Aciduria glutárica tipo I: una encefalopatía metabólica extrapiramidal

Mónica Troncoso Sch.¹; Fernando Novoa S.¹; Marta Colombo C.²;
Ledia Troncoso A.¹; Lautaro Badilla O.³

Glutaric aciduria, type I

Three children (two girls) aged four, six and two years with type I glutaric aciduria are described. Their development was normal until the second half of the first year of life, when they had acute diarrhea, acidosis, coma and seizures. Afterwards they lost acquired mental and motor abilities and showed abnormal movements, particularly dystonia. Brain CAT scan and NMRI demonstrated in all them signs of frontal, temporal, caudate nucleus and putamen's atrophy. These three children excreted increased amounts of glutaric acid, 3-hydroxyglutaric acid and glutaconic acid, and decreased activity of the enzyme glutaryl CoA dehydrogenase was recorded from their cultured fibroblasts, confirming the diagnosis of glutaric aciduria type I.

(**Key words:** basal ganglia, brain diseases, dystonia, glutaric aciduria, type I.)

La aciduria glutárica tipo I es un error congénito del metabolismo de los aminoácidos, de herencia autosómica recesiva, causada por la ausencia o marcada reducción de la actividad de la glutaril CoA dehidrogenasa, enzima que actúa en la vía oxidativa de la lisina, hidroxilisina y triptófano¹.

Esta entidad fue descrita por Goodman y col en 1975²; generalmente aparece durante el primer año de vida y se manifiesta fundamentalmente de dos formas: una encefalopatía aguda con acidosis metabólica, después de la cual aparecen distonía o coreoatetosis y deterioro del desarrollo psicomotor, o bien una enfermedad subaguda, con retraso psicomotor progresivo, seguido de síntomas extrapiramidales¹. En la tomografía axial computadorizada (TAC) de cerebro y la resonancia nuclear magnética (RNM) se registra atrofia frontotemporal bilateral y, con menor frecuencia, de los núcleos caudados y lenticulares; se han descrito también cambios difusos en la sustancia blanca³⁻⁶. El diagnóstico

se confirma demostrando los ácidos glutárico, 3-hidroxiglutarico y glutacónico en orina, y la deficiente actividad de la enzima aludida en cultivos de fibroblastos y leucocitos¹.

El propósito de esta publicación es describir tres niños con esta afección, para enfatizar la conveniencia de incluirla entre las causas de encefalopatías que cursan con movimientos anormales en la niñez.

Casos clínicos

1. Varón de 4 años, padres no consanguíneos, gestación y parto normales; sin antecedentes familiares. Al nacer: peso 3 950 g, talla 51,5 cm, perímetro craneal 36,5 cm, apgar 5 al minuto y 9 a los 5 minutos. Desarrollo normal hasta los 8 meses, cuando sufrió un episodio de diarrea aguda, deshidratación, acidosis metabólica severa, convulsiones generalizadas y alteración de la conciencia. Una vez recuperado, su desarrollo psicomotor involucionó, hasta perder el control cefálico y apareció un intenso síndrome extrapiramidal caracterizado por distonía generalizada oromandibular, retrocolis, pronación de las extremidades superiores, hiperlordosis, opistótonos, hiperextensión de las extremidades inferiores. Hemograma, uremia, glicemia, uricemia, velocidad de sedimentación eritrocitaria, aminoacidemia, aminoaciduria, ceruloplasmina, examen completo de orina, amonemia, examen líquido cerebro espinal (LCR), electroencefalogramas, conducción nerviosa y potenciales evocados auditivos y visuales resultaron norma-

1. Servicio Neurología Infantil, Hospital Clínico San Borja-Arriarán.
2. Unidad Neuropsicología INTA, Universidad de Chile.
3. Servicio Neuroradiología Instituto de Neurocirugía Dr. Asenjo.

les en los dos años siguientes. La lactoacidemia, también normal en varias oportunidades, estaba levemente aumentada al final de ese período. A los tres años de edad, la TAC y RNM del cerebro mostraban dilatación temporosilviana bilateral, degeneración y atrofia de los núcleos caudados y lenticulares y alteración difusa de la sustancia blanca (figura 1). En la orina se registró eliminación anormal de ácido 3-hidroxiglutarico. La actividad de la enzima glutaryl CoA dehidrogenasa en cultivo de fibroblastos estaba muy disminuida. Se inició tratamiento con dieta hipoproteica, pobre en lisina y triptofano; riboflavina (100 mg • día), tiamina, carnitina (100 mg • kg • día), oligoelementos y trihexifenidilo (como tratamiento sintomático de la distonía), con escasa respuesta. Por dificultad en la deglución fue necesario hacerle gastrostomía. Al cabo de un año de seguimiento su estado neurológico no ha variado.

2. Niña de 6 años de edad, gestación y parto normales, padres no consanguíneos. Al nacer: peso 3 100 kg, talla 52 cm, perímetro craneal 36 cm, apgar 9. Desarrollo normal hasta los 6 meses de edad en que sufrió diarrea, alteraciones de conciencia, convulsiones tónicoclónicas y distonía generalizadas, hipoglicemia, hiperamonemia, hiperlactatemia, acidosis metabólica, cuerpos cetónicos en orina, sin alteraciones del LCR. Posteriormente evolucionó con intensa distonía generalizada, mayor en el hemisferio derecho; disquinesias oromandibulares de escasa respuesta al trihexifenidilo; infecciones respiratorias reiteradas, sin

descompensaciones metabólicas. En la TAC cerebral, a los cinco años de edad, se registró dilatación bilateral de los espacios subaracnoides temporosilvianos, atrofia de los núcleos caudados y lesiones simétricas de los lenticulares. En la orina se encontró gran cantidad de ácido glutárico y menor de ácidos 3-hidroxiglutarico y glutacónico. La actividad de la glutaryl CoA dehidrogenasa en los fibroblastos estaba muy disminuida. Actualmente en tratamiento con dieta hipoproteica, riboflavina, carnitina, además, en forma intermitente, trihexifenidilo y baclofeno con escasa respuesta de sus síntomas distónicos. Después de un año de tratamiento su condición neurológica no ha variado, tiene buen contacto social, no habla, no hay alteración de pares craneales, sufre un síndrome pseudobulbar, no controla la cabeza y su perímetro craneal es 54 cm.

3. Niña de dos años de edad, padres no consanguíneos. Gestación y parto normales. Al nacer: peso 3 100 g, talla 48 cm, CC 36 cm, apgar 9. Sana, con desarrollo normal hasta el año de edad, momento en el cual sufrió diarrea, vómitos y fiebre, alteración de la conciencia, convulsiones del hemisferio derecho, distonía del cuello, tronco y extremidades derechas, perdiendo todas las habilidades adquiridas. Los exámenes de laboratorio mostraban intensa acidosis metabólica, y en la TAC cerebral se observaba dilatación temporosilviana bilateral y tenue hipodensidad de los núcleos grises centrales. Un mes después de iniciar este episodio el perímetro craneano era 49 cm, no controlaba cabeza y tronco, escaso contacto social, irritable, difi-

Figura 1: Imágenes del caso 1 por resonancia nuclear magnética. a): dilatación bilateral de los valles silvianos, atrofia de los núcleos caudados; b) degeneración simétrica característica de los núcleos lenticulares, compromiso difuso de sustancia blanca.

cultad para deglutir, distonía del cuello, tronco y extremidades derechas, sin alteraciones de los pares craneanos. Había grandes cantidades de ácidos glutárico, 3-hidroxiglutarico y glutacónico en la orina y franca disminución de la actividad de la glutaril CoA dehidrogenasa en el cultivo de fibroblastos. Comenzó tratamiento con dieta pobre en lisina, hidroxilisina y triptofano, más riboflavina 100 mg • día, carnitina 100 mg • kg • día, sin variar su estado neurológico después de un año de seguimiento. A los 4 meses de evolución, en la TAC apareció marcada dilatación de los cuernos frontales de los ventrículos laterales, por atrofia de los núcleos caudados y un mes más tarde, en la RNM se confirmó lo anterior y, además, alteraciones difusas de la sustancia blanca y los núcleos lenticulares.

Comentario

La aciduria glutárica tipo I es un error congénito del metabolismo de los aminoácidos, poco frecuente, que se expresa generalmente durante el primer año de vida, de inicio clínico agudo o insidioso y curso estático, progresivo o recurrente⁷.

La forma más frecuente de presentación es la de estos pacientes, con desarrollo normal hasta el segundo semestre de vida y que sufren un trastorno agudo tóxico, metabólico, infeccioso, con acidosis metabólica, interpretado generalmente como "encefalitis", después del cual quedan deterioro psicomotor y síntomas extrapiramidales que dominan las manifestaciones clínicas, con gran incapacidad, que no se recupera⁷⁻⁹.

Otra forma, menos frecuente, de presentación es la instalación gradual de los síntomas en los primeros años de vida, apareciendo lentamente retraso psicomotor, a veces convulsiones, con o sin acidosis metabólica recurrente, agregándose luego los síntomas extrapiramidales, más frecuentemente distonía, pero también coreoatetosis^{7, 9-12}, que resultan invalidantes. Uno de los signos clínicos frecuentes es la macrocefalia, que puede encontrarse tan precozmente como en el período de recién nacido. Nuestros pacientes tenían, al nacer, perímetros craneanos cercanos al percentil 98 y, al ingresar a control, más de 2 desviaciones estándar sobre lo esperado. De la misma forma que en nuestros casos, la capacidad intelectual se deteriora relativamente poco, de manera que el retardo mental no siempre está presente, en cambio generalmente existe hipotonía, y los signos piramidales, de intensidad variable, son menos constantes^{7, 8, 10, 11, 13, 14}.

La intensidad de las manifestaciones de la afección varía de un caso a otro, siendo, los más leves, los de niños con aprendizaje escolar lento o leve hipotonía con torpeza motora, en los cuales el diagnóstico se hizo después de confirmar la enfermedad en hermanos o parientes cercanos, incluyendo uno identificado a la edad de 10 años, aún libre de síntomas^{7, 8}. En el otro extremo hay niños intensamente dañados, con gran distonía o coreoatetosis, retardo mental y cuadriparesia espástica, desde muy temprana edad. Estos niños con frecuencia son diagnosticados como parálisis cerebral. Los exámenes de laboratorio generalmente son normales en los períodos intercríticos. La acidosis metabólica no siempre está presente y, al igual que la hiperlactatemia, habitualmente se encuentran en los períodos de descompensación, relacionados —por lo general— con una afección infecciosa; puede haber hipoglicemia, hiperamonemia y cuerpos cetónicos en orina. En algunos casos se ha encontrado disminución de la carnitina en sangre, que —a veces— se ha recuperado con la administración de ésta. El estudio de aminoácidos generalmente es normal. Aunque la clínica orienta al diagnóstico se debe buscar ácidos glutárico, 3-hidroxiglutarico y —con menor frecuencia— glutacónico, en orina y sangre para confirmarlo —como en los casos que se comentan— e, idealmente, estudiar la actividad enzimática en cultivo de tejidos para certificarlo. Cabe señalar, sin embargo, que la actividad residual de la enzima no guarda relación con la severidad de los síntomas^{3, 7-11}.

Así como las manifestaciones clínicas orientan hacia el diagnóstico, en la TAC y la RNM se registran alteraciones bastante características. Uno de los signos más tempranos es el aumento del espacio subaracnoideo temporosilviano, incluso en pacientes asintomáticos, hecho que correspondería a atrofia del tejido nervioso, aunque algunos piensan que podría tratarse de quistes aracnoidales¹⁶. Otra imagen característica, aunque no siempre presente, es la dilatación de los cuernos frontales de los ventrículos laterales, por atrofia de los núcleos caudados y degeneración de los lenticulares^{3-8, 10, 15}. En nuestros pacientes 1 y 2, la TAC y la RMN, años después de haber iniciado los síntomas, ya registraron las dos alteraciones recién descritas. En cambio, en el tercer paciente, la TAC realizada a los cinco días de la primera descompen-

sación metabólica sólo mostraba aumento de los espacios subaracnoideos temporosilvianos y tenue hipodensidad de los núcleos grises centrales (que podría sugerir necrosis estriatal), pero cuatro meses después se observó desaparición de los caudados, lo que apoyaría que esta imagen corresponde a atrofia de estos núcleos de la base. Otros signos observados son hipodensidades de la sustancia blanca en la TAC e hiperintensidad en modo T2 de la RMN³⁻⁷, los que también pudimos comprobar en nuestros pacientes. La secuencia de aparición de las alteraciones en estas imágenes sugieren que el aumento del espacio subaracnoideo temporosilviano, el signo más precoz, pudiera ser incluso congénito y que posteriormente, con la crisis metabólica, sobreviene el compromiso de la sustancia blanca y los núcleos grises centrales.

El tratamiento de estos pacientes incluye restricción de las proteínas de la dieta, que debe ser escasa en lisina y triptófano, ambos precursores del ácido glutámico, con lo que disminuye la excreción urinaria de este último, aunque muchas veces sin efecto clínico sobre el paciente¹¹. Con la riboflavina, vitamina cofactor de la glutaril CoA dehidrogenasa, se intenta aumentar la actividad residual de la enzima, con resultados variables, desde ninguno a alguna mejoría clínica o no progresión de los síntomas⁸⁻¹²; nuestros casos sólo han experimentado muy discreta mejoría, aunque sin progresión de los síntomas. La carnitina ha sido utilizada para estimular la formación y excreción de acilcarnitina de cadena corta principalmente glutarilcarnitina^{17, 18}. En algunos casos se obtuvo un aumento de la excreción urinaria de ácido glutámico y modesta respuesta clínica⁸. También estaría indicada como suplemento en pacientes en que su concentración plasmática se encuentra disminuida. Como el ácido glutámico puede inhibir la síntesis de ácido gamma aminobutírico (GABA) y hay disminución de éste en el cerebro de pacientes afectados, se ha administrado un análogo del GABA, baclofeno, sin una clara respuesta^{8, 10, 17}. Otro tanto ha sucedido con el ácido valproico⁹. En algunos casos, en coincidencia con el tratamiento descrito, se ha observado detención del avance de los síntomas, pero la mejoría, si ocurre, es leve.

El proceso fisiopatológico causante de esta encefalopatía distónica está probablemente asociado con el metabolismo de los neurotrans-

misores, específicamente con el GABA y el glutamato. En el cerebro de dos niños que fallecieron con esta enfermedad se demostró niveles elevados de ácido glutámico en el cortex frontal y ganglios basales, muy baja actividad de la enzima ácido glutámico descarboxilasa (GAD) en los ganglios basales y la sustancia nigra y extremadamente bajas concentraciones de GABA en los núcleos caudado y putamen^{11, 19}. Puesto que la glutámico descarboxilasa es inhibida por el ácido glutámico in vitro, la marcada reducción del GABA en el caudado y putamen sugieren deficiencia de la actividad de GAD antes de la muerte en áreas en que el ácido glutámico estaba aumentado^{11, 15}.

En la anatomía patológica de algunos pacientes fallecidos se ha encontrado desde cambios mínimos en los cuerpos estriados, hasta intensa pérdida de neuronas y extensa gliosis en los núcleos caudados y putamen^{11, 19}. Parece que el *striatum* es el más afectado por la neurotoxicidad de esta enfermedad, explicando que los movimientos involuntarios anormales constituyan uno de los síntomas predominantes. El daño cerebral causado por la deficiencia enzimática o la acumulación de sustratos puede ocurrir, al menos en ciertos casos, algún tiempo antes de las manifestaciones clínicas, como lo sugieren los hallazgos en la TAC y la RMN de niños asintomáticos, con escasez comprobada de la enzima.

El diagnóstico prenatal es posible, determinando la concentración de ácido glutámico en el líquido amniótico y la actividad de la glutaril CoA dehidrogenasa en cultivos de células amnióticas o en vellosidades coriales durante el primer trimestre del embarazo²⁰. Dado el considerable riesgo de que la enfermedad se manifieste con síntomas muy invalidantes, es fundamental dar consejo genético a la familia.

Es necesario descartar afecciones metabólicas, como la aciduria glutárica tipo I y otros, en los niños que sufren encefalopatías o parálisis cerebral de causa poco clara, lo que permitirá tratamientos más adecuados, evitar la progresión de los síntomas y ofrecer consejo genético.

Resumen

Se describen tres niños, uno varón, de 4, 6 y 2 años de edad, afectados de aciduria glutárica

tipo I. Su desarrollo fue normal hasta la segunda mitad del primer año de vida, cuando sufrieron alteración de conciencia y convulsiones, seguidas de pérdida de las habilidades adquiridas, distonía y movimientos anormales. La tomografía axial y resonancia nuclear magnética de cerebro mostraron atrofia frontotemporal y de los núcleos caudados y putámenes. Había gran cantidad de ácidos glutárico, 3-hidroxiglutarico y glutacónico en orina y actividad disminuida de la enzima glutaril CoA dehidrogenasa en cultivos de fibroblastos de los tres niños, confirmandose así el diagnóstico de esta afección metabólica.

(Palabras clave: aciduria glutárica tipo I, distonía, enfermedades cerebrales, enfermedades de los núcleos basales.)

Agradecimientos

A Mireya Fernández, bioquímica del INTA. U. de Chile, por los cultivos de fibroblastos. A Stephen Goodman MD, U. de Colorado, EUA, por los análisis de ácidos orgánicos y actividad enzimática en fibroblastos. A la nutricionista Verónica Cornejo y a la médico Erna Raimann, del INTA, por el manejo de los pacientes. A los médicos Daniel Villalobos y otros del Servicio de Dermatología, Hospital San Borja-Arriarán, por las biopsias de piel.

Referencias

1. Goodman S, Freeman F: Organic acidemias due to the defects in Lysine oxidation: 2-Ketoadipic acidemia and glutaric acidemia. En: The metabolic and molecular bases of inherited disease. Chapter 42. Vol. I. Scriver Ch., Beaudet A, Valle D (eds.) McGraw-Hill, Inc. New York, London, Madrid, Tokyo, 1995; 1451-1477.
2. Goodman SI, Markey SP, Moe PG, Miles BS, Teng CC: Glutaric aciduria: a "new" disorder of amino acid metabolism. *Biochem Med* 1975; 12: 12-21.
3. Yager J, McClarty B, Seshia S: CT-scan findings in an infant with glutaric aciduria type I. *Dev Med Child Neurol* 1988; 30: 808-811.
4. Altman N, Rovira M, Bauer M: Glutaric Aciduria type I: MR findings in two cases. *AJNR* 1991; 12: 966-968.
5. Barkovich AJ: Metabolic and destructive brain disorders. In: *Pediatric Neuroimaging*. Raven Press N.Y. 1990; 35-75.
6. Wolpert S, Burnes P: Metabolic and degenerative disorders. In: *MRI in Pediatric Neuroradiology*. Ed. Mosby Year Book, INC, 1992; 121-150.
7. Haworth J, Booth F, Chudley A, et al.: Phenotypic variability in glutaric aciduria type I: report of fourteen cases in five Canadian Indian kindreds. *J Pediatr* 1991; 118: 52-8.
8. Amir N, El-Peleg O, Shalev R, Christensen E: Glutaric aciduria type I: clinical heterogeneity and neuroradiologic features. *Neurology* 1987; 37: 1654-1657.
9. Whelan D, Hill R, Ryan E, Spate M: L-Glutaric acidemia: investigation of a patient and his family. *Pediatrics* 1979; 63: 88-93.
10. Bergman I, Finegold D, Gartner C, et al.: Acute profound dystonia in Infants with Glutaric acidemia. *Pediatrics* 1989; 83, 2: 228-234.
11. Leibel R, Shih V, Goodman S: Glutaric acidemia: a metabolic disorder causing progressive choreoathetosis. *Neurology* 1980; 30: 1163-1168.
12. Lipkin P, Roe Ch, Goodman S, Batshaw M: A case of glutaric acidemia type I: Effect of riboflavin and carnitine. *J Pediatr* 1988; vol. 112, 1: 62-65.
13. Iafolla A, Kahler S: Megalencephaly in the neonatal period as the initial manifestation of glutaric aciduria type I. *J Pediatr* 1989; 114: 1004-1006.
14. Hoffman G, Trejz F, Barth P, et al.: Macrocephaly: an important indication for organic acid analysis. *J Inher Metab Dis* 1991; 14: 329-332.
15. Amir N, El-Peleg O, Shalev R, Christensen E: Glutaric aciduria type I: enzymatic and neuroradiologic investigations of two kindreds. *J Pediatr* 1989; 114: 983-989.
16. Hald J, Nakstad P, Skjeldal O, Stromme P: Bilateral arachnoid cysts of the temporal fossa in four children with glutaric aciduria type I. *AJNR* 1991; 12: 407-409.
17. Brandt NJ, Gregersen N, Christensen E, Grn IH, Rasmussen K: Treatment of glutaryl CoA dehydrogenase deficiency (glutaric aciduria): experience with diet, riboflavin and GABA analogue. *J Pediatr* 1979; 94: 669-73.
18. Seccombe DW, James L, Booth F: L-Carnitine treatment in glutaric aciduria type I. *Neurology* 1986; 36: 264-267.
19. Goodman SI, Norenberg MD, Shikes RH, Breslich DJ, Moe PG: Glutaric aciduria: biochemical and morphologic considerations. *J Pediatr* 1977; 90: 746-750.
20. Goodman SI, Galleg DA, Pullin CJ, et al.: Antenatal diagnosis of glutaric acidemia. *Am J Human Genet* 1980; 32: 695-699.

Research Officer", para regresar al país, donde prosigue, y con idéntico brío, las actividades de enseñanza pediátrica continua. Con este propósito, creó en 1982 la Fundación de Docencia en Salud del Niño y de la Familia (FUDOC), institución con personalidad jurídica y que hasta la fecha ha realizado una extraordinaria labor, en el desarrollo de Cursos de Actualización en Pediatría Integral, tanto en Santiago como en provincias. Para ello se ha contado con el apoyo del Ministerio de Salud, la Universidad, el Colegio Médico de Chile y la Sociedad Chilena de Pediatría.

En reconocimiento de su valioso desempeño profesional, que ha influido favorablemente en la calidad de la formación pediátrica durante la segunda mitad del siglo, el Dr. Meneghello ha recibido importantes distinciones académicas, destacándose entre ellas la de Experto en Educación en Pediatría de la Organización Mundial de la Salud (1960); Miembro de Número de la Academia Chilena de Medicina (1986); Profesor Emérito de Pediatría de la Universidad de Chile (1988); Condecoración de la Orden de la

Cruz del Sur, del Ministerio de Salud de Chile (1989) y Premio de Educación Superior de la Universidad Santo Tomás (1995).

En el segundo semestre del año en curso dichos homenajes culminan con el otorgamiento de la Medalla "Rector Juvenal Hernández Jaque" (septiembre 1995) —en atención a su ejercicio profesional sobresaliente— y la designación por la American Academy of Pediatrics, durante la Reunión Anual celebrada en la ciudad de San Francisco, para el premio "Medical Education Lifetime Achievement Award", en atención a su vida académica de excelencia.

Los logros alcanzados por el Profesor Julio Meneghello han recibido siempre el valioso estímulo espiritual de su distinguida esposa, la Dra. Ana María Ester Torti Lobos, y de sus hijos Marcelo, Pedro y Claudia.

Para nosotros, sin duda, ha constituido una oportunidad muy valiosa, que agradecemos, el haber participado —junto a muchos de sus colaboradores— desde el inicio de la carrera profesional que reseñamos íntegramente dedicada a la Universidad y a la Pediatría.