreso para completar estudio, inicio de tratamiento y control clínico.

La familia vivía en otra comunidad y los padres rechazaron el ingreso por problemática social.

Antecedentes familiares

Cuarta hija de padres consanguíneos de origen marroquí. Hermano fallecido a los 8 meses de causa no filiada en Marruecos a las 24 horas de presentar un cuadro febril. Ocho abortos espontáneos. Importante barrera idiomática, muy escasos recursos económicos y educativos.

Antecedentes personales

Parto por cesárea a las 38 semanas. Apgar 9/10. Peso RN 3030 g.

A las 13 horas de vida presentó una hipoglucemia sintomática (glucemia "low"), junto con hipotonía, hiporreactividad, mala coloración, mala perfusión periférica y mala succión que remontó tras administración de suero glucosado.

En analítica realizada con menos de 24 horas de vida se objetivó CK 1308 U/L.



Dada la negativa a ingresar, se extrajeron muestras para completar el estudio y se inició tratamiento dietético con fórmula con bajo contenido en triglicéridos de cadena larga (LCT) y alto contenido en triglicéridos de cadena media (MCT), asimismo se dieron indicaciones para manejo domiciliario en caso de presentar procesos intercurrentes.

El estudio genético confirmó la sospecha diagnóstica inicial, siendo la paciente portadora en homocigosis de la mutación c.1015C > T en el gen CPT1A, con lo que se estableció el diagnóstico definitivo.

Pruebas complementarias

Acilcarnitinas en cribado neonatal

1ª determinación (1/2/17)

- C0: 78,78 $\mu\text{mol/L}$ (7,1-51,23)
- C12: 0,01 $\mu\text{mol/L}$ (0,03-0,3)
- C14: 0,04 $\mu\text{mol/L}$ (0,08-0,46)
- C14:1: 0,01 $\mu\text{mol/L}$ (0,03-0,34)
- C16: 0,23 $\mu\text{mol/L}$ (1,10-6,49)
- C18: 0,11 $\mu\text{mol/L}$ (0,37-1,95)

2ª determinación (10/2/17)

- C0: 99,92 $\mu\text{mol/L}$ (7,1-51,23)
- C12: 0,01 $\mu\text{mol/L}$ (0,03-0,3)
- C14: 0,02 $\mu\text{mol/L}$ (0,08-0,46)
- C14:1: 0,02 $\mu\text{mol/L}$ (0,03-0,34)
- C16: 0,06 $\mu\text{mol/L}$ (1,10-6,49)
- C16:1: 0,0 $\mu\text{mol/L}$ (0,07-0,5)
- C18: 0,11 $\mu\text{mol/L}$ (0,37-1,95)

Ácidos orgánicos en orina: perfil sin alteraciones.

Estudio genético: Portadora en homocigosis la mutación c.1015C > T en el gen CPT1A. Variante patogénica.

Diagnóstico

Clínica compatible con defecto de Carnitin Palmitoil Transferasa.

Paciente con retraso del desarrollo psicomotor y Síndrome de Reye.

Tratamiento

Tratamiento higiénico-dietético

Se inicia tratamiento higiénico-dietético según las guías internacionales.^{2,3}

Prevenir episodios de ayuno, las comidas deben ser cada 4-5 horas.

Realizar una toma nocturna con harina de almidón de maíz disuelta en agua o leche desnatada fría.

Restricción de las grasas. No introducir pescado azul. En cuanto a las carnes deben de evitarse las carnes con grasa visible, las mejores carnes son de pollo y pavo. Puede tomar frutas (excepto el aguacate), verduras, y cereales (no de chocolate). No puede tomar precocinados, chocolates. Las galletas deben de ser tipo María, sin tostar.

Tratamiento farmacológico

Durante la evolución de la paciente y dada la importante afectación hepática y el mal control metabólico se solicitó tratamiento farmacológico individualizado con triheptanoína a dosis de 2 mL/kg/día en enero del 2022.



Evolución

Evolución hasta septiembre de 2019

En su evolución acudió de forma muy irregular a los controles en la Unidad de enfermedades metabólicas, se le prescribió dieta baja en grasas saturadas, fórmula baja en LCT y rica en MCT y aceite MCT. Precisó ingreso hospitalario en su hospital de origen por hipoglucemias relacionadas con ayuno en contexto de procesos intercurrentes. La familia tuvo mala adherencia al tratamiento dietético y a los controles en la unidad de enfermedades metabólicas, así como en su hospital de origen.

En el último control que se realizó el 19/9/2019 presentaba elevación de enzimas hepáticas, GOT 258 U/L y GPT 403 U/L, con resto del perfil (GGT, CK, colesterol, bilirrubina y glucemia) sin alteraciones. En su exploración física no se apreciaba hepatomegalia.

El tratamiento recomendado era el siguiente:

- Prevenir episodios de ayuno, las comidas deben ser cada 4-5 horas.
- Realizar una toma nocturna con harina de almidón de maíz disuelta en agua o leche desnatada fría.
- Restricción de las grasas. No introducir pescado azul. En cuanto a las carnes deben de evitarse las carnes con grasa visible, las mejores carnes son de pollo y pavo. Puede tomar frutas (excepto el aguacate), verduras, y cereales (no de chocolate). No puede tomar precocinados, chocolates. Las galletas deben de ser tipo María, sin tostar.
- Fórmula baja en LCT y rica en MCT: 160 g/día.
- Aceite MCT: 24 g/día (1 mL/kg).

Episodio de descompensación metabólica (diciembre 2021)

El día 28/12/21, con 3 años y 11 meses, ingresó en UCI-P por encefalopatía aguda severa y síndrome de Reye secundario a descompensación metabólica con Glasgow 8.

En contexto de proceso intercurrente con vómitos, dolor abdominal y fiebre de 48 horas de evolución presentó disminución progresiva del nivel de conciencia hasta Glasgow 4 con glucemia de 53 mg/dL. En la analítica inicial destacaba alteración del perfil renal, elevación de enzimas hepáticas, hiperckemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia e hiperamoniemia (Tabla 1).

	28/12/21	30/12/21	4/1/22	24/1/22
Urea (mg/dL)	98	13	14	19
Creatinina (mg/dL)	0,59	0,38	0,37	0,18
Triglicéridos (mg/dL)	2653	78	214	44
Colesterol (mg/dL)			456	155
Bilirrubina total (mg/dL)	2,61	3,82	11,93	1,47
Bilirrubina directa (mg/dL)	1,49	2,59	7,37	
CK (U/L)	13011	35151	980	69
Lipasa (U/L)	137	1904	1302	78
GGT (U/L)	50	132	563	39
GOT (AST) (U/L)		1224	838	77
GPT (ALT) (U/L)	208	548	398	71
Amonio (µmol/L)	67	39	138	90

Tabla 1. Evolución de los parámetros analíticos durante el ingreso por descompensación metabólica

Permaneció ingresada en UCI-P durante 11 días y posteriormente en planta 20 días más. A lo largo del ingreso presentó afectación hepática severa con patrón colestásico, elevación de marcadores de pancreatitis (probablemente en relación a la hipertrigliceridemia) y datos de encefalopatía no hiperamoniémica posiblemente secundaria a hipoglucemias repetidas (Tabla 1).



Exploraciones complementarias

Ingreso por descompensación metabólica

Ecografía abdominal (30/12/2021)

Hepatomegalia de predominio en lóbulo izquierdo, con parénquima de ecoestructura alterada de forma difusa con aumento de la ecogenicidad, sin apreciar lesiones focales. Vesícula moderadamente replecionada, con importante edema perivesicular, sin apreciar litiasis ni barro biliar en su interior. Vía biliar no dilatada. Porta permeable de calibre normal y flujo hepatópeto. Páncreas accesible y bazo sin alteraciones reseñables. Riñones de tamaño normal. Cortical hiperecogénica pero con diferenciación corticomedular conservada. Vías excretoras de calibre normal. Vejiga poco replecionada de paredes lisas. Portadora de sonda vesical. Líquido libre en moderada cantidad, en hipogastrio. Asas intestinales en hemiabdomen izquierdo con contenido líquido y discreto edema de conniventes.

Ecografía control (05/01/22)

Hepatomegalia de predominio en lóbulo izquierdo, con parénquima de ecoestructura alterada de forma difusa con aumento de la ecogenicidad, sin apreciar lesiones focales. Vesícula moderadamente replecionada, sin apreciar litiasis ni barro biliar en su interior. El edema perivesicular descrito en anteriores ecografías, prácticamente ha desaparecido. Vía biliar no dilatada. Porta permeable de calibre normal y flujo hepatópeto. Páncreas accesible y bazo sin alteraciones reseñables. Riñones de tamaño normal, con diferenciación corticomedular conservada. Vías excretoras de calibre normal. Vejiga poco replecionada de paredes lisas.

Se administraron varias cargas de volumen con soluciones balanceadas y se inició tratamiento con ácido carglúmico con un bolo inicial de 100 mg/kg y posteriormente 100 mg/kg/día en 4 dosis para el control de la hiperamoniemia, y fluidoterapia con glucosado al 10 %. Tras las primeras 24 horas de ingreso se inició alimentación enteral con fórmula con bajo contenido en LCT y alto contenido en MCT, complementando los aportes requeridos de calorías con perfusión iv de suero glucosado. Preciso perfusión continua de insulina a dosis de 0,95 UI/kg por hiperglucemia durante 24 horas.

Dada la importante afectación hepática y el mal control metabólico hasta ese momento, se solicitó tratamiento individualizado con triheptanoína a dosis de 2 mL/kg/día como sustituto del aceite MCT, ya que los defectos de la β -oxidación de las grasas se benefician de las fuentes alternativas de sustrato ofrecidas por los metabolitos derivados de la triheptanoína. Tras el inicio del tratamiento con triheptanoína, la evolución desde el punto de vista metabólico ha sido muy favorable sin presentar nuevos episodios de descompensaciones. No obstante, a pesar de la estabilidad clínica, la evolución de las enzimas hepáticas y CK evidencia una no completa normalidad de las mismas (Tabla 2).

	5/5/22	29/6/22	4/7/22	21/11/23
GOT (U/L)	78	58	112	55
GPT (U/L)	54	34	69	44
CK (U/L)	321	174	143	240

Valores normales: GOT < 35; GPT < 35; CK < 145

Tabla 2. Evolución de los parámetros hepáticos y musculares desde el inicio del tratamiento con triheptanoína.



Exploración al ingreso en UCI-P (28/12/21)

Triángulo Exploración Pediátrica (TEP) inestable por disfunción neurológica, somnolencia con reacción de retirada a estímulos dolorosos, pero sin apertura ocular ni respuesta verbal (Glasgow 8). Buena perfusión periférica. Adecuada hidratación y coloración de piel y mucosas. ACP: tonos rítmicos. No soplos. Buena entrada de aire bilateral. Eupneico. No trabajo respiratorio. Abdomen blando y depresible, no masas ni megalias. No impresiona de doloroso a la palpación.

EEG (28/12/21)

Trazado muy patológico, con un patrón periódico que resulta compatible con la sospecha diagnóstica de encefalopatía.

EEG Control (03/01/22)

EEG que muestra signos de disfunción encefálica difusa con lentificación global de la actividad eléctrica cerebral y reactividad electrocortical ante estímulos nociceptivos sin registro, actualmente, de patrón de ondas periódicas con morfología trifásica y en conjunto con mejoría con respecto al estudio previo.

RM (21/1/22)

Se realiza una serie sagital T1, serie coronal T2 y series axiales FLAIR, difusión y SWI. Sustancia blanca y sustancia gris son de morfología y características de señal normales. No se aprecian lesiones ocupantes de espacio ni desplazamientos de la línea media. Sistema cisternal y ventricular sin alteraciones. Estructuras vasculares permeables. Conclusión: Sin hallazgos significativos que justifiquen la clínica del paciente.

Exploraciones de control posterior

Ecografía abdominal (5/5/2022)

Hígado de tamaño, morfología y ecoestructura normales, sin apreciar lesiones focales. Porta permeable, de calibre normal con flujo hepatópeto. Suprahepáticas permeables. Vesícula sin litiasis y sin signos inflamatorios en su pared. Vía biliar de calibre normal. Páncreas accesible y bazo sin alteraciones. Riñones de tamaño y ecoestructura normales, con adecuada diferenciación corticomedular y sin dilatación de la vía excretora. Vejiga replecionada sin alteraciones parietales ni intraluminales. Retroperitoneo central abordable sin hallazgos de interés. Ausencia de líquido libre intraperitoneal.

Elastografía hepática (5/5/2022)

Mediante el estudio de elastografía se aprecia una elasticidad media (obtenida en segmento VI del LHD con abordaje intercostal) de 5,5 KPa correlacionado con un grado F1 de índice Metavir.

Exploración en el último control realizado (21/11/23)

Antropometría: Peso: 30,7 kg (P94, 1,55DE); Talla: 135,5 cm (> P98, 2,77DE); PC: 55 cm (> P99, 2,48DE). Impresiona de trastorno del neurodesarrollo ya conocido, con retraso en el lenguaje y retraso cognitivo. Buen estado general. No ictericia. Abdomen blando, depresible, no hepatomegalia. No edemas.



Discusión

En los últimos años se han realizado diversos estudios en grupos de pacientes con LCFAOD que enfocan diferentes aspectos de estas enfermedades y se ha demostrado que la triheptanoína mejora tres de los principales síntomas de LCFAOD: la hipoglucemia, la cardiomiopatía y la rabdomiólisis. Mejora también el fenotipo muscular, reduciendo los episodios de rabdomiólisis y las hospitalizaciones.^{1,4}

En nuestro caso, se trataba de una familia con importante problemática social añadida a su enfermedad que hacía difícil un adecuado manejo y control de la misma, presentando numerosos episodios de hipoglucemia y con una muy pobre adherencia al tratamiento dietético y a la toma del aceite MCT.

Desde la introducción de la triheptanoína, ha mejorado significativamente su adherencia al tratamiento y no ha vuelto a presentar episodios de hipoglucemia, incluso teniendo procesos intercurrentes.

Conclusión

El déficit de CPT1 puede tener buen pronóstico, si se trata adecuadamente, ya que se puede evitar los daños neurológicos causados por la hipoglucemia recurrente.

Por ello, la triheptanoína puede actuar como agente anaplerótico suministrando acetil-CoA y propionil-CoA y mejorar la producción de energía en algunas enfermedades metabólicas, como los LCFAOD y mejorar así el curso de la enfermedad.

Referencias

1. Baker JJ, Burton BK. Diagnosis and Clinical Management of Long-chain Fatty-acid Oxidation Disorders: A Review. *touchREV Endocrinol.* 2021 Nov;17(2):108-111.
2. Lee SK, Gupta M, Shi J, McKeever K. The Pharmacokinetics of Triheptanoin and Its Metabolites in Healthy Subjects and Patients With Long-Chain Fatty Acid Oxidation Disorders. *Clin Pharmacol Drug Dev.* 2021 Nov;10(11):1325-1334.
3. Angelini C, Federico A, Reichmann H, Lombes A, Chinnery P, Turnbull D. Task force guidelines handbook: EFNS guidelines on diagnosis and management of fatty acid mitochondrial disorders. *Eur J Neurol.* 2006;13(9):923-929.
4. Kahraman AB, Yildiz Y, Gokmen-Ozel H, Kadayifcilar S, Sivri S. Successful management of rhabdomyolysis with triheptanoin in a child with severe long-chain 3-hydroxyacyl-coenzyme A dehydrogenase (LCHAD) deficiency. *Neuromuscul Disord.* 2023 Apr;33(4):315-318.



CASO CLÍNICO 8: Disminución de la frecuencia de episodios de rabdomiólisis con triheptanoína en paciente con deficiencia de CPT II

Autoría: Dra. Paula Sánchez

Palabras clave: Rabdomiólisis, miopatía, deficiencia de CPT II

Contexto

La deficiencia de carnitina palmitoiltransferasa II (CPT II) es un trastorno de β -oxidación de cadena larga autosómico recesivo que constituye la causa más frecuente de miopatía lipídica¹ y de episodios de rabdomiólisis recurrente en adultos.

Existen tres formas²:

- La forma infantil grave se caracteriza por una grave intolerancia al ayuno, con riesgo de hipoglucemia hipocetósica y encefalopatía hepática.
- La forma letal neonatal asocia a la sintomatología de la forma infantil, manifestaciones dismórficas.
- La forma miopática caracterizada por episodios recurrentes de rabdomiólisis, dolor muscular y debilidad desencadenados por factores desencadenantes como el ejercicio físico prolongado, ayuno, enfermedades víricas o temperaturas extremas. Es la forma más frecuente y menos grave.

Evitar factores desencadenantes es clave en la prevención de los episodios. Pese a las medidas preventivas muchos pacientes presentan sintomatología periódica. La rabdomiólisis es una patología potencialmente grave que, sin tratamiento correcto, conlleva riesgo potencial de complicaciones como insuficiencia renal, trastornos electrolíticos como acidosis metabólica, hiperpotasemia, hiperfosforemia e hipocalcemia, y con frecuencia asocia elevación de transaminasas principalmente debida a la liberación muscular de AST y ALT.

Anamnesis

Mujer de 16 años remitida para estudio tras 4 episodios recientes de rabdomiólisis en contexto de infecciones víricas y ejercicio físico inhabitual.

No antecedentes familiares de miopatía. Dos hermanos de 23 y 27 años sanos. No consanguinidad familiar.

No refieren antecedentes patológicos destacables ni historia previa de hipoglucemia o intolerancia al ayuno.

Durante la infancia practicaba de forma regular deporte moderado (gimnasia rítmica y fútbol) sin clínica muscular asociada.

Cribado endocrino-metabólico neonatal normal. No alergias medicamentosas.

En los 13 meses previos a la valoración inicial presenta cuatro episodios de rabdomiólisis, caracterizados por dolor de intensidad creciente en ambos cuádriceps con progresiva incapacidad funcional. Coluria asociada. Los dos primeros episodios coincidieron con cuadros víricos. El primero con coinfección por adenovirus y virus parainfluenza y el segundo con infección respiratoria de vías altas sin identificación vírica. Los dos episodios posteriores se asociaron a ejercicio físico inhabitual, durante un viaje y tras práctica de surf durante varias horas respectivamente.



Mantiene CPK intercrisis en rango normal y la exploración muscular basal es normal. Los niveles máximos de CPK alcanzados en los 4 episodios fueron de 74317 U/L, 1803 U/L, 4300 U/L, y 16519 U/L respectivamente, con elevación de transaminasas transitoria en todos los episodios con valores máximos de GOT 2187 U/L y GPT 678 U/L.

Función renal normal sin alteraciones electrolíticas concomitantes.

El tratamiento en todos ellos fue reposo, rehidratación y antiinflamatorios.

Exploración

Exploración física:

- Peso 69,5 Kg (p98, 2,04DE)
- Talla 166 cm (p71, 0,54DE)
- PC: 57,9 cm (p98, 2,17DE)
- IMC 25,22 (p98, 2,05DE)

Buen estado general. Normocoloreada. Eutrófica. No estigmas cutáneos. No rasgos dismórficos. No signos de hipotrofia muscular. Auscultación cardíaca y respiratoria normal. No soplos. Abdomen blando, depresible, no distendido ni doloroso a la palpación, sin masas ni megalias. Puñopercusión negativa bilateral.

No dolor ni tumefacción a la palpación de los distintos grupos musculares de MMII.

Exploración neurológica completa normal. ROTS presentes y simétricos. No clonus. Marcha en tándem normal. Marcha de puntillas-talones normal.

Pruebas complementarias

Previas al diagnóstico:

- Función hepática y CPK basal normal: GOT 13 U/L, GPT 16 U/L, GGT 9 U/L, CPK basal: 86 U/L.
- Estudio del metabolismo del hierro, lactato, cobre y ceruloplasmina normales.
- Hormonas tiroideas normales.
- Alfa1 antitripsina normal.
- IgA normal. Anticuerpos antitransglutaminasa y antiendomiso IgA negativos.
- Anticuerpos antinucleares, antimitocondriales negativos, antimúsculo liso y antiparietales negativos.
- Electrocardiograma y ecocardiograma normal.
- Ecografía abdominal: normal.
- ENMG: la exploración ENG se encuentra dentro de la normalidad, descartando la presencia de polineuropatía de fibra gruesa. La exploración EMG sólo objetiva potenciales miopáticos, compatibles con miopatía subyacente en el músculo bíceps crural izquierdo, resto de la exploración dentro de la normalidad.
- RM de miembros inferiores: alteración de señal simétrica afectando a ambos músculos semimembranosos de forma parcheada en tercio medio y superior del muslo, hallazgo compatible con edema / cambios inflamatorios. A descartar miopatía a dicho nivel. Dos biopsias musculares (en cuádriceps izquierdo y en músculo semimembranoso): músculo constituido por fibras de diámetro discretamente variable, sin alteraciones nucleares ni citoplásmicas. No se observan infiltrados inflamatorios ni figuras de necrosis o miofagia. Ausencia de fibrosis y de sustitución adiposa. Tricrómico, PAS y ORO: sin alteraciones. Enzimas Oxidativas: no se observan alteraciones de la red intermiofibrilar ni signos de proliferación mitocondrial. COX-SDH: Ausencia de fibras COX-negativas. ATP-etas: buena diferenciación por tipos de fibras y distribución normal de las mismas.
- Estudio inmunohistoquímico para distrofina (dys 1,2,3), sarcoglicanos (alfa, β , gamma, delta9, DRP2, caveolina, disferlina, colágeno VI, MAC y HLA, observándose inmunomarcado normal. Inmunofluorescencia para alfa distroglicano: normal.



Calidad de vida

Presentaba limitación moderada de la actividad física por rabdomiólisis de repetición, habiendo abandonado la práctica de deporte y desplazándose de forma habitual en coche. Sólo realizaba desplazamientos cortos andando.

En la escala PROMIS Short Form-Fatigue refería que sólo algunas veces advertía cansancio, aunque rara vez se siente con energía suficiente para realizar ejercicio vigoroso.

Había requerido apoyo psicológico por reacción adaptativa a las limitaciones de actividad física por su patología.

Diagnóstico

Se orienta el estudio a miopatía metabólicas con realización de:

- **Actividad de alfa-glucosidasa en sangre:** normal.
- **Acilcarnitinas en sangre en papel (incluyendo determinación durante episodio de rabdomiólisis):** carnitina libre normal y normalidad del perfil de acilcarnitinas de cadena larga: C16: 1,05 $\mu\text{mol/L}$ (0,4-5,1); C16:1: 0,05 $\mu\text{mol/L}$ (< 0,42), C18: 1,14 $\mu\text{mol/L}$ (0,4-2,9); C18:1: 1,29 $\mu\text{mol/L}$ (< 2,84); C18:2: 0,46 $\mu\text{mol/L}$ (< 0,66); C12 0,07 $\mu\text{mol/L}$; C14: 0,08 $\mu\text{mol/L}$ (< 0,57).
- **Ácidos orgánicos y acilglicinas en orina:** sin alteraciones.

Panel genético de miopatías metabólicas: presenta en homocigosis en el gen CPT2 la variante patogénica más frecuentemente descrita en población europea en adultos afectados de miopatía por deficiencia de CPT2 (presente en el 60 % de los alelos)^{3,4}: c.338C >T (p.Ser113leu).

Tratamiento

Tratamiento higiénico-dietético:

- Recomendación de evitación del ayuno con mantenimiento de aporte calórico adecuado.
- Dieta con restricción de LCT al 10 % del aporte energético total.
- Suplemento de triglicéridos de cadena media inicialmente en forma de MCT (20 % del aporte calórico total) y, ante escasa tolerancia digestiva al mismo que lleva a su discontinuación por la paciente y la persistencia episodios de rabdomiólisis, con triheptanoína como uso compasivo.
- Suplemento de MCT previo a la práctica de ejercicio físico.

Tratamiento farmacológico: Triheptanoína oral.

Sustitución del aporte de MCT por triheptanoína con aporte inicial diario del 20 % del aporte calórico en forma de triheptanoína, fraccionado en 4 tomas. Refiere sensación nauseosa y molestias digestivas intermitentes tras las dosis de triheptanoína, disminuyéndose la dosis hasta aporte actual del 16 % del aporte calórico en forma de triheptanoína.



Evolución

Tras el inicio del tratamiento con triheptanoína en 08/2021 no ha presentado nuevos episodios de rabiomiólisis, ha aumentado su tolerancia al ejercicio y no refiere mialgias en relación con el mismo.

Actualmente acude al gimnasio 3 veces a la semana para caminar en cinta durante 30 minutos y realiza marchas de 10 km sin clínica muscular.

Durante este período presentó dos infecciones víricas (infección por sars-COV-2 paucisintomática y un episodio de gastroenteritis vírica de etiología no filiada) sin rabiomiólisis asociada.

Mantiene normalidad de la exploración cardiológica, oftalmológica y de la función hepática basal (último control analítico: GOT 25 U/L, GPT 27 U/L, GGT 13 U/L; fosfatasa alcalina 50 U/L) con CK basal en rango normal.

No ha presentado evolutivamente hipoglucemias ni arritmias.

Discusión

La forma miopática de deficiencia de CPT II es el trastorno más común del metabolismo de los lípidos que afecta al músculo esquelético y la causa más frecuente de mioglobulinuria hereditaria.⁴

Se caracteriza por episodios aislados o recurrentes de rabiomiólisis, habitualmente acompañados de mioglobulinuria o mialgia inducidas por el ejercicio. Habitualmente los pacientes no presentan signos de miopatía (debilidad, elevación de CPK o mialgia) en situación basal², si bien se han descrito casos con debilidad permanente.⁵

El ejercicio es el desencadenante más frecuente de los episodios de rabiomiólisis, seguido de las infecciones y el ayuno. La intensidad del ejercicio que desencadena los síntomas y la edad de inicio de la sintomatología es variable. Si bien se conoce a la forma miopática

como “forma del adulto” también puede debutar en la infancia o en el adulto joven. El frío, la anestesia general y la falta de sueño también pueden actuar como factores desencadenantes.

El manejo nutricional tradicional en esta patología incluye restricción dietética de las grasas de cadena larga, garantizar una ingesta adecuada de energía, suplemento con MCT, y medidas de control de los factores desencadenantes, incluyendo tratamiento agresivo de las infecciones concomitantes.⁶ A pesar de esta terapia, los pacientes con formas graves de LCFAOD continúan precisando hospitalizaciones frecuentes y mantienen elevada morbilidad.

La triheptanoína es un triglicérido sintético de 7 átomos de carbono que se descompone en acetil-coenzima A (CoA) y propionil-CoA y ejerce un efecto anaplerótico mediante su efecto de reposición sobre los metabolitos intermediarios deficientes del ciclo de los ácidos tricarbónicos.

Su empleo ha demostrado, como en el caso presentado, mejoría de la afectación muscular, con reducción de fatiga y la debilidad muscular, de las mialgias y de los episodios de rabiomiólisis en pacientes con trastornos de B-oxidación de cadena larga.^{7,8}

El tratamiento en nuestra paciente ha conllevado una remisión transitoria de los episodios de rabiomiólisis incluso en el contexto de cuadros infecciosos potencialmente inductores de crisis.

Los eventos adversos más frecuentes son los gastrointestinales⁹, especialmente la diarrea, el dolor o malestar repigástrico, y los vómitos.

Debe administrarse mezclada con alimentos/líquidos semisólidos. La sensación de malestar digestivo en la paciente referida obligó a reducir parcialmente la dosis hasta estabilizarla en la actual (aporte del 16 % del aporte calórico total en forma de triheptanoína) con buena tolerancia digestiva posterior.



Conclusiones

- Episodios repetidos de rabdomiólisis, mialgias o debilidad muscular inducidas por ejercicio físico, ayuno, enfermedades víricas o temperaturas extremas, es una forma habitual de presentación de la deficiencia de CPT II – forma miopática, que constituye la causa más frecuente de trastorno del β -oxidación de cadena larga con afectación muscular.
- El tratamiento dietético de esta patología consiste en la restricción del aporte de triglicéridos de cadena larga con suplementación de triglicéridos de cadena media.
- El tratamiento con triheptanoína en esta paciente con deficiencia de CPT2 ha permitido disminuir la frecuencia de los episodios de rabdomiólisis, reducir la frecuencia de ingresos hospitalarios por este motivo, mejorar la tolerancia al ejercicio y la función muscular.

Referencias

1. Bhai SF, Vissing J. Diagnosis and management of metabolic myopathies. *Muscle Nerve*. 2023;68(3):250-256.
2. Joshi PR, Zierz S. Muscle Carnitine Palmitoyltransferase II (CPT II) Deficiency: A Conceptual Approach. *Molecules*. 2020; 25(8):1784.
3. Bonnefont JP, Djouadi F, Prip-Buus C, Gobin S, Munnich A, Bastin J. Carnitine palmitoyltransferases 1 and 2: biochemical, molecular and medical aspects. *Mol Aspects Med*. 2004;25(5-6):495-520.
4. Wieser T. Carnitine Palmitoyltransferase II Deficiency. 2004 Aug 27 [updated 2019 Jan 3]. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Gripp KW, Amemiya A, editors. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2023.
5. Gieron MA, Korthals JK. Carnitine palmitoyltransferase deficiency with permanent weakness. *Pediatr Neurol*. 1987;3(1):51-3.
6. Norris MK, Scott AI, Sullivan S, Chang IJ, Lam C, Sun A, et al 2nd. Tutorial: Triheptanoïn and Nutrition Management for Treatment of Long-Chain Fatty Acid Oxidation Disorders. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2021;45(2):230-238.
7. Roe CR, Yang BZ, Brunengraber H, Roe DS, Wallace M, Garritson BK. Carnitine palmitoyltransferase II deficiency: successful anaplerotic diet therapy. *Neurology*. 2008 Jul 22;71(4):260-4.
8. Zöggeler T, Stock K, Jörg-Streller M, Spenger J, Konstantopoulou V, Hufgard-Leitner M, Scholl-Bürgi S, Karall D. Long-term experience with triheptanoïn in 12 Austrian patients with long-chain fatty acid oxidation disorders. *Orphanet J Rare Dis*. 2021;16(1):28.
9. Vockley J, Burton BK, Berry G, Longo N, Phillips J, Sanchez-Valle A, et al. Triheptanoïn for the treatment of long-chain fatty acid oxidation disorders: Final results of an open-label, long-term extension study. *J Inher Metab Dis*. 2023;46(5):943-955.



Agradecimientos

Esperamos que la información recopilada en este libro de casos clínicos pueda servir de guía y ayudar al diagnóstico, seguimiento y tratamiento de pacientes con LCFAOD.

La aparición de nuevos perfiles de pacientes en consulta y de casos con un abordaje complejo nos debe estimular a mantenernos actualizados y a buscar nuevas prácticas que permitan un tratamiento eficaz y una mejora en la calidad de vida del paciente.

Por todo ello, agradecemos a todos los autores su implicación y colaboración en la confección de este libro de casos clínicos con la exposición de sus experiencias con el fin de mejorar la práctica clínica habitual y mejorar la calidad de vida de los pacientes con LCFAOD.



ultragenyx