

# Déficit de acetoacetyl-CoA tiolasa mitocondrial: inicio en el período neonatal

I. Cubillo Serna, J. Suárez Fernández, J.M. Merino Arribas, J. Díaz Ruiz, C. Bustamante Hervás y C. De Frutos Martínez

Unidad de Neonatología. Servicio de Pediatría. Hospital General Yagüe. Burgos. España.

Presentamos el caso de un recién nacido de cuatro días de vida con deshidratación grave, polipnea, hipertonia y letargia. Los exámenes complementarios revelaron una acidosis metabólica grave con cetonemia, cetonuria y aumento del anión GAP. El análisis de orina reveló una excreción aumentada de ácido 2-metil-3-hidroxi-butarato, tiglicina y 2-metilacetoacetato. El inicio neonatal del déficit de acetoacetyl-CoA tiolasa ( $T_2$ ) es muy infrecuente. En la mayoría de los casos, los pacientes no presentan clínica en el período neonatal. Debemos pensar en esta entidad cuando un paciente presente una acidosis metabólica aguda, cetosis con glucemia normal y aciduria. La orina presenta aumento de las concentraciones de 2-metilacetoacetato y sus productos de descarboxilación. Este error innato del metabolismo en período neonatal puede producir graves alteraciones hidroelectrolíticas en forma de un proceso gradual o agudo que ocasionalmente puede causar la muerte del paciente.

## Palabras clave:

*Betacetotiolasa. Acetoacetyl-CoA tiolasa mitocondrial. Catabolismo de la isoleucina. Cetoacidosis.*

## MITOCHONDRIAL ACETOACETYL-CoA THIOLASE DEFICIENCY: NEONATAL ONSET

We present the case of a 4-day-old newborn with serious dehydration, polypnea, hypertonus and lethargy. Blood analysis showed severe metabolic acidosis with ketonemia, ketonuria and elevation of the GAP anion. Urine analysis revealed increased excretion of 2-methyl-3-hydroxybutyrate acid, tiglycine, and 2-methylacetoacetate acid. Neonatal onset of mitochondrial acetoacetyl-CoA thiolase ( $T_2$ ) deficiency is exceptional. Most patients have no clinical symptoms in the neonatal period.

This entity should be considered in patients with acute metabolic acidosis and ketosis with normal glycemia and

aciduria. The urine contains large amounts of 2-methylacetoacetate and its decarboxylation products. In the neonatal period, this inherited disorder of metabolism can produce severe hydroelectrolyte disorders in the form of a gradual process or acute episodes, which can occasionally be fatal.

## Key words:

*Beta-ketothiolase. Mitochondrial acetoacetyl-CoA thiolase. Isoleucine catabolism. Ketoacidosis.*

## INTRODUCCIÓN

El déficit de acetoacetyl-CoA tiolasa mitocondrial ( $T_2$ ) (OMIM 203750) recibe varios nombres, como los de déficit de betacetotiolasa, 3-oxotiolasa o aciduria alfa-metilacetoacética, si bien el más correcto es el mencionado en primer lugar. Se trata de una entidad englobada dentro de los errores innatos del metabolismo, con herencia autosómica recesiva y penetrancia variable que afecta al metabolismo de los cuerpos cetónicos y al catabolismo de la isoleucina<sup>1</sup>.

Clínicamente, se caracteriza por episodios agudos de cetoacidosis acompañados en ocasiones por pérdida de conciencia. Estos episodios se desencadenan por situaciones que cursan con aumento del metabolismo basal, tales como infecciones intercurrentes, crisis febriles o situaciones de ayuno prolongado.

Actualmente se desconoce con exactitud la prevalencia de esta enfermedad. Existen unos 40 casos publicados y, al menos, otros 20 pacientes están documentados.

La edad de presentación de esta entidad varía entre el primer año de vida y la adolescencia, y es excepcional su aparición antes de los seis meses. A continuación, presentamos un caso de déficit de betacetotiolasa con inicio en el período neonatal.

**Correspondencia:** Dra. I. Cubillo Serna.  
Francisco Sarmiento, 13 4º B. 09005 Burgos. España.  
Correo electrónico: cibercubi@hotmail.com.

Recibido en diciembre de 2006.  
Aceptado para su publicación en julio de 2007.

## CASO CLÍNICO

Recién nacido de peso adecuado para la edad estacional (PAEG) que el cuarto día de vida presenta empeoramiento del estado general, polipnea con respiración tipo Kusmaull, letargia y rigidez generalizada. No existen antecedentes familiares de interés. En los antecedentes obstétricos destaca la colonización vaginal materna por estreptococo grupo B en el momento del parto, con tratamiento intraparto correcto. En ese momento presenta una pérdida máxima de peso del 13% (peso: 2,7 kg), percentil 3-10, talla: 50 cm (P<sub>50</sub>).

En la exploración física destaca un grado de conciencia estuporoso, aspecto deshidratado, palidez generalizada con piel parcheada, irritabilidad ante estímulos mínimos y signos de distrés respiratorio, manteniendo saturación de oxígeno del 98% con FiO<sub>2</sub> 0,21.

Las exploraciones complementarias al ingreso muestran una acidosis metabólica grave (pH: 7,20; pCO<sub>2</sub>: 9 mmHg; HCO<sub>3</sub>: 3,5 mmol/l; BE: -21,8 mmol/l), con cetonemia intensa (> 6 mmol/l), hipernatremia moderada (Na: 156 mEq/l), hipopotasemia (K: 2,7 mEq/l) y aumento del anión GAP. La glucemia, el ácido láctico y el amonio fueron normales. La tira reactiva de orina mostraba proteinuria y cetonuria intensas. El resto de exploraciones complementarias efectuadas a su ingreso (hemograma, proteína C reactiva, cultivos seriados, radiografía de tórax, ecocardiografía y ecografía cerebral) no mostraron ninguna alteración.

Se procede a la reposición hidroelectrolítica y corrección de la acidosis con suero fisiológico y bicarbonato 1 molar. Se consigue una mejoría clínica y analítica notable en 24 h.

Realizamos recogida de muestras de sangre y orina en fase de descompensación clínica, para estudio de detección de metabolopatía. Se mantuvo a dieta absoluta durante tres días con fluidoterapia intravenosa, con aportes de glucosa de 7 mg/kg/min y administración de suplementos: L-carnitina, biotina y vitamina B<sub>12</sub> por vía oral. Posteriormente, se procedió a la nutrición enteral con bajo contenido proteico (1,5-2 g/kg/día).

El estudio de ácidos orgánicos en orina por espectrometría de masas reveló un aumento del ácido 2-metil-3-OH-butírico, del ácido acetoacético y del 3-OH-isovalérico. Las concentraciones de tiglicina fueron indetectables. En una fase posterior de estabilidad clínica,

se realizó una biopsia de piel para estudio de la actividad enzimática en linfocitos activados, y resultó un déficit total en la actividad de la acetoacetyl-CoA tiolasa, con actividad residual indetectable (tabla 1). El estudio se efectuó en el Centro de Diagnóstico de Enfermedades Moleculares, Departamento de Biología Molecular, Universidad Autónoma de Madrid.

Actualmente, en un año y medio de vida, ha presentado tan sólo un episodio de descompensación cetoacidótica debido a una gastroenteritis aguda que le imposibilitaba el aporte adecuado de hidratos de carbono por vía oral, por lo que precisó fluidoterapia intravenosa durante dos días. En la actualidad, sigue una dieta con bajo contenido proteico (2 g/kg/día) y suplementos con L-carnitina.

## DISCUSIÓN

Las enfermedades metabólicas hereditarias suponen el 5% de los ingresos pediátricos por urgencias en un hospital. Dado que pueden llegar a causar la muerte del paciente, es importante su diagnóstico de forma precoz<sup>2</sup>.

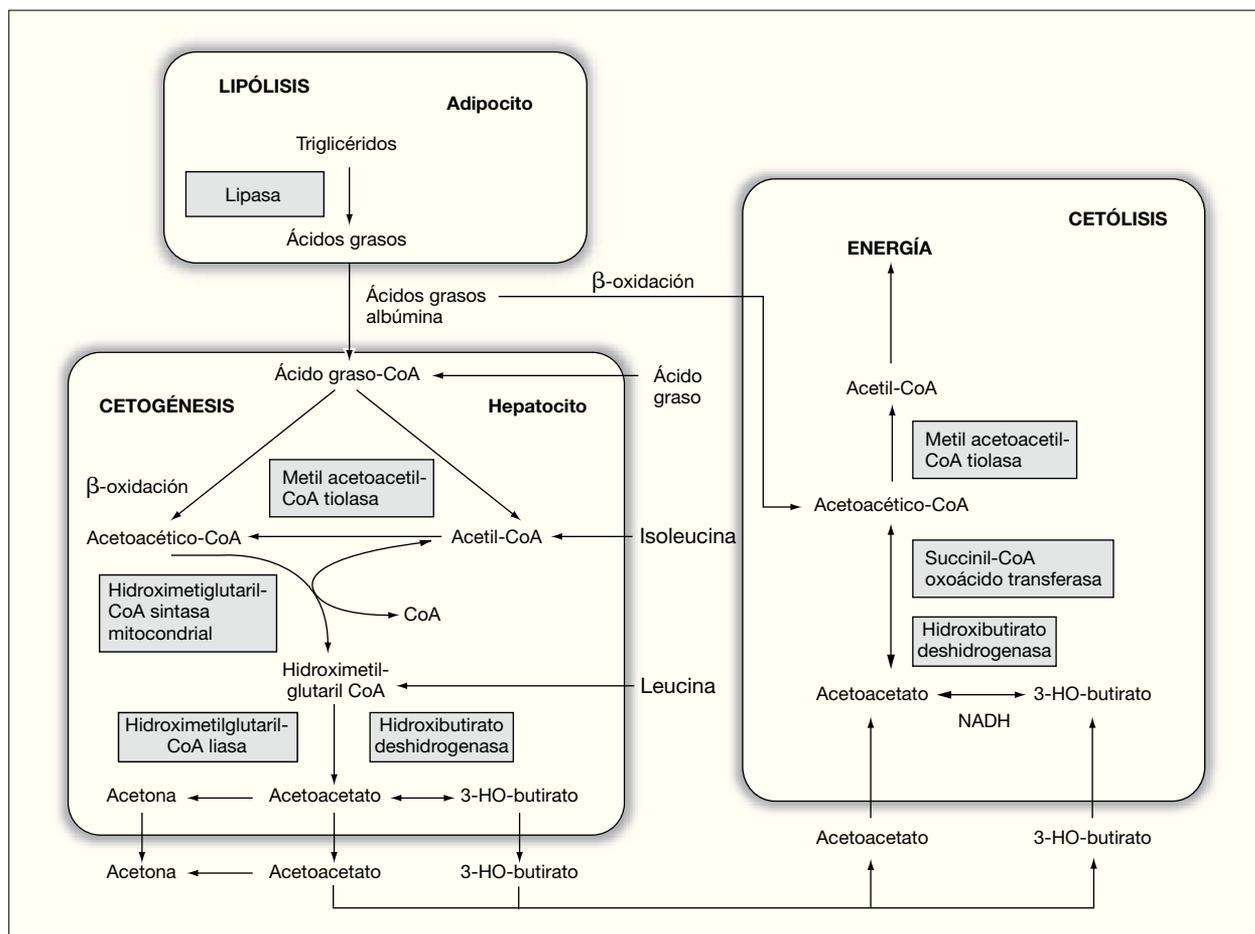
El déficit de T<sub>2</sub>, clínicamente se manifiesta como episodios cetoacidóticos intermitentes. Sin embargo, no existen síntomas clínicos entre cada crisis. Los episodios de cetoacidosis son normalmente graves, con descompensaciones asociadas al estrés metabólico y, a veces, se acompañan de letargia o incluso coma<sup>3,4</sup>. Algunos pacientes pueden presentar deterioro neuronal tras estos episodios. Aproximadamente dos tercios de los casos se presentan con alteración del estado de conciencia. En cambio, la hipoglucemia e hiperamoniemia son poco frecuentes. Se han descrito casos asintomáticos detectados durante el estudio familiar de un caso probando<sup>5</sup>. En nuestro paciente, la pérdida de peso y la escasa ingesta de los primeros días de vida pudieron ser los desencadenantes del inicio de su metabolopatía.

La acetoacetyl-CoA tiolasa mitocondrial cataliza la transferencia reversible de moléculas de acetyl-CoA, obtenidas en el proceso catabólico de la isoleucina, para formar acetoacetato CoA y CoA libre (fig. 1). En los tejidos extrahepáticos, la T<sub>2</sub> interviene en la formación de acetyl-CoA y energía. En el hígado, aporta acetoacetato CoA para la cetogénesis. Puede considerarse a la T<sub>2</sub> como la primera enzima de la cetogénesis y la última que interviene en la cetolisis<sup>5</sup>. La falta de esta enzima implica un aumento de acetyl-CoA, empleado como sustrato para la síntesis

TABLA 1. Determinación de succinil-CoA transferasa y acetoacetyl-CoA tiolasa en presencia (+) y ausencia (-) de potasio en fibroblastos de piel

	Succinil-CoA transferasa	Acetoacetyl-CoA tiolasa		Relación +K <sup>+</sup> /-K <sup>+</sup>	Citrato sintasa (ng/min)
		+K <sup>+</sup>	-K <sup>+</sup>		
Paciente	7,8	2,2	2,1	1	13,3
Control intraensayo	9	6,45	2,95	2,2	22,3

La actividad succinil-CoA transferasa en fibroblastos de piel es normal. Sin embargo, la actividad acetoacetyl-CoA tiolasa en presencia y ausencia de K<sup>+</sup> es deficiente, y el valor de la relación es +K<sup>+</sup>/-K<sup>+</sup> es de 1, lo que indica un defecto de cetolisis en la actividad de  $\beta$ -cetotilasa mitocondrial.



**Figura 1.** Vías de los cuerpos cetónicos.

de 3-HMG-CoA en el hígado, que supone un aumento de 3-OH-butirato y acetoacetato<sup>1</sup>.

Debe sospecharse la existencia de déficit de  $T_2$  en los casos en los que exista un aumento de la eliminación por orina de metabolitos de la isoleucina, 2-methyl-3-hydroxibutirato, tiglicina y 2-metilacetoacetato, si bien la ausencia de estos dos últimos no excluye el diagnóstico. Una situación de ayuno prolongado pone en evidencia una hiperketonemia intensa. En algunas ocasiones, la sobrecarga de la isoleucina puede ser útil para el diagnóstico<sup>5,6</sup>. El diagnóstico definitivo se realiza mediante la demostración del déficit enzimático en fibroblastos de la piel<sup>7</sup>. Fukao et al<sup>8</sup> han identificado 24 mutaciones en 18 familias con déficit de  $T_2$ .

Con respecto al inicio de este raro defecto enzimático, el primer episodio de cetosis se presenta normalmente entre los 5 meses y los 2 años. La presentación neonatal es excepcional<sup>6</sup>. Un estudio reciente determinó los fenotipos y la forma de comienzo de 26 pacientes con déficit de  $T_2$  diagnosticados mediante análisis genético, y tan sólo recoge un caso con inicio en período neonatal<sup>9</sup>. En este caso, el paciente era de raza caucásica y presentó el primer episodio de cetosis al tercer día de vida.

Se demostró una actividad residual nula de la  $T_2$ , como en el caso de nuestro paciente.

En los casos en los que el inicio se hace en período neonatal, es obligado hacer el diagnóstico diferencial con el déficit de succinil-CoA: 3-cetoácido-CoA transferasa (SCOT). Este trastorno se manifiesta con crisis recurrentes de cetosis, y permanecen sin clínica en períodos intercrisis. A diferencia del déficit de acetoacetyl-CoA tiolasa, no se pueden detectar ácidos orgánicos en orina. La cetonemia permanente es la característica más prominente en el déficit de SCOT. Aproximadamente la mitad de los pacientes con déficit de SCOT aparecen en período neonatal<sup>6</sup>.

Las secuelas clínicas se pueden evitar con un diagnóstico precoz y tratamiento apropiado de la cetosis. El tratamiento no está consensuado, pero se aconseja la restricción proteica en la dieta, con aportes máximos entre 1,5-2 g/kg/día, para prevenir el potencial daño de la acumulación de los metabolitos de la isoleucina, que serían los causantes de la clínica neurológica durante las descompensaciones, y el riesgo de secuelas posteriores. Igualmente, una dieta rica en grasas induce la cetogénesis, por lo que se debe evitar. Estas recomendaciones se deben aplicar durante toda la vida del paciente<sup>6</sup>.

Asimismo, debe evitarse el ayuno prolongado, incluso valorar la administración profiláctica de glucosa en situaciones de aumento del catabolismo basal del organismo, como infecciones, fiebre o vómitos. Se recomienda realizar el control de cuerpos cetónicos en orina para conocer el grado de cetonemia en el organismo<sup>6</sup>. Se ha demostrado que las concentraciones de carnitina disminuyen en algunos pacientes con déficit de T<sub>2</sub><sup>10,11</sup> por lo que se deben considerar suplementos con L-carnitina (50-200 mg/kg/día).

Para el diagnóstico de las metabolopatías en general se requiere que el pediatra esté alerta y familiarizado con los síntomas de presentación y en gran medida del apoyo de exámenes de laboratorio<sup>11</sup>. La importancia de su tratamiento precoz radica en la posibilidad de prevenir graves secuelas mentales y físicas y, en muchos casos, la muerte.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Rezvani I. Introducción a los errores congénitos del metabolismo. En: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, editores. Nelson. Tratado de pediatría. 17.<sup>a</sup> ed. Madrid: Elsevier; 2004. p. 397-432.
2. Ruiz Pons M, Santana Vega C. Enfoque práctico para el diagnóstico de los errores congénitos del metabolismo. Acta Pediatr Esp. 1998;56:39-52.
3. Vockley J, Singh RH, Witheman DA. Diagnosis and management of defects of mitochondrial  $\beta$ -oxidation. Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 2002;5:601-9.
4. Woldseth B, Rootwelt T. Mitochondrial beta-oxidation defects. Tidsskr Nor Laegeforen. 2006;126:756-9.
5. Pintos Morell G, Díaz A, Galán A. Defectos de síntesis y utilización de los cuerpos cetónicos. En: Sanjurjo P, Baldellou P, editores. Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias. Madrid: Ediciones Ergón; 2001. p. 295-305.
6. Fukao T. Beta-ketothiolase deficiency. Orphanet encyclopedia, September 2001. <http://www.orpha.net/data/patho/GB/uk-T2.pdf>
7. Yeste Fernández D, Castelló Girona F, Mora Graupera J, Ruidor Taravila E, Arranz Amo JA, Ribes Rubió A, et al. Coma cetoadicótico en el lactante como forma de debut de un déficit de 2-metil acetoacetyl-CoA tiolasa mitocondrial. An Esp Pediatr. 1996;44:620-2.
8. Fukao T, Nakamura H, Nakamura K, Pérez-Cerdá C, Baldellou A, Barrionuevo CR, et al. Characterization of six mutations in five spanish patients with mitochondrial acetoacetyl-CoA thiolase deficiency: effects of amino acid substitutions on tertiary structure. Mol Genet Metab. 2002;75:235-43.
9. Fukao T, Scriver CR, Kondo N and T2 Collaborative Working Group. The clinical phenotype and outcome of mitochondrial acetoacetyl-CoA thiolase deficiency in 26 enzymatically proved and mutation-defined patients. Mol Genet Metab. 2001;72:109-14.
10. Gibson KM, Elpeleg ON, Bennett MJ. Beta-Ketothiolase deficiency: identification of two patients in Israel. J Inher Metab Dis. 1996;19:698-9.
11. Fontaine M, Briand G, Ser N, Armelin I, Rolland MO, Degand P, et al. Metabolic studies in twin brothers with 2-methylacetoacetyl-CoA thiolase deficiency. Clin Chem Acta. 1996;255:67-83.