

CASO CLÍNICO

ACIDURIA GLUTÁRICA TIPO II A PROPÓSITO DE UN CASO

Andrés Alberto Casanova (1), Andrea Arias (1), Yolanda Sánchez (2)

Recibido: 30/07/2020

Aceptado: 30/08/2020

Resumen

Los errores innatos del metabolismo son un conjunto de enfermedades que convergen en la presencia de mutaciones que se expresan en enzimas y proteínas de transporte, entre otros, que generan un bloqueo en las rutas del metabolismo desencadenando alteraciones bioquímicas. La aciduria glutárica tipo II es una alteración de la oxidación de los ácidos grasos y aminoácidos que comprenden trastornos de complejidad variable, desde la presentación neonatal grave hasta una enfermedad leve de la infancia o la edad adulta con descompensación metabólica episódica, debilidad muscular e insuficiencia respiratoria. Caso clínico: Se presenta un recién nacido pretérmino de 32 semanas con dificultad respiratoria, quien presenta acidosis metabólica inicialmente descompensada, la cual posteriormente se compensa, manteniendo una brecha aniónica normal durante toda su hospitalización. En este tipo de patologías es importante un alto grado de sospecha clínica para establecer un diagnóstico precoz y lograr instaurar el tratamiento oportuno.

Palabras clave: Aciduria glutárica, error innato metabolismo, pesquisa neonatal

TYPE II GLUTARIC ACIDURIA. CASE REPORT

Summary

Inborn errors of metabolism are a set of diseases that converge in the presence of mutations expressed in enzymes and transport proteins, among others, that generate a blockage in metabolic routes, triggering biochemical alterations. Glutaric aciduria type II is a disturbance in the oxidation of fatty and amino acids, comprising disorders that may vary in complexity from a severe neonatal presentation to a mild illness in childhood or adulthood with episodic metabolic alterations, muscle weakness, and respiratory failure. Clinical case: A 32-week-old preterm newborn with respiratory distress, whom initially presented a decompensated metabolic acidosis, which subsequently compensates, and maintains a normal anion gap throughout his hospitalization. A high clinical suspicion is important to reach diagnosis and establish immediate treatment.

Key word: Glutaric aciduria, Inborn errors of metabolism, neonatal screening

INTRODUCCIÓN

Los errores innatos del metabolismo (EIM) son un conjunto de enfermedades que convergen en la presencia de mutaciones genéticas que se expresan en enzimas, proteínas de transporte, cofactores de enzimas, proteínas activadoras y sistemas de portadores o marcadores de reconocimiento metabólico, condicionando el bloqueo de rutas metabólicas y desencadenando alteraciones bioquímicas (1-3). Son monogénicos y la mayoría son heredados de forma autosómica recesiva. Su prevalencia a nivel global es aproximadamente de 1 caso por cada 600 recién nacidos vivos (4).

La aciduria glutárica tipo II o deficiencia múltiple de acil CoA-deshidrogenasa es una alteración de la oxidación de los ácidos grasos y aminoácidos y un trastorno clínicamente heterogéneo que va desde la presentación neonatal grave hasta una enfermedad leve de la infancia o la edad adulta con descompensación metabólica episódica, debilidad muscular e in-

suficiencia respiratoria (5,6). Las manifestaciones clínicas son variables y representan un desafío para los pediatras, aún más en el recién nacido en quienes se observa un repertorio limitado de respuestas frente a enfermedades graves y síntomas inespecíficos: rechazo a la alimentación, vómitos en proyectil, compromiso de la consciencia (letargia, somnolencia y posterior coma (2).

La sospecha de una enfermedad metabólica ante signos y síntomas inespecíficos, progresivos, y una vez descartadas otras posibles causas, aproxima a un diagnóstico precoz y pronta instauración terapéutica. Este hecho motivó la presentación de este caso clínico al encontrar bajos índices diagnósticos nacionales, probablemente por no tener la orientación al descarte de los EIM (3,7) o bien debido a la emigración profesional especialista en genética equivalente al 25% de los recursos actualmente disponibles en el sector público, lo que afecta la operatividad de los laboratorios de genética nacionales (8). En la literatura nacional no se encontraron publicaciones acerca de Aciduria glutárica tipo II y su manejo.

CASO CLÍNICO

Motivo de consulta: prematuridad. Enfermedad actual: recién nacido masculino de 32 semanas por Ballard, producto de madre 38 años II G IA, embarazo controlado en 10 oportunidades, complicado con infección urinaria en II trimestre tratada con Nitrofurantoína y diagnóstico de Restricción de

(1) Residente de Pediatría. Centro Médico Docente La Trinidad

(2) Pediatra Neonatólogo. Unidad de Terapia Intensiva Neonatal. Centro Médico Docente La Trinidad

Autor corresponsal: Andrés Alberto Casanova

Teléfono: 0424-1721451 / Correo electrónico: abcasanov@gmail.com

Tercer premio en la categoría de Caso Clínico del sexaésimo sexto Congreso Nacional de Pediatría "Dr Humberto Gutierrez", 2020

Crecimiento Intrauterino (RCIU) a las 28 semanas de edad gestacional. Recibió inductores de maduración pulmonar 2 horas previas al nacimiento; obtenido por cesárea segmentaria de emergencia por ruptura prematura de membranas de 5 horas de evolución, progresando con sangrado activo abundante, líquido amniótico claro, sin grumos. Al nacer no lloró ni respiró espontáneamente presentando marcada palidez cutánea mucosa y ameritando estimulación táctil y ventilación a presión positiva; APGAR de 6 y 8 puntos al minuto 1 y 5, respectivamente. Posteriormente presenta signos de dificultad respiratoria, Silverman 2ptos, por lo cual ingresa a Unidad de Terapia Intensiva Neonatal (UTIN).

Antecedentes personales: PAN: 1,595kg (p10-p50 para la edad gestacional) TAN: 43cm (p50-p90 para la edad gestacional). Madre ORH + Padre ORH + Paciente ORH +. Circunferencia cefálica (CC): 29,5cm (p10-p50 para la edad gestacional), perímetro torácico: 26cm y perímetro abdominal: 25cm. Padres no consanguíneos.

Examen físico de ingreso a UTIN: FC: 138lpm, FR: 65rpm, TA: 54/46mmHg, SAT O₂: 95% A/A Temperatura: 35,6°C. Taquipneico, con marcada palidez cutánea mucosa, llenado capilar < 2 segundos. Piel: reticular, Kramer I, turgencia y elasticidad conservada. Cabeza: escleras ictericas, signo de ojo rojo presente, movimientos oculares conservados. ORL: sin alteraciones. Tórax: cilíndrico, pectum excavatum. Se evidencian signos francos de dificultad respiratoria, Silverman 2ptos dado por tiraje intercostal y subcostal. Ruidos pulmonares sin agregados. Ruidos cardíacos normofonéticos y rítmicos, no se auscultan soplos. Pulsos periféricos normales. Abdomen y cordón umbilical sin alteraciones. Genitales normales. Extremidades: sin alteraciones. Neurológico: llanto fuerte, alternado con episodios de irritabilidad e hipoactividad, apertura ocular espontánea, pupilas isocóricas normorreactivas a la luz, buen tono y postura, reflejos propios de recién nacido presentes, sin signos de focalización. Laboratorios de ingreso: Leucopenia (6.400mm³), Anemia Macrocítica (11.6g/dL), Hipoglicemia (67mg/dL), Hiponatremia leve (130mEq/L) y Acidosis metabólica descompensada (Ph: 7.23, PCO₂: 41.5mmHg, HCO₃: 16.6mEq/L) con Hiperlactacidemia (3.1mmol/L).

EVOLUCIÓN CLÍNICA

Síndrome de Distress Respiratorio del Prematuro: al ingreso requirió Surfactante (método INSURE), ameritando ventilación no invasiva con presión positiva CPAP nasal. A las 48 horas presenta deterioro clínico, Silverman de 4ptos (retracción xifoidea, quejido espiratorio, taquipnea) y roncus bilaterales, SAT 90%, con un equilibrio ácido base (EAB) control que reporta: acidosis metabólica descompensada más hipoxemia e hiperlactacidemia pH: 7.27, PCO₂: 43.9mmHg, PO₂: 55mmHg, HCO₃: 17.8mEq/L, EB: -8mmol/L, Lactato: 2mmol/L, SAT: 86%. Radiografía de tórax: radiopacidad difusa a predominio derecho, fuga de aire compatible con neu-

momediastino. Se conectó a ventilación mecánica, control presión. Evoluciona satisfactoriamente, permitiendo su extubación programada a los 11 días de ventilación asistida.

Sepsis neonatal precoz secundaria a Neumonía Bilateral. El paciente presenta trastornos vasomotores en extremidades a su ingreso, llenado capilar < 3 segundos, palidez cutánea mucosa, no hepatoesplenomegalia, sin evidencia de sangrado activo. Recibió Ampicilina Sulbactam + Cefotaxime + Fluconazol. Al 4to día presenta leucopenia (neutrófilos en 2.548mm³), PCR negativa y procalcitonina positiva (0,5- <2ng/dl). En control de radiografía de tórax se evidencia infiltrado paracardiaco derecho y apical izquierdo, por lo que se rotó a Vancomicina + Cefepime, manteniendo Fluconazol, los cuales recibió por 6 días. Hemocultivos control negativos. Al 7mo día se observa persistencia de leucopenia, trastornos de la regulación de la glucosa con una tendencia a la hipoglicemia, llegando a valores de 33mg/dL, procalcitonina >2ng/dL, infiltrado reticular difuso paracardiaco derecho con broncograma aéreo y apical izquierdo más infiltrado paracardiaco izquierdo que borra silueta cardíaca. Adicionalmente presenta hifas en uroanálisis, por lo cual se asocia Caspofungina. Se cumplió tratamiento con Vancomicina + Cefepime + Caspofungina por 9 días hasta negativización de la procalcitonina.

Trastornos metabólicos: acidosis metabólica descompensada con brecha aniónica normal e hipercloremia; se plantea el diagnóstico de Acidosis Tubular Renal (sodio: 135mEq/L bicarbonato: 16.50mEq/L cloro: 112mEq/L), iniciando tratamiento con bicarbonato de sodio 4mEq/Kg/día vía oral. Por persistencia de la acidosis metabólica, lactato > 2mmol/L y brecha aniónica que se mantenía normal, se practica estudio de aminoácidos en orina: ácidos orgánicos (Isovalerilglicina y leve aumento de Esanoiglicina, Isobutirilglicina). En sangre se observó un incremento Acilcarnitina Libre C0: 245.69μM/L (VN < 56μM/L), Propionil C3: 2.83μM/L (VN < 2.24μM/L), Butiril C4: 2.66 μM/L (VN < 0.96μM/L), Hexanoil C6: 1.46μM/L (VN < 0.20μM/L), Isovaleril C5: 2.23 μM/L (VN < 0.33μM/L), Octenoil C8: 1.28μM/L (<VN 0.31μM/L), Decanoil C10: 0.49μM/L (VN <0.30μM/L), concluyendo el diagnóstico de Aciduria Glutárica tipo II. Se asocia Riboflavina a 100mg BID y Coenzima Q10 100mg VO BID. Egresó satisfactoriamente con un tratamiento adicional de ácido fólico, hierro, carnitina y multivitamínicos. Diagnóstico de egreso: Error innato del metabolismo: Aciduria Glutárica tipo II.

DISCUSIÓN

Los pacientes con aciduria glutárica tipo II se agrupan en tres fenotipos: 1- aparición neonatal con anomalías congénitas, 2- aparición neonatal sin anomalías congénitas y 3- de aparición leve o tardía (5,9). El presente caso corresponde al segundo fenotipo por ser una aparición neonatal sin anomalía congénita, en un prematuro. Clínicamente cursa con hipotonía, taquipnea y hepatomegalia y, en el período neonatal, aci-

dosis metabólica con brecha aniónica aumentada (> 16 mEq/L), leucopenia, trombocitopenia, hipoglicemia; pueden presentarse hiperamonemia e hiperlactacidemia, orientando en conjunto al diagnóstico de Acidemia Orgánica (5,7,10,11). Los antecedentes obstétricos son importantes: abortos espontáneos, hipocinesia fetal y RCIU (7). En este caso, la madre había tenido un aborto previo y se evidenció RCIU en la semana 28 del embarazo. El paciente cursó con taquipnea, rechazo al alimento, pero fueron las alteraciones bioquímicas las que orientaron a una causa metabólica: acidosis metabólica descompensada, hiperlactacidemia, leucopenia e hipoglicemia, datos que coinciden con los reportados en la literatura. Llama la atención la acidosis metabólica hiperclorémica con una brecha aniónica normal (9.4mEq/L en promedio) desde su ingreso, a diferencia de los casos reportados.

El análisis de las mutaciones permite la confirmación diagnóstica de la aciduria glutárica tipo II (5,9). La determinación de ácidos orgánicos urinarios evidencia la elevación de ácido dicarboxílico, creatina-quinasa, ácido glutárico, ácido etilmalónico, 3-hidroxiisovalérico, 5-hidroxiexanoico, acilglicinas, etc. (5,10,12). En la pesquisa neonatal, una muestra de sangre seca extraída del talón identifica los niveles de acilcarnitinas de C0 a C18 (5,9,10,12). En este paciente se siguieron los protocolos diagnósticos sugeridos por la literatura, enfatizando en la importancia de que la sospecha clínica oportuna permite lograr un alto índice diagnóstico.

El tratamiento incluye restricción de grasas y proteínas y una dieta rica en carbohidratos, preferiblemente de absorción lenta. El suplemento de riboflavina conjuntamente con suplemento de Coenzima Q10 es sugerido en la literatura actual (9,13-16). Hay evidencia de una respuesta a la riboflavina de 98,4% (9,13). Es esencial evitar el ayuno prolongado y con esto la hipoglicemia, así como las situaciones de estrés metabólico como infecciones (5,9,12). En este paciente, el diagnóstico basado en el análisis de ácidos orgánicos en orina y el abordaje terapéutico precoz mediante la suplementación con riboflavina y coenzima Q10, precursores del dinucleótido de Flavina y Adenina (FAD) permitieron una evolución favorable con una mejoría clínica notable.

La pesquisa neonatal debe ser uno de los programas preventivo-asistenciales esenciales en la salud pública, pilar para el diagnóstico precoz de EIM (17,18). Ello permitiría una intervención oportuna y la prevención de descompensaciones metabólicas y posibles secuelas asociadas, ambas conducentes a lograr un mejor pronóstico.

REFERENCIAS

- Meng M, Zhang YP. Impact of inborn errors of metabolism on admission in a neonatal intensive care unit: a 4-year report. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2013; 26 (7-8): 689-693.
- Raimann E. Diagnóstico de errores innatos del metabolismo. *Rev Chil Pediatr* 2008; 79 (1): 92-95.
- Smaili S, Limardo L, Ramos A, Carvajal L. Error innato del metabolismo: presentación de un caso. *Rev Obstet Ginecol Venez* 2000; 60 (3): 205-207.
- Vitoria I, Rausell F, Lahuerta S. Errores innatos del metabolismo intermediario. Propuesta de guía diagnóstica de urgencias en un hospital comarcal. *Acta Pediatr Esp* 2013; 71 (2): 47-53.
- Olpin S. Deficiencia múltiple de acil-CoA deshidrogenasa. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2014: [monografía en Internet]. [citado 18 de mar de 2020]. Disponible en: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Expert=26791&lng=ES
- Hong D, Yu Y, Wang Y, Xu Y, Zhang J. Acute-onset multiple acyl-CoA dehydrogenase deficiency mimicking Guillain-Barré syndrome: two cases report. *BMC Neurol* 2018; 18:219 [citado 17 de mar de 2020]; Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12883-018-1221-2>
- Dominguez C, Mahfoud A. Errores innatos del metabolismo: una aproximación diagnóstica. Fundación Instituto de Estudios Avanzado-IDEA, Área de Salud, Proyecto Pesquisa. *Revista de la Facultad de Medicina* 2010; 33 (2): 87-91.
- De La Torre C, Guedez Y, Pineda L, Ojeda H, Guevara Y. Los servicios de genética médica en Venezuela. *Rev Panam Salud Publica* 2018; 42: e78.
- Grünert S. Clinical and genetical heterogeneity of late-onset multiple acyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2014: [citado 18 de mar de 2020]; doi: 10.1186/s13023-014-0117-5
- Osorio J. Estudio de pacientes con aciduria glutárica tipo II, mediante la incubación de fibroblastos con ácido palmítico y mirístico tritidados. *Iatreia* 2011; 24 (3): 267-271.
- Sánchez O, Cabarcas I, Espinosa E, Guevara J, Echeverri O. Diagnóstico clínico de acidemia isovalérica neonatal. *Rev Mex Pediatr* 2019; 86 (5): 197-201.
- Watson M, Mann M, Lloyd M, Rinaldo P, Howell R. Newborn Screening: Toward a uniform screening panel and system. *Pediatrics* 2006; 117 (3): S296-307.
- Ling L, Lee Y, Shien E, Chuan J, Wei C, Dalan R. Patient with multiple acyl-CoA dehydrogenase deficiency disease and ETFDH mutations benefits from riboflavin therapy: a case report. *BMC Med Genomics* 2018; 11: 37. [citado 17 de mar de 2020]. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12920-018-0356-8>
- Yıldız Y, Talim B, Haliloglu G, Topaloglu H, Akçören Z, Dursun A. et al. Determinants of Riboflavin Responsiveness in Multiple Acyl-CoA Dehydrogenase Deficiency. *Pediatr Neurol*. 2019;99:69-75. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2019.06.015.
- Olsen RKJ, Koňáříková E, Giancaspero TA, Mosegaard S, Boczonadi V, Mataković L. et al. Riboflavin-Responsive and -Non-responsive Mutations in FAD Synthase Cause Multiple Acyl-CoA Dehydrogenase and Combined Respiratory-Chain Deficiency. *Am J Hum Genet*. 2016;98(6):1130-1145. doi: 10.1016/j.ajhg.2016.04.006.
- Goh LL, Lee Y, Tan ES, Lim JSC, Lim CW, Dalan R. Patient with multiple acyl-CoA dehydrogenase deficiency disease and ETFDH mutations benefits from riboflavin therapy: a case report. *BMC Med Genomics*. 2018;11(1):37. doi: 10.1186/s12920-018-0356-8.
- Muru K, Reinson K, Künnapas K, Lilleväli H, Nochi Z, Mosegaard S. et al. FLAD1-associated multiple acyl-CoA dehydrogenase deficiency identified by newborn screening. *Mol Genet Genomic Med*. 2019;7(9):e915. doi: 10.1002/mgg3.915.
- Van Rijt WJ, Ferdinandusse S, Giannopoulos P, Ruiters JPN, de Boer L, Bosch AM. et al. Prediction of disease severity in multiple acyl-CoA dehydrogenase deficiency: A retrospective and laboratory cohort study. *Inherit Metab Dis*. 2019;42(5):878-889. doi: 10.1002/jimd.12147.