

## DEFICIENCIA DE ACETIL COENZIMA A DE CADENA MUY LARGA. A PROPOSITO DE UN CASO

María Duerto (1), Ricnia Vizcaíno (2), Bárbara Moreno (3), Romina Reinales (4)

Recibido: 30/11/2023

Aceptado: 15/03/2024

### RESUMEN

La deficiencia de Acetil CoA deshidrogenasa de cadena muy larga (VLCAD-M) es una enfermedad metabólica muy poco frecuente, con una prevalencia que oscila 1-9 /100 000; transmisión autosómica recesiva, cursa con 3 fenotipos, entre ellas la miopática episódica de inicio tardío, generalmente en niños mayores de 10 años, con afectación de los músculos esqueléticos, intolerancia al ejercicio físico, mialgia, rabdomiólisis y mioglobinuria. Se presenta escolar de 8 años, con orinas oscuras, dolor muscular posterior a actividad física, síntomas respiratorios (un mes antes). Reporte de laboratorio: elevación de creatina fosfoquinasa (CPK), lactatodeshidrogenasa y transaminasas; serología Covid-19 (IgG positiva), sin retención de azoados ni cardiopatía. A los 6 meses, presenta vómitos acompañados de niveles elevados de CPK, por lo que se refiere a genetista, quien indicó un panel genético para enfermedades por almacenamiento de glucógeno (GSD por sus siglas en inglés): reportando deficiencia de Acetil CoA Deshidrogenasa de cadena muy larga.

Palabras clave: Acetil CoA, VLCAD, rabdomiólisis, mioglobinuria.

*Arch Venez Puer Ped 2024; 87 (1): 16 - 19*

**Palabra Clave:** Acetil CoA, VLCAD, rabdomiólisis, mioglobinuria.

### VERY LONG CHAIN ACETYL COENZYME A DEFICIENCY. ABOUT A CASE

### SUMMARY

Very long chain acetyl CoA dehydrogenase deficiency (VLCAD-M) is a very rare metabolic disease, with a prevalence ranging from 1-9/100,000; Autosomal recessive transmission, presents with 3 phenotypes, including late-onset episodic myopathy, generally in children over 10 years of age, with involvement of skeletal muscles, physical exercise intolerance, myalgia, rhabdomyolysis and myoglobinuria. An 8-year-old boy presented dark urine, muscle pain after physical activity, and respiratory symptoms (one month before). Laboratory report: elevation of creatine phosphokinase (CPK), lactate dehydrogenase and transaminases; Covid-19 serology (IgG positive), without nitrogen retention or heart disease. At 6 months, he presented vomiting accompanied by high levels of CPK, as referred to by a geneticist, who indicated a genetic panel for glycogen storage diseases (GSD): reporting deficiency of Acetyl CoA Dehydrogenase very long chain.

*Arch Venez Puer Ped 2024; 87 (1): 16 - 19*

**Keywords:** Acetyl CoA, VLCAD, rhabdomyolysis, myoglobinuria.

### INTRODUCCIÓN

Los errores innatos de la oxidación mitocondrial de ácidos grasos conforman un grupo de enfermedades de espectro clínico y pronóstico variables (1). La deficiencia de Acetil CoA deshidrogenasa de cadena muy larga (VLCAD), que cataliza el paso inicial de la beta-oxidación mitocondrial de ácidos grasos de cadena larga (2,3), es un trastorno autosómico recesivo asociado con tres fenotipos (3,4), causada por mutaciones en el gen ACADVL (17p13.1) (4); es infrecuen-

te: 1 /30 000 a 50 000 nacimientos (4,5). La VLCAD-C infantil grave, de inicio temprano, en los primeros 12 meses de vida, alta mortalidad e incidencia de hipoglucemia hipocetósica, hepatopatía, arritmia cardíaca (6), miocardiopatía (7,8) y derrame pericárdico (2), excepcionalmente rabdomiólisis (9). La VLCAD-H infantil moderadamente grave con inicio más tardío en la niñez, con hipoglucemia hipocetósica, baja mortalidad y, raramente, miocardiopatía. La VLCAD-M miopática episódica, de inicio tardío, generalmente en niños mayores de 10 años, con afectación aislada de los músculos esqueléticos, intolerancia al ejercicio físico, mialgia, rabdomiólisis (10) y mioglobinuria (2), desencadenadas por ejercicio físico, ayuno, calambres musculares y/o dolor, infecciones víricas o agresiones de algún tipo. La hipoglucemia generalmente no está presente en el momento de los síntomas (2,4). En raras ocasiones con insuficiencia renal, que puede ser mortal (4). El diagnóstico se establece al demostrar niveles anormales de acilcarnitina en pruebas bioquímicas y/o mediante la identificación de variantes patogénicas bi-alélicas en ACADVL en pruebas genéticas moleculares (11,12). Si se encuentra una variante patogénica de ACADVL y la sospecha de deficiencia de VLCAD es alta, se pueden necesitar pruebas bioquímicas especializadas con fi-

- (1) Médico Nefrólogo Pediatra. Fondo Administrado de Salud para la Gobernación del Estado Anzoátegui (Fazgan). Barcelona, Venezuela. ORCID:0000-0002-7151-4784.
- (2) Médico Nefrólogo Pediatra. Coordinadora del Postgrado de Nefrología Pediátrica. Complejo Hospitalario Dr. Luis Razetti. Barcelona, Venezuela. ORCID:0000-0001-8827-0408.
- (3) Médico Nefrólogo Pediatra. Departamento de Pediatría del Complejo Hospitalario Dr. Luis Razetti. Barcelona, Venezuela. Orcid: 0000-0002-7000-5953
- (4) Médico Nefrólogo Pediatra. Miembro Activo SVPP. Barcelona, Venezuela. Orcid: 0009-0005-7659-9392.

Autor corresponsal:  
Dra. María José Duerto M. Teléfono: +584148262825  
Correo: dramariaduerto@gmail.com

broblastos o linfocitos cultivados para confirmar el diagnóstico (3,13). Es posible realizar un diagnóstico prenatal cuando se han identificado mutaciones en la familia (4). La pesquisa neonatal permite decidir el inicio precoz del tratamiento (14). La rabdomiólisis debe ser tratada oportunamente, para proteger la función renal (13). El uso de triheptanoína representa una alternativa a la terapia con triglicéridos de cadena media uniforme (15,16). La terapia génica se está explorando como una opción de tratamiento (17,18).

### CASO CLÍNICO

Escolar femenino de 8 años quien inició enfermedad actual con dolor en miembros inferiores de moderada a severa intensidad y limitación para la marcha, acompañado de taquicardia; posterior a actividad física moderada y exposición al sol durante 3 horas aproximadamente; el padre automedicó analgésicos tipo AINES vía oral y tópica, con mejoría parcial de la clínica. A las 24 horas, se anexó al cuadro clínico la presencia de orinas oscuras en dos oportunidades, color marrón. Fue evaluada por Nefrólogo Pediatra, quien solicitó pruebas de laboratorio, las cuales reportaron: creatina fosfoquinasa (CPK) total 99 800 UI, lactato deshidrogenasa (LDH) 2291 UI y hemoglobinuria (3+) (Tablas 1 y 2), compatibles con rabdomiólisis, por lo que se ingresó y se inició tratamiento. Por antecedente de sintomatología respiratoria (1 mes antes de la enfermedad actual), se solicitó serología para Covid-19 (IgG resultó positiva). Durante hospitalización fue evaluada por cardiólogo pediatra, quien refirió: esfera cardíaca sin alteraciones estructurales ni funcionales. Egresó a los 4 días, por evolución satisfactoria. Control ambulatorio de creatina fosfoquinasa (CPK) total, valores elevados durante 1 mes y medio aproximadamente. Seis meses después del inicio de las manifestaciones clínicas, presentó vómitos y dolor abdominal de leve intensidad; por tal motivo acudió al centro asistencial y se le indicó la realización de exámenes paraclínicos que reportaron niveles elevados

**Tabla 1. Exámenes de laboratorio, realizados durante la hospitalización**

| Fecha       | 15/06/2021 | 16/06/2021 | 18/06/2021 | 21/06/2021 | 28/06/2021 |
|-------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| Glicemia    | 72         | 80         | 102        | 90         | 92         |
| CPK         | 99800      | 84850      | 13100      | 1783       | 1114       |
| LDH         | 2291       | 1456,8     | 276        | 977        | 970        |
| Urea        | 28         | 14         | 13         | 22         | -          |
| Creatinina  | 0,57       | 0,50       | 0,50       | 0,34       | -          |
| Calcio      | 12,3       | 9,3        | 9,6        | 8,9        | -          |
| Fosforo     | 3,73       | -          | 4,9        | 4          | -          |
| Na+         | 140        | 144,1      | 142,5      | 139,9      | -          |
| K+          | 4,2        | 3,9        | 4          | 4,2        | -          |
| Cloro       | 90,1       | 98,3       | 99,2       | 101,3      | -          |
| PT          | 0,77       |            |            |            |            |
| PTT         | 1,9        |            |            |            |            |
| Dímero D    |            |            | 0,22       |            |            |
| Troponina I |            |            | 0,12       |            |            |
| Ferritina   |            |            | 126,7      |            |            |
| SARS-CoV-2  |            |            |            |            |            |
| IgM         |            |            | Positiva   |            |            |
| SARS-CoV-2  |            |            |            |            |            |
| IgG         |            |            | Negativa   |            |            |

**Tabla 2. Exámenes de orina, realizados durante la hospitalización**

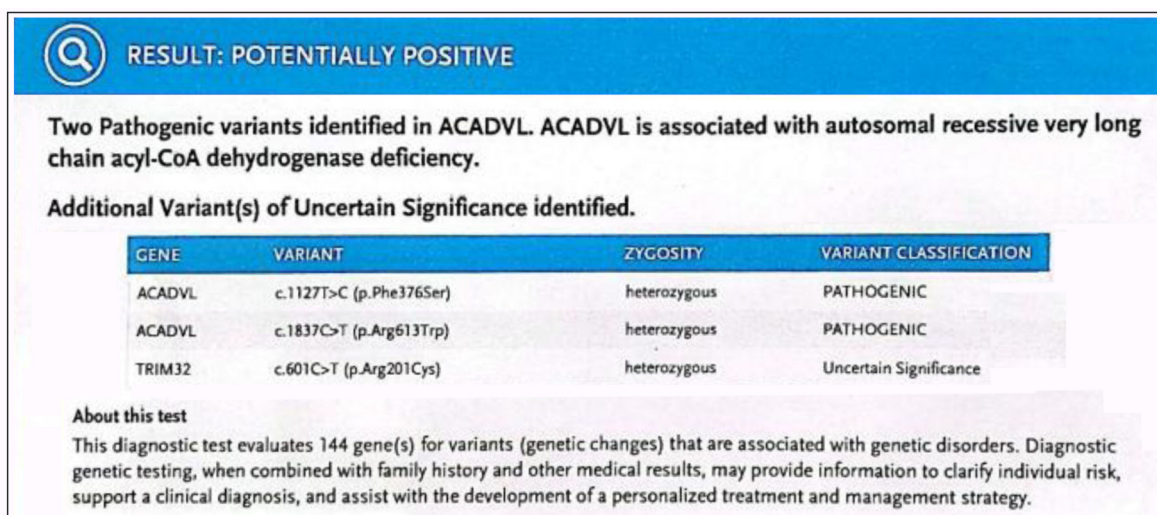
| Examen Orina | 14/06/21               | 15/06/21   | 18/06/21 | 21/06/21   |
|--------------|------------------------|------------|----------|------------|
| Aspecto      | Turbio                 | Lig turbio | Limpio   | Lig Turbio |
| Color        | Marrón                 | Amarillo   | Amarillo | Amarillo   |
| Densidad     | 1020                   | 1015       | 1015     | 1010       |
| pH           | 5                      | 5          | 5        | 8          |
| Albúmina     | ++                     | -          | -        | -          |
| Hematíes     | +++                    | -          | -        | -          |
| Bacterias    | Moderadas              | Escasas    | Escasas  | moderadas  |
| Células      | 1-3 xc                 | 5-9xc      | 2-3xc    | 3-6xc      |
| Otros        | Uratos amorfos escasos |            |          |            |

**Tabla 3. Exámenes de laboratorio:  
Control a los 8 y 11 meses post-hospitalización**

| Fecha     | 07/02/2022 | 08/02/2022 | 21/02/2022 | 16/05/2022 |
|-----------|------------|------------|------------|------------|
| Glicemia  | 70         | -          | 85         | 80         |
| CPK       | -          | 1430       | 78         | 78         |
| LDH       | -          | 810        | 401        | 336        |
| TGO       | -          | 81         | 41         | -          |
| TGP       | -          | 168        | 49         | -          |
| Ferritina | 88,60      | -          | -          | -          |
| Dímero D  | 0,43       | -          | -          | -          |

**Tabla 4. Exámenes de orina:  
Control a los 8 y 11 meses post-hospitalización**

| Examen Orina | 08/02/22  | 21/02/22   | 16/05/22 |
|--------------|-----------|------------|----------|
| Aspecto      | Turbio    | Lig turbio | Limpio   |
| Color        | Amarillo  | Amarillo   | Amarillo |
| Densidad     | 1025      | 1015       | 1015     |
| pH           | 5         | 5          | 5        |
| Albúmina     | +         | -          | -        |
| Hematíes     | +         | -          | -        |
| Bacterias    | Moderadas | Escasas    | Escasas  |
| Células      | 1-3 xc    | 1-3xc      | 2-3xc    |



**FIGURA 1. Panel genético para enfermedades por almacenamiento por glucógeno (GSD).**

de CPK total y de transaminasas (Tablas 3 y 4). Por persistencia de los valores elevados de CPK fue referida a genetista, quien indicó un panel genético para enfermedades por almacenamiento de glucógeno (GSD por sus siglas en inglés): reportando deficiencia de Acetil CoA de cadena muy larga (Figura 1). Fue referida a Nutriólogo, quien indicó dieta complementada a base de triglicéridos de cadena media (MTH) y DHA Fish Oil® (Ácido docosahexaenoico).

## DISCUSIÓN

A nivel mundial, la prevalencia de deficiencia de Acetil CoA deshidrogenasa de cadena muy larga, oscila de 1-9 /100 000. Los pacientes que cursan con esta patología genética pueden permanecer asintomáticos por varios años; como el caso actualmente presentado, con cambios en la coloración en la orina compatibles con la presencia de hemoglobinuria posterior a la actividad física; similar a lo reportado por Minetti y colaboradores, en 1998 (2) con relación a un niño de 9 años que tenía episodios recurrentes de mioglobinuria y perfil normal de ácidos orgánicos urinarios, sin hipoglucemia hipocetósica; cuya deficiencia de Acetil CoA deshidrogenasa de cadena muy larga (VLCAD) se detectó bioquímicamente en fibroblastos cutáneos cultivados y se confirmó mediante análisis de Western Blot. En 2001, Fukao y colaboradores (10), presentaron el caso de una adolescente de 14 años, cuyo primer síntoma clínico de la enfermedad se evidenció a los 6 años cuando sentía fatiga después de asistir a la escuela y en ese momento, se detectó una CPK sérica elevada; las pruebas moleculares determinaron que era una heterocigota compuesta de A416T de su padre y R450H de su madre; estas mutaciones leves eran sensibles a la temperatura. En el estudio realizado por Watanabea en el departamento de pediatría en Japón, en 2018 (9) reportaron los casos de 2 hermanos con deficiencia de Acetil CoA deshidrogenasa de

cadena muy larga (VLCAD) y rabdomiólisis después de la suplementación con L-carnitina, se observa similitud clínica, pero el debut del paciente fue a los 3 años de edad, posteriormente se realizaron estudios genéticos al hermano mayor, con diagnóstico a los 5 años de edad. A diferencia del presente caso, el reportado por Scott, en 2015 (8) fue un neonato con VLCAD que cursó con rabdomiólisis antes del regreso de una pesquisa neonatal anormal, donde la creatina quinasa se elevó a 25 660 U/L; el BUN y la creatinina también estaban elevados, lo que sugiere disfunción renal, mientras que las pruebas de función hepática estaban ligeramente elevadas. La deficiencia de Acetil CoA deshidrogenasa de cadena muy larga miopática (VLCAD-M) es un error congénito en la oxidación de ácidos grasos de cadena larga con una variabilidad significativa en la gravedad y el momento de su presentación clínica.

## REFERENCIAS

1. Walterfang M, Bonnot O, Mocellin R, Velakoulis D. The neuropsychiatry of inborn errors of metabolism. *J Inher Metab Dis.* 2013;36(4):687–702. [Citado 17 julio 2023]. Disponible en: <http://u2pea.free.fr/resources/NeuropsychiatryIEM-Walterfang-JIMD2013.pdf>
2. Minetti C, Garavaglia B, Bado M, Invernizzi F, Bruno C, Rimoldi M, et al. Deficiencia de acil-coenzima A deshidrogenasa de cadena muy larga en un niño con mioglobinuria recurrente. *Trastornos neuromusculares.* 1998;8(1):3-6. [Citado 18 julio 2023]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0960896697001211>
3. Osorio J. Estudio de la deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena muy larga con cardiomiopatía mediante el uso de un sustrato deuterado. *IATREIA.* 2014;27(4):410-416. [Citado 17 julio 2023]. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/iat/v27n4/v27n4a04.pdf>
4. Orphanet: Portal de información de enfermedades raras y medicamentos huérfanos. Deficiencia de Acil CoA deshidrogenasa de cadena muy larga. [Citado 17 julio 2023].
5. e-Lactancia.org. Deficiencia de acil-CoA Deshidrogenasa de

- cadena muy larga. [Citado 19 julio 2023]. Disponible en: <https://e-lactancia.org/breastfeeding/very-long-chain-acyl-coa-dehydrogenase-deficiency/product/>
6. Bonnet D, Martin D, De Lonlay P, Villain E, Jouvet P, Rabier D, et al. Arrhythmias and conduction defects as presenting symptoms of fatty acid oxidation disorders in children. *Circulation*.1999;100 (22):2248–2253. [Citado 18 julio 2023]. Disponible en: <https://www.ahajournals.org/doi/pdf/10.1161/01.cir.100.22.2248>
  7. Tucci S, Flögel U, Hermann S, Sturm M, Schäfers M, Spiekerkoetter U. Desarrollo y mecanismos patológicos de la miocardiopatía en ratones con deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena muy larga (VLCAD)–/–. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Bases moleculares de la enfermedad*. 2014;1842 (5):677-685. [Citado 18 julio 2023]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0925443914000349?via%3Dihub>
  8. Mathur A, Sims HF, Gopalakrishnan D, Gibson B, Rinaldo P, Vockley J, et al. Molecular Heterogeneity in Very-Long-Chain Acyl-CoA Dehydrogenase Deficiency Causing Pediatric Cardiomyopathy and Sudden Death. *Circulation*.1999; 99(10):1337-43. doi. 10.1161/01.cir.99.10.1337.
  9. Scott J, Cooper G, Van Calcar S. Rabdomiólisis en un neonato debido a deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena muy larga. *Informes de Genética Molecular y Metabolismo* 2015; 3:39-41. [Citado 18 julio 2023]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2214426915000142>
  10. Watanabe K, Yamada K, Sameshima K, Yamaguchi S. Dos hermanos con deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena muy larga (VLCAD) sufrieron rabdomiólisis después de la suplementación con l-carnitina. *Molec Genet Metab Rep*.2018;15:121-123. [Citado 17 julio 2023]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2214426918300089>
  11. Fukao T, Watanabe H, Orii KE, Takahashi Y, Hirano A, Kondo T, et al. Myopathic Form of Very-Long Chain Acyl-CoA Dehydrogenase Deficiency: Evidence for Temperature-Sensitive Mild Mutations in Both Mutant Alleles in a Japanese Girl. *Pediatr Res*. 2001; 49:227–231. doi. 10.1203/00006450-200102000-00016.
  12. Schiff M, Mohsen AW, Karunanidhi A, McCracken E, Yeasted R, Vockley J. Patología molecular y celular de la deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena muy larga. *Mol Genet Metab*.2013; 109(1):21–7. [Citado 17 julio 2023]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3628282/>
  13. Leslie ND, Saenz-Ayala S. Deficiencia de acil-coenzima A deshidrogenasa de cadena muy larga. 2009 [actualizado 13 de jul]. En: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, et al., editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): Universidad de Washington, Seattle; 1993-2023. [Citado 17 julio 2023]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK6816/>
  14. Evans, M., Andresen, B. S., Nation, J., Boneh, A. VLCAD deficiency: follow-up and outcomes of patients diagnosed through newborn screening in Victoria. *Molec. Jineta. Metab*. 2016;118: 282-287. [Citado 4 julio 2024]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1096719216300877?via%3Dihub>
  15. Guffon N, Mochel F, Schiff M, De Lonlay P, Douillard C, Vianey-Saban C. Clinical outcomes in a series of 18 patients with long chain fatty acids oxidation disorders treated with triheptanoïn for a median duration of 22 months. *Molec. Genet. Metab*. 2021; 132: 227-233. [Citado 4 julio 2024]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1096719221000378?via%3Dihub>
  16. Sklirou E, Alodaib AN, Dobrowolski SF, Mohsen AWA, Vockley J. Physiological perspectives on the use of Triheptanoïn as Anaplerotic therapy for long chain fatty acid oxidation disorders. *Front Genet*. 2021;11:598760. [Citado 4 julio 2024]. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/journals/genetics/articles/10.3389/fgene.2020.598760/full>
  17. Merritt JL, Nguyen T, Daniels J. Biochemical correction of very long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency following adeno-associated virus gene therapy. *Mol Ther*. 2009; 17(3): 425-429. doi:10.1038/mt.2008.295.
  18. Zieger M, Keeler AM, Flotte TR, ElMallah MK. AAV9 gene replacement therapy for respiratory insufficiency in very-long chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency. *J Inherit Metab Dis*. 2019; 42 (5): 870-877. doi:10.1002/jimd.12101.