

DÉFICIT DE ACIL-COA DESHIDROGENASA DE CADENA MEDIA-MCAD (GEN ACADM, EXONES 3, 4 Y 11), ESTUDIO GENÉTICO MOLECULAR

Actualizado en enero 2025 por BQ Constanza Ley
Revisado y Aprobado por Dra. Marcela Lagos

Código del Examen : 2542

Nombres del Examen : Estudio genético molecular del déficit de Acil-CoA deshidrogenasa de Cadena Media-MCAD (Gen ACADM, exones 3, 4 y 11)

Laboratorio	Días de Procesamiento	Plazo de Entrega de Resultados
Laboratorio CMSJ Biología Molecular	Lunes a viernes	20 días hábiles

Preparación del Paciente : No requiere preparación

Muestra Requerida : ■ Sangre completa
Recolectar un tubo tapa lila (EDTA), volumen mínimo: 1 mL de sangre
Muestra Opcional: consultar al laboratorio al fono 2354 8515

NOTA: Se requiere envío de copia de la orden médica

Muestra	T° Ambiente (20 - 25 °C)	Refrigerada (2 a 8 °C)	Congelada (-20°C)
Sangre Total con EDTA	3 días	1 mes	No aplica

Condiciones de Envío al Laboratorio : *Dentro de Santiago y en el día
Sangre Total con EDTA: Ambiente Sí/ Refrigerada Sí/ Congelada NO

*Desde fuera de Santiago
Sangre Total con EDTA: Ambiente Sí/ Refrigerada Sí/ Congelada NO

*Sólo si el tiempo de traslado cumple con la estabilidad de la muestra.

Método Utilizado : Análisis dirigido de los exones 3, 4 y 11 del gen ACADM por secuenciación de Sanger.

Intervalos de Referencia : En sujetos sanos para esta patología no se observan variantes patogénicas en los exones estudiados del gen.

Valor Crítico : No aplica.

Parámetros de Desempeño

- : La secuenciación de los exones 3, 4 y 11 del gen *ACADM* permite detectar los genotipos más frecuentes asociados al déficit de Acetil CoA Deshidrogenasa de Ácidos Grasos de Cadena Media (MCAD). Esta metodología no puede detectar deleciones ni duplicaciones grandes, por lo que no es capaz de diferenciar entre variantes homocigotas y hemicigotas, y en aquellos casos en los que no se detectan variantes de secuencia reportables (de significado incierto, probablemente patogénicas o patológicas) no siempre es posible asegurar de que se estén analizando las dos copias del gen. Sin embargo, se han reportado muy pocos casos en los que la causante de la enfermedad corresponde a deleciones o duplicaciones⁵. Si se detectan dos o más variantes en forma heterocigota, esta metodología tampoco puede determinar la fase en la que se encuentran, por lo que se recomienda estudiar a los padres.

Información Clínica^{1,2,3}

- : El déficit de Acetil CoA Deshidrogenasa de Ácidos Grasos de Cadena Media (MCAD) es el trastorno de la β -oxidación mitocondrial de los ácidos grasos más comúnmente diagnosticado en el humano. Se hereda de forma autosómica recesiva y su prevalencia estimada por tamizaje neonatal es alta en poblaciones de origen caucásico, variando entre 1:4.900 y 1:25.000. Esta enfermedad está causada por variantes patogénicas en el gen *ACADM* (Acetil CoA Deshidrogenasa de Cadena Media), también conocido como *MCAD*. Esta enzima es una flavoproteína de transferencia de electrones localizada en la matriz mitocondrial interna. Clínicamente, la enfermedad se caracteriza por episodios agudos de hipoglucemia hipocetótica con hepatomegalia (pseudosíndrome de Reye), provocada por ayunos o infecciones, que ocurren generalmente dentro de los dos primeros años de vida, sin implicaciones musculares o cardíacas. El diagnóstico se basa en un perfil característico de los ácidos orgánicos urinarios, ácidos grasos de cadena media en plasma y acetilcarnitinas en plasma. La variante patogénica encontrada más frecuentemente en estos pacientes es la c.985A>G, p.Lys329Glu, la cual se ubica en el exón 11. Se presenta en el 90% de los casos, siendo el 81% homocigoto y el 18% heterocigoto compuesto. Este cambio provoca que la actividad enzimática se reduzca a menos del 1%. Otra variante encontrada frecuentemente corresponde a c.199T>C, p.Tyr67His, la que se ubica en el exón 3. Esta variante disminuye la actividad enzimática entre un 21 a 41%, por lo que está relacionada por sí sola con casos leves de la enfermedad. También se han descrito variantes patogénicas en el exón 4 con menor frecuencia. La identificación de estas variantes patogénicas y/o la medida de la actividad de MCAD en cultivos de fibroblasto permite confirmar el diagnóstico. Se informan todas las variantes reportables (de significado incierto, probablemente patogénicas y patológicas) detectadas en las regiones estudiadas, las cuales se clasifican según los criterios de la ACMG/AMP⁶ y se nombran de acuerdo con las recomendaciones de la HGVS⁷.

1. Paciente sin variantes reportables

Resultado: c.[=];[=]

Conclusión: No se detectaron variantes de secuencia reportables en las regiones estudiadas del gen *ACADM*.

2. Paciente con una variante heterocigota

Resultado: c.[X];[=]

p.[Y];[=]

Conclusión: Se detectó la variante (patogénica, probablemente patogénica o de significado incierto) c.X (p.Y) en forma heterocigota en las regiones estudiadas del gen *ACADM*.

3. Paciente con dos variantes heterocigotas

Resultado: c.W(;)X
p.Y(;)Z

Conclusión: Se detectó la variante (patogénica, probablemente patogénica o de significado incierto) c.W (p.Y) y la variante (patogénica, probablemente patogénica o de significado incierto) c.X (p.Z), ambas en forma heterocigota, en las regiones estudiadas del gen *ACADM*.

4. Paciente con una variante probablemente homocigota

Resultado: c.X(;)X
p.Y(;)Y

Conclusión: Se detectó la variante (patogénica, probablemente patogénica o de significado incierto) c.W (p.Y) probablemente en forma homocigota, en las regiones estudiadas del gen *ACADM*.

Nota: Para una adecuada interpretación de los resultados es necesario considerar los hallazgos clínicos. Frente a resultados con alteraciones, se recomienda consejo genético.

Indicaciones:

Pacientes con alteraciones en el metabolismo de los ácidos grasos de cadena media.

Referencias

1. EM Mair, B. Liebl et al. Population Spectrum of *ACADM* genotypes Correlated to Biochemical Phenotypes in Newborn screening for Medium-Chain Acyl-CoA Dehydrogenase Deficiency. *Human Mutation* 25:443-452(2005)
2. M.J.Nichols, et al. Novel Mutations causing Medium Chain acyl-CoA Dehydrogenase deficiency: Under-Representation of the common c.985A>G mutation in the New York State Population. *Am J med Part A* 146A:610-619.
3. Brage S. et.al. *Human Molecular Genetics*, 1997, Vol. 6, N° 5
4. Richardson, A. et al, Blood storage at 4 °C - Factors involved in DNA yield and quality. *J lab Clin Med* 2006; 147 (6):290-29
5. Chang IJ, Lam C, Vockley J. Medium-Chain Acyl-Coenzyme A Dehydrogenase Deficiency. 2000 Apr 20 [Updated 2024 Sep 26]. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, et al., editors. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2025. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1424/>
6. Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, Grody WW, Hegde M, Lyon E, Spector E, Voelkerding K, Rehm HL; ACMG Laboratory Quality Assurance Committee. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med*. 2015 May;17(5):405-24.
7. Hart RK, Fokkema IFAC, DiStefano M, Hastings R, Laros JFJ, Taylor R, Wagner AH, den Dunnen JT. HGVS Nomenclature 2024: improvements to community engagement, usability, and computability. *Genome Med*. 2024 Dec 20;16(1):149.