

# ENFERMEDADES RELACIONADAS CON LA NUTRICION: DÉFICIT DE CARNITINA

Raúl Alberto Ponton\*

**RESUMEN:** Esta revisión comprende las deficiencias primarias y secundarias de la carnitina. Se tratan sus bases genéticas, sus vías metabólicas, sus manifestaciones clínicas y sus tratamientos posibles. Todas estas deficiencias tienen en común el estar relacionadas con la oxidación de los ácidos grasos, importante fuente de energía del organismo en situaciones de privación de alimentos.

**Palabras claves:** deficiencias primarias – deficiencias secundarias – carnitina – oxidación de ácidos

**ABSTRACT:** *Nutrition Related Diseases: Carnitine Deficiency*

This review encompasses both primary and secondary carnitine deficiencies. Their genetic bases, metabolic states, pathophysiologies and treatments are discussed. These deficiencies are related to fatty acid oxidation which serves as a major energy source for the body in food deprivation situations.

**Key words:** primary deficiencies – secondary deficiencies – carnitine – acid oxidation

## Introducción

La carnitina es un aminoácido condicionalmente esencial que juega un rol de fundamental importancia en el metabolismo energético. De hecho interviene en el transporte de los ácidos grasos de cadena larga desde el citosol hacia el interior de la mitocondria, donde se realiza el proceso de la beta-oxidación, a través del cual se generan flavina-adenina dinucleótido reducido (FADH<sub>2</sub>) y nicotinamida-adenina dinucleótido reducido (NADH) que mediante una cadena de transporte de electrones, producen trifosfato de adenosina (ATP), quedando acetil-coenzima A como producto final de la degradación del ácido graso, la que a partir de su ingreso al ciclo de los ácidos tricarboxílicos (ciclo de Krebs-Szent György), se oxida para formar CO<sub>2</sub> y H<sub>2</sub>O y más ATP.

Durante este proceso parte de la acetil-coenzima A, se utiliza en la formación de cuerpos cetónicos (beta-hidroxibutirato y acetoacetato), que son utilizados como fuente de energía por el cerebro y otros tejidos.

En la oxidación mitocondrial intervienen una serie de enzimas, ya sea en la vía de oxidación de los ácidos grasos, como en el transporte de electrones desde el FADH<sub>2</sub> hasta la flavoproteína de transferencia de electrones (ETF), y a través de la dehidrogenasa de la flavoproteína de transferencia de electrones (ETF-DH).

---

\*. Raúl Alberto Ponton es Médico Pediatra, graduado en la Universidad Nacional del Litoral. Se desempeña como profesor titular de la Cátedra de Nutrición Infantil y la de Fisiopatología del Niño y Dietoterapia Infantil, de la carrera de Licenciatura en Nutrición, en la Universidad del Centro Educativo Latinoamericano.

Las enzimas que intervienen en la vía metabólica de la oxidación mitocondrial de los ácidos grasos son: las palmitil-transferasas de carnitina (CPT 1 y 2), la translocasa de carnitina-acilcarnitina (CACT), las deshidrogenasas de acetyl-CoA (ACA-DH), la hidrataza de enoil-CoA, la deshidrogenasa de 3 hidroxil-acetyl-CoA, la beta-cetotiolasa, la sintetasa de beta-hidroxil-beta-metilglutaril-CoA (HMG-CoA) y la liasa de HMG-CoA. (Stanley C.A.2004). La l-carnitina es sintetizada en el hígado a partir de la lisina, con grupos metilos terminales donados por la S-adenosil-metionina, mediante 4 pasos enzimáticos. En los cuales intervienen 2 oxidasas y el ácido ascórbico como cofactor, los 3 primeros pasos también se realizan en el músculo cardíaco y esquelético y el precursor inmediato gammabutirotartrato completa su hidroxilación solo en el hígado. La l-carnitina ya elaborada vuelve a los tejidos, en el lado externo de la membrana mitocondrial, la enzima palmitoil transferasa 1 de carnitina (CPT1) elabora los ésteres de carnitina de los ácidos grasos, pasando estos al interior de la mitocondria donde la CPT2 los separa de su transportador para ser utilizados en la betaoxidación, volviendo la carnitina al citosol para el siguiente ciclo de transferencia de los ácidos grasos. (Hug G. y otros.1989).

Los estados de déficit de la carnitina se clasifican en primarios y secundarios. El déficit es primario cuando el proceso implica al propio metabolismo de la carnitina, disminuyendo como consecuencia los niveles de la misma en el plasma y/o en los tejidos, o como ocurre en el déficit de CPT2, donde la acil-carnitina formada por la acción de la CPT1, no puede ser escindida y entonces se pierde sin ser reciclada. (Hug G. y otros.1989).

En los déficits secundarios de carnitina, disminuyen los niveles plasmáticos o tisulares de la misma por pérdidas excesivas, como ocurre por ejemplo en ciertas tubulopatías como cistinosis, síndrome de De Toni, Debré y Fanconi, síndrome de Lowe, donde se pierde carnitina por la orina por falta de reabsorción, o en situaciones como en los defectos de la beta-oxidación de los ácidos grasos, acidemias orgánicas o tratamiento anticonvulsivante con ácido valproico por formación de ésteres de carnitina que son excretados por la orina, produciendo una gran depleción de la misma.

También la hemodiálisis y la diálisis peritoneal originan una depleción de carnitina, así como las dietas carenciadas en sus precursores: lisina, metionina y vitamina C. Se ha sugerido que la fatiga y la debilidad observada en los pacientes con escorbuto pueden ser síntomas de insuficiencia de carnitina (Hormig y cols.1988, Rebouche.1991, citados por Fomon 1995).

Como consecuencia de la falta de carnitina, falla el transporte de los ácidos grasos de cadena larga a través de la membrana mitocondrial y por lo tanto la beta-oxidación y la producción de energía.

Las manifestaciones clínicas y el tratamiento de estos procesos difieren según la localización del defecto y el mecanismo causal.

### **Deficiencia de carnitina sistémica debida a déficit en la reabsorción renal**

Fue primero descrita por Karpati y cols(1975) y se diferencia de la deficiencia de carnitina miopática por la baja concentración de la misma en los tejidos(sangre e hígado)

más que en el músculo y es causada por mutaciones en el gen SLC22A5, situado en el locus 5q31.1 y que codifica el transportador de carnitina dependiente del ión sodio OCTN2.

La carnitina sintetizada en los hepatocitos es liberada en el plasma, espacio desde el cual es tomada por los tejidos periféricos contra un gradiente de concentración 10 a 20 veces mayor por medio de un sistema de transporte.

Una vez en el interior de la célula por la actividad de la enzima carnitina-aciltransferasa (CAT1) se produce la esterificación del ácido graso de cadena larga con el carbono beta-hidroxilo de la carnitina, reacción necesaria para su introducción en la mitocondria.

A diferencia de la forma miopática, en la forma sistémica se producen manifestaciones en otros órganos además del músculo esquelético, como el sistema nervioso central, hígado y miocardio. El cuadro puede estar caracterizado por vómitos, confusión y coma. Como está bloqueada la producción de energía a través de la oxidación de los ácidos grasos, los tejidos se vuelven glucosa-dependientes, pero como además está afectada la gluconeogénesis por la falta de precursores, provenientes de la oxidación de los ácidos grasos, todo esto conduce a una severa hipoglicemia. La cetosis está prácticamente ausente durante el ayuno a pesar de los altos niveles plasmáticos de ácidos grasos.

Chapoy y cols(1980) relataron el caso de un niño méjicoamericano de 3,5 años, que primero presentó a los 3 meses de edad un episodio agudo de letargia, somnolencia, hipoglicemia, hepatomegalia y cardiomegalia, que respondió pobremente a la corrección de la glicemia. La ausencia de cetonuria durante siguientes episodios de severa hipoglicemia, llevaron a buscar un defecto en la oxidación de ácidos grasos. Se encontraron bajos niveles de carnitina en plasma, músculo e hígado. El tratamiento con carnitina por vía oral durante 6 meses resultó en un aumento de la fuerza muscular, una dramática reducción en el tamaño cardíaco, una parcial restauración de los niveles de carnitina plasmática y muscular y una completa restauración de los niveles hepáticos normales. Cederbaum y cols(1984) siguieron tratando el caso de Chapoy durante 4 años, y la facilidad y efectividad del tratamiento, la fácil disponibilidad y los relativamente baratos análisis de carnitina plasmática, hizo recomendable realizarlos en todos los niños con debilidad o hipotonía muscular, cardiomiopatía o esteatosis hepática inexplicables, especialmente cuando son intermitentemente acompañadas por hipoglicemia e hiperamonemia. Si bien los autores pensaron originalmente que la deficiencia de carnitina era debida a un defecto hereditario de una enzima responsable por su biosíntesis, luego llegaron a la conclusión que su paciente tenía otro tipo de deficiencia de carnitina, resultado de la excesiva pérdida por orina.

### **Deficiencia de palmitiltransferasa II de carnitina (CPT2), miopática, de presentación tardía.**

La deficiencia de palmitiltransferasa II de carnitina (CPT2), miopática, de presentación tardía, es causada por una mutación en el gen correspondiente situado en el locus 1p32.

Se trata del más común de los defectos hereditarios en la oxidación mitocondrial

de los ácidos grasos de cadena larga, y su aparición en jóvenes adultos se caracteriza por episodios recurrentes de rabdomiolisis provocados por ejercicios prolongados, ayuno o enfermedades febriles (Thuillier y cols, 2003).

Engel y colaboradores (1970) relataron el caso de 2 hermanos gemelos de 18 años quienes presentaron dolores con mioglobinuria desde temprana edad, algunas veces inducidos por el ejercicio. El ayuno, o dietas con alto contenido de grasas y bajo contenido de hidratos de carbono, inducían dolores y elevación en las enzimas musculares séricas, no asociados con cetonemia o cetonuria, sugiriendo un defecto en la fuente de energía muscular. Como la administración de triglicéridos de cadena media produjo la esperada normal cetonemia y cetonuria, Engel y colaboradores postularon un defecto en la utilización de los ácidos grasos de cadena larga y Bressler (1970) sugirió el compromiso del sistema de la carnitina.

Cumming y otros (1976) describieron un paciente que tenía calambres y mioglobinuria provocadas por ejercicios violentos después del ayuno y que eran suprimidos por dietas con alto contenido de hidratos de carbono. Hostetler y colaboradores (1978) relataron el caso de un paciente con mioglobinuria recurrente, en quien el estudio del metabolismo muscular de los carbohidratos era normal, mientras que los ayunos prolongados elevaban los niveles séricos de CPK (fosfocreatinquinasa) y los niveles plasmáticos de ácidos grasos libres, acetoacetato y beta-hidroxibutirato permanecían normales durante el ayuno. Se encontró en el músculo una deficiencia parcial de palmitiltransferasa de carnitina, también la microscopía electrónica del mismo mostró gotitas de grasa y un estudio de los lípidos reveló aumento de los triglicéridos de 3 veces los valores normales.

Kelly y colaboradores (1989) relataron el caso de una adolescente de 13 años que desarrolló una severa rabdomiolisis después de una infección por influenza B. La evolución se complicó con episodios de hiperpotasemia, hipocalcemia, hiperfosfatemia, mioglobinuria, fallo renal y arritmia cardíaca letal. La biopsia muscular mostró deficiencia de CPT2. En una hermana asintomática se encontró también deficiencia de CPT2. Kelly sugirió que la heterogenicidad fenotípica en la deficiencia de CPT2, puede ser debida a diferencias en la extensión del defecto enzimático, así como una variable exposición a factores como el ejercicio prolongado, frío, ayuno e infección.

Olpin y cols(2003) encontraron que los varones comprenden el 88% de los pacientes con déficit de CPT2 miopática.

Gempel y cols(2002) compararon por espectrometría de masas, las acil-carnitinas séricas de 9 pacientes de déficit de CPT2 contra las de una cohorte de 99 pacientes con otros trastornos neuromusculares y metabólicos, y encontraron elevaciones características de palmitil-carnitina y oleil-carnitina, mientras que otras acil-carnitinas no estaban elevadas. En su estudio, la relación entre palmitil-carnitina y oleil-carnitina con otras acil-carnitinas pudo detectar todas las deficiencias de CPT2. Gempel y colaboradores sugieren que la espectrometría de masas de las acil-carnitinas séricas es un test de screening rápido que puede determinar tempranamente el diagnóstico en pacientes con mioglobinuria, debilidad muscular recurrente y mialgias.

### **Deficiencia de palmitiltransferasa II de carnitina (CPT2), infantil**

Es causada por una mutación en el gen de la CPT2.

Demaugre y colaboradores (1991) relataron el caso de un niño, hijo de padres primos hermanos, que presentó a los 3 meses de edad, letargo, paro respiratorio y convulsiones, siguiendo a una enfermedad febril. El tenía leve hepatomegalia y cardiomegalia, así como múltiples arritmias cardíacas. Los exámenes de laboratorio mostraron hipoglicemia hipocetósica, las enzimas hepáticas estaban aumentadas, como también los niveles séricos de CPK (fosfocreatin-quinasa), y los niveles de carnitina plasmáticos disminuídos. Las cuerpos cetónicos aumentaron tras una carga con triglicéridos de cadena media pero no con triglicéridos de cadena larga, indicando un trastorno en la oxidación de los ácidos grasos de cadena larga en el hígado. La actividad de la CPT2 fue del 10% de lo normal en los fibroblastos del paciente y aproximadamente de 50% de lo normal en los linfocitos de los padres y en un hermano sano. Un análisis de la proteína enzimática determinó niveles disminuídos de CPT2 de longitud normal. El paciente murió súbitamente a los 17 meses después del ayuno nocturno.

Yamamoto y otros (1996) relataron el caso de una niña japonesa previamente sana que entró en un estado de letargo a la edad de 9 meses, luego de 2 días de enfermedad febril. Ella tenía hipoglicemia hipocetósica, acidosis metabólica, hiperamonemia, enzimas hepáticas elevadas, y hepatomegalia con esteatosis macrovesicular. La oxidación del palmitato y la actividad de CPT2 en linfoblastos fue de 46% y 3% de los controles normales respectivamente. Un hermano más joven tenía un cuadro clínico y de laboratorio similar.

### **Deficiencia de palmitiltransferasa de carnitina ii (cpt2), forma letal neonatal.**

Esta forma es causada como las anteriores por mutaciones en el gen de CPT2. y fue reconocida por Hug y colaboradores (1989, 1991) y por Zinn y otros (1991), quienes relataron casos de recién nacidos que morían en los primeros días de vida. El paciente relatado por Hug, presentó a los 2 días de vida hipotermia y letargo, y se le encontró hepatomegalia, cardiomegalia e hipoglicemia. Aparecieron luego signos neurológicos, incluyendo convulsiones, hipotonía e hiporreflexia, así como arritmias cardíacas. El paciente murió en forma súbita a los 5 días de vida. Los exámenes de laboratorio mostraron disminución de los niveles séricos y tisulares de carnitina total y libre y niveles aumentados de acilcarnitinas de cadena larga. La actividad de CPT2 estaba severamente disminuída (menos de 10%) en múltiples tejidos y en fibroblastos cultivados.

Witt y cols (1991) hicieron diagnóstico prenatal usando ecografía, con la cual encontraron riñones poliquísticos y luego realizaron estudios de oxidación en amniocitos que mostraron menos del 5% de actividad de CPT2, además las acil-carnitinas de cadena larga estaban elevadas en los tejidos fetales. Albers y colaboradores (2001) relataron el caso de un neonato con deficiencia letal neonatal de CPT2 que fue detectada con espectrometría de masa en tándem.

### **Deficiencia de palmitiltransferasa de carnitina I (CPT1), hepática, tipo I.**

La deficiencia de CPT1 es un trastorno autosómico recesivo de la oxidación de los ácidos grasos de cadena larga, caracterizado por severos episodios de hipoglicemia hipocetósica que ocurren usualmente luego del ayuno o enfermedades febriles, que se presenta en la lactancia o en la niñez temprana (Bougnères y cols, 1981). Es causada por mutaciones en el gen que codifica la CPT1A, localizado en el locus 11q13.

Bougnères y cols (1981) relataron el caso de 2 hermanas que presentaron severa hipoglicemia hipocetósica a la edad de 8 meses, resultando en la muerte de una de ellas. Otros signos incluyeron hepatomegalia y coma. La actividad de la CPT1 estaba ausente en la paciente que fue testada.

Falik-Borenstein y cols (1989) relataron el caso de una niña mejicana de 28 meses nacida de padres de una población genética aislada. Comenzando a la edad de 1 año, sufrió 3 severos episodios parecidos al síndrome de Reye, precipitados por una leve infección viral. Estos episodios fueron caracterizados por coma, hipoglicemia no-cetósica, leve hiperamoniemia, enzimas hepáticas elevadas, ácidos grasos libres elevados y hepatomegalia con infiltración grasa. La recuperación con glucosa y otras medidas no específicas fue acompañada por una severa hipertrigliceridemia. Se registró también acidosis tubular renal proximal y distal. A los 20 minutos de la administración de triglicéridos de cadena media la glicemia estaba en 75 mg% sin hipertrigliceridemia. Después de 2 meses de tratamiento con triglicéridos de cadena media, la acidosis tubular curó completamente. Falik-Borenstein y otros (1992) relataron el caso de una niña con deficiencia de CPT1 en quien las manifestaciones comenzaron a los 14 meses y fue seguida por acidosis tubular renal. El tratamiento con triglicéridos de cadena media hizo desaparecer el problema renal, recuperándose en 2 meses, y tolerando luego infecciones virales sin desarrollar hipoglicemia u otros problemas.

Sim y colaboradores (2001) describieron un neonato de alto riesgo por deficiencia de CPT1 hepática, que fue investigado desde el nacimiento. El perfil de carnitina libre y acil-carnitina en la sangre seca recogida en papel de filtro a las edades de 1 y 4 días, mostraron una elevada concentración de carnitina libre (141 y 142 micromoles por litro), concentración normal de acetil y propionil-carnitina, con casi ausencia de los otros ésteres. La distribución de carnitina libre en la población de recién nacidos (n= 143.981) mostró que solo 3 ejemplos tenían carnitina libre mayor de 140 micromoles por litro, 2 con deficiencia de CPT1 y 1 con sepsis neonatal. Sim y colaboradores concluyen por tanto, que si bien hay otras causas que pueden aumentar los niveles de carnitina libre, una elevación aislada de la misma en un recién nacido de término aparentemente sano, justifica la investigación para excluir una deficiencia de CPT1.

### **Deficiencia de translocasa de carnitina-acilcarnitina (CACT)**

La translocasa de carnitina-acilcarnitina es una proteína que actúa como lanzadera en la membrana mitocondrial, transportando sustratos entre el citosol y la matriz mitocondrial, transfiriendo acilcarnitina grasa a la mitocondria a cambio de carnitina libre.

Huizing y cols(1997) clonaron y establecieron la secuencia del cDNA(DNA clonado) del CACT humano y establecieron la distribución del mismo en distintos tejidos humanos, y encontraron altos niveles de mRNA de CACT transcrito en corazón, músculo esquelético e hígado y niveles mucho menores en cerebro, placenta, riñón, páncreas y especialmente en pulmón. Viggiano y cols(1997) mapearon el gen de CACT en el locus 3p21.31 y un pseudo gen CACTP en el locus 6p12.

En un varón recién nacido que presentó convulsiones, períodos de apnea y bradicardia a las 36 horas de vida, Stanley y cols(1992), encontraron una deficiencia de carnitina-acilcarnitina translocasa (CACT). El ataque fue aparentemente provocado por el ayuno. Él tuvo extrasístoles ventriculares recurrentes, taquicardia ventricular e hipotensión. Luego, episodios de ayuno durante enfermedades intercurrentes provocaron severos estados de coma, los cuales respondieron a la administración intravenosa de glucosa. A los 30 meses de vida, el niño presentó debilidad muscular generalizada, el electrocardiograma mostró moderada hipertrofia ventricular y el ecocardiograma una fracción de eyección reducida. El niño murió a los 37 meses de vida, por debilidad progresiva, hepatomegalia y fallo hepático. Los padres eran sanos y no consanguíneos y un hermano mayor había muerto a los 4 días de vida, dos días después de un súbito e inexplicable paro cardiorrespiratorio.

Pande y colaboradores (1993) describieron deficiencia de CACT con severa hipoglicemia hipocetósica, hiperamoniemia y bloqueo aurículoventricular, en un varón, con padres sanos primos hermanos, que murió a los 8 días de vida. En los fibroblastos fue encontrada una deficiencia total de CACT. La ocurrencia de 2 hermanos presumiblemente afectados en la familia relatada por Stanley y la consanguinidad de los padres en el caso relatado por Pande sugieren una herencia autosómica recesiva.

El defecto en uno de los otros transportadores transmembrana mitocondrial, el carrier de ornitina, es la base del síndrome hiperornitinemia-hiperamoniemia-hipercitrulinemia.

Al Aqeed y colaboradores (1999), describieron el que ellos pensaron era el 12° caso de deficiencia de CACT y enfatizaron que el trastorno era tratable. El paciente tenía ataques de apnea desde el nacimiento, nistagmus e hiperamoniemia. El tratamiento incluyó diálisis peritoneal con un catéter de Tencko permanente in situ, alimentación enteral con una dieta de altas calorías, bajas proteínas, ácidos grasos de cadena larga, triglicéridos de cadena media y frecuentes comidas.

### **Deficiencia de carnitina secundaria a deficiencia de acil-CoA dehidrogenasa de cadena media (MCADH)**

La deficiencia de acil-CoA dehidrogenasa de cadena media es causada por mutación en el gen correspondiente situado en el locus 1p31.

Este trastorno se caracteriza por intolerancia a ayunos prolongados, con episodios de coma hipoglicémico recurrentes, aciduria de ácidos dicarboxílicos de cadena media, cetogénesis perturbada y bajos niveles de carnitina en plasma y tejidos. El proceso puede ser muy severo y a veces fatal en pacientes muy jóvenes (Matsubara y colaboradores, 1986). Es el defecto más frecuente de oxidación de los ácidos grasos.

Gregersen y colaboradores (1976) fueron los primeros en describir una deficiencia en MCADH, en un paciente que presentaba inexplicables episodios de letargo e inconciencia y aciduria de ácidos dicarboxílicos de C6-C10. Naylor y colaboradores (1978) estudiaron 2 hermanas jóvenes adolescentes, que sufrieron hipoglicemia intermitente, letargo y coma, asociados con cambios grasos perilobulillares en el hígado. Durante los ataques de hipoglicemia fue demostrada por cromatografía de gases, aciduria masiva de ácidos dicarboxílicos C6-C14, ácido adípico y los monoinsaturados sebácico, sebúrico y ozeoleico estaban entre los aumentados en suero y orina. Los autores sugirieron que la causa de este efecto estaba en que el defecto de la beta-oxidación de los ácidos grasos de cadena media, hacía que usaran como vía alternativa la omega-oxidación hacia los ácidos dicarboxílicos.

Stanley y colaboradores (1983) relataron 3 casos en 2 familias, que presentaron en la temprana infancia, episodios de enfermedad asociados con ayuno, semejantes al síndrome de Reye: coma, hipoglicemia, hiperamonemia e hígado graso, en los cuales fue demostrado deficiencia de MCADH. Los autores llegaron a la conclusión de que la deficiencia de carnitina fue un fenómeno secundario y sugirieron que otros pacientes con deficiencia sistémica de carnitina que no respondían a la terapia con carnitina, podían tener defectos en la oxidación de los ácidos grasos de este tipo.

Van Hove y colaboradores (1993) sugieren que el diagnóstico de deficiencia de MCADH, incluyendo el diagnóstico prenatal, puede ser realizado a través de la investigación de acilcarnitinas en sangre.

La espectrometría de masa en tándem es un método conveniente por su rapidez y seguridad.

El diagnóstico puede hacerse también, por la presencia en orina de conjugados de octanoil-carnitina o de glicina de los ácidos hexanoico y fenilpropiónico, o bien demostrando la actividad deficiente de la enzima en leucocitos o en fibroblastos cultivados.(Stanley y colaboradores).

Los cuadros agudos deben tratarse inmediatamente con líquidos intravenosos con glucosa al 10% con el fin de suprimir la lipólisis lo más pronto posible. El tratamiento a largo plazo consiste en una dieta ajustada para asegurarse de evitar el ayuno.(Stanley y colaboradores.).

La alimentación al pecho puede ser protectora en la deficiencia de MCADH durante la lactancia (Roe y colaboradores, 1986).

Treem y colaboradores (1989), encontraron que la suplementación con carnitina fue ineficaz y de hecho incluso puede ser peligrosa.

### **Deficiencia de Acil-CoA dehidrogenasa de cadena corta (SCAFH).**

Este trastorno es causado por una mutación en el gen que codifica la acil-CoA dehidrogenasa de cadena corta, situado en el locus 12q22-qter.

Han sido identificados 2 fenotipos distintos. Uno ha sido observado en niños con acidosis aguda y debilidad muscular, el otro en pacientes de mediana edad con una miopa-



tía crónica. La deficiencia de SCADH es generalizada en el primer tipo y localizada al músculo esquelético en el último. Los casos de presentación neonatal tienen un fenotipo variable incluyendo acidosis metabólica, detención del desarrollo, retraso mental y convulsiones, así como miopatía (Roe y Ding, 2001). No hay episodios de hipoglicemia no-cetósica, como es característico en las deficiencias de dehidrogenasas de acil-CoA de cadenas media y larga (MCAD y LCAD).

Coates y colaboradores (1988) encontraron deficiencia de SCAD en una niña de 2 años de edad, cuyo desarrollo postnatal fue complicado por alimentación deficiente y vómitos, ella presentó debilidad muscular progresiva y retardo mental. Los niveles plasmáticos de carnitina total estaban bajos, pero estaban esterificados en un grado anormal, lo mismo pasaba en el músculo esquelético. Los fibroblastos de esta paciente tenían 50% de la actividad de los controles de la acilCoA-dehidrogenasa con la butirilCoA como sustrato. Toda esta actividad residual fue inhibida por un anticuerpo contra la acilCoA-dehidrogenasa de cadena media. Estos datos demostraron que la acilCoA-dehidrogenasa de cadena media concurría con el 50% de su actividad hacia el sustrato de cadena corta butirilCoA, bajo esas condiciones, pero el anticuerpo contra esta enzima podía ser usado para desenmascarar una específica y virtualmente total deficiencia de acilCoA-dehidrogenasa en esta paciente.

Turnbull y colaboradores (1981), relataron el caso de una mujer de 53 años que presentó una miopatía con acumulación de lípidos y bajas concentraciones de carnitina en el músculo esquelético. Se encontró afectada la oxidación de ácidos grasos en el músculo causada por deficiencia de la actividad de SCADH (butiril-CoA) en mitocondria. Los autores suponen que la deficiencia muscular de carnitina era secundaria a la deficiencia enzimática y sugirieron que se considerara este hecho en otros casos de miopatías con acumulación de lípidos y deficiencia de carnitina. La paciente tenía actividad normal de la SCADH en fibroblastos, lo cual sugiere la posibilidad de que haya distintas isoenzimas en los tejidos de mamíferos.

Amendt y colaboradores (1992) encontraron que en ratones deficientes en SCADH, la enzima es la misma en el músculo y en los fibroblastos. Por esta razón Bhala y colaboradores (1995) creen que el caso de Turnbull y cols, no es un caso de deficiencia primaria de SCADH, sino más bien de deficiencia de acilCoA-dehidrogenasa múltiple con respuesta a la riboflavina como el relatado por Di Donato y colaboradores (1989).

La deficiencia de SCADH es un trastorno de herencia autosómica recesiva.

### **Deficiencia de acil-CoA dehidrogenasa de cadena larga (LCADH).**

El gen que codifica esta enzima está situado en el locus 2q34-q35.

Hale y colaboradores (1985) reportaron 3 niños que presentaron en su temprana infancia hipoglicemia y episodios de paro cardiorrespiratorio asociados con el ayuno. Otros signos incluían hepatomegalia, cardiomegalia e hipotonía. No se encontraron cetonas en la orina en el momento de la hipoglicemia. Los niveles de carnitina plasmática total fueron bajos. Las manifestaciones sugirieron un defecto en la oxidación mitocondrial de ácidos

grasos. La LCADH juega un papel crucial en la deshidrogenación de los ácidos grasos de C8-C18, el primer paso en la beta-oxidación mitocondrial. En forma semejante a otras acilCoA-dehidrogenasas, esta requiere flavoproteína de transferencia de electrones como aceptador de los mismos. Ensayos específicos mostraron que la actividad de la LCADH, era menor del 10% de los controles en fibroblastos, leucocitos e hígado. La actividad de las dehidrogenasas de acilCoA de cadenas media, corta e isovalérica fueron normales. Con cultivo de fibroblastos se observó que la producción de CO<sub>2</sub> desde los ácidos grasos de cadena media y corta era normal, mientras la procedente de ácidos grasos de cadena larga era reducida. Los estudios enzimáticos en los padres dieron niveles intermedios, como correspondía a portadores heterocigotos de herencia autosómica recesiva. Desde que los triglicéridos procedentes del tejido adiposo como de la ingesta dietética, contienen predominantemente ácidos grasos de C16 y C18 esta deficiencia bloquea el uso de los mismos para producir en el hígado cuerpos cetónicos. El mecanismo por el cual se produce un déficit secundario de carnitina, al igual que en el caso de las acilCoA dehidrogenasas de cadena corta y mediana permanece desconocido. Al igual que en la deficiencia de MCADH, se forman ácidos grasos dicarboxílicos, y la presencia de los mismos en la orina así como la ausencia de betahidroxibutirato son importantes claves para el diagnóstico. Estos ácidos se forman en el citoplasma por omega-oxidación de los ácidos grasos. El tratamiento es similar al del déficit de MCADH poniendo especial énfasis en evitar el ayuno.

### **Deficiencia de acil-CoA dehidrogenasa de cadena muy larga (VLCAD)**

El gen que codifica esta enzima está situado en el locus 17p11.2-p11.1.

Izai y colaboradores (1992) identificaron y purificaron una nueva dehidrogenasa, la acil-CoA de cadena muy larga, y determinaron que era la enzima llave de la beta-oxidación mitocondrial de los ácidos grasos de cadena muy larga. Investigando la deficiencia de esta enzima en seres humanos, ellos produjeron un anticuerpo contra la VLCAD humana y usando ésta en un ensayo enzimático con fibroblastos de 7 pacientes, sospecharon encontrar un desorden hereditario en la beta-oxidación de ácidos grasos de cadena larga. Aoyama y colaboradores (1993) de manera similar identificaron 2 pacientes varones con deficiencia de VLCAD. Uno de los pacientes presentó a la edad de 3 meses hipoglicemia hipocetósica, enfermedad hepatocelular y cardiomiopatía. En la autopsia fueron encontrados severa injuria hepatocelular y marcada acumulación lipídica en muchos tejidos. El otro paciente relatado por Tonsgard y colaboradores (1991), como instancia de un inexplicable defecto de la oxidación de los ácidos grasos de cadena larga, presentó a la edad de 4 meses hipoglicemia, disfunción hepatocelular y cardiomiopatía. Los exámenes de laboratorio revelaron hiperamonemia y aumento de los niveles de adipato y sebacato. El examen microscópico del material de autopsia, mostró marcada acumulación de lípidos en muchos tejidos. La actividad de dehidrogenasa de palmitil-CoA se estudió en fibroblastos de piel, para medir el nivel de actividad de VLCAD, encontrándose valores muy bajos con pérdida de inmunoreactividad al anticuerpo contra VLCAD, demostrando la deficiencia de la misma.

Que este trastorno sea más probablemente de herencia autosómica recesiva, que recesiva ligada al sexo, lo sugiere el caso de una niña de 2 años, relatado por Bertrand y colaboradores (1993).

Cox y colaboradores (1998) relataron el caso de una niña de 5 años con deficiencia de VLCAD, que fue primero vista a los 5 meses de edad con severa miocardiopatía hipertrófica, hepatomegalia, encefalopatía e hipotonía. Se encontró que ella incluía una mutación errónea heterocigota (phe458 por leu) y una mutación por error de empalme de loci. Después del tratamiento inicial con glucosa intravenosa y carnitina, la paciente creció con una dieta hipograsa, suplementada con aceite de triglicéridos de cadena mediana y carnitina y evitando el ayuno. Su hipertrofia ventricular se recuperó significativamente 1 año después, y su cociente intelectual estaba en el rango superior para la edad. El reconocimiento clínico de la deficiencia de VLCAD es importante porque es una de las pocas causas de miocardiopatía que ocurren en la infancia, que se pueden tratar directamente.

### **Deficiencia de dehidrogenasa de 3-hidroxiacetyl CoA (enzima mitocondrial trifuncional),(HADHA y HADHB).**

Los genes de HADHA y HADHB situados en el locus 2p23, codifican las subunidades alfa y beta de la proteína mitocondrial trifuncional. El hétérocomplejo contiene 4 subunidades alfa y 4 subunidades beta y cataliza 3 pasos en la beta-oxidación de los ácidos grasos, incluyendo el paso de la dehidrogenasa 3-hidroxiacetyl CoA. La subunidad beta maneja la actividad de la 3-cetoacetyl CoA tiolasa (Kamijo y colaboradores, 1994).

Kamijo y colaboradores (1994) identificaron por medio de cDNA (clonado), los genes que codifican las subunidades alfa y beta de la holoenzima. La subunidad alfa proviene de un precursor de 82.598 Da que luego deviene a 78.969 Da en la subunidad madura. La subunidad beta proviene de un precursor de 51.293 Da que luego se reduce a 47.484 Da en la subunidad madura.

Uchida y colaboradores (1992) y Carpenter y colaboradores (1992), demostraron que la dehidrogenasa de 3-hidroxiacetyl-CoA de cadena larga (LCHAD), es de hecho una proteína trifuncional, que también tiene actividad de enoil-CoA hidratasa y 3-cetoacetyl-CoA tiolasa. Carpenter y Uchida trabajaron con hígado humano y de rata respectivamente.

Kamijo y colaboradores (1994) examinaron la biosíntesis de la proteína trifuncional humana en fibroblastos cultivados de piel, en 2 pacientes con deficiencia de LCHAD. Las células de un paciente mostraron un contenido de la enzima menor del 10% de las células de control, debido a la degradación muy rápida de la proteína, que es sintetizada de nuevo en la mitocondria. La disminución de la proteína estaba asociada con la disminución de todas las actividades enzimáticas. En las células del segundo paciente, la velocidad de degradación de la proteína sintetizada nuevamente, fue mayor que en las células de control, dando ascensos de la enzima trifuncional del 60% de los niveles de control, para luego caer rápidamente. La actividad de la dehidrogenasa de 3-hidroxiacetyl-CoA con sustratos de cadena media y larga decreció drásticamente, con menor cambio en la actividad de las otras enzimas.

Haciendo uso de cDNA para codificar la subunidad alfa, Brackett y cols(1995) determinaron la base molecular de la deficiencia de la proteína mitocondrial trifuncional, en un paciente que presentó en el período neonatal hipoglicemia y miocardiopatía y que murió súbitamente a la edad de 18 meses. Se demostró heterocigosidad compleja para 2 mutaciones diferentes, en el sitio 5' de empalme siguiente al exon 3, y resultando en una delección del exon 3 (71 bp) en el mRNA del paciente. Esta delección causa un cambio en la estructura de la proteína, haciéndola de menor longitud, por una terminación muy temprana de la cadena.

Spiekerkoetter y colaboradores (2003) caracterizaron 15 pacientes provenientes de 13 familias con mutaciones de la subunidad beta de la proteína mitocondrial trifuncional. Fueron manifiestos 3 fenotipos: 4 pacientes tuvieron una presentación neonatal severa con miocardiopatía, síntomas semejantes al síndrome de Reye, y muerte temprana; 2 pacientes tenían una forma hepática con hipoglicemia hipocetósica recurrente, y 9 pacientes presentaron una forma hepática moderada, de presentación tardía de tipo neuromiopático con episodios de mioglobinuria. Los exámenes genéticos revelaron 16 mutaciones diferentes. Spiekerkoetter y colaboradores encontraron que la ubicación de la mutación dentro de la proteína estaba relacionada con el tipo clínico.

Se ha observado déficit secundario de carnitina.

### **Deficiencia de flavoproteína de transferencia de electrones, alfa polipéptido (etfa) y beta polipeptido (ETFB) y dehidrogenasa de flavoproteina de transferencia de electrones (ETFDH)**

Estas enzimas cumplen la importante tarea del transporte de los electrones desde los pasos catalizados por las deshidrogenasas de acil-CoA de la oxidación de los ácidos grasos, y también de las otras 3 dehidrogenasas que provienen de la oxidación del ácido glutárico y de los aminoácidos de cadena ramificada.

La flavoproteína de transferencia de electrones (ETF) existe en la matriz mitocondrial como un heterodímero: subunidad alfa (ETFA) de 30 kD, y subunidad beta (ETFB) de 28 kD, y contiene además, una molécula de flavina-adenina dinucleótido (FAD) y una de adenosina-monofosfato (AMP) por heterodímero. Estas subunidades son codificadas por genes situados en los locus 15q23-q25 y 19q13.3 respectivamente. La dehidrogenasa de flavoproteína de transferencia de electrones (ETFDH), es un monómero de 64 kD integrado en el interior de la membrana mitocondrial, que contiene una molécula de FAD y un conjunto de 4Fe-4S. Ambas enzimas se requieren para transferir electrones desde las dehidrogenasas que contienen flavina hacia la cadena respiratoria principal. El gen que codifica la ETFDH se sitúa en el locus 4q32-qter (Olsen y colaboradores, 2003).

El déficit de estas enzimas produce un trastorno, donde se incluyen los defectos de oxidación de los ácidos grasos, con los de la oxidación de los aminoácidos de cadena ramificada y con los de la oxidación del ácido glutárico.

En ausencia completa del complejo enzimático se produce una grave enfermedad neonatal, caracterizada por vómitos, hipoglicemia, acidosis metabólica y coma. Se ha

descrito también en algunos pacientes malformaciones como riñón poliquístico y dismorfias faciales.

Los exámenes de laboratorio muestran en forma característica aciduria dicarboxílica, etil-malónica y glutárica; como signo de bloqueo de la oxidación de los ácidos grasos y de la lisina respectivamente, y también la presencia en orina de conjugados de glicina con ácido isovalérico, isobutírico y alfa-metilbutírico por bloqueo de la oxidación de los aminoácidos de cadena ramificada (Stanley C.1992).

El déficit parcial de actividad de ETF, causa un proceso más leve, con episodios de vómitos, hipoglicemia, coma y debilidad muscular desencadenados por el ayuno. En la orina se encuentran ácidos dicarboxílicos y etil-malónico.

Tanto en la forma leve como en la grave se encuentra déficit secundario de carnitina.

Estos enfermos en la forma leve mejoran con una dieta controlada para evitar períodos de ayuno y en algunos enfermos ha sido de utilidad la riboflavina.

Recibido: 03/07/05. Aceptado: 28/08/05

## BIBLIOGRAFIA

- AL AQEEL, A. I.; RASHED, M. S.; WANDERS, R. J. A. "Carnitine-acylcarnitine translocase is a treatable disease" en *J. Inherit. Metab. Dis.* 1999. Vol. 22, pp. 271-275.
- ALBERS, S.; MARSDEN, D.; QUACKENBUSCH, E.; STARK, A. R.; LEVY, H. L.; IRONS, M. "Detection of neonatal carnitine palmytoiltransferase II deficiency by expanded newborn screening with tandem mass spectrometry" en *Pediatrics*, 2001, Vol. 107, pp. 103.
- AMENDT, B. A.; FRENEAUX, E.; REECE, C.; WOOD, P. A.; RHEAD, W. J. "Short-chain acyl-coenzyme A dehydrogenase activity, antigen and biosynthesis are absent in the BALB/cByJ mouse" en *Pediat. Res.* 1992,3 Vol. 1, pp. 552-556.
- BERTRAND, C.; LARGILLIERE, C.; ZABOT, M. T.; MATHIEU, M.; VIANEY-SABAN, C. "A novel disease with deficiency of mitochondrial verylong-chain acyl-CoA dehydrogenase" en *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1993. Vol. 191, pp. 1369-1372.
- BHALA, A.; WILLIS, M.; RINALDO, P.; BENNETT, M. J.; SCHMIDT-SOMMERFELD, E.; HALE, D. E. "Clinical and biochemical characterization of short-chain acyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency" en *J. Pediat.* 1995. Vol. 126, pp. 910-915.
- BOUGNERES, P. F.; SAUDUBRAY, J. M.; MARSAC, C.; BERNARD, O.; ODIEVRE, M.; GIRARD, J. "Fasting hypoglycemia resulting from hepatic carnitine palmitoyltransferase deficiency" *J. Pediat.* 1981. Vol. 98, pp. 742-746.
- BRACKETT, J. C.; SIMS, H. F.; RINALDO, P.; SHAPIRO, S.; POWELL, C. K.; BENNETT, M. J.; STRAUSS, A. W. "Two alpha subunit donor splice site mutations cause human trifunctional protein deficiency" en *J. Clin. Invest.* 1995. Vol. 95, pp. 2076-2082.
- BRESSLER, R. "Carnitine and the twins" en *New England J. Med.* 1970, Vol. 282, pp. 745-746.
- CARPENTER, K.; POLLITT, R. J.; MIDDLETON, B. "Human liver long-chain 3-hydroxyacyl-coenzyme A dehydrogenase is a multifunctional membrane-bound beta-oxidation enzyme of mitochondria" en *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1992. Vol. 183, pp. 443-448.

- COATES, P. M.; HALE, D. E.; FINOCCHIARO, G.; TANAKA, K.; WINTER, S. C. "Genetic deficiency of short-chain acyl-coenzyme A dehydrogenase in cultured fibroblasts from a patient with muscle carnitine deficiency and severe skeletal muscle weakness" en *J. Clin. Invest.* 1988. Vol. 81, pp. 171-175.
- COX, G. F.; SOURI, M.; AOYAMA, T.; ROCKENMACHER, S.; VARVOGLI, L.; ROHR, F.; HASHIMOTO, T.; KORSON, M. S. "Reversal of severe hypertrophic cardiomyopathy and excellent neuropsychologic outcome in very-long-chain acyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency" en *J. Pediat.* 1998. Vol. 133, pp. 247-253.
- CUMMINGS, W. J. K.; HARDY, M.; HUDGSON, P.; WALLS, J. "Carnitine palmitoyl transferase deficiency" en *J. Neurol. Sci.* 1976. Vol. 30, pp. 247-258.
- CHAPOY, P. R.; ANGELINI, C.; BROWN, W. J.; STIFF, J. E.; SHUG, A.; CEDERBAUM, S. D. "Systemic carnitine deficiency, a treatable inherited lipid-storage disease presenting as Reye's syndrome" en *New Eng. J. Med.* 1980. Vol. 303, pp. 1389-1394.
- DEMAUGRE, F.; BONNEFONT, J. P.; COLONNA, M.; CEPANEC, C.; LEROUX, J. P.; SAU-DUBRAY, J. M. "Infantile form of carnitine palmitoyltransferase II deficiency with hepato-muscular symptoms and sudden death: physiopathological approach to carnitine palmitoyl-transferase II deficiencies" en *J. Clin. Invest.* 1991. Vol. 87, pp. 859-864.
- DIDONATO, S.; GELLERA, C.; PELUCHETTI, D.; UZIEL, G.; ANTONELLI, A.; LUS, G.; RIMOLDI, M. "Normalization of short-chain acyl-coenzyme A dehydrogenase after riboflavin treatment in a girl with multiple acylcoenzyme A dehydrogenase-deficient myopathy" en *Ann. Neurol.* 1989. Vol. 25, pp. 479-484.
- ENGEL, W. K.; VICK, N. A.; GLUECK, C. J.; LEVY, R. I. "A skeletal muscle disorder associated with intermittent symptoms and a possible defect of lipid metabolism" en *New Eng. J. Med.* 1970. Vol. 282, pp. 697-704.
- FALIK-BORENSTEIN, T. C.; JORDAN, S. C.; SAUDUBRAY, J. M.; EDMOND, J.; CEDER-BAUM, S. D. "Carnitine-palmitoyl transferase I deficiency (CPT I)(Abstract)", en *Am. J. Genet.* 1989. Vol. 45, (suppl.) A5.
- FALIK-BORENSTEIN, T. C.; JORDAN, S. C.; SAUDUBRAY, J. M.; BRIVET, M.; DEMAUGRE, F.; EDMOND, J.; CEDERBAUM, S. D. "Renal tubular acidosis in carnitine palmitoyl-transferase type I deficiency" en *New Eng. J. Med.* 1992. Vol. 327, pp. 24-27.
- FOMON, S. J. "Nutrición del lactante" en *Mosby/Doyma*, 1996.
- GEMPEL, K.; KIECHL, S.; HOFMANN, S.; LOCHMULLER, H.; KIECHL-KOHLENDORFER, U.; WILLEIT, J.; SPERL, W.; RETTINGER, A.; BIEGER, I.; PONGRATZ, D.; GERBITZ, K. D.; BAUER, M. F. "Screening for carnitine palmitoyltransferase II deficiency by tandem mass spectrometry" en *J. Inherit. Metab. Dis.* 2002, Vol. 25, pp. 17-27.
- GREGERSEN, N.; LAURITZEN, R.; RAASMUSSEN, K. "Suberylglycine excretion in urine from a patient with dicarboxylic aciduria" en *Clin. Chim. Acta.* 1976. Vol. 70, pp. 417-425.
- HALE, D. E.; BATSHAW, M. L.; COATES, P. M.; FRERMAN, S. E.; GOODMAN, S. I.; SINGH, I., STANLEY, C. A. "Long-chain acyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency: an inherited cause of nonketotic hypoglycemia" en *Pediat. Res.* 1985. Vol. 19, pp. 666-667.
- HOSTETLER, K. Y.; HOPPEL, C. L.; ROMINE, J. S.; SIPE, J. C.; GROSS, S. R.; HIGGINGBOT-TOM, P. A. "Partial deficiency of muscle carnitine palmitoyltransferase with normal ketone production" en *New Eng. J. Med.* 1978. Vol. 298, pp. 553-557.
- HUG, G.; BOVE, K. E.; SOUKUP, S. "Lethal neonatal multiorgan deficiency of carnitine palmitoyltransferase II" en *New Eng. J. Med.* 1991. Vol. 325, pp. 1862-1864.
- HUG, G.; SOUKUP, S.; BERRY, H.; BOVE, K. "Carnitine palmitoyltransferase (CPT): deficiency of CPT II but not of CPT I with reduced total and free carnitine but increased acyl-carnitine.(Abstract)" en *Pediat. Res.* 1989. Vol. 25(suppl.), pp. 115A only.

- HUIZING, M.; IACOBAZZI, V.; IJST, I.; SAVELKOUL, P.; RUITENBEEK, W.; VAN DEN HEUVEL, L.; INDI-  
VERI, C.; SMEITINK, J.; TRIJBELS, F.; WANDERS, R.; PALMIERI, F. "Cloning of the human carnitine-  
acylcarnitine carrier cDNA and identification of the molecular defect in a patient" en *Am. J. Hum. Genet.*  
1997. Vol. 61, pp.1239-1245.
- IZAI, K.; UCHIDA, Y.; ORII, T.; YAMAMOTO, S.; HASHIMOTO, T. "Novel fatty acid beta-oxidation enzymes  
in rat liver mitochondria.I.Purification and properties of verylong-chain acyl-coenzyme A dehydrogenase"  
en *J. Biol. Chem.* 1992. Vol. 267, pp. 1027-1033.
- KAMIJO, T.; AOYAMA, T.; KOMIYAMA, A.; HASHIMOTO, T. "Structural analysis of cDNAs for subunits of  
human mitochondrial fatty acid beta-oxidation trifunctional protein" en *Biochem. Biophys. Res. Commun.*  
1994.Vol. 199, pp. 818-825.
- KARPATI, G.; CARPENTER, S.; ENGEL, A. G.; WATTERS, G. V.; ALLEN, J.; ROTHMAN, S.; KLASSEN, G.;  
MAMER, O. A. "The syndrome of sistemic carnitine deficiency:clinical,morphologic,biochemical, and  
pathophysiologic features" en *Neurology.* 1975.Vol. 25, pp. 16-24.
- KELLY, K. J.; GARLAND, J. S.; TANG, T. T.; SHUG, A. L.; CHUSID, M. J. "Fatal rhabdomyolysis following  
influenza infection in a girl with familial carnitine palmitoyltransferase deficiency" en *Pediatrics.* 1989. Vol.  
84, pp. 312-316.
- MATSUBARA, Y.; KRAUSS, J. P.; YANG-FENG, T. L.; FRANCKE, U.; ROSENBERG, L. E.; TANAKA, K.  
"Molecular cloning of cDNAs encoding rat and human medium-chain acyl-Co A dehydrogenase and assign-  
ment of the gene to human chromosome I" en *Proc. Nat. Acad. Sci.* 1986. Vol. 83, pp. 6543-6547.
- NAYLOR, E. W.; MOSOVICH, L. L.; GUTHRIE, R.; EVANS, J. E.; TIECKELMAN, H. "Intermittent dicarboxy-  
lic aciduria and hypoglycemia in two siblings: an apparent defect in beta-oxidation of fatty acids.(abstract)"  
en *Am. J. Hum. Genet.* 1978.Vol. 30, p.35A only.
- OLPIN,S. E.; AFIFI, A.; CLARK, S.; MANNING, N. J.; BONHAM, J. R.; DALTON, A.; LEONARD, J. V.; LAND,  
J. M.; ANDRESEN, B. S.; MORRIS, A. A.; MUNTONI, F.; TURNBULL, D.; POURFARZAM, M.;  
RAHMAN, S.; POLLITT, R. J. "Mutation and biochemical analysis in carnitine palmitoyltransferase type II  
(CPT II) deficiency" en *J. Inherit. Metab. Dis.* 2003. Vol. 26, pp. 543-547.
- OLSEN, R. J.; ANDRESSEN, B. S.; CHRISTENSEN, E.; BROSS, P.; SKOVKY, F.; GREGERSEN, N. "Clear  
relationship between ETF/ETFDH genotype and phenotype in patients with multiple acyl-CoA dehydroge-  
nation deficiency" en *Hum. Mutat.* 2003. Vol. 22, pp. 12-23.
- PANDE, S. V.; BRIVET, M.; SLAMA, A.; DEMAUGRE, F.; AUFRANT, C.; SAUDUBRAY, J. M. "Carnitine-  
acylcarnitine translocase deficiency with severe hypoglycemia and auriculo-ventricular block: translocase  
assay in permeabilized fibroblasts" en *J. Clin. Invest.* 1993. Vol. 91, pp. 1247- 1252.
- REBOUCHE, C. "Ascorbic acid and carnitine biosynthesis" en *Ann. J. Clin. Nutr.* 1991. Vol. 54, pp. 1147S-1152S.
- ROE, C. R.; MILLINGTON, D. S.; MALTHY, D. A.; KINNEBREW, P. "Recognition of medium chain acyl-CoA  
dehydrogenase deficiency in asimptomatic siblings of dying of sudden infant death or Reye-like syndrome"  
en *J. Pediat.* 1986.Vol. 108, pp. 13-18.
- SIM, K. G.; WILEY, V.; CARPENTER, K.; WILCKEN, B. "Carnitine palmitoyltransferase I deficiency in neona-  
te identified by dried blood spot free carnitine and acylcarnitine profile" en *J. Inherit. Metab. Dis.* 2001. Vol.  
24, pp. 51-59.
- STANLEY, C. A.; HALE, D. E.; COATES, P. M.; HALL, C. L.; CORKEY, B. E.; YANG, W.; KELLEY, R. I.;  
GONZALEZ, E. I.; WILLIAMSON, J. R.; BAKER, L. "Medium-chain acyl-CoA-dehydrogenase deficiency  
in chidren with non-ketotic hypoglycemia and low carnitine levels" en *Pediat. Res.* 1983. Vol. 17, pp. 877-884.

- STANLEY, C. A.; HALE, D. E.; BERRY, G. T.; DELEEUW, S.; BOXER, J.; BONNEFONT, J. P. "A deficiency of carnitine-acylcarnitine translocase in the inner mitochondrial membrane" en *New Eng. J. Med.* 1992. Vol. 327, pp. 19-23.
- STANLEY, C. A. "Carnitine deficiency disorders in children" en *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2004, Nov, 1033, pp. 42-51. Review.
- THUILLIER, L.; ROSTANE, H.; DROIN, V.; DEMAUGRE, F.; BRIVET, M.; KADHOOM, N.; PRIPBUUS, C.; GOBIN, S.; SAUDUBRAY, J. M. "Correlation between genotype, metabolic data, and clinical presentation in carnitine palmitoyltransferase 2 (CPT2) deficiency" en *Hum. Mutat.* 2003. Vol. 21, pp. 493-501.
- TONSGARD, J. H.; STEPHENS, J. K.; RHEAD, W. J.; PENN, D.; HORWITZ, A. L.; KIRSCHNER, B. S.; WHITINGTON, P. F.; BERGER, S.; TRIPP, M. E. "Defect in fatty acid oxidation: Laboratory and pathologic findings in a patient" en *Pediat. Neurol.* 1991. Vol. 7, pp. 125-130.
- TREEM, W. R.; STANLEY, C. A.; GOODMAN, S. I. "Medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency: metabolic effects and therapeutic efficacy of long-term L-carnitine supplementation" en *J. Inherit. Metab. Dis.* 1989. Vol. 12, pp. 112-119.
- TURNBULL, D. M.; BARTLETT, K.; STEVENS, D. L.; ALBERTI, K. G. M. M.; GIBSON, G. J.; JOHNSON, M. A.; MCCULLOCH, A. J.; SHERRATT, H. S. A. "Short-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency associated with a lipid-storage myopathy and secondary carnitine deficiency" en *New Eng. J. Med.* 1984. Vol. 311, pp. 1232-1236.
- VAN HOVE, J. L. K.; ZHANG, W.; KAHLER, S. G.; ROE, C. R.; CHEN, Y. T.; TERADA, N.; CHACE, D. H.; IAFOLLA, A. K.; DING, J. H.; MILLINGTON, D. S. "Medium-chain acyl-CoA dehydrogenase (MCAD) deficiency: diagnosis by acylcarnitine analysis in blood" en *Am. J. Hum. Genet.* 1993. Vol. 52, pp. 958-966.
- WITT, D. R.; THEOBALD, M.; SANTA MARIA, M.; PACKMAN, S.; TOWNSEND, S.; SWEETMAN, L.; GOODMAN, S.; RHEAD, W.; HOPPEL, C. "Carnitine palmitoyltransferase type 2 deficiency: two new cases and successful prenatal diagnosis. (Abstract)" en *Am. J. Hum. Genet.* 1991. Vol. 49 (suppl): A109 only.
- YAMA, T.; UCHIDA, Y.; KELLEY, R. I.; MARBLE, M.; HOFMAN, K.; TONSGARD, J. H.; RHEAD, W. J.; HASHIMOTO, T. "A novel disease with deficiency of mitochondrial very-long-chain acyl-CoA dehydrogenase" en *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1993, Vol. 191, pp. 1369-1372.
- YAMAMOTO, S.; ABE, H.; KOHGO, T.; OGAWA, A.; OHTAKE, A.; HAYASHIBE, H.; SAKURABA, H.; SUZUKI, Y.; ARAMAKI, S.; TAKAYANAGI, M.; HASEGAWA, S.; NIIMI, H. "Two novel gene mutation (glu174-to-lys, phe383-to-tyr) causing the "hepatic form" of carnitine palmitoyltransferase II deficiency" en *Hum. Genet.* 1976. Vol. 98, pp. 116-118.
- ZINN, A. B.; ZURCHER, V. L.; KRAUS, F.; STROHL, C.; WALSH-SUKYS, M. C.; HOPPEL, C. L. "Carnitine palmitoyltransferase B (CPTB) deficiency: a heritable cause of neonatal cardio-myopathy and dysgenesis of the kidney. (Abstract)" en *Pediat. Res.* 1991. Vol. 29 (suppl), p. 73A only.