

ENCEFALOPATÍA METABÓLICA EN ACIDEMIA ISOVALÉRICA: INFORME DE CASO

Lorena Esperanza Barreto Espinoza (1), Nahilse Alejandra Tineo Ramos (2),
José Antonio Romero Toro (3), Pedro Macuarisma Lezama (4)

Recibido: 13-09-2013
Aceptado: 29-11-2013

RESUMEN

La acidemia isovalérica (AIV) es un trastorno congénito raro (prevalencia 1/105), herencia autosómica recesiva, en la vía metabólica de la leucina. Es causado por la deficiencia selectiva de la enzima mitocondrial isovaleril-CoA deshidrogenasa, la actividad reducida de esta enzima lleva a la acumulación tóxica del ácido isovalérico en el plasma y a un incremento en la concentración urinaria de isovalerilglicina. Han sido reportadas tres formas clínicas de presentación: aguda neonatal, crónica intermitente y una forma lentamente progresiva que puede ser asintomática. Caso clínico: Preescolar femenina de 3 años que ingresa a urgencias pediátricas por vómitos y somnolencia, sin déficit motor ni signos meníngeos; respiración profunda y rápida con olor particular. Historia negativa para trauma, infección o enfermedad metabólica definida. Citoquímica de líquido cefalorraquídeo normal; acidosis metabólica severa, hiperamonemia, disfunción hematológica y hepática motivaron el estudio metabólico, evidenciándose en orina Isovalerilglicina 38.290 mmol/mol creatinina, 3 OH Isovalérico, presente, 3 OH butírico 3.530 mmol/mol creatinina, orientando el diagnóstico a Acidemia Isovalérica. El diagnóstico de Acidemia Isovalérica debe considerarse ante la presencia de vómitos, deterioro neurológico progresivo y/o antecedentes familiares de muerte súbita neonatal. La posibilidad de evitar la mortalidad temprana y mejorar el resultado neurocognitivo por el diagnóstico y el tratamiento precoz favorece el diagnóstico preclínico y refuerza que la AIV sea incluida en el programa de cribado neonatal en Venezuela.

Palabras clave: Error innato del metabolismo, acidemia isovalérica, hiperamonemia, encefalopatía metabólica

METABOLIC ENCEPHALOPATHY IN ISOVALERIC ACIDEMIA: CASE REPORT

SUMMARY

Isovaleric acidemia (IVA) is a rare autosomal recessive inborn error of leucine metabolism (prevalence 1/105) caused by a deficiency of the mitochondrial enzyme isovaleryl-CoA dehydrogenase resulting in the accumulation of derivatives of isovaleryl-CoA, the diminished activity of this enzyme leads to toxic accumulation of isovaleric acid in the plasma and an increase in urinary concentration of isovalerylglycine. There have been reported three clinical forms: acute neonatal form, a chronic intermittent form and a slowly progressive form which may be asymptomatic. Case report: We report the case of a 3 years old female with vomiting and drowsiness, sensorineural depression without motor deficit, no meningeal signs, CSF cytochemical normal, fast deep breathing and a "particular smell", the presence of severe metabolic acidosis, hyperammonemia, hematologic and hepatic dysfunction motivated a metabolic study, showing in urine isovalerylglycine 38.290 mmol / molcreatinine, 3 OH isovaleric present, 3 OH butyric 3.530 mmol / molcreatinine, guiding the diagnosis to Isovaleric acidemia. The diagnosis of Isovaleric acidemia must be considered in the presence of vomiting, progressive neurological deterioration and / or family history of sudden infant death. The possibility of avoiding early mortality and improve neurocognitive outcome for diagnosis and early treatment promotes pre-symptomatic diagnosis and reinforces that IVA is included in the neonatal screening program in Venezuela.

Keywords: Inborn error of metabolism, isovaleric acidemia, hyperammonemia, metabolic encephalopathy.

INTRODUCCIÓN

Los errores congénitos del metabolismo son enfermedades monogénicas donde la alteración de un gen produce un defecto enzimático que conduce a las alteraciones bioquímicas características de cada enfermedad metabólica y son responsables de los fenotipos propios de cada patología.

Específicamente, las deficiencias enzimáticas conocidas en los distintos pasos del catabolismo de los aminoácidos se conocen con el nombre genérico de acidurias o acidemias orgánicas (1,2).

La acidemia isovalérica (AIV, OMIM 243500) es un error congénito del metabolismo, en la vía metabólica de la leucina, autosómico recesivo, raro (3). Es causado por la deficiencia selectiva de la enzima mitocondrial isovaleril-CoA deshidrogenasa, que cataliza la conversión de isovaleril-CoA a 3-metilcrotonil-CoA1. El gen de la isovaleril CoA deshidrogenasa se localiza en el brazo largo del cromosoma 15 en la región q14-15 (1).

La actividad reducida de esta enzima lleva a la acumulación tóxica del ácido isovalérico en el plasma y a un incremento en la concentración urinaria de isovalerilglicina. Inicialmente se describieron dos variantes fenotípicas: neonatal aguda y crónica intermitente asociada con retraso psicomotor con o sin episodios recurrentes de acidosis durante estrés catabólico; recientemente se describe un tercer grupo

- (1) Médico residente Postgrado Puericultura Pediatría. Hospital Universitario Antonio Patricio de Alcalá, Cumaná.
- (2) Médico residente Terapia Intensiva Pediátrica. Hospital Universitario Antonio Patricio de Alcalá, Cumaná.
- (3) Neurocirujano infantil. Hospital Universitario Antonio Patricio de Alcalá, Cumaná.
- (4) Pediatra Nefrólogo. Hospital Universitario Antonio Patricio de Alcalá, Cumaná.

Segundo Premio modalidad poster en el
LIX Congreso Nacional de Pediatría, 2013

Autor corresponsal:
Dra. Lorena Barreto Telf: (416)6846693
Correo: lorenabarreto2003@hotmail.com

de individuos con alteraciones bioquímicas menores que puede ser asintomática (1,2, 4-6).

A continuación se presenta y discute el caso de una niña con la forma crónica intermitente de la enfermedad.

CASO CLÍNICO

Preescolar femenina de 3,5 años de edad, primera hija, padres consanguíneos; parto a las 39 semanas, índice de Apgar de 8 y 9 puntos; peso y talla adecuados para su edad gestacional. Neonatal complicado por infección respiratoria baja; inmunizaciones incluyen trivalente viral, tres dosis de vacuna contra Hib, HBV, difteria, tosferina y tétanos. Crecimiento y desarrollo normales, no hay historia personal de eventos traumáticos, exposición a tóxicos o enfermedad metabólica definida.

Ingres a urgencias pediátricas por vómitos y somnolencia. Su enfermedad se inicia cinco días antes con infección respiratoria alta, fiebre de grado bajo; tres días antes, vómitos a repetición; un día antes del ingreso somnolencia progresiva.

Al examen físico de ingreso se encuentra una paciente en mal estado general, con "olor particular", afebril, deshidratada, respiración profunda y rápida. Estatura 102 cm (percentil 71); peso 16 kg (percentil 60); frecuencia cardiaca. 128 latidos/minuto; frecuencia respiratoria: 30 respiraciones/minuto; presión arterial: 125/94 mmHg (> percentil 99). Palidez mucocutánea leve, deshidratación moderada, depresión neurosensorial con 7 puntos en la escala de coma de Glasgow; la auscultación cardiopulmonar fue normal. Abdomen plano, blando, borde hepático a 3 cm por debajo del reborde costal con medio clavicular, sin esplenomegalia. Depresión neurosensorial con apertura ocular y quejido al dolor, sin déficit motor ni signos meníngeos. Recuento de leucocitos en sangre periférica 1.800/mm³ (Segmentados 67%), plaquetas 97 x 10³/mm³, hemoglobina 10,3 g/dl; hematocrito 37,4%. Glicemia 31-48 mg/dl, sodio 142 mEq/L, potasio 3,0 mEq/L, cloro 112 mEq/L, urea 40 mg/dl, creatinina 0,4 mg/dl; ALT 99 U/L, AST 120 U/L, razón de protrombina paciente/control 1,3; razón de tromboplastina paciente/control 1,9. pH sanguíneo 7,18; pO₂ 146 mm Hg; pCO₂ 17,3 mm Hg, HC0₃ 6,3 mEq/L, EB-19,8 mEq/L. Amonio 166 µg/dl [<68 µg/dl]. Densidad urinaria 1030, pH 6, cuerpos cetónicos +++, negativo para leucocitos o bacterias.

Inicialmente se plantean como diagnósticos diferenciales: encefalopatía desmielinizante y encefalopatía metabólica. Manejo inicial orientado a corrección de hipoglicemia, déficit de volumen, electrolitos, acidosis metabólica; cefotaxima, vancomicina, aciclovir, metilprednisolona.

Segundo día de ingreso, paciente con nivel de conciencia alternante Glasgow 10-12/15; RMN con discreta disminución de surcos corticales, sin evidencia de otras alteraciones; punción lumbar (proteína 27,8 mg/dl; glucosa 45 mg/dl; 0 células). Tercer día de ingreso, reorientación hacia encefalopatía metabólica / error congénito del metabolismo. Pesquisa

de errores congénitos del metabolismo, Instituto de Estudios Avanzados (IDEA). Isovalerilglicina y 3 OH-Isobutírico por cromatografía de gases/espectrometría de masa con niveles de 38.290 mmol/mol creatinina (VR no detectable) y 3.530 mmol/mol creatinina (VR 0-11, 1) respectivamente.

Aporte de carnitina y glicina vía oral, fórmulas libres de Leucina. Evolucionó satisfactoriamente, con normalización progresiva del estado metabólico y neurológico. Permaneció 15 días más en el servicio de hospitalización, durante los cuales se completó el estudio y se suministró asesoría nutricional. En forma complementaria se orientó a los padres en cuanto a las características de la enfermedad, al manejo nutricional y se les dió consejería genética.

DISCUSIÓN

Los errores congénitos del metabolismo pueden presentarse de forma aguda con progresión rápida o encefalopatía subaguda después de períodos variables de estrés catabólico asociado con infección o ayuno. En general se debe sospechar encefalopatía tóxica/metabólica cuando la historia, examen clínico, análisis de líquido cefalorraquídeo y los estudios de imágenes no pueden explicar la disfunción cerebral o anomalías estructurales del sistema nervioso central.

La presencia de acidosis, cetosis, hipoglucemia, bajos niveles de bicarbonato, hiperamonemia sugieren como causas probables una acidemia orgánica, síndrome de Reye, toxinas, efecto de drogas, o enfermedad hepática (7-9).

En general, el cuadro clínico se puede solapar con el de otras acidemias incluyendo defectos de β -oxidación así como también defecto del ciclo de urea y otras causas primarias de hiperamonemia, todas deben considerarse en el diagnóstico diferencial (10-12).

La asociación de hiperamonemia con enzimas hepáticas relativamente normales hace poco probable una hepatotoxicidad; la presencia de acidosis metabólica excluye defectos del ciclo de urea; anión gap elevado sugiere la producción endógena de un ácido orgánico y no solo excluye pérdida renal de bicarbonato, sino que sugiere acidemia orgánica como causa probable. No hay historia de exposición a ácido acetilsalicílico, ácido valproico, topiramato o carbamazepina.

Las acidemias orgánicas tienen similitudes bioquímicas que conducen a características clínicas comunes, especialmente la forma aguda, con acidosis, cetosis, hipoglicemia, hiperamonemia, vómitos, convulsiones y coma. Pancitopenia, así como neutropenia y trombocitopenia aislada pueden ocurrir debido a la supresión de la médula ósea. Si no se trata, los pacientes pueden progresar hasta el coma y la muerte a menudo debido a edema cerebral (1).

Aunque la AIV se reconoce como una enfermedad metabólica potencialmente mortal (1), en Venezuela no se le incluye en el programa de cribado neonatal. En una revisión de 37 casos de diferentes publicaciones, 28 se presentaron en las dos primeras semanas de vida, 7 entre la segunda semana y un año de edad y los 2 restantes después del primer año de

edad. Letalidad de 43%, un tercio de los sobrevivientes presentaba retardo mental leve a moderado (1).

El ácido isovalérico se conjuga tanto con glicina como con carnitina para ser excretado por la orina. Esto tiene interés terapéutico, puesto que tanto la prescripción de glicina como de carnitina transforman el ácido isovalérico, el cual es neurotóxico en compuestos que no lo son (isovalerilglicina e isovalerilcarnitina) (Figura 1).

El tratamiento nutricional crónico se comienza una vez establecido el diagnóstico definitivo. Este deberá ser individualizado en función de cada paciente, la tolerancia, respuesta a los cofactores, estado nutricional y las descompensaciones. Terapéutica orientada al manejo de la descompensación metabólica, infusión de glucosa, rehidratación y corrección de acidosis metabólica y alteraciones electrolíticas asociadas; aporte calórico con restricción de leucina y prevención de acumulación de metabolitos tóxicos mediante el aporte de carnitina y glicina (1,2,5,13,14).

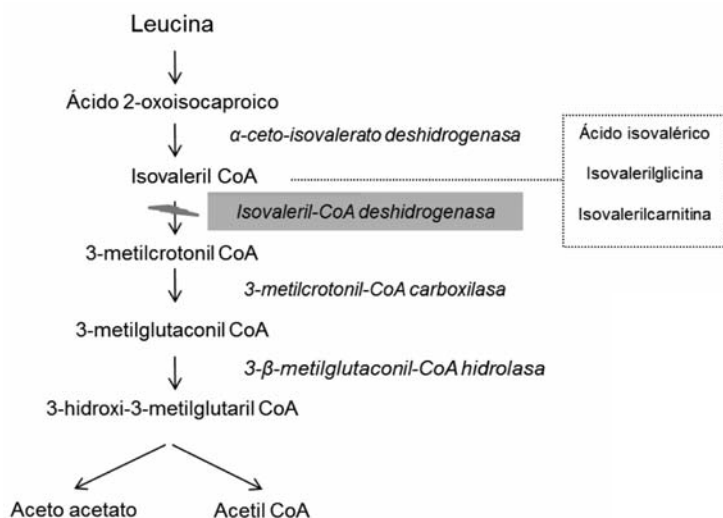


Figura 1. Vía catabólica de la leucina (2)

Sin diagnóstico y sin tratamiento, muchos de los niños afectados serán hospitalizados durante largos períodos, requerirán cuidados intensivos y la necesidad de atención institucional a largo plazo.

La Espectrometría de masa en el diagnóstico de AIV tiene una especificidad del 99,98%; sensibilidad 100%, valor predictivo positivo para detectar AIV fue del 7,0%. La tasa de recuperación global para C5 y proporciones de metabolitos relacionados fue 0,024%, incidencia (1:67.000, IC95% 1:45-1:107) (6).

AIV es un trastorno clínico y bioquímico bien definido, incidencia conocida, asociada con morbilidad y mortalidad significativas, disponibilidad de tratamiento efectivo, periodo preclínico durante el cual la intervención mejora el resultado, disponibilidad de una prueba efectiva. La posibilidad de evitar la mortalidad temprana y mejorar el resultado neurocognitivo mediante diagnóstico y tratamiento precoz, favorece el diagnóstico preclínico y sugiere la inclusión de AIV en el programa de cribado neonatal en Venezuela.

REFERENCIAS

- Vockley J, Ensenauer R. Isovaleric acidemia: new aspects of genetic and phenotypic heterogeneity. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2006; 142 (2):95-103.
- Martín I. Actualización en el diagnóstico y tratamiento de la acidemia isovalérica. *Rev Biomed* 2006; 17: 213-223.
- Orphanet. Informes Periódicos, Serie Enfermedades Raras 2012 (1): 8. Disponible en: <http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/index.php> [Consultado en: febrero de 2013]
- Campistol J, Boveda M, Couce M, Lluch M, Merinero B. Protocolo de diagnóstico y tratamiento de la acidemia propiónica-metilmalónica-isovalérica. *An Esp Pediatr* 1997; 89: 9-15.
- Grünert S, Wendel U, Lindner M, Leichsenring M, Schwab K, Vockley J, et al. Clinical and neurocognitive outcome in symptomatic isovaleric acidemia. *Orphanet J Rare Dis* 2012; 25;7: 9. Disponible en: <http://www.ojrd.com/content/pdf/1750-1172-7-9.pdf> [Consultado en: marzo de 2013]
- Ensenauer R, Fingerhut R, Maier E, Polanetz R, Olgemöller B, Röschinger W, et al. Newborn screening for isovaleric acidemia using tandem mass spectrometry: data from 1.6 million newborns. *Clin Chem* 2011; 57 (4): 623-626. Disponible en <http://www.clinchem.org/content/57/4/623.long> [Consultado en: febrero de 2013]
- Ward JC. Inborn errors of metabolism of acute onset in infancy. *Pediatr Rev* 1990; 11:205-216.
- Dionisi-Vici C, Deodato F, Röschinger W, Rhead W, Wilcken B. Classical organic acidurias, propionic aciduria, methylmalonic aciduria and isovaleric aciduria: long-term outcome and effects of expanded newborn screening using tandem mass spectrometry. *J Inher Metab Dis* 2006; 29: 383-389.
- Shih V. Alternative-Pathway Therapy for Hyperammonemia. *N Engl J Med* 2007; 22: 2321-2322.
- Crocker J, Bagnell P. Reye's syndrome: a clinical review. *CMAJ* 1981; 124: 375-425.
- Jiménez P, Montes M, Velázquez J. Síndrome de Reye. Descripción de un caso con especial interés en sus crisis epilépticas. *Rev Neurol* 2008; 47 (11): 571-574.
- Baldellou A. Síndrome de Reye. Cuarenta años después. *An Pediatr (Barc)* 2003; 59 (4): 319-322.
- Seashore M. The Organic Acidemias: An Overview. *Gene Reviews™* 2001; Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1134/> [Consultado en: marzo de 2013]
- Rondón R, Indriago L, Tovar V, Betancourt R. Acidemia isovalérica: a propósito de un caso. *Arch Venez Pediatr Puer* 2012; 75(Supl. 1): 2.