

Aciduria glutárica tipo -1

Glutaric aciduria type -1

Abigail Patricia Meneces Rojas^{1*} <https://orcid.org/0000-0003-4033-0381>

Yanina Vanesa Fortini¹ <https://orcid.org/0000-0002-9901-4263>

¹Hospital de Trauma y Emergencias “Dr. Federico Abete”. Buenos Aires, Argentina.

*Autor para correspondencia: Abigail.meneces@gmail.com

RESUMEN

Introducción: La aciduria glutárica tipo 1 es un trastorno autosómico recesivo, causado por la deficiencia de glutaril-CoA deshidrogenasa, que es la enzima mitocondrial clave involucrada en la degradación final de la lisina, L-hidroxilisina y L-triptofano.

Objetivo: Describir la presentación, formas de diagnóstico y el tratamiento adecuado de la aciduria glutárica tipo 1.

Caso clínico: Paciente de 3 años de edad, que ingresó con *status* convulsivo, el cual se revirtió tras la administración de benzodiazepinas, difenilhidantoína y fenobarbital. En los resultados de laboratorio se comprobó que tenía hipoglucemia, por lo que requirió corrección endovenosa con dextrosa a 25 %. Se indicaron cultivos de sangre, orina y líquido cefalorraquídeo, los cuales fueron negativos. Estuvo 7 días con tratamiento antibiótico endovenoso. Por el antecedente familiar del hermano (con aciduria glutárica tipo 1), se interconsultó en el Hospital de Pediatría “Prof. Dr. Juan P. Garrahan” (referencia pediátrica a nivel nacional). Se solicitó la determinación de ácidos orgánicos en orina por cromatografía de gases y espectrometría de masas. Se diagnosticó con aciduria glutárica tipo 1. Inició tratamiento con comprimidos de L-carnitina 100 mg/kg/día cada 8 horas y restricción proteica a 1,5 g/kg/día con aporte calórico de 80 Kcal/kg. El paciente tuvo una evolución favorable y se

le indicó el egreso hospitalario con control por consultorio externo.

Conclusiones: Se debe descartar este tipo de enfermedades metabólicas en todos los lactantes, pues, hay presentaciones típicas y otras que son por herencia autosómica recesiva. Es importante evaluar antecedentes familiares para orientar el diagnóstico. Se debe coordinar la toma de muestras de sangre, orina y tarjeta de papel filtro, cuando exista la sospecha de una enfermedad metabólica. El diagnóstico e inicio precoz del tratamiento es muy importante para prevenir secuelas neurológicas y el fallecimiento del paciente.

Palabras clave: aciduria glutarica tipo 1; errores congénitos del metabolismo; ácidos orgánicos.

ABSTRACT

Introduction: Glutaric aciduria type 1 is an autosomal recessive disorder, caused by the deficiency of glutaryl-CoA dehydrogenase, which is the key mitochondrial enzyme involved in the final degradation of lysine, L-hydroxylysine and L-tryptophan.

Objective: To describe the presentation, forms of diagnosis and the adequate treatment of glutaric aciduria type 1.

Clinical case report: This a 3-year-old patient, who was admitted with convulsive status, which was reversed after the administration of benzodiazepines, phenytoin and phenobarbital. The laboratory results confirmed that he had hypoglycemia, for which he required intravenous correction with 25% dextrose. Blood cultures, urine and cerebrospinal fluid were indicated, which resulted negative. The patient was 7 days with intravenous antibiotic treatment. Since his brother has a diagnosis of glutaric aciduria type 1, our patient was consulted at Prof. Dr. Juan P. Garrahan hospital which is a national pediatric reference. It was requested determination of organic acids in urine by gas chromatography and mass spectrometry. He was diagnosed with type 1 glutaric aciduria. Treatment began with L-carnitine tablets 100 mg / kg / day, every 8 hours and protein restriction at 1.5 g / kg / day with a caloric intake of 80 Kcal / kg. The patient evolved favorably and was discharged from the hospital with control by an outpatient clinic.

Conclusions: This type of metabolic disease should be ruled out in all infants, since there are typical presentations and others which are due to autosomal recessive inheritance. It is important to evaluate the family history to guide the diagnosis. The collection of blood, urine and filter paper card samples should be coordinated when there is a suspicion of a metabolic disease. Diagnosis and early initiation of treatment is very important to prevent neurological sequelae and the patient's death.

Keywords: glutaric aciduria type 1; inborn errors of metabolism; organic acids.

Recibido: 24/12/2019

Aprobado: 13/05/2020

Introducción

La aciduria glutárica tipo I (AG-I) es una alteración metabólica que compromete de forma aguda o crónica el sistema nervioso central (SNC) y ocasiona lesiones irreversibles. Tiene una prevalencia estimada de 1 por cada 100000 recién nacidos.⁽¹⁾

Es una enfermedad con herencia autosómica recesiva y se produce por deficiencia o ausencia en la actividad de la enzima intramitocondrial glutaril-CoA deshidrogenasa. Las personas que la padecen no pueden descomponer las proteínas correctamente. Esto causa la acumulación de sustancias dañinas en la sangre y en la orina, que pueden afectar la salud, el crecimiento y el aprendizaje.^(1,2)

El compromiso neurológico puede estar presente, aún sin una crisis de descompensación metabólica, puesto que el daño de los ganglios basales y de la sustancia blanca está presente.⁽²⁾

El diagnóstico se basa en neuroimágenes y en la evidencia de los metabolitos anormales, mediante análisis de ácidos orgánicos en la orina. Los hallazgos imagenológicos incluyen atrofia fronto-temporal en la resonancia magnética cerebral. Entre los hallazgos se pueden encontrar atenuación del núcleo caudado, el putamen y la sustancia blanca, dilatación ventricular e hidrocefalia

comunicante.^(2,3)

Los objetivos del tratamiento son prevenir o revertir un estado catabólico; reducir la producción de ácido glutárico y ácido 3-hidroxi-glutárico con un aporte energético alto, mediante restricción de lisina en la dieta, amplificación de los mecanismos fisiológicos de detoxificación; prevenir la depleción secundaria de carnitina mediante la suplementación de L-carnitina; mantener el aporte hídrico, electrolítico y ácido base adecuado.⁽²⁾

Los pacientes no tratados manifiestan, generalmente, la enfermedad en la primera infancia (entre los 3 y los 24 meses) con una crisis de encefalopatía aguda que provoca destrucción y necrosis de los ganglios de la base. Como consecuencia, produce una gran disfunción neurológica que se asemeja a un episodio de encefalitis con trastornos del movimiento tipo distonía y/o disquinesia.^(3,4) Los niños que reciben tratamiento oportuno en los episodios de crisis tienen mejor pronóstico a largo plazo, comparados con los que no lo reciben.⁽⁴⁾

El objetivo de este trabajo fue describir la presentación, formas de diagnóstico y el tratamiento adecuado de la aciduria glutárica tipo 1.

Caso clínico

Paciente de sexo masculino de 3 años, tercer hijo de padres sanos no consanguíneos. Al interrogatorio inicial, la madre no refirió antecedentes familiares de relevancia. No presentó controles prenatales durante el embarazo; las serologías del tercer trimestre de gestación fueron negativas (sífilis, HIV, hepatitis B y C). Tuvo parto vaginal a término y el niño pesó 3100 gramos al nacer.

El paciente recibió el esquema de vacunación completo y la pesquisa neonatal fue normal. Ingresó al cuerpo de guardia de nuestro hospital, procedente de su domicilio, por episodio convulsivo de 5 minutos de duración, asociado a registro febril de 38 grados.

Durante su evaluación, presentó nuevo episodio convulsivo tónico-clónico generalizado, por lo que se le administró Lorazepam a 0,1 mg/kg/dosis endovenoso. Al no responder al tratamiento, se decidió realizar dosis de carga

con difenilhidantoina 20 mg/kg/dosis endovenoso. Este nuevo evento convulsivo tuvo una duración aproximada de 30 minutos. En ese período se detectó hipoglucemia (hemoglucotest de 20 mg/dl), por lo que se requirió la corrección enteral con solución glucosada hasta la normoglucemia. Se decidió también realizar hemocultivos, urocultivo y cultivo de líquido cefalorraquídeo e iniciar tratamiento antibiótico. El citoquímico del líquido cefalorraquídeo fue normal. Por su estatus convulsivo, se trasladó al servicio de terapia intensiva infantil.

Al ingreso, la madre refirió que el niño presentaba retraso madurativo desde los 6 meses de vida, motivo por el cual recibió kinesiología neuromotora durante un mes, que luego la madre decidió abandonar por decisión propia. Además, la progenitora relató que en el último año ha observado retroceso de ciertas pautas madurativas, como la pérdida del control de esfínteres, no deambulaba por sus propios medios y presentaba lenguaje monosilábico. Otro dato relevante del paciente fue el antecedente de múltiples episodios broncoobstructivos desde los 2 años de vida. El niño tiene dos hermanos fallecidos, uno en el período neonatal con síndrome de Down y el otro hermano a los 7 años de vida con aciduria glutárica.

Al ingreso al servicio de terapia intensiva infantil, el paciente se encontraba vigil, alerta y conectado con el medio, con hiperreflexia generalizada e hipotonía de miembros inferiores. Se procedió a realizar tomografía axial computarizada (TAC) en la región cerebral que evidenció atrofia temporal bilateral y aumento del espacio subaracnoideo (Fig.1).

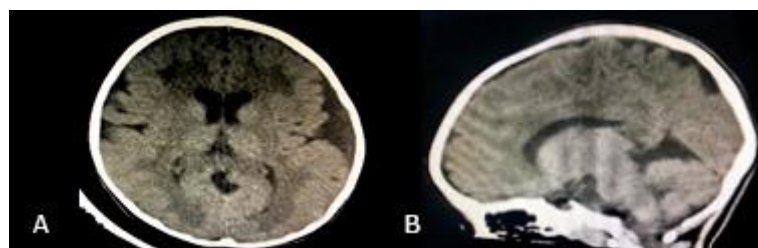


Fig.1-Tomografía axial computarizada del cerebro. A) Atrofia temporal bilateral y aumento de espacio subaracnoideo a predominio derecho. B) Atrofia frontal.

Al segundo día de internación, se le indicó un electroencefalograma. Su resultado fue normal.

Se solicitó una ecografía abdominal que evidenció líquido laminar interasas, y un

ecocardiograma, con buena funcionalidad cardiaca.

El paciente cumplió 7 días de tratamiento endovenoso con ceftriaxona. Todos los cultivos realizados fueron negativos.

Dentro de los exámenes de laboratorio efectuados al paciente, al momento del ingreso en la unidad de cuidados intensivos pediátricos, se constató:

- Estado ácido base: pH: 7,26, pCO₂: 30, pO₂: 173, bicarbonato: 13, exceso de base: -13, saturación de oxígeno: 93 %.
- Hematocrito: 35 %, hemoglobina: 11 mg/dl.
- Glóbulos blancos: 10,900/mm³
- Plaquetas: 391,000/mm³
- Glucemia: 182 mg/dl.
- Urea: 35 mg/dl, creatinina: 0,3mg/dl.
- Transaminas glutámico oxalacética: 63 mg/dl, transaminas glutámico pirúvica: 61 mg/dl, fosfatasa alcalina: 216 mg/dl, bilirrubina total: 0,31 mg/dl, bilirrubina directa:0,14 mg/dl.
- Calcio: 8,2, fósforo: 5,5, magnesio: 2,2.
- Ionograma plasmático: sodio 136 mEq/ L, potasio 3,6 mEq/ L y cloro 106 mEq/ L.

Se interconsultó con el equipo de neurología infantil, quienes indicaron continuar con difenilhidantoina a dosis mantenimiento 5 mg/kg/día endovenoso. Durante su internación, el paciente evolucionó favorablemente y no presentó nuevos episodios convulsivos, ni registros de hipoglucemia.

En base al examen clínico, los hallazgos tomográficos y el antecedente referido por la madre (un hermano fallecido por una enfermedad metabólica), se interconsultó con el servicio de Errores Congénitos del Metabolismo del Hospital de Pediatría “Prof. Dr. Juan P. Garrahan” (referencia pediátrica a nivel nacional). Los especialistas solicitaron la determinación de los ácidos orgánicos en orina por cromatografía de gases y espectrometría de masas.

El diagnóstico de GA-1 se confirmó al noveno día de su internación. Se determinó como tratamiento comprimidos de L-carnitina 100 mg/kg/día cada 8 horas y restricción proteica 1,5 g/kg/día con aporte calórico de 80 Kcal/kg.

Además, se le realizó interconsulta con nutrición, a fin de ajustar las recomendaciones para el tratamiento de la enfermedad. Se incluyó un manejo nutricional libre de lisina y bajo en triptófano, además de la suplementación con L-carnitina.

El paciente fue dado de alta a los 15 días de internación, con suplemento de carnitina 100 mg/kg/día por vía oral, para complementar la función de la enzima deficiente en este trastorno metabólico. Tuvo restricción proteica y seguimiento por consultorio especializado de hospital de referencia.

Discusión

Los errores congénitos del metabolismo son enfermedades genéticas basadas en la alteración de una proteína o de una enzima que bloquean el proceso metabólico.^(5,6)

La mayoría de estas enfermedades son autosómico-recesivas, con un número limitado de portadores asintomáticos, pero también las hay regidas por una herencia de carácter autosómico-dominante o ligada al cromosoma X.⁽⁶⁾

Se manifiestan en la edad pediátrica, desde las primeras horas de vida, hasta la adolescencia. Los síntomas y signos más frecuentes son desnutrición, convulsiones y retardo mental. La aparición de los síntomas en el período neonatal es una emergencia clínica; en etapas posteriores de la vida la presentación suele ser menos aguda.^(1,6)

En Argentina, la detección de enfermedades congénitas del metabolismo depende, en parte, de los programas de pesquisa neonatal, pero la gran mayoría de estas enfermedades no son abarcadas por dichos programas y deben ser diagnosticadas por la sospecha clínica del pediatra. Se trata de un estudio gratuito y obligatorio que se realiza a todos los recién nacidos para detectar las siguientes enfermedades congénitas: hipotiroidismo primario, fenilcetonuria, hiperplasia suprarrenal, fibrosis quística, galactosemia y deficiencia de biotinidasa.⁽¹⁾

La aciduria glutáricatipo-1 es un trastorno metabólico hereditario raro de L-lisina, L-hidroxilisina y L-triptófano, debido a la deficiencia de glutaril-CoA deshidrogenasa, que resulta en la acumulación de glutaril-CoA y sus derivados

dicarboxílicos, ácido glutárico, ácido 3-hidroxi-glutárico, ácido glutacónico y glutaril carnitina en tejidos corporales, especialmente dentro del cerebro. El cuadro clínico típico es evidente, luego de una crisis de encefalopatía aguda, lo que conlleva a la regresión de las habilidades alcanzadas en el neurodesarrollo.⁽³⁾

En estos pacientes puede encontrarse macrocefalia y algunos cursan con leve retraso del desarrollo psicomotor. De 10 % a 20 % de ellos pueden tener retraso para alcanzar los hitos del neurodesarrollo, y con el paso del tiempo evolucionan hacia una parálisis cerebral discinética.⁽⁴⁾

El diagnóstico se realiza mediante el análisis de ácidos orgánicos en orina por cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas, que revela el aumento en la excreción de ácido glutárico, ácido 3-hidroxi-glutárico, ácido glutacónico y, en menor proporción, de ácido 2 hidro-xiglutárico.⁽⁷⁾

Las recomendaciones para el tratamiento de la enfermedad incluyen un manejo nutricional libre de lisina y bajo en triptófano, además de la suplementación con L carnitina. Las dosis deben aumentarse durante las enfermedades febriles, la aplicación de vacunas y los procedimientos quirúrgicos.^(7,8)

Conclusión

Se debe descartar este tipo de enfermedades metabólicas en todos los lactantes, pues, si bien hay presentaciones que son típicas, hay otras que son por herencia autosómica recesiva. Por tanto, es importante evaluar antecedentes familiares para orientar el diagnóstico. Se debe coordinar la toma de muestras de sangre, orina y tarjeta de papel filtro, cuando exista la sospecha de una enfermedad metabólica. El diagnóstico e inicio precoz del tratamiento es muy importante para prevenir secuelas neurológicas y el fallecimiento del paciente.

Referencias bibliográficas

1. Bay L, Antón I, Amartino H, Bidondo MP, Camiser Y, Chamoles N, et al. Guía para pediatras. Sospecha de errores congénitos del metabolismo. Archivos Argentinos de Pediatría. 2007;105(3):262-70.

2. Pico ML, Fernández Lorenzo JR, Fraga Bermúdez JM. Enfermedades congénitas del metabolismo en el período neonatal. Protocolos para el diagnóstico Terapéuticos de la Asociación Española de Pediatría. Servicio de Neonatología. Unidad de Trastornos Metabólicos; 2008. C 45 p. 434-42.
3. Yoganathan S, Varman M, Oommen SP, Thomas M. A tale of treatable infantile neuroregression and diagnostic dilemma with glutaric Aciduria type I. J Pediatric Neurosci. 2017 Oct-Dec;12(4):356-9.
4. Ortiz Á, Cabarcas L, Espinosa E, Echeverri O, Guevara J, Ruiz E, et al. Aciduria glutárica tipo I. Acta Neurol Colomb. 2012 July;28(3):157-65.
5. Sant Joan de Déu Barcelona-Hospital. Guía metabólica aciduria glutárica tipo 1. 2017 [citado: 23/10/2018]. Disponible en: <https://metabolicas.sjdhospitalbarcelona.org/ecm/aciduria-glutarica-tipo-1>
6. Raimann BE. Diagnóstico de errores innatos del metabolismo. Rev chil Pediatr. 2008 Nov;79 (Suppl 1):92-5.
7. Campistol J, Bóveda MD, Couce ML, Lluch MD, Merinero B. Protocolo de diagnóstico y tratamiento de las acidemias propiónica, metilmalónica e isovalérica. An Esp Pediatr. 1997;89:9-15.
8. Boy N, Mengler K, Thimm E, Schiergens KA, Marquardt T, Weinhold N, et al. Newborn screening: A disease-changing intervention for glutaric aciduria type 1. Annals of Neurology. 2018;83(5):970-9.

Conflicto de interés

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Contribución de los autores

Meneces Rojas Abigail Patricia. Diseño, definición del contenido, búsqueda de literatura, adquisición y análisis de los datos, preparación, edición y revisión del manuscrito.

Fortini Yanina Vanesa. Diseño, definición del contenido, búsqueda de literatura, adquisición y análisis de los datos, preparación, edición y revisión del manuscrito.