

Determinación de valores normales de acilcarnitinas en una población infantil sana como herramienta diagnóstica de errores hereditarios de la β -oxidación mitocondrial de los ácidos grasos

J.H. Osorio^a y M. Pourfarzam^b

^aUniversidad de Caldas. Laboratorio de Enfermedades Metabólicas. Departamento de Ciencias Básicas de la Salud. Manizales. Colombia. ^bSpence Biochemical Genetics Unit. Royal Victoria Infirmary. Newcastle upon Tyne. Reino Unido.

Introducción

La determinación de acilcarnitinas en sangre es una prueba útil en el diagnóstico de los errores hereditarios de la β -oxidación mitocondrial de los ácidos grasos. Sin embargo, existen pocos datos en la literatura médica, relacionados con valores de referencia para acilcarnitinas y si esos valores dependen de la edad o el sexo.

Objetivos

Llamar la atención acerca de los errores innatos de la β -oxidación mitocondrial de los ácidos grasos y establecer valores de referencia para acilcarnitinas en niños.

Pacientes y métodos

Fueron tomadas muestras de sangre de 309 niños normales divididos en cuatro grupos de edad (grupo A, < 1 mes; grupo B, 1-12 meses; grupo C, 1-7 años; grupo D, 7-18 años) y fueron analizadas por espectrometría de masas en tándem.

Resultados y discusión

Se aportan valores de referencia para acilcarnitinas en niños. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas relacionadas con la edad o el sexo. Nuestros resultados son diferentes cuando se comparan con los de la literatura médica encontrada. Es importante destacar la ausencia de hidroxiacilcarnitinas y glutarilcarnitina cuando se procesan muestras normales. Revisamos la bibliografía relacionada con los principales hallazgos clínicos y de laboratorio en las deficiencias de la β -oxidación mitocondrial de los ácidos grasos.

Palabras clave:

Acilcarnitinas. Espectrometría de masas en tándem. Ácidos grasos. Metabolismo. Errores innatos del metabolismo.

DETERMINATION OF NORMAL ACYLCARNITINE LEVELS IN A HEALTHY PEDIATRIC POPULATION AS A DIAGNOSTIC TOOL IN INHERITED ERRORS OF MITOCHONDRIAL FATTY ACID β -OXIDATION

Introduction

Acylcarnitine measurement in blood is a useful test for the diagnosis of inherited errors of mitochondrial fatty acid β -oxidation. However, there are few data in the literature on the reference ranges of the various acylcarnitines and on whether these reference ranges are age- or sex-dependent.

Objectives

To draw attention to inherited errors of mitochondrial fatty acid β -oxidation and to establish reference acylcarnitine values in children.

Patients and methods

A total of 309 blood samples from healthy children divided into four age groups (group A: < 1 month; group B: 1-12 months; group C: 1-7 years; group D: 7-18 years) were obtained and analyzed using tandem mass spectrometry.

Correspondencia: Dr. J.H. Osorio.
Universidad de Caldas.
Departamento de Ciencias Básicas de la Salud.
Calle 65, 26-10. Manizales. Colombia.
Correo electrónico: josheno@yahoo.com

Recibido en julio de 2007.
Aceptado para su publicación en octubre de 2007.

Results and conclusion

Reference acylcarnitine values in children are provided. No significant differences were found in relation to age or sex. Our results differ from those reported in the literature reviewed. Importantly, hydroxyacylcarnitines and glutaryl carnitine are absent when normal samples are processed. We review the literature on the main clinical and laboratory findings in mitochondrial fatty acid β -oxidation deficiencies.

Key words:

Acylcarnitines. Tandem mass spectrometry. Fatty acids. Metabolism. Inherited inborn errors.

INTRODUCCIÓN

Los errores innatos de la oxidación mitocondrial de ácidos grasos conforman un grupo de enfermedades de carácter autosómico recesivo de espectro clínico y pronóstico variable, dependiendo del déficit enzimático. Desde su primera descripción han sido comunicados varios defectos incluyendo algunos subtipos.

Las manifestaciones clínicas resultan de la inhabilidad por parte de los tejidos que oxidan ácidos grasos para mantener el aporte de energía cuando hay un incremento en la demanda; por lo tanto, los órganos diana de los defectos de la oxidación de ácidos grasos incluyen el músculo esquelético y cardíaco, así como el hígado.

Los síntomas sugestivos de estas deficiencias incluyen síndrome de Reye (especialmente recurrente), hipotonía y/o miopatía, neuropatía periférica, niveles alterados de conciencia y muerte súbita, así como complicaciones metabólicas del embarazo^{1,2}.

Dentro de los hallazgos sugestivos se encuentran la hipoglucemia hipocetótica, miocardiopatía, arritmias cardíacas, acidosis metabólica y, en algunos casos, hiperamoniemia, síndromes AFLP/HELLP (hígado adiposo agudo del embarazo/hemólisis, enzimas hepáticas elevadas, plaquetas bajas), rabdomiólisis recurrente, aciduria dicarboxílica, deficiencia de carnitina e insuficiencia hepática, recurrente o fulminante¹. Debido a que la carnitina es el vehículo mediante el cual los grupos acilo pueden abandonar la mitocondria y existe un equilibrio entre las acilcarnitinas y sus respectivos ésteres de coenzima A (CoA) en la mitocondria, el análisis de carnitina y acilcarnitinas en sangre es aproximadamente equivalente al análisis de acil-CoA en la mitocondria³. El concepto de un perfil de acilcarnitinas para reemplazar al perfil de ácidos orgánicos en orina ha sido indicado como una herramienta potencialmente más útil para el diagnóstico de las alteraciones del metabolismo de los aminoácidos de cadena ramificada y la oxidación mitocondrial de los ácidos grasos.

El objetivo del presente estudio fue establecer valores de referencia para acilcarnitinas en una población infantil sana como herramienta diagnóstica de errores hereditarios de la β -oxidación mitocondrial y revisar la literatura médica relacionada con estas alteraciones.

PACIENTES Y MÉTODOS

Se tomaron muestras de sangre de 309 niños (154 niños y 155 niñas) normales divididos en cuatro grupos de edad (grupo A, < 1 mes; grupo B, 1-12 meses; grupo C, 1-7 años; grupo D, 7-18 años) y fueron analizadas por espectrometría de masas en tándem (MS/MS). Los padres firmaron un consentimiento escrito y toda la información se considera confidencial. Las muestras se mantuvieron en congelación (-20 °C) antes de la determinación de acilcarnitinas por MS/MS, hasta obtener la totalidad de los especímenes necesarios para realizar el estudio.

El estudio cumplió con las normas establecidas por los correspondientes comités de ética y contó con su respectiva aprobación. La determinación de acilcarnitinas se realizó de acuerdo con Millington et al⁴. La técnica utiliza métodos de fragmentación de moléculas positivamente cargadas mediante ionización electrodifusora de los ésteres butílicos. Las concentraciones se calculan después de obtener la relación entre la intensidad de la señal correspondiente para cada compuesto y la intensidad de la señal producida por un estándar interno (IS) que se añade a las muestras como patrón interno. El equipo utilizado fue un VG Quattro II, *triple quadrupole tandem mass spectrometer* (Micromass, Reino Unido), equipado con una fuente de ionización en aerosol (ESI), y un sistema de análisis de datos *micromass* (MassLynx). La introducción de las muestras a la fuente se hizo mediante el dispositivo automático Jasco AS980 (Jasco, Reino Unido), acoplado a una bomba Jasco PU980 HPLC. Para obtener las concentraciones de acilcarnitinas se realizó un registro de precursores m/z 85 (PAR 85). La prueba t de Student fue utilizada para establecer las posibles diferencias relacionadas con la edad o el sexo.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Nuestros resultados (tabla 1) muestran un valor promedio total de acilcarnitinas en niños de $15,2 \pm 6,9$; $14,4 \pm 8,3$; $14,9 \pm 9,9$ y $14,6 \pm 6,8$ mM/l, para los cuatro grupos de edad respectivamente (grupo A, < 1 mes; grupo B, 1-12 meses; grupo C, 1-7 años; grupo D, 7-18 años), conformado por valores promedio de $10,7 \pm 4,8$; $10,6 \pm 5,3$; $10,8 \pm 6,9$, y $10,5 \pm 3,9$ para las acilcarnitinas de cadena corta; $8,3 \pm 0,2$; $0,2 \pm 0,2$; $0,3 \pm 0,3$, y $0,3 \pm 0,3$ para las acilcarnitinas de cadena media, y $4,1 \pm 2,4$; $3,6 \pm 2,8$; $4,0 \pm 2,7$, y $3,8 \pm 2,6$ para las acilcarnitinas de cadena larga para cada grupo de edad respectivamente. Estos valores son diferentes de los publicados por otros autores⁵, quienes trabajaron con niños con seis grupos de edad (cordón umbilical, menores de 2 meses, de 2 a 18 meses, de 18 meses a 5 años, de 5 a 10 años y de 11 a 17 años) y compararon los valores obtenidos para estos grupos con las muestras recibidas para cribado neonatal (primera semana de vida).

Para ellos hay diferencias significativas para algunas acilcarnitinas, cuando se comparan los grupos estudiados,

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/4143576>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/4143576>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)