

# Ανεπάρκεια της ακυλ-συνένζυμο Α δεϋδρογενάσης των λιπαρών οξέων πολύ-μακριάς-αλυσίδας: περιγραφή περίπτωσης

Κ. Σαραφίδης<sup>1</sup>, Π. Αυγουστίδου-Σαββοπούλου<sup>2</sup>, Θ. Σταθοπούλου<sup>1</sup>, Κ. Φωτιάδου<sup>3</sup>, Β. Δρόσου-Αγακίδου<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Α' Νεογνολογική Κλινική και Εντατική Νοσηλεία Νεογνών Α.Π.Θ., ΓΠΝ Θεσσαλονίκης "Ιπποκράτειο"

<sup>2</sup>Α' Παιδιατρική Κλινική Α.Π.Θ., Μεταβολικό Εργαστήριο, ΓΠΝ Θεσσαλονίκης "Ιπποκράτειο"

<sup>3</sup>Τμήμα Κλινικής Διατροφής, ΓΠΝ Θεσσαλονίκης "Ιπποκράτειο"

Αλληλογραφία: Κοσμάς Σαραφίδης, Κύμης 6B, 54655, Θεσσαλονίκη

Τηλ: 2310839040, Fax: 2310992787

E-mail: saraf@med.auth.gr

## Περίληψη

Περιγράφεται περίπτωση ανεπάρκειας του ενζύμου ακυλ-συνένζυμο Α δεϋδρογενάση των λιπαρών οξέων πολύ-μακριάς-αλυσίδας (Very Long Chain acyl-CoA Dehydrogenase, VLCAD), που αποτελεί κληρονομική διαταραχή της μιτοχονδριακής β-οξειδωσης των λιπαρών οξέων, σε τελειόμηνο νεογνό, αγόρι. Η νόσος εκδηλώθηκε την 3η ημέρα της ζωής με γενικευμένη υποτονία, υπόταση, μη κετωτική υπογλυκαιμία, ηπατική δυσλειτουργία και πάχυνση του μεσοκοιλιακού διαφράγματος στο υπερηχογράφημα καρδιάς, που αργότερα εξελίχθηκε σε συγκεντρική υπερτροφία του μυοκαρδίου. Η έγκαιρη διάγνωση και κατάλληλη διαιτητική αντιμετώπιση του ασθενή είχε σαν αποτέλεσμα την ύφεση των συμπτωμάτων. Η πορεία της νόσου χαρακτηρίστηκε από συχνές μεταβολικές απορρυθμίσεις που οδήγησαν στο θάνατο σε ηλικία 9 μηνών. Ο γονιδιακός έλεγχος απεκάλυψε διπλή ετεροζυγωτία με δύο νέες μεταλλάξεις στο γονίδιο που κωδικοποιεί το ένζυμο VLCAD, γεγονός που δίνει τη δυνατότητα προγεννητικού ελέγχου σε μια μελλοντική εγκυμοσύνη της μητέρας του.

Λέξεις κλειδιά: VLCAD, β-οξειδωση, μη κετωτική υπογλυκαιμία, νεογνό

## Εισαγωγή

Η ανεπάρκεια του ενζύμου ακυλ-συνένζυμο Α δεϋδρογενάση των λιπαρών οξέων πολύ-μακριάς-αλυσίδας (very long chain acyl-CoA dehydrogenase, VLCAD, MIM # 201475) αποτελεί δυνητικά θανατηφόρα κληρονομική διαταραχή της μιτοχονδριακής β-οξειδωσης των λιπαρών οξέων που αναγνω-

ρίστηκε σχετικά πρόσφατα, το 1992.<sup>1</sup> Το νόσημα μεταβιβάζεται με τον υπολειπόμενο αυτοσωματικό χαρακτήρα και η συχνότητά του υπολογίζεται περίπου στις 1:30.000 γεννήσεις ζώντων νεογνών.<sup>2</sup> Η μιτοχονδριακή β-οξειδωση των λιπαρών οξέων δραματίζει σπουδαίο ρόλο στην παραγωγή ενέργει-

ας και αποτελεί βασική πηγή ενέργειας για την καρδιά και τους σκελετικούς μύες κατά τη διάρκεια παρατεταμένης άσκησης, καλύπτοντας το 80% των ολικών ενεργειακών αναγκών του οργανισμού. Το γεγονός αυτό εξηγεί την καρδιακή, ηπατική και μυϊκή συμμετοχή καθώς και τις εκδηλώσεις από το κεντρικό νευρικό σύστημα σε ανεπάρκεια της VLCAD.<sup>3</sup>

Περιγράφεται τελειόμηνο νεογνό με ανεπάρκεια του ενζύμου VLCAD με σκοπό την ευαισθητοποίηση των παιδιάτρων στη σωστή αξιολόγηση κοινών συμπτωμάτων, όπως είναι η υπογλυκαιμία και υποτονία, καθώς η έγκαιρη διάγνωση και κατάλληλη αντιμετώπιση μπορεί να βελτιώσει την έκβαση. Επιπλέον, η σωστή γενετική καθοδήγηση μπορεί να προλάβει τη γέννηση άλλων παιδιών με την ίδια διαταραχή.

### Περιγραφή περίπτωσης

Πρόκειται για ένα τελειόμηνο, κανονικό για την ηλικία κήσης νεογνό, αγόρι, που γεννήθηκε από μητέρα πρωτοτόκο 20 ετών. Το μαιευτικό και περιγεννητικό ιστορικό ήταν ελεύθερο. Οι γονείς ήταν Αλβανικής καταγωγής, φαινοτυπικά υγιείς, χωρίς συγγένεια αίματος ή οικογενειακό ιστορικό ανεξιγήτου θανάτου ή χρόνιου νοσήματος. Στην αρχική κλινική εξέταση δεν διαπιστώθηκαν παθολογικά ευρήματα. Τη 2η ημέρα από τη γέννηση, εμφάνισε μεμονωμένο επεισόδιο αυτόματου τρόμου, ενώ η κλινική εξέταση και η γλυκόζη αίματος ήταν φυσιολογικές. Την 3η ημέρα της ζωής, το νεογνό παρουσίασε άρνηση λήψης τροφής, γενικευμένη υποτονία και κακή περιφερική κυκλοφορία. Στην αντικειμενική εξέταση διαπιστώθηκε γογγυσμός, βραδυκαρδία και υπόταση. Επιπλέον, η αντίδραση στα ερεθίσματα και τα αρχέγονα αντανακλαστικά ήταν καταρτημένα. Δεν διαπιστώθηκε προκάρδιο φύσημα ή οργανομεγαλία.

Ο πρώτος εργαστηριακός έλεγχος έδειξε μη ανιχνεύσιμα επίπεδα σακχάρου αίματος χωρίς συνοδό κετονουρία, ήπια αντιρροπούμενη μεταβολική οξέωση καθώς και αύξηση των ηπατικών ενζύμων (SGOT 593 U/L, SGPT 108 U/L) και της ουρίας (98 mg/dL) στο ορό. Ο υπόλοιπος αιματολογικός και βιοχημικός έλεγχος ήταν εντός των φυσιολογικών ορίων. Δεν υπήρχαν παθολογικά ευρήματα στην ακτινογραφία θώρακα και το αρχικό υπερηχογράφημα εγκεφάλου.

Η αρχική θεραπεία περιλάμβανε αντιμετώπιση της υπότασης (φυσιολογικός ορός, έγχυση ινοτρόπων) και της υπογλυκαιμίας (ώση και παρεντερική χορή-

γηση γλυκόζης), που είχε σαν αποτέλεσμα τη σταδιακή αποκατάσταση της αρτηριακής πίεσης, της διούρησης και της υπογλυκαιμίας, η οποία δεν επαναλήφθηκε. Στο υπερηχογράφημα-Doppler καρδιάς διαπιστώθηκε πάχυνση του μεσοκοιλιακού διαφράγματος και μικρή ανεπάρκεια της τριγλώχινας βαλβίδας, ενώ η συσταλτικότητα των κοιλιών ήταν φυσιολογική. Δεν παρατηρήθηκαν ηλεκτροκαρδιογραφικά αρρυθμίες.

Με βάση τον κλινικοεργαστηριακό έλεγχο και το ιστορικό αποκλείστηκε περιγεννητικό stress, αιμορραγία του ΚΝΣ, σπταιμία ή συγγενείς λοιμώξεις, καθώς και επινεφριδιακή - υποφυσιακή ανεπάρκεια. Λόγω, όμως, της νευρολογικής σημειολογίας σε συνδυασμό με την ηπατική δυσλειτουργία και τη μη κετωτική υπογλυκαιμία, τέθηκε έντονα η υπόνοια ενδογενούς διαταραχής του μεταβολισμού και συγκεκριμένα της μιτοχονδριακής β-οξειδωσης των λιπαρών οξέων. Ο υπερινσουλινισμός αποκλείστηκε κλινικά, λόγω της γρήγορης αποκατάστασης της γλυκόζης του αίματος, γεγονός που επιβεβαιώθηκε με την απουσία παγκρεατικής διόγκωσης στον υπερηχογραφικό έλεγχο. Αφού λήφθηκε ο μεταβολικός έλεγχος (αμμωνία αίματος, γαλακτικό οξύ αίματος, αμινοξέα πλάσματος και ούρων, οργανικά οξέα ούρων, καρνιτίνη ορού, ακυλκαρνιτίνες αίματος), διακόπηκε η χορήγηση λίπους (απαγόρευση θηλασμού και λήψης κοινού τροποποιημένου γάλακτος 1ης βρεφικής ηλικίας) και άρχισε η χορήγηση L-καρνιτίνης (50 mg/kg/H) από το στόμα την 3η ημέρα νοσηλείας. Ο περαιτέρω εργαστηριακός έλεγχος έδειξε μεγαλύτερη αύξηση των ηπατικών ενζύμων (SGOT: 638 U/L, SGPT: 212 U/L), της LDH (1800 U/L) και της CPK (2980 U/L). Στο υπερηχογράφημα κοιλιάς διαπιστώθηκε η παρουσία ηχογενούς υλικού εντός της χοληδόχου κύστης (χολική λάσπη), η οποία αποδόθηκε αρχικά σε δυσλειτουργία του ήπατος εξαιτίας της κυκλοφορικής ανεπάρκειας κατά την έναρξη της νόσου.

Τα αποτελέσματα του ελέγχου για μεταβολικό νόσημα έδειξαν ήπια υπεραμμωναιμία (60 μmol/L, φ.τ. <55 μmol/L), γαλακτική οξέωση (2,8 mmol/L, φ.τ. <2,2 mmol/L), φυσιολογικά επίπεδα αμινοξέων στο πλάσμα καθώς και αυξημένα επίπεδα λυσίνης και ορνιθίνης στα ούρα. Τα ευρήματα, όμως, που συνηγορούσαν για ανεπάρκεια VLCAD ήταν η δικαρβοξυλική οξουρία και τα παθολογικά κλάσματα των ακυλκαρνιτινών (Πίνακας 1). Συγκεκριμένα, στο 1ο δείγμα αίματος, που λήφθηκε πριν τη χορήγηση καρνιτίνης, διαπιστώθηκε αύξηση των ακυλ-καρνιτινών myristoleylcarnitine (C14:1) και myristoylcarnitine (C14), καθώς και

**Πίνακας 1:** Τα αποτελέσματα του ελέγχου (*tandem mass spectrometry*) των ακυλκαρνιτινών αίματος που έθεσαν τη διάγνωση της ανεπάρκειας της VLCAD. Είναι εμφανής η αύξηση των παθολογικών κλασμάτων μετά από τη χορήγηση καρνιτίνης

Ακυλκαρνιτίνες	Πριν τη χορήγηση καρνιτίνης (μmol/L)	Μετά τη χορήγηση καρνιτίνης (μmol/L)	Τιμές αναφοράς (μmol/L)
C0	22	46	8.71-57.57
C14:1	1.73	5.41	<0.4
C14	0.82	2.18	<0.52
C14:1/C4	17.42	32.02	<2.44
C14:1/C6	72.25	143	<6.95
C14:1/C8	50.54	89	<5.56

των πηλίκων των ακυλ-καρνιτινών C14:1/C4, C14:1/C6, C14:1/C8. Στο 2ο δείγμα, μετά τη χορήγηση καρνιτίνης, υπήρξε περαιτέρω αύξηση των προηγούμενων καθώς και των C18:2, C18 και C16 ακυλ-καρνιτινών. Μετά από τη διάγνωση, λόγω της ενδεχόμενης βλαπτικής επίδρασης των εστέρων καρνιτίνης πολύ-μακροιάς-αλυσίδας λιπαρών οξέων στο μυοκάρδιο, διακόπηκε η χορήγηση καρνιτίνης και χορηγήθηκε αυξημένη ροή γλυκόζης και ειδικό γάλα (Monogen, SHS, Germany) που περιέχει μέσης αλύσου τριγλυκερίδια (MCT). Ακολούθησε σταδιακά κλινική και εργαστηριακή βελτίωση. Σε επόμενο υπερηχογράφημα εγκεφάλου διαπιστώθηκε ήπια διάταση του κοιλιακού συστήματος. Το εύρημα αυτό επιβεβαιώθηκε και στην αξονική τομογραφία εγκεφάλου, όπου διαπιστώθηκαν επιπλέον υπόπυκνες περιοχές της λευκής ουσίας. Το ηλεκτροεγκεφαλογράφημα, τα προκλητά δυναμικά και η βυθοσκοπήση ήταν φυσιολογικά. Στον αιματολογικό έλεγχο την 32η ημέρα νοσηλείας διαπιστώθηκε παροδική ουδετεροπενία (απόλυτος αριθμός ουδετεροφίλων  $404/\text{mm}^3$ ), η οποία αποκαταστάθηκε από μόνη της. Το νεογνό εξήλθε από την κλινική μας την 35η ημέρα ζωής με συγκεκριμένες διατροφικές συστάσεις (υπερθερμιακή σίτιση με Monogen κάθε 4 ώρες με προσθήκη MCT και πολυμερών γλυκόζης στο γάλα) και οδηγίες για τακτική κλινική και εργαστηριακή παρακολούθηση. Η στάση των γονέων αναφορικά με την πάθηση του παιδιού τους υπήρξε αρνητική, με αποτέλεσμα να μην τηρούνται οι ειδικές οδηγίες που αφορούσαν τη διαιτητική αγωγή. Η μετέπειτα πορεία του βρέφους χαρακτηρίστηκε από συχνές μεταβολικές απορρυθμίσεις, ενώ η καρδιακή βλάβη εξελίχθηκε σε συγκεντρική (concentric) υπερτροφία του μυοκαρδίου. Μάλιστα, σε ένα από τα επεισόδια αυτά,

εμφάνισε ξανά ουδετεροπενία, για την οποία χορηγήθηκε αυξητικός αιμοποιητικός παράγοντας των ουδετεροφίλων (G-CSF). Το βρέφος κατέληξε σε ηλικία 9 μηνών.

Ο γονιδιακός έλεγχος του νεογνού και των γονέων, που έγινε στο τμήμα μοριακής βιολογίας του Πανεπιστημίου Aarhus της Δανίας, έδειξε ότι το νεογνό ήταν διπλός ετεροζυγώτης με δύο νέες μεταλλάξεις του VLCAD γονιδίου: της μετάλλαξης del 380-382 (στην οποία είναι ετεροζυγώτης ο πατέρας του) και IVS11 + 2T>C (στην οποία είναι ετεροζυγώτης η μητέρα του).

### Συζήτηση

Η ανεπάρκεια της VLCAD χαρακτηρίζεται από μεγάλη κλινική ετερογένεια.<sup>3,4</sup> Οι Andresen και συν σε μια σειρά 55 ασθενών με ανεπάρκεια του συγκεκριμένου ενζύμου διέκριναν τρεις κλινικούς φαινοτύπους: δύο της παιδικής ηλικίας και ένα των ενηλίκων.<sup>3</sup> Στον πιο σοβαρό από τους 2 τύπους της παιδικής ηλικίας, η ανεπάρκεια της VLCAD εκδηλώνεται πρώιμα -τις περισσότερες φορές τις πρώτες ημέρα της ζωής- με καρδιομυοπάθεια, ηπατομεγαλία και υποτονία. Αντίθετα, ο ηπιότερος τύπος εμφανίζει συχνότερα επεισόδια μη κετωτικής υπογλυκαιμίας και ραβδομυόλυσης. Ο τύπος που εκδηλώνεται στην ενήλικη ζωή χαρακτηρίζεται από υποτροπιάζοντα επεισόδια μυϊκών αλγών με ραβδομυόλυση-μυοσφαιρινουρία και οξεία νεφρική ανεπάρκεια, καρδιομυοπάθεια και σπανιότερα μη κετωτική υπογλυκαιμία ή κόμα.<sup>5-7</sup> Η παρατεταμένη νηστεία ή άσκηση και οι ιογενείς λοιμώξεις αποτελούν εκλυτικά αίτια των επεισοδίων.<sup>5,8</sup> Ωστόσο, αναφέρονται και ασυμπτωματικές μορφές της νόσου.

Στον ασθενή που περιγράφουμε, η μεταβολική διαταραχή εκδηλώθηκε την 3η ημέρα της ζωής με υπόταση, κόμα, μη κετωτική υπογλυκαιμία και ηπατική δυσλειτουργία. Υποψία διαταραχής του μεταβολισμού των λιπαρών οξέων, τέθηκε λόγω της παρουσίας μη κετωτικής υπογλυκαιμίας, καθώς αυτή παρατηρείται σε διαταραχές της μιτοχondριακής β-οξειδωσης των λιπαρών οξέων και σε υπερινσουλινισμό. Από το περιστατικό μας φαίνεται, επίσης, η σημασία της αξιολόγησης συνήθων συμπτωμάτων, όπως της υπογλυκαιμίας. Χαρακτηριστικά αναφέρεται ότι παροδική υπογλυκαιμία ή μια λανθάνουσα κατάσταση όπου το νεογνό δεν τρώει καλά ή είναι υποτονικό μπορεί να αποτελεί τη μοναδική εκδήλωση ανεπάρκειας της VLCAD και γενικότερα ενός κληρονομικού μεταβολικού νοσήματος, πριν την πλήρη εκδήλωση της νόσου.<sup>8</sup> Ανεξάρτητα όμως από τη διάγνωση, η σημασία της υπογλυκαιμίας επικεντρώνεται στην πιθανότητα πρόκλησης εγκεφαλικής βλάβης. Η διάταση του κοιλιακού συστήματος και η παρουσία υπόπυκνων περιοχών της λευκής ουσίας στη περίπτωση μας επιβεβαιώνει τον κίνδυνο αυτό και παρά το γεγονός ότι οι συγκεκριμένες βλάβες δεν έχουν αναφερθεί σε ασθενείς με ανεπάρκεια της VLCAD. Η καρδιοκυκλοφορική κατάρρευση είχε πιθανότατα άμεση συσχέτιση με την επίδραση των τοξικών ακυλ-καρνιτινών στο μυοκάρδιο του νεογνού, καθώς ενοχοποιούνται για την ανάπτυξη μυοκαρδιοπάθειας και καρδιακών αρρυθμιών (κυρίως κοιλιακή ταχυκαρδία).<sup>7-9</sup> Το γεγονός αυτό ενισχύεται από την ανάπτυξη συγκεκριμένης υπερτροφίας του μυοκαρδίου μετά στη βρεφική ηλικία. Έτσι, η επαρκής αξιολόγηση των καρδιακών αρρυθμιών στη νεογνική ηλικία είναι ιδιαίτερα σημαντική, καθώς μπορεί να υποκρύπτεται διαταραχή της β-οξειδωσης και να αποτελεί την αρχική εκδήλωση της νόσου.<sup>9</sup> Ωστόσο, περίπου 30% των ασθενών με τη νόσο δεν αναπτύσσουν ποτέ καρδιακά συμπτώματα.<sup>4</sup> Σε ορισμένες περιπτώσεις ανευρίσκεται περικαρδιακή συλλογή.<sup>8</sup> Αξίζει να σημειωθεί ότι στη σοβαρή μορφή ανεπάρκειας της VLCAD με έναρξη (τις περισσότερες φορές) στη νεογνική ηλικία, η μη κετωτική υπογλυκαιμία συνοδεύεται πάντα από καρδιομυοπάθεια.<sup>3</sup> Παρόμοια, η αύξηση των ηπατικών ενζύμων και η ανεύρεση χολικής λάσπης ήταν ενδεικτική ηπατικής συμμετοχής. Η προσβολή του ήπατος αποτελεί συχνή εκδήλωση της νόσου και γενικότερα των διαταραχών της β-οξειδωσης.<sup>3,4</sup> Ενδιαφέρον εργαστηριακό εύρημα στην περίπτωση μας ήταν, επίσης, η ανεύρεση ουδετεροπενίας, καθώς δεν έχει περιγραφεί προηγουμένως σε ανεπάρκεια της VLCAD.

Η έγκαιρη διάγνωση και έναρξη της ειδικής αγωγής συμβάλλει στην ύφεση ή την πλήρη υποχώρηση των μεταβολικών διαταραχών.<sup>8,9</sup> Η ανεύρεση παθολογικού προφίλ ακυλ-καρνιτινών από σταγόνα αίματος σε διηθητικό χαρτί θεωρείται αξιόπιστη για την ανίχνευση της ανεπάρκειας της VLCAD.<sup>4</sup> Ωστόσο, είναι δυνατόν να διαφύγει η διάγνωση στην περίπτωση που το νεογνό είναι ασυμπτωματικό, μεγαλύτερο των 4 ημερών ή όταν τα ενδογενή επίπεδα της καρνιτίνης δεν επαρκούν για το σχηματισμό των παθολογικών εστέρων καρνιτίνης.<sup>2</sup> Έτσι, η μεταβολική διαταραχή πρέπει να επιβεβαιώνεται με τον προσδιορισμό της δραστηριότητας του ενζύμου ή τον εντοπισμό των μεταλλάξεων στο υπεύθυνου γονιδίου που βρίσκεται στο χρωμόσωμα 17.

Στο περιστατικό που περιγράφεται, η ανεύρεση δυο νέων μεταλλάξεων επιβεβαίωσε, επίσης, το ευρύ φάσμα των μεταλλάξεων της νόσου (έχουν περιγραφεί τουλάχιστον 60 μεταλλάξεις). Μάλιστα, έχει παρατηρηθεί στενή συσχέτιση φαινότυπου και γονότυπου. Πιστεύεται ότι στους ασθενείς με δυο μηδενικές (null) μεταλλάξεις υπάρχει πλήρης ανεπάρκεια του ενζύμου σε διάφορους ιστούς και για το λόγο αυτό δεν γίνεται ανεκτή η μεταβολική διαταραχή (βαρύς φαινότυπος).<sup>3</sup> Ο προσδιορισμός της δραστηριότητας του ενζύμου σε κύτταρα ινοβλαστών δέρματος, ηπατικό ιστό ή λεμφοκύτταρα συμβάλει στη διάγνωση, χωρίς παρόλα αυτά να συσχετίζεται με τη βαρύτητα των κλινικών εκδηλώσεων.<sup>4,10</sup> Για το γονιδιακό έλεγχο της ανεπάρκειας της VLCAD μπορεί να χρησιμοποιηθεί και το αίμα που λαμβάνεται για το συνήθη προληπτικό έλεγχο στη νεογνική ηλικία.<sup>11</sup> Η διάγνωση της διαταραχής καθιστά δυνατή τον προγεννητικό έλεγχο σε χοριακή λάχνη ή σε αμνιακό υγρό.<sup>4</sup>

Η πρόγνωση της νόσου εξαρτάται από τον κλινικό τύπο και την έγκαιρη αντιμετώπιση. Ο βαρύς τύπος με την πρώιμη έναρξη συνοδεύεται από υψηλή θνητότητα. Ο θάνατος επέρχεται λόγω υπερτροφικής μυοκαρδιοπάθειας, περικαρδιακής συλλογής και κοιλιακών αρρυθμιών, συνήθως στο 1ο επεισόδιο «μεταβολικής αποδιοργάνωσης» ή αργότερα. Ωστόσο, με την κατάλληλη διατροφική αντιμετώπιση είναι δυνατή η υποστροφή των βλαβών από τα διάφορα συστήματα.<sup>8,9</sup> Επιπλέον, με την προσυμπτωματική διάγνωση και αντιμετώπιση, ιδιαίτερα στις ήπιες μορφές, μπορεί να προληφθεί η εξέλιξη της νόσου, ακόμη και ο θάνατος. Έτσι, η εφαρμογή άμεσα της κατάλληλης θεραπευτικής παρέμβασης θεωρείται επιβεβλημένη. Αυτή, είναι συμπτωματική, όπως η αντιμετώπιση των καρδιακών ή άλλων



επιπλοκών και ειδική διαιτητική αγωγή. Ειδικότερα, στη νεογνική και βρεφική ηλικία συστήνεται δίαιτα χαμηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά οξέα μακριας αλυσίδας και υψηλής περιεκτικότητας σε MCT.<sup>8,12</sup> Τα τελευταία δεν χρειάζονται καρνιτίνη για να εισέλθουν στα μιτοχόνδρια και να υποστούν β-οξειδωση. Αντίθετα, στα μακριας αλυσίδας λιπαρά οξέα χρειάζεται η καρνιτίνη, η ελεύθερη μορφή της οποίας είναι ελαττωμένη στο αίμα σε ανεπάρκεια της VLCAD.<sup>4</sup> Ωστόσο σε ανεπάρκεια της VLCAD, η χορήγησή της πρέπει να γίνεται με προσοχή, καθώς μπορεί να οδηγήσει σε άθροισμα των εστέρων της που θεωρούνται τοξικοί για το μυοκάρδιο εξαιτίας της αρρυθμογόνου δράσης τους. Αυτός ήταν εξάλλου ο λόγος που χορηγήθηκε L-καρνιτίνη σε μικρότερη δόση στον ασθενή μας. Επιπλέον, νεότερες μελέτες έδειξαν ότι η συμπληρωματική χορήγηση καρνιτίνης μπορεί να μην είναι απαραίτητη, καθώς τα επίπεδα της στο αίμα δεν αντιπροσωπεύουν την παραγωγή της από τους διάφορους ιστούς σε συνθήκες αυξημένων αναγκών.<sup>13</sup> Συμπερασματικά, η ανεύρεση μη κετωτικής υπογλυκαιμίας θα πρέπει να θέτει την υποψία μιτοχονδριακής διαταραχής της β-οξειδωσης των μακριας και πολύ-μακριας αλυσίδας λιπαρών οξέων, ιδιαίτερα όταν συνοδεύεται από εκδηλώσεις από την καρδιά, το ήπαρ και το κεντρικό νευρικό σύστημα, καθώς η έγκαιρη διάγνωση και αντιμετώπιση έχει ιδιαίτερη σημασία για την έκβαση της νόσου. Επιπλέον, με τη διάγνωση παρέχεται η δυνατότητα προγεννητικού ελέγχου σε μελλοντική εγκυμοσύνη.

## Very long chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency: a case report

K. Sarafidis<sup>1</sup>, P. Augoustides-Savvopoulou<sup>2</sup>,  
T. Stathopoulou<sup>1</sup>, K. Fotiadou<sup>3</sup>, V. Drossou-Agakidou<sup>1</sup>

<sup>1</sup>1st Department of Neonatology, AUTH, Ippokration General Hospital, Thessaloniki, Greece

<sup>2</sup>1st Department of Paediatrics, AUTH, Laboratory of Metabolic Diseases, Ippokration General Hospital, Thessaloniki, Greece

<sup>3</sup>Department of Clinical Nutrition, Ippokration General Hospital, Thessaloniki, Greece

Correspondence: K. Sarafidis, 6B Kimis str.,  
54655 Thessaloniki  
Tel.: 2310839040, Fax: 2310992787  
E-mail: saraf@med.auth.gr

## Summary

We describe a case of very long chain acyl-CoA dehydrogenase (VLCAD) deficiency, a mitochondrial fatty acid β-oxidation defect, in a male full-term neonate who presented with generalized hypotonia, hypotension, hypoketotic hypoglycaemia and liver dysfunction on the 3rd day of life. Heart ultrasound revealed thickening of the intraventricular septum which progressed to concentric hypertrophy of the myocardium. The early diagnosis and appropriate dietary treatment of this infant resulted in reversal of his symptoms but he had frequent hospital admissions later on due to metabolic decompensations which ultimately led to his death at the age of 9 months. Mutation analysis revealed compound heterozygosity with two new mutations in the VLCAD gene enabling prenatal diagnosis of future pregnancies of his mother's.

*Key words:* VLCAD, β-oxidation, hypoketotic hypoglycaemia, neonate

## Βιβλιογραφία

- 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 very-long-chain acyl-coenzyme A dehydrogenase. *J Biol Chem* 1992;267:1027-33.
- Boneh A, Andresen BS, Gregersen N, Ibrahim M, Tzanakos N, Peters H, et al. VLCAD deficiency: pitfalls in newborn screening and confirmation of diagnosis by mutation analysis. *Mol Genet Metab* 2006;88:166-70.
- Andresen BS, Olpin S, Poorthuis BJ, Scholte HR, Vianey-Saban C, Wanders R, et al. Clear correlation of genotype with disease phenotype in very-long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency. *Am J Hum Genet* 1999;64:479-94.
- Vianey-Saban C, Divry P, Brivet M, Nada M, Zobot MT, Mathieu M, et al. Mitochondrial very-long-chain acyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency: clinical characteristics and diagnostic considerations in 30 patients. *Clin Chim Acta* 1998 ;269:43-62.
- Smelt AH, Poorthuis BJ, Okenhout W, Scholte HR, Andresen BS, van Duinen SG, et al. Very long chain acyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency with adult onset. *Ann Neurol* 1998;43:540-54.
- Cairns AP, O'Donoghue PM, Patterson VH, Brown JH. Very-long-chain acyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency--a new cause of myoglobinuric acute renal failure. *Nephrol Dial Transplant*. 2000;15:1232-4.
- Kluge S, Kuhnelt P, Block A, Merkel M, Gocht A, Lukacs Z, et al. A young woman with persistent hypoglycemia, rhabdomyolysis, and coma: recognizing fatty acid oxidation defects in adults. *Crit Care Med* 2003;31:1273-6.

8. Spiekerkoetter U, Tenenbaum T, Heusch A, Wendel U. Cardiomyopathy and pericardial effusion in infancy point to a fatty acid b-oxidation defect after exclusion of an underlying infection. *Pediatr Cardiol* 2003;24:295-7.
9. Αυγουστίδου-Σαββοπούλου Π, Καραμπέρης Σ, Καρύδα Σ, Χατζηχρυσάνθου Χ, Αιβάξης Β, Χατζησεβαστού Χ και συν. Αναστρέψιμη βαριά μυοκαρδιοπάθεια σε βρέφος με διαταραχή β-οξειδωσης λιπαρών οξέων πολύ-μακριάς-αλυσίδα. *Νέα Παιδιατρικά Χρονικά* 2003;3:293-8.
10. Voermans NC, van Engelen BG, Kluijtmans LA, Stikkelbroeck NM, Hermus AR. Rhabdomyolysis caused by an inherited metabolic disease: very long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency. *Am J Med* 2006;119:176-9.
11. Wood JC, Magera MJ, Rinaldo P, Seashore MR, Strauss AW, Friedman A. Diagnosis of very long chain acyl-dehydrogenase deficiency from an infant's newborn screening card. *Pediatrics*. 2001;108:E19.
12. Touma EH, Rashed MS, Vianey-Saban C, Sakr A, Divry P, Gregersen N, et al. A severe genotype with favourable outcome in very long chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency. *Arch Dis Child* 2001;84:58-60.
13. Spiekerkoetter U, Tokunaga C, Wendel U, Mayatepek E, Ijlst L, Vaz FM, et al. Tissue carnitine homeostasis in very-long-chain acyl-CoA dehydrogenase-deficient mice. *Pediatr Res* 2005;57:760-4.