

Dieta vegetariana en aciduria glutárica tipo I

M.^aC. Carrascosa Romero^a, L. Abad Ortiz^b, I. Cuartero del Pozo^c,
R. Ruiz Cano^c y R. Tébar Gil^c

^aSección de Neuropediatría. Servicios de ^bRadiodiagnóstico y ^cPediatría.
Hospital General Universitario de Albacete. España.

La aciduria glutárica tipo I es una enfermedad neuro-metabólica, de herencia autosómico recesiva (1 caso/30.000), caracterizada por discinesia y distonía progresiva en niños, patológicamente por degeneración estriatal, en particular de los núcleos caudado y putamen, y bioquímicamente por deficiencia en tejidos de glutaril-CoA deshidrogenasa, con cifras usualmente elevadas de ácidos glutárico y betahidroxiglutarico en orina. Actualmente no se considera una enfermedad tratable, puesto que al diagnóstico del paciente suele haber lesiones irreversibles en sistema nervioso central, beneficiándose del tratamiento los niños presintomáticos y, en general, los hermanos de otros pacientes ya diagnosticados.

Se presenta un niño de 23 meses con macrocefalia y mínimas manifestaciones neurológicas al diagnóstico, atribuidas a que el niño seguía una dieta semivegetariana. El establecimiento dietético y suplementos vitamínicos ha detenido e incluso mejorado la progresión sintomática de la enfermedad. Se concluye que a todo niño con macrocefalia progresiva de etiología no filiada se le debe realizar estudio de aminoácidos y ácidos orgánicos en orina para descartar aciduria glutárica tipo I.

Palabras clave:

Aciduria glutárica tipo I. Deficiencia glutaril-CoA deshidrogenasa. Macrocefalia. Síndrome distónico-discinético. Dieta vegetariana, necrosis estriatal. Imágenes RM.

VEGETARIAN DIET IN GLUTARIC ACIDURIA TYPE I

Glutaric aciduria type I is an autosomal recessive metabolic disease (1 case/30,000) characterized by a progressive dystonic-dyskinetic syndrome in children. Pathologic examination reveals striatal degeneration of the caudate and putamen nucleus and biochemical analysis shows glutaryl CoA dehydrogenase deficiency. Values of glutaric and β -hydroxyglutaric acids in urine are usually increased. Currently, the disease is considered untreatable since

there are usually irreversible lesions in the central nervous system at diagnosis. However, treatment can be provided to pre-symptomatic children and usually to the siblings of patients with this diagnosis.

We present the case of a 23-month-old boy, with macrocephaly and minimal neurologic manifestations at diagnosis, which were attributed to his semivegetarian diet. A dietary regimen and vitamin supplementation halted and even improved symptomatic progression of the disease. We conclude that amino and organic acids in urine should be investigated in all children with progressive macrocephaly of unknown etiology to rule out glutaric aciduria type I.

Key words:

Glutaric aciduria type I. Glutaryl CoA dehydrogenase deficiency. Macrocephaly. Dystonic-dyskinetic syndrome. Vegetarian diet. Striatal necrosis. Magnetic resonance images.

INTRODUCCIÓN

En 1975, Goodman et al^{1,2} describen 2 hermanos afectados de trastorno grave del movimiento, que excretaban cantidades elevadas de ácido glutárico en la orina y en los leucocitos falta de actividad de la glutaril-CoA deshidrogenasa (GDH), con acumulación de glutárico y betahidroxiglutarico que se excretan por la orina y nos servirá para el diagnóstico de la enfermedad. Desde entonces se han documentado más de 200 casos. La aciduria glutárica tipo I (AGI) es un error congénito del metabolismo por fallo de la vía catabólica de los aminoácidos lisina, hidroxilisina y triptófano debido al déficit de GDH; esta enzima es una de las nueve flavoprotein deshidrogenasas primarias de la matriz mitocondrial, con grave repercusión para el sistema nervioso central (SNC) presentando déficit neurológicos adquiridos en los primeros años de vida que, cuan-

Correspondencia: Dra. M.^aC. Carrascosa Romero.
Urbanización Pinares del Júcar, parcela 98. 02280 Villar de Pozo Rubio. Albacete. España.
Correo electrónico: ruiz@servitel.es

Recibido en marzo de 2002.

Aceptado para su publicación en marzo de 2003.

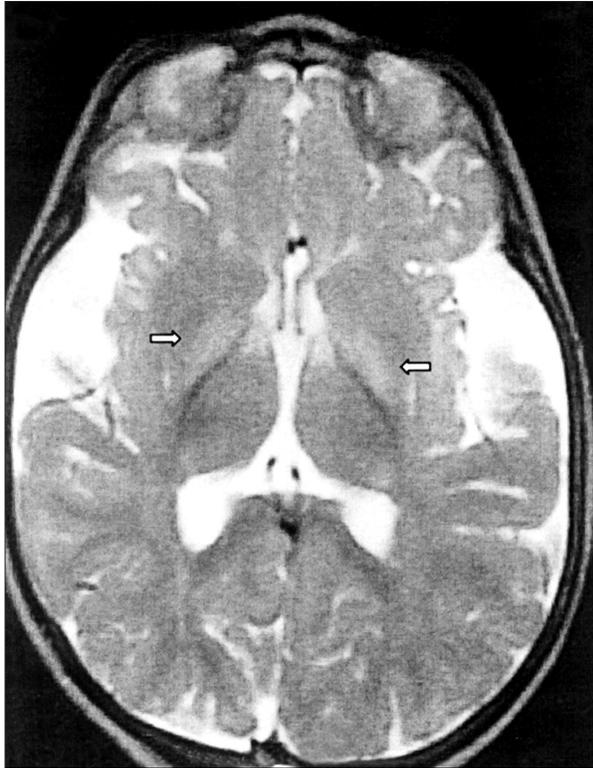


Figura 1. Atrofia silviana bilateral y señal hiperintensa en ganglios basales bilaterales.

do aparecen, suelen ser permanentes³. De herencia mendeliana simple autosómico recesiva, el gen humano de la GDH se ha localizado en el cromosoma 19p 13,2^{4,5}. Es una de las más frecuentes enfermedades metabólicas hereditarias 1:30.000 de la población general, y es especialmente frecuente en algunas comunidades como los Amish de Pensilvania (frecuencia 1:400); algunos afectados jamás desarrollan síntomas neurológicos, al menos el 5% de los procedentes de la comunidad Amish⁶.

El fenotipo clásico de la literatura médica con excreción importante de ácido glutárico en orina asocia macrocefalia que suele estar presente desde el nacimiento; sin embargo, el diagnóstico suele ser tardío, sospechando la enfermedad ante un paciente afectado de parálisis cerebral distónica de etiología no filiada, por lo que los pacientes suelen tener lesiones irreversibles al diagnóstico^{7,8}, motivo por el que actualmente no se considera una enfermedad tratable. Se benefician del tratamiento los niños presintomáticos y, en general, los hermanos de otros pacientes ya diagnosticados. El ácido glutárico no siempre se detecta en orina, incluso en la fase aguda (fenotipo con excreción baja de ácido glutárico); por ello, es importante en caso de sospecha la determinación del ácido en orina y líquido cefalorraquídeo, y además proceder a una hidrólisis alcalina con medición de acilcarnitinas plasmáticas y urinarias. La medición del ácido betahidroxiglutarico es también muy sensible para el diagnóstico.

Puede confirmarse por estudio enzimático en fibroblastos y vellosidades coriónicas⁹. Es de gran interés establecer el diagnóstico, sobre todo para emitir consejo genético y la posibilidad de diagnóstico prenatal, iniciando un tratamiento precoz que evite el curso fatal de la enfermedad en hermanos de pacientes ya diagnosticados¹⁰. Los estudios de "cribado neonatal" para diagnóstico precoz e intervención presintomática¹¹ hasta la fecha han resultado un método de escasa sensibilidad.

OBSERVACIÓN CLÍNICA

Niño de 23 meses de edad, con antecedentes personales de embarazo y parto normales. El paciente fue remitido desde la consulta de traumatología por retraso psicomotor y marcha parética derecha. En la exploración física destaca: peso, 16,5 kg (mayor P₉₇), perímetro craneal 54 (mayor P₉₇). Macrosoma con macrocefalia asociada. Torpeza motriz, marcha cerebelosa con una base de sustentación amplia y mínima paresia de pierna derecha. Pares craneales normales. Reflejos osteotendinosos normales. Retraso del lenguaje.

Dieta prediagnóstica

Carente de carne y pescado, escasa ingesta de leche (200 ml/día).

Exploraciones complementarias de interés

Bioquímica sangre, enzimas musculares, gasometría e iones normales. Cariotipo masculino normal sin fragilidad X. resonancia magnética (RM) cerebral: macrocefalia, corte axial *spin-eco* T2. Atrofia silviana bilateral, alteración de señal hiperintensa en ganglios basales bilaterales (fig. 1). Corte axial *spin-eco* T2 alteración de señal hiperintensa, redondeada, en la parte posterior de la protuberancia bilateral (fig. 2). Corte coronal SPGR, aumento del espacio extraxial en regiones silvianas bilaterales (fig. 3). Electro-neurografía y electromiografía normales. Mucopolisacáridos en orina negativos. Aminoácidos en orina: ácido glutámico 669 (valor normal menor, 380 $\mu\text{mol/g}$ creatinina); glicina, 10.177 (valor normal menor a 1.990 $\mu\text{mol/g}$ creatinina), alanina, 2.537 (valor normal menor a 355 $\mu\text{mol/g}$ creatinina). Se remitieron muestras de sangre y orina al Institut de Bioquímica Clínica de Barcelona que confirmaron AGI: ácido glutárico 1.673 mmol/mol creatinina (normal, 2-10), ácido betahidroxiglutarico 149 mmol/mol creatinina (normal, 2-15). Al repetir el aminoacidograma no se encontraron alteraciones significativas. Estudio molecular: gen glutaril-CoA deshidrogenasa (GCDH). En uno de los alelos se ha encontrado la mutación A293t (que hereda del padre).

Tratamiento

Se inició el tratamiento recomendado para esta enfermedad (tabla 1, modificada de Hoffman³). Por el rechazo que tuvo el niño a la administración de una "fórmula es-

pecial" (mezcla de aminoácidos, sin lisina ni triptófano), se planteó una gastrostomía endoscópica percutánea para su alimentación, pero ante la negativa de los padres y la buena situación nutricional y clínica del niño, se decidió iniciar o, mejor dicho, en este caso, continuar con una dieta vegetariana sin soja (por su alto contenido en lisina y triptófano) tomando de forma libre patatas, verduras, hortalizas, frutas y zumos. Con limitación del consumo de otras proteínas de alto valor biológico (legumbres, cereales, huevos, etc.) y permitiendo el consumo de aceite de oliva, margarina y mantequilla. Además de los suplementos vitamínicos recomendados en la AGI, carnitina (100 mg/día) y riboflavina (200 mg/día), su alimentación se suplementó con hierro y calcio. Hasta el momento no ha precisado otros suplementos. Aunque los pacientes con AGI sometidos a dieta y tratamiento preventivo pueden seguir una evolución neurológica desfavorable, nuestro paciente tiene actualmente 5 años, sigue buena curva estatoponderal y ha desaparecido la paraparesia derecha siguiendo un desarrollo psicomotor correcto.

DISCUSIÓN

La AGI está causada por mutaciones que codifican la enzima GDH, y se han identificado 63 mutaciones hasta la actualidad¹². Los genotipos parecen estar relacionados con el fenotipo clínico y bioquímico, al menos en lo que se conoce en los pacientes estudiados en España¹³. El aumento de glutárico ocasiona trastornos graves del SNC, afectando el metabolismo del glutamato y del ácido gammaaminobutírico (GABA); el glutamato es un neurotransmisor excitador muy abundante en los núcleos grises centrales, donde se convierte en GABA. Éste está especialmente disminuido en la AGI, sobre todo en putamen y caudado. En estudios anatomopatológicos se observa espongirosis, aunque no cursa con cavitación, por lo que se diferencia claramente de otras entidades anatomoclínicas que sí cursan con necrosis de los núcleos basales¹⁴.

La AGI puede producir en niños con macrocefalia una enfermedad aguda similar a una encefalitis en el 75% de los casos, aunque algunos niños no presentan nunca crisis agudas siguiendo un patrón de hipotonía que progresa a distonía. Los niños afectados de esta enfermedad, sea cual sea su fenotipo clínico, suelen permanecer asintomáticos en las primeras etapas de la vida, presentando síntomas inespecíficos como dificultades de alimentación, retraso moderado del desarrollo, por lo que el diagnóstico se suele retrasar salvo que se tenga la sospecha del proceso por hermanos previamente afectados. El 50% de los afectados sudan profusamente con un olor peculiar que refieren los familiares como "agrio" y presentan polipnea¹⁵. Una característica peculiar de los pacientes con AGI es la tendencia a la macrocefalia, como presentaba nuestro paciente con más de dos desviaciones estándar, puede estar presente desde el nacimiento y afecta tanto a los sujetos con anomalías neurológicas como a homocigotos asintomáti-

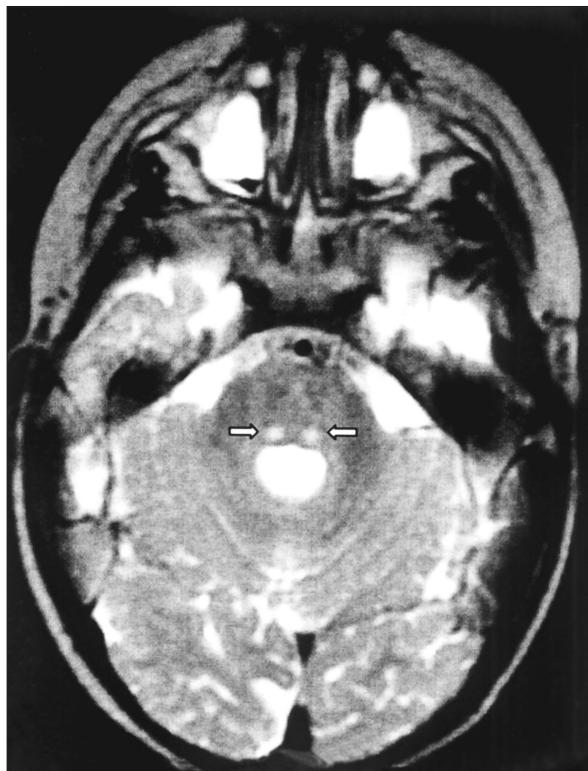


Figura 2. Señal hiperintensa redondeada, en la parte posterior de la protuberancia, bilaterales.

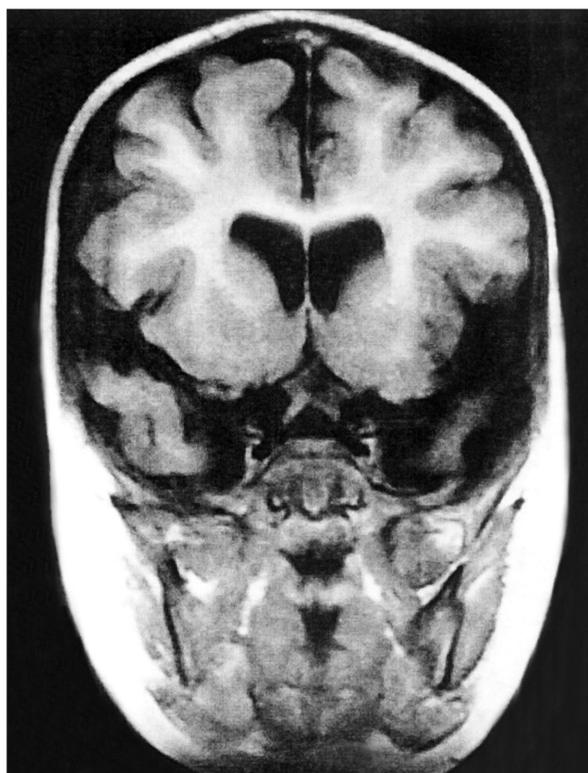


Figura 3. Aumento bilateral del espacio extraaxial en regiones silvianas.

TABLA 1. Recomendaciones terapéuticas para pacientes con aciduria glutárica tipo I

Medidas	Lactantes	Niños < 6 años	Niños > 6 años	Adultos
Suplementos (mg/día)				
L-carnitina	100	50-100	50-100	50
Riboflavina	100-200	100-200	100-200	100-200
Dieta				
Proteínas naturales (g/kg/día)	1,0-1,2	0,8-1,0	1,0-1,5	0,8-1
Mezcla de aminoácidos (g/kg/día)	1,1-1,3	0,6- 1,0	NA	
Lisina (mg/kg/día)	90-100	60-80	NA	NA
Triptófano (mg/kg/día)	≥ 20	≥ 12- 20	NA	NA
Energía (kcal/kg/día)	95-112	90-102	46-73	35-50
Medidas urgentes				
Stop suplementos proteicos				
Infusión de glucosa 10-20 mg/kg/min (con insulina si precisa)				
Carnitina 200 mg/kg/día intravenosa				
Agentes neurofarmacológicos (en pacientes con lesión neurológica)				
Baclofeno (1-2 mg/kg/día), vigabatrina, clonacepam, diacepam, haloperidol, levodopa, 5-hidroxitriptófano, glutamina				

NA: no aplicable.

cos^{16,17}, por lo que constituye el primer síntoma que manifiesta la enfermedad. En la tomografía computarizada se describe "atrofia corticosubcortical", pero estos hallazgos se corresponden con aumento de espacio aracnoideo de predominio temporal en la RM, hallazgo que puede observarse en pacientes asintomáticos; en crisis encefalopáticas puede encontrarse lesión de ganglios basales¹⁷.

Nuestro paciente fue remitido a estudio por trastornos de la marcha, en la exploración clínica se objetivó macrocefalia y discreto retraso del lenguaje y de la marcha, ampliando base de sustentación y mínima paraparesia de pierna derecha, pudiéndolo clasificar en la fase presintomática o inicio de primera fase de la enfermedad. La RM cerebral fue muy patológica, con alteración de circunvoluciones cerebrales en regiones temporales y adyacentes a la cisura de Silvio, con aumento del espacio extraaxial y ventrículos laterales ligeramente aumentados de tamaño. Algunos autores han descrito aumento de señal en T2 a nivel de putamen o hipodensidad de sustancia blanca¹⁸. Nuestro paciente presentaba alteración de señal hiperintensa en ganglios basales bilaterales y en la parte posterior de la protuberancia bilateral, frecuentes en otras encefalopatías metabólicas y referido en caso de síntomas encefalopáticos en la AGI^{19,20}. La asociación de macrocefalia con aumento de espacio aracnoideo en la cisura de Silvio incluye el diagnóstico diferencial con la hidrocefalia benigna, pero la alteración de ganglios basales exige descartar una encefalopatía metabólica. La confirmación analítica de AGI en nuestro paciente no dejó de ser una sorpresa, puesto que con la edad y la gran afectación de ganglios basales manifestaba escasa sintomatología neurológica, sin síntomas encefalopáticos, ni parálisis cerebral distónica, que suele estar presente en el momento del diagnóstico en la mayoría de los pacientes.

El tratamiento de la AGI es controvertido y, aunque exige restricción de lisina y triptófano, no ha probado que sea de utilidad ni prevenga las crisis encefalopáticas ni la presentación de secuelas, a pesar de un tratamiento de urgencia. Todos los afectados deben recibir L-carnitina para prevenir su deficiencia y asegurar una buena función de la mitocondria. La riboflavina como cofactor de la enzima deficitaria GD¹⁷. En la actualidad no se considera una enfermedad tratable por dieta en los pacientes sintomáticos, ya que las secuelas, una vez establecidas, son irreversibles.

En la reanamnesis dietética para inicio de tratamiento dietético restrictivo en lisina y triptófano, comprobamos que el niño seguía una dieta semivegetariana exenta de carne y pescado y escaso aporte de leche por negativa del niño a tomar estos alimentos. Aunque se han descrito pacientes con AGI y mínimas o nulas manifestaciones neurológicas⁶, en nuestro paciente se establece la hipótesis de que esta restricción espontánea de lisina y triptófano de la dieta vegetariana pudo contribuir a que el niño manifestara escasa sintomatología neurológica al diagnóstico, a pesar de haber alteración de ganglios basales en RM.

Se concluye aconsejando el estudio de detección de aciduria glutárica en todos los niños con macrocefalia, sobre todo si se acompaña de imágenes sugerentes de hidrocefalia externa o atrofia progresiva con aumento de espacios aracnoideos en RM, aunque no presenten otros síntomas neurológicos, por el gran interés de diagnosticar en el período asintomático de los pacientes afectados, hasta que pueda ser generalizado el uso de cribado neonatal de esta enfermedad. La dieta semivegetariana pre-diagnóstica que seguía nuestro paciente ha podido contribuir a su buena evolución.

Agradecimientos

A la Dra. Martínez Pardo (Hospital Ramón y Cajal de Madrid) por su interés y tutela de nuestros pequeños pacientes, y a la Dra. Ribes Rubio (Institut de Bioquímica Clínica de Barcelona) por sus orientaciones y determinaciones analíticas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Goodman SI, Markey SP, Moe PG, Milles BS, Tenn CC. Glutaric aciduria a "new" disorder of amino acid metabolism. *Biochem Med* 1975;12:12-21.
2. Goodman SI, Kohlhoff JG. Glutaric aciduria: Inherited deficiency of glutaryl-CoA dehydrogenase activity. *Biochem Med* 1975;13:138-40.
3. Hoffmann GH. Glutaric aciduria type I and related cerebral organic acid disorders. En: Fernandes J, Saudubray JM, Van der Berghe G, editors. *Inborn metabolic diseases: Diagnosis and treatment*. 2nd ed. Berlin: Springer-Verlag, 1996; p. 229-36.
4. Goodman SI, Kratz LE, Isaya G, Frerman FE. Cloning of glutaryl-CoA dehydrogenase cDNA, and expression of wild type and mutant enzymes in *Escherichia coli*. *Hum Mol Genet* 1995;4:1493-8.
5. Schwartz M, Christensen E, Superti-Furga A, Brandt NJ. The human glutaryl CoA dehydrogenase gene: Report of intronic sequence and of 13 novel mutations causing glutaric aciduria type I. *Hum Genet* 1998;102:452-8.
6. Morton DH, Bennet MJ, Seargeant LE, Nichter LA, Kelley RI. Glutaric aciduria type I: A common cause of episodic encephalopathy and spastic paralysis in the Amish of Lancaster country, Pennsylvania. *Am J Med Gen* 1991;41:89-95.
7. Goodman SI, Frerman FE. Organic Acidemias due to defects in Lysine Oxidation: 2-Ketoadipic Acidemia and Glutaric Acidemia. En: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, editors. *The metabolic and molecular base of inherited disease*. 6th ed. McGraw-Hill, Inc Health Professions Division, 1989;1:1451-60.
8. Hoffmann GF, Athanassopoulos S, Burlina AB, Duran M, De Klerk JBC, Lehnert W, et al. Clinical course, early diagnosis, and prevention of disease in glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency. *Neuropediatrics* 1996;27:115-23.
9. Campistol J, Ribes A, Alvarez LI, Christensen E, Millington DS. Glutaric aciduria type I: Unusual biochemical presentation. *J Pediatr* 1992;121:83-6.
10. Superti-Furga A, Hoffman GH. Glutaric aciduria type I (Glutaryl-CoA Dehydrogenase deficiency): Advances and unanswered questions. Report from an international meeting. *Eur J Pediatr* 1997;156:821-8.
11. Ziadeh R, Naylor EW, Fibegold D. Identification of two cases of glutaric aciduria type I through routine neonatal screening using liquid secondary ionization tandem mass spectrometry (abstract). Book of The 6th International Congress on Inborn Errors of Metabolism, Milano, May 1994; pW 5.2.
12. Goodman SI, Stein DE, Schlesinger S, Christensen E, Schwartz M, Greenberg CR, et al. Glutaryl-CoA dehydrogenase mutation in glutaric acidemia (type I): Review and report of thirty novel mutations. *Hum Genet* 1998;4:452-8.
13. Busquets, Merinero B, Christensen E, Gelpi J, Campistol J, Pineda M, et al. Glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency in Spain: Evidence of two groups of patients, genetically and biochemically distinct. *Pediatric Research* 2000;48:315-22.
14. Capa L, Herranz JL, Arteaga R, Abadi A. Necrosis estriatal bilateral infantil. *An Esp Pediatr* 1991;35:55-8.
15. Prats Viñas JM, Ribes Rubio MA, Briones Godino MP, Garaizar Axpe C, Sanjurjo Crespo P. Aciduria glutárica tipo I. *An Esp Pediatr* 1993;4:343-7.
16. Lafolla AK, Kahler SG. Megalencephaly in the neonatal period as initial manifestation of glutaric aciduria tipo I. *J Pediatr* 1989;114:1004-6.
17. Prats Viñas JM.^a En: Sanjujo P, Baldellou, editores. *Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias*. Madrid: Ergón, 2001; p. 257-62.
18. Haworth JC, Booth FA, Chudley AE. Phenotypic variability in glutaric aciduria type I: Report of fourteen cases in five canadian indian kindreds. *J Pediatr* 1991;118:52-8.
19. Aicardi J, Goutieres F, Saudubray JM, Ogier H. CT scans of infants with glutaric aciduria type I. *J Pediatr* 1989;114:1004-6.
20. Yamaguchi S, Oriit T, Yasuda K, Yoshinorik. Chronic subdural hematoma as an initial manifestation of glutaric aciduria type I. *Brain Dev* 1993;15:125-7.