

Caso problema: retardo mental como secuela de enfermedad neurometabólica

Dora Lucía Vallejo Ardila*
Yully Andrea Rangel Díaz**
María Constanza Villamizar***

* Estudiante XII nivel de Medicina. Grupo de Investigación Genética Humana UIS. Escuela de Medicina. Facultad de Salud. Universidad Industrial de Santander (UIS). Bucaramanga. Santander. Colombia

** Estudiante XII nivel de Medicina. Facultad de Salud. Universidad Industrial de Santander (UIS). Bucaramanga. Santander. Colombia

*** Fisioterapeuta. Especialista en gerencia de servicios de salud. Profesora asistente del programa de fisioterapia. Universidad de Santander (UDES). Bucaramanga. Santander. Colombia.

Correspondencia: Sra Dora Lucía Vallejo Ardila. Parque San Agustín, Torre 15 apt.101, Teléfono: 300-2027536. Correo electrónico dluamed@gmail.com.

RESUMEN

Los errores innatos del metabolismo representan un grupo paradigmático en el contexto de las enfermedades poco conocidas, aunque son más de 500 perfectamente definidas. Gracias a los avances de la biología molecular y la bioquímica, muchas de estas enfermedades no caracterizadas se han ido adicionando al grupo de errores innatos del metabolismo. El conocimiento de las bases moleculares de estas patologías, ha mejorado las posibilidades de diagnóstico prenatal y neonatal en la población a riesgo, lo que permite la posibilidad de implementar programas de manejo preventivo, así como, la aplicación del tratamiento y un consejo genético precoz. Se reporta el caso de un adolescente de 17 años con retardo mental y epilepsia mioclónica progresiva degenerativa, con hallazgos en neuroimágenes de enfermedad de sustancia blanca asociado a alteraciones metabólicas, lo cual es compatible con una impresión diagnóstica de Aciduria Glutárica tipo 1; lo cual es sustentado en el paciente, por la favorable respuesta terapéutica. Además del presente reporte, se busca analizar a través de una revisión de la literatura, el enfoque diagnóstico y terapéutico que permite considerar los errores innatos del metabolismo, como aquellas patologías cada vez más comunes en la práctica médica, que precisan de un manejo multidisciplinario. (MÉD. UIS. 2014;27(1):69-74)

Palabras clave: Errores Innatos del Metabolismo. Discapacidad Intelectual. Discapacidades del Desarrollo. Epilepsia.

Case discussion: mental retardation as sequel of neurometabolic disease

ABSTRACT

Inborn errors of metabolism represent a paradigmatic group in the context of little known diseases, although more than 500 well-defined. Thanks to advances in molecular biology and biochemistry, many of these diseases have been characterized not adding to the group of inborn errors of metabolism. Knowledge of the molecular basis of these diseases, enhanced the possibilities of prenatal diagnosis and neonatal risk in the population, allowing the possibility of implementing preventive management programs, as well as the implementation of early treatment and genetic counseling. The case of a 17-year mental retardation and myoclonic epilepsy progressive degenerative with findings in neuroimaging disease white matter associated with metabolic abnormalities are reported, which is consistent with a picture of glutaric aciduria type 1, this diagnosis is supported in the patient, by the favorable therapeutic response. In addition to this report, seeks to analyze through a review of literature, the diagnostic and therapeutic approach that allows considering the inborn errors of metabolism, such as those increasingly common diseases in medical practice, which require a multidisciplinary approach. (MÉD.UIS. 2014;27(1):69-74)

Keywords: Metabolism, Inborn Errors. Intellectual Disability. Developmental Disabilities. Epilepsy.

¿Cómo citar este artículo?: Vallejo DL, Rangel YA, Villamizar MC. Caso problema: retardo mental como secuela de enfermedad neurometabólica. MÉD.UIS. 2014;27(1):69-75).

INTRODUCCIÓN

Los Errores Innatos del Metabolismo (EIM) son por definición defectos en la actividad de las proteínas que ejercen funciones imprescindibles dentro del metabolismo celular y constituyen además un grupo paradigmático en el contexto de las Enfermedades Raras (ER). Presentan una baja prevalencia, siendo menor a 1 entre cada 2000 recién nacidos vivos a nivel global¹. Estos no se podrían considerar como conceptos equiparables, puesto que en la actualidad los EIM representan un grupo compuesto por más de 500 enfermedades perfectamente caracterizadas², esto gracias a los significativos avances en el desarrollo de nuevas tecnologías de análisis genético, biología molecular y bioquímica; mientras que las ER establecen un reto en descubrir una causa primigenia bajo el origen idiopático. La mayoría de los EIM presentan un patrón de herencia autosómico-recesivo, con un número limitado de portadores asintomáticos, así como también se encuentran regidas por una herencia de carácter autosómica-dominante o ligada al cromosoma X³. Como resultado de la alteración de la vía que regula dichas proteínas se darán tres posibles consecuencias: un depósito del sustrato, un déficit del producto o una activación de vías metabólicas alternas que producen metabolitos tóxicos².

En la actualidad con el conocimiento de las bases moleculares de muchas de estas enfermedades, se han incrementado las posibilidades diagnósticas prenatales y neonatales en la población en riesgo con el fin de poner en práctica programas de medicina preventiva para obtener un tratamiento precoz y consejo genético oportuno. A pesar del gran avance en el conocimiento de estas patologías, permanecen sin diagnóstico un gran número de casos, dificultando brindar al paciente un completo enfoque terapéutico⁴. Este reporte de caso tiene como propósito presentar la evolución clínica de un paciente en condición de discapacidad con retardo mental como secuela de una enfermedad neurometabólica quien ha estabilizado su cuadro inicial, debido a un acertado manejo terapéutico.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Se presenta el caso de un adolescente de 17 años, quien evidencia manifestaciones neurológicas caracterizadas por movimientos tónico-clónicos en varias ocasiones a partir de los 9 meses a los 2 años

de edad, siendo el primer cuadro desencadenado por un episodio febril, manejado con tratamiento anticonvulsivante: (fenobarbital y ácido valpróico), se resalta que el menor presenta retardo del desarrollo psicomotor hacia el primer año de vida. Durante el período comprendido entre los tres a los ocho años no presenta convulsiones, pero continua su manejo con ácido valpróico, presenta cuadro de pérdida de peso, cambios en los patrones de alimentación como aversión por ciertas comidas, cabello delgado y de mala calidad e hiperventilación frecuente, sin embargo, hay obediencia a órdenes básicas e interacción por medio de lenguaje gestual con los padres. A los ocho años presentó nuevamente crisis tónico-clónica generalizada, por lo cual se decide reiniciar manejo anticonvulsivante con fenobarbital, logrando disminuir las crisis y mantenerse estable hasta los 13 años. Los diagnósticos hasta la fecha por parte de diferentes especialistas en el área de neurología pediátrica fueron: retardo del desarrollo psicomotor, trastorno permisivo del desarrollo y demencia infantil. En posterior valoración por la especialidad de genética, al examen físico se encuentran anomalías fenotípicas como macrocefalia e hipertelorismo, *genu varo* izquierdo compensatorio a la flexión de la rodilla derecha, pie plano con *hallux valgus* bilateral, clinodactilia, cifoescoliosis e hipotonía troncular. Se reporta electroencefalograma severamente anormal por lentificación focal en regiones frontales bilaterales, presencia de actividad paroxística interictal en regiones frontales bilaterales con patrón pseudoperiódico y resonancia magnética cerebral que muestra leucodistrofia, ensanchamiento de las cisuras de Silvio, pérdida del volumen fronto-temporal y ectasia leve del sistema ventricular (Ver Figura 1 y 2). En la Figura 3, se ilustra SPECT cerebral (en inglés *Single Photon Emission Computed Tomography*) en el que evidencia áreas fronto-temporales con deficiente irrigación.

Figura 1. RMN CEREBRAL 1997. Atrofia cortical frontal y temporal bilateral con ensanchamiento de las cisuras de Silvio.

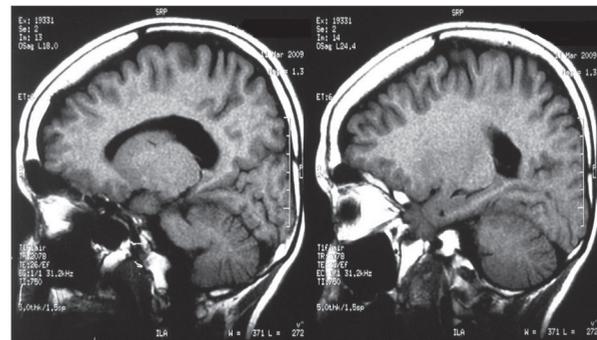


Figura 2. RMN CEREBRAL 2009. Ectasia leve del sistema ventricular y zonas de hipomielinización en centros semiovais occipitales bilaterales y a nivel de los núcleos mediales del tálamo.

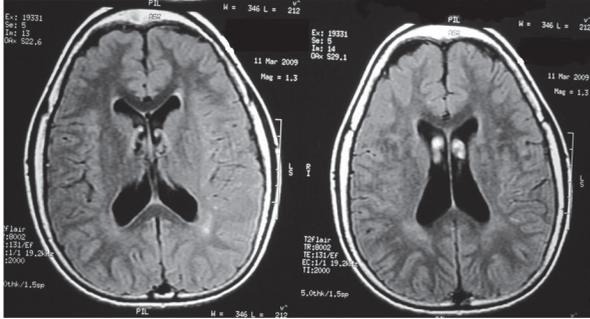
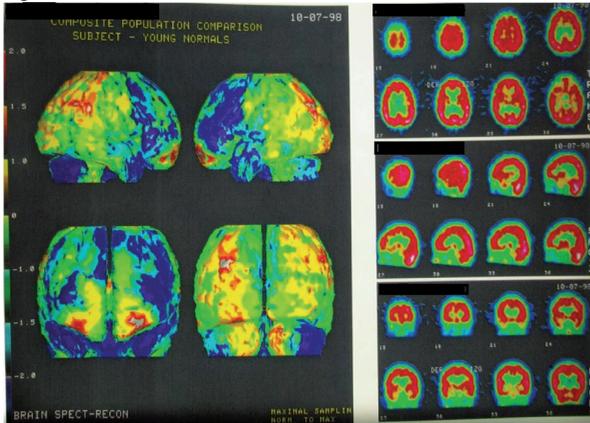


Figura 3. SPECT CEREBRAL 1997.



Se plantea la hipótesis diagnóstica de EIM como etiología del síndrome convulsivo y retardo mental, a partir de lo cual se realizaron pruebas bioquímicas de niveles de amonio en plasma, con resultados por encima de 50 $\mu\text{mol/L}$, siendo el valor de referencia de 9 a 30 $\mu\text{mol/L}$; de manera consistente con el cuadro de hiperamonemia leve se asocian manifestaciones como hiperventilación compensatoria, niveles hasta 10 veces por encima de lo normal de ácido glutámico, así como alteraciones en niveles de glicina y alanina realizados mediante cromatografía en plasma. Posterior a estos resultados se busca el daño enzimático mitocondrial específico en la vía de la carnitina por medio de una cromatografía líquida, espectrofotometría de tándem en masas de acil-carnitina, la cual muestra valores dentro del rango establecido. Se decide iniciar manejo terapéutico con benzoato de sodio, L-carnitina, coenzima Q, arginina, clobazam, levetiracetam, vigabatrin y fenobarbital, obteniendo una respuesta favorable. Debido al alto costo terapéutico, se ordena una nueva valoración por profesional en el área, quien realiza un cambio en el manejo farmacológico, retrocediendo en la estabilidad del cuadro y en tres meses se agudizan las

crisis, llevándolo a un estatus convulsivo refractario en donde se hace necesaria la implantación de un estimulador vagal.

Dentro de los estudios que más recientemente le fueron practicados debido a una apnea de sueño obstructiva diagnosticada, se encuentra un informe polisomnográfico que reporta un patrón compatible con respiración en *Cheyne-Stokes* de origen central, considerada como causa del trastorno metabólico aún no controlado; a pesar de esto actualmente continúa con el tratamiento farmacológico anticonvulsivante y los cofactores (Benzoato, L-Carnitina, arginina y coenzima Q) lo que ha mantenido el cuadro convulsivo estable. Además lleva una dieta hipocalórica e hipoprotéica acompañada de suplementos de vitamina A, E, D, zinc y B6.

DISCUSIÓN

El diagnóstico de patologías genéticas como los EIM se fundamenta en realizar una evaluación secuencial. Dentro de esta existen elementos claves para tomar en consideración como: la historia clínica, antecedentes familiares y personales, el examen físico y neurológico, así como exámenes de laboratorio y neuroimágenes⁵. Desde el punto de vista clínico, los signos neurológicos más frecuentes de manera general en casi todos los EIM son ataxia, convulsiones, deterioro cognitivo y problemas del comportamiento⁶ como los mencionados anteriormente en este caso. La mayoría de EIM se manifiestan por la severidad del compromiso cognitivo. Entre los subgrupos de estas patologías que pueden causar retraso mental inespecífico se encuentran los trastornos del ciclo de la úrea, algunos tipos de homocistinuria, acidurias orgánicas, enfermedad de San Filipo, déficit del transportador de creatina y trastorno por alteración en la glicosilación de proteínas⁷.

Los trastornos del ciclo de la úrea son causados por una deficiencia enzimática particular a lo largo del ciclo como por ejemplo: Deficiencia de arginasa, deficiencia de carbamil-fosfato sintetasa, citrulinemia, deficiencia de N-acetil-glutamato sintetasa, deficiencia de ornitina-transcarbamilasa y la aciduria argininosuccínica (Ver Tabla 1); quienes presentan una deficiencia severa comprometiendo un porcentaje mayor al 90% de la actividad enzimática o ausencia de la enzima, evidencian su compromiso neurológico durante los primeros

días de vida evolucionando precipitadamente hacia coma metabólico y la muerte⁸. En contraste, quienes no padecen una deficiencia con tal grado de severidad presentan de manera más tardía dichas manifestaciones clínicas⁹. Aunque en la actualidad no existen protocolos establecidos sobre la secuencia de exámenes específicos a realizar en pacientes con retardo mental inespecífico y sospecha de EIM². Al hacer el abordaje diagnóstico se consideran como estudios iniciales: hemograma, pruebas de función hepática, renal y tiroidea, niveles de ácido úrico y cariotipo, los cuales fueron realizados durante el estudio del caso, sin poder esclarecer si las manifestaciones de hiperamonemia fueron enmascaradas por el uso del ácido valpróico.

Tabla 1. Enzimas del ciclo de la urea.

Enzima	Locus génico	OMIM
Carbamilfosfosintetasa (CPS I)	2q35	237300
Ornitinatranscarbamilasa (OTC)	Xp21.1	311250
Argininosucinato sintetasa (AS) (Citruinemia)	9q34	215700
Argininosuccinato liasa (aciduria argininosuccínica)	7cen-q11.2	207900
Arginasa	6q23	207800
N-acetilglutamatato sintetasa (NAGS)	17q21.31	237310

Cuando se considera el retardo mental como secuela de EIM, se observa con mayor frecuencia la asociación entre signos clínicos extraneurológicos, por tal razón la identificación de perfil de aminoácidos en plasma y orina¹⁰, niveles de amonio en plasma y ácidos orgánicos en orina permitirán establecer diagnósticos diferenciales y descartar diferentes causas de hiperamonemia como acidemias orgánicas, acidosis láctica congénita y alteraciones en la oxidación de ácidos grasos¹¹. La mayoría de los EIM se asocian a convulsiones, se ha encontrado relación entre estos en hallazgos de resonancia nuclear magnética cerebral¹² en pacientes con Aciduria Glutárica Tipo 1 (AcGLUT-1), que muestran evidencia de atrofia en región frontal y temporal, así como necrosis estriatal¹³.

Después de realizar un cauteloso análisis de la historia clínica entre neurología infantil y genética se considera que uno de los diagnósticos diferenciales más importantes para este caso es

la AcGLUT-1. Dando respuesta a los diferentes cuestionamientos planteados. Dentro del cuadro clínico de evolución del paciente se ve enmascarada la sintomatología neurológica por el uso de ácido valpróico, considerando que el ácido valpróico como antiepiléptico actúa elevando los niveles del neurotransmisor GABA, al inhibir las enzimas encargadas de su catabolismo o bloquear la recaptación del mismo, también actúa suprimiendo la excitación cíclica neuronal, dentro de los efectos adversos está la hiperamonemia secundaria.

Por otro lado, de la evidencia reportada en el caso de AcGLUT-1 es compatible con la evolución clínica y paraclínica del paciente en estudio, ya que es una patología causada por la deficiencia en la enzima Glutaril Co-A deshidrogenasa¹⁴, la cual es fundamental para el metabolismo de lisina, hidroxilisina y triptófano¹⁵. Por tanto, el déficit de la enzima lleva a acumulación de sustancias como ácido glutárico, ácido 3-hidroxi-glutárico, ácido glutacónico y glutarilcarnitina¹⁶. Esta patología es de herencia autosómica recesiva, el gen se localiza en el cromosoma 19p13.2¹⁷, y se han reportado prevalencias de 1 en 100 000 recién nacidos a nivel mundial¹⁸. Clínicamente se caracteriza por macrocefalia, los pacientes generalmente tienen un periodo asintomático con un evento de hipercatabolismo como un cuadro febril leve y presentan sintomatología extrapiramidal. La acumulación de ácido glutámico produce neurotoxicidad en la corteza fronto-temporal y ganglios basales que causan crisis epilépticas, incoordinación motora, alteraciones del lenguaje e hipotonía. En las neuroimágenes se evidencia atrofia fronto-temporal, lesión de ganglios basales, enfermedad de sustancia blanca asociado a elevaciones de ácido glutárico, ácido 3-hidroxi-glutárico y glutarilcarnitina^{16,19}.

La severidad de los síntomas depende del compromiso de los ganglios basales y constituye la manifestación neuroradiológica más importante aunque no es la más frecuente, en tanto así, en la presencia de las características previamente especificadas, se aumenta la probabilidad que sea este un caso de AcGLUT-1, ya que al haber sido diagnosticado en la infancia junto con el enfoque terapéutico de una dieta específica baja en lisina junto a lisina libre, triptófano reducido y suplementos de aminoácidos esenciales, minerales y vitaminas, se habría podido evitar así la malnutrición y el severo compromiso físico y cognitivo²⁰.

En estas patologías el manejo terapéutico está dirigido a contrarrestar la alteración genética mediante el aporte de la enzima ausente. Además, el aporte nutricional y la vía de administración se establecerán de acuerdo a las condiciones del paciente y con prioridad de restringir la sustancia que se está acumulando y aportar el cofactor deficitario²¹. En pacientes con convulsiones asociadas se debe considerar aporte de vitamina B6 y biotina y en casos de complicaciones por administración de ácido valpróico se recomienda administración de carnitina²².

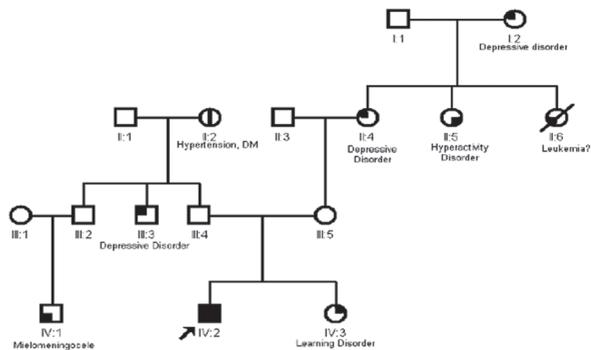
Los estudios paraclínicos realizados en el caso presentado no son concluyentes pero sí orientadores. En primer lugar se establece que no existe una alteración cromosómica ya que tanto el cariotipo como el estudio de hibridación genómica comparativa son normales. Es por esto que la patología está dirigida a una enfermedad monogénica. En segundo lugar, el resto de estudios realizados son altamente sugestivos de enfermedad metabólica, sin embargo, no es precisa la vía que pueda estar alterada, la posibilidad de alteración mitocondrial es improbable ya que estudios de lactato y piruvato, así como hibridación genómica comparativa fueron negativos. Un aspecto muy importante es la respuesta terapéutica generada, cuando el tratamiento establecido fue basado ante la posibilidad de la patología metabólica. Aunque es difícil determinar el efecto independiente de cada una de las acciones terapéuticas en este caso ya que han sido implementadas casi simultáneamente, han contribuido en gran medida a su mejoría.

Con respecto a la restricción de proteínas y lisina, su mayor beneficio se observa en los primeros seis años de vida, en este caso se utilizó para contribuir en la mejoría del estado y estabilización del cuadro inicial. El objetivo final tras diseñar un mapa de posibilidades dentro de más de 1000 enfermedades descritas en bases de datos para enfermedades monogénicas, como OMIM, OMD y Phenomizer, y todas las vías metabólicas que puedan estar relacionadas, es definir si algún otro estudio enzimático específico o prueba molecular para algún gen muestra la etiología.

Una visión crítica situacional frente a patologías de baja prevalencia, en las cuales se alcanzan día a día significativos avances en el diagnóstico y manejo, debe ser la motivación para tomar conciencia en el proceso formativo del estudiante de medicina al aprender desde las asignaturas básicas como

bioquímica con enfoque clínico puede aplicarse en cualquier especialidad tanto pediátrica o del adulto, ya que tienen bajo su responsabilidad y por definición un porcentaje muy pequeño de pacientes con ER, y por lo tanto, considerarlas como probable etiología, amplía la perspectiva del paciente como un ente biológico constituido fisiológicamente por funciones bioquímicas, entendiendo que la falla más pequeña en una molécula podría ser catastrófica y ocasionar secuelas tanto físicas como cognitivas el resto de su vida, todo esto lleva a concluir que el realizar un diagnóstico asertivo y un manejo preventivo multidisciplinario, mejora las condiciones de vida tanto de los pacientes como de sus familias.

Figura 4. Árbol genealógico caso Aciduria Glutárica tipo 1.



AGRADECIMIENTOS

Los autores manifiestan sus agradecimientos por su apoyo y motivación al Dr. Ives Teófilo Villamizar.

CONFLICTO DE INTERÉS

Declaramos no tener conflicto de intereses o con la institución que permitió o donde se hizo la investigación.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Aldamiz-Echevarria L, Prieto J, Couce M, Gonzalez Lamuno D. On-line resources in dealing with rare diseases. An sist sanit navar. 2008;31 Suppl 2:145-52
2. Martín MJ, Legrada M, Dalmau J. Errores innatos del metabolismo: aproximación diagnóstica en Atención Primaria. Bol pediatr. 2007;47:111-5.
3. Martín E, García MT, Bustos G. Enfermedades congénitas del metabolismo en el período neonatal (I). Generalidades. Acta pediatr esp. 2006;64(8):391-5.
4. Baldellou A. Presente y futuro en el tratamiento de los errores congénitos del metabolismo. Pediatr Integral. 2002;6:721-31
5. Moeschler JB, Shevell M; American Academy of Pediatrics Committee on Genetics. Clinical genetic evaluation of the child with mental retardation or developmental delays. Pediatrics. 2006 Jun;117(6):2304-16

6. Moog U. The outcome of diagnostic studies on the etiology of mental retardation: considerations on the classification of the causes. *Am J Med Genet.* 2005 Aug;137(2):228-31
7. Garcia-Cazorla A, Perez-Dueñas B, Pineda M, Artuch R, Vilaseca MA, Campistol J. Orientation of mental retardation from neurometabolic diseases. *Rev Neurologia.* 2006 Oct;43 Supl 1:S187-92.
8. Nassogne MC, Héron B, Touati G, Rabier D, Saudubray JM. Urea cycle defects: management and outcome. *J Inherit Metab Dis.* 2005;28(3):407-14.
9. Gardeitchik T, Humphrey M, Nation J, Boneh A. Early clinical manifestations and eating patterns in patients with urea cycle disorders. *J Pediatr.* 2012 Aug;161(2):328-32
10. Garcia-Cazorla A, Wolf NI, Serrano M, Moog U, Pérez-Dueñas B, Póo P, et al. Mental retardation and inborn errors of metabolism. *J Inherit Metab Dis.* 2009 Oct;32(5):597-608
11. Velázquez A, Vela-Amieva M, Cicerón-Arellano I, Ibarra-González I, Pérez-Andrade ME, Olivares-Sandoval, et al. Diagnosis of inborn errors of metabolism. *Arch Med Res.* 2000 Apr; 31(2):145-50.
12. Gropman A. Imaging of neurogenetic and neurometabolic disorders of childhood. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2004 Mar;4(2):139-46
13. Pearl PL, Bennett HD, Khademian Z. Seizures and metabolic disease. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2005 Mar;5(2):127-33
14. Strauss KA, Puffenberger EG, Robinson DL, Morton DH. Type I glutaric aciduria, part 1: Natural history of 77 patients. *Am J Med Genet.* 2003 Aug;121c(1):38-52.
15. Singh S, Chowdhury V, Dixit R, Prakash A, Agarwal A. Glutaric Aciduria Type I: A Case Report. *Ind J Radiol Imaging.* 2006;16(4):723-6
16. Kölker S, Christensen E, Leonard JV, Greenberg CR, Boneh A, Burlina AB, et al. Diagnosis and management of glutaric aciduria type I – revised recommendations. *J Inherit Metab Dis.* 2011 Jun;34(3):677-94
17. Fu Z, Wang M, Paschke R, Rao KS, Frerman FE, Kim JJP. Crystal structures of human glutaryl-CoA dehydrogenase with and without an alternate substrate: structural bases of dehydrogenation and decarboxylation reactions. *Biochemistry-US.* 2004 Aug;43(30):9674-84
18. Lindner M, Kölker S, Schulze A, Christensen E, Greenberg CR, Hoffmann GF Neonatal screening for glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency. *J Inherit Metab Dis.* 2004;27(6):851-9
19. Kamate M, Patil V, Chetal V, Darak P, Hattiholi V. Glutaric aciduria type I: A treatable neurometabolic disorder. *Ann Indian Acad Neurol.* 2012 Jan;15(1):31-4.
20. González-Lamuño D, Couce ML, Bueno MA, Aldámiz-Echevarría L. When rare diseases become urgent: inborn errors of metabolism in primary care. *Aten Primaria.* 2009 Apr;41(4):221-6
21. Baxter P. Epidemiology of pyridoxine dependent and pyridoxine responsive seizures in the UK. *Arch Dis Child.* 1999 Nov;81(5):431-3
22. Tein I. Role of carnitine and fatty acid oxidation and its defects in infantile epilepsy. *J Child Neurol.* 2002 Dec;17 Supl 3:3S57-82