

4. Beghi E, Berg A, Carpio A, Forsgren L, Hershendorfer DC, Hauser WA, et al. Comment on epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia* 2005; 46: 1698-9.
5. Fisher RS, Van Emde Boas W, Blume W, Elger C, Genton P, Lee P. Response: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia* 2005; 46: 1701-2.
6. Ahmed SN. Epileptic seizures and epilepsy. *Epilepsia* 2005; 46: 1700.
7. Hart YM, Sander JWAS, Johnson AL, Shorvon SD, for the NGPSE. National General Practice Study of Epilepsy: recurrence after a first seizure. *Lancet* 1990; 336: 1271-4.
8. Berg A, Shinnar S. The risk of seizure recurrence following a first unprovoked seizure. *Neurology* 1991; 41: 965-72.
9. Stroink H, Brouwer OF, Arts WF, Geerts AT, Peters AC, Van Donselaar CA. The first unprovoked, untreated seizure in childhood: a hospital based study of the accuracy of diagnosis, rate of recurrence, and long term outcome after recurrence. Dutch study of epilepsy in childhood. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 64: 595-600.

Aciduria glutárica tipo I con fenotipo bioquímico de baja excreción asociado a una nueva mutación

La aciduria glutárica tipo I (AGI) es una enfermedad autosómica recesiva producida por un déficit de la enzima glutaril-CoA-deshidrogenasa (GCDH), que interviene en el metabolismo de los aminoácidos lisina, hidroxilisina y triptófano, y que conlleva el aumento de los ácidos glutárico (GA), 3-hidroxiglutaríco (3-OH-GA) y glutarilcarnitina en fluidos biológicos y tejidos [1]. Clínicamente puede presentarse de forma aguda, habitualmente como crisis encefalopática asociada a movimientos anormales, o bien de forma subaguda con signos neurológicos inespecíficos, hipotonía, retraso madurativo, irritabilidad o macrocefalia. Según la gravedad de la distonía y de la capacidad para deambular, se han definido tres fenotipos [2]: grave, en el que el paciente presenta una distonía (estática o progresiva) y es incapaz de levantarse, deambular o hablar; moderado, cuando la distonía es estática o mejora y el niño es capaz de caminar sin ayuda; y leve, cuando aparecen mínimos signos neurológicos y el niño lleva una vida normal. El diagnóstico inicial se basa en la determinación de los ácidos GA y 3-OH-GA en orina y se detecta un aumento importante de ellos (fenotipo bioquímico de excreción elevada), aunque en ocasiones las cifras pueden ser casi normales o sólo con un leve aumento de 3-OH-GA (fenotipo bioquímico de excreción baja) [2,3], lo que dificulta el diagnóstico. Desde el punto de vista genético, se han encontrado más de 150 mutaciones distintas

en el gen *GCDH* localizado en el cromosoma 19p13.2, y se ha establecido una correlación en algunas poblaciones, como la española, entre el genotipo y el fenotipo bioquímico [2], pero sin que exista correlación entre éstos y el fenotipo clínico. Presentamos un caso de AGI que se inició como crisis encefalopática aguda y con expresión bioquímica de baja excreción, asociado a un fenotipo clínico moderado. El estudio molecular ha demostrado que el paciente es doble heterocigoto, y una de las mutaciones es de nueva descripción.

Niña, sin antecedentes de interés, que a los 13 meses presentó, de forma aguda y tras una gastroenteritis leve, un cuadro de obnubilación, crisis parciales, movimientos balísticos y actitudes distónicas, con recuperación al quinto día; no obstante, persistió una distonía ligera de miembros y dificultad para la deambulación y el lenguaje. En la resonancia magnética (RM) cerebral se observó hiperintensidad bilateral de caudado y putamen. El hemograma, bioquímica, gasometría, amonio, láctico, carnitina libre y total, y citoquímica del líquido cefalorraquídeo fueron normales; se detectó un ligero aumento de glicina en la sangre y orina. En el estudio de ácidos orgánicos en orina, desde el punto de vista cualitativo, no se observó anomalía evidente; sin embargo, ante la sospecha clínica de AGI se procedió al estudio cuantitativo de los ácidos GA y 3-OH-GA en orina, que resultaron aumentados muy levemente -GA: 13 mmol/mol creatinina (rango en controles: 2-10); 3-OH-GA: 25 mmol/mol creatinina (rango: 2-15)-. Estos resultados no eran concluyentes, y por ello se procedió al estudio enzimático y molecular. La actividad residual GCDH en fibroblastos fue del 14% respecto a los controles, y el estudio genético puso de manifiesto una doble heterocigosidad (A293T/M266I). La paciente recibe tratamiento con carnitina, riboflavina y sigue una dieta pobre en lisina y triptófano, y no se han presentado nuevas crisis. A los 4 años de edad presenta un buen nivel cognitivo, dificultades en el lenguaje y una distonía axial y de miembros leve.

Desde que se identificaran las primeras mutaciones en el gen *GCDH* [4], se han descrito más de 150 diferentes, algunas de las cuales se han correlacionado con una mayor o menor actividad enzimática. En la población general no vamos a encontrar mutaciones prevalentes [5], aunque sí en comunidades cerradas, como los *amish* de Pensilvania (mutación A421V) [4], o en algunos sectores poblacionales, con la mutación R402W presente casi hasta en un 40% de los alelos de pacientes de origen alemán [6]. Entre la población española, la mutación más prevalente es A293T, seguido de las mutaciones R402W y V400M [2].

En la población española con AGI [2], se ha puesto de manifiesto que la presencia de la mutación A293T, en homocigosidad, se correlaciona con una actividad enzimática nula o muy reducida, y con un fenotipo bioquímico de elevada excreción. Cuando se encuentra en heterocigosidad con algunas mutaciones, como R227P, podemos detectar una actividad GCDH, entre un 5 y 10%, asociada a mínimas elevaciones de GA y 3-OH-GA. En nuestra paciente, la

presencia de la mutación A293T en heterocigosidad con una nueva mutación, M266I, se corresponde con una actividad enzimática del 14%, lo que indica que la nueva mutación encontrada, al igual que la mutación R227P, podría asociarse a una mayor actividad enzimática residual y, en consecuencia, a una menor excreción de metabolitos.

La correlación entre las características bioquímicas y moleculares y la gravedad clínica no está claramente establecida, si bien sí se ha puesto de manifiesto, en estudios sobre la población española con AGI, que el fenotipo clínico va a estar en relación con la forma de presentación clínica, siendo la presentación como crisis encefalopática la de peor evolución [2,7]. En este sentido, en nuestra paciente, presentando un fenotipo bioquímico de baja excreción, se inició como una crisis aguda encefalopática, habiendo desarrollado síntomas que incluimos en el grupo de fenotipo clínico moderado y no grave.

Otro de los factores que parece condicionar la evolución clínica de pacientes con AGI es el inicio precoz de tratamiento, ya que, aunque algunos autores no constatan una mejor evolución con el inicio de tratamiento tras la presentación clínica [8], sí se ha evidenciado la eficacia del tratamiento preventivo en evitar el deterioro neurológico de los pacientes asintomáticos [9,10-12], ya que el tratamiento precoz e intensivo puede modificar la evolución natural de la enfermedad, y estos pacientes permanecen, en muchos casos, asintomáticos. En casos aislados donde no ha sido eficaz el tratamiento preventivo [13,14], probablemente, un inadecuado tratamiento dietético y/o de las crisis en situaciones de estrés metabólico haya sido la causa de una evolución desfavorable.

En nuestra paciente, la presencia de síntomas motores residuales moderados puede estar en relación con la forma de presentación y la lesión de ganglios basales, si bien la instauración inmediata del tratamiento, aun en ausencia de un diagnóstico de certeza, podría haber sido la causa de una ausencia de progresión o empeoramiento de los síntomas.

Así pues, la importancia de un diagnóstico precoz en estos pacientes estriba no sólo en su manejo terapéutico, sino en la realización de un consejo genético a la familia con la realización de un diagnóstico en hermanos asintomáticos y el consecuente inicio del tratamiento.

El caso que presentamos pone en evidencia las dificultades para el diagnóstico del grupo creciente de pacientes con AGI y mínimas elevaciones de los metabolitos característicos en orina. Por ello, ante un paciente con sospecha clínica, sobre todo si se acompañan de hiperintensidades en putamen y caudado bilaterales, o de signos de atrofia frontotemporal en la RM cerebral, se deben realizar los estudios enzimáticos o moleculares, con el fin de llegar al diagnóstico definitivo.

La nueva mutación (M266I), encontrada en heterocigosidad en nuestra paciente, probablemente se relaciona con el fenotipo bioquímico de baja excreción, pero no con la forma de presentación clínica ni la evolución. En este caso, pensamos que la evolución favorable se debe a la prevención de nuevas crisis con la instauración de un tratamiento precoz y a la

presencia de otros factores aún no claramente definidos. Consideramos, por tanto, importante estandarizar y difundir protocolos adecuados entre los profesionales que manejen pacientes con AGI.

**M. Madruga-Garrido^a, J. García-Villoria^d,
L. Ruiz-Del Portal^a, C. Delgado-Pecellín^b,
M.S. García-Valdecasas^b, B. Blanco-Martínez^a,
M. Pérez-Pérez^c, A. Ribes^d, J. Campistol^e,
M. Rufo-Campos^a**

Aceptado tras revisión externa: 10.05.07.

^a Sección de Neuropediatría. ^b Servicio de Bioquímica-Metabolopatías. ^c Sección de Nutrición Infantil. Hospitales Universitarios Virgen del Rocío. Sevilla. ^d Institut de Bioquímica Clínica. Hospital Clínic. ^e Servicio de Neuropediatría. Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona, España.

Correspondencia: Dr. Marcos Madruga Garrido. Sección de Neuropediatría. Hospitales Universitarios Virgen del Rocío. Avda. Manuel Siurot, s/n. E-41013 Sevilla. E-mail: mapolgra@yahoo.es

Agradecimientos. A la Dra. P. Briones, Institut de Bioquímica Clínica (Barcelona); al Dr. F. Gayoso, Servicio de Bioquímica-Metabolopatías, Hospitales Virgen del Rocío (Sevilla); y al Dr. Ernst Christensen, Rigshospitalet (Copenhague, Dinamarca).

BIBLIOGRAFÍA

1. Goodman SI, Frerman FE. Organic acidemias due to defects in lysine oxidation: 2-ketoadipic acidemia and glutaric acidemia. In Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. The

metabolic and molecular basis of inherited disease. 8 ed. New York: McGraw-Hill; 2000. p. 2195-204.

2. Busquets C, Merinero B, Christensen E, Gelpi JL, Campistol J, Pineda M, et al. Glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency in Spain: evidence of two groups of patients, genetically, and biochemically distinct. *Pediatr Res* 2000; 48: 315-22.
3. Campistol J, Ribes A, Álvarez L, Christensen E, Millington DS. Glutaric aciduria type 1: unusual biochemical presentation. *J Pediatr* 1992; 121: 83-6.
4. Biery BJ, Stein DE, Morton DH, Goodman SI. Gene structure and mutations of glutaryl-coenzyme A dehydrogenase: impaired association of enzyme subunits that is due to an A421V substitution causes glutaric acidemia type I in the Amish. *Am J Hum Genet* 1996; 59: 1006-11.
5. Goodman SI, Stein DE, Schlesinger S, Christensen E, Schwartz M, Greenberg CR, et al. Glutaryl-CoA dehydrogenase mutations in glutaric acidemia (type I): review and report of thirty novel mutations. *Hum Mutat* 1998; 12: 141-4.
6. Zschocke J, Quak E, Guldberg P, Hoffmann GF. Mutation analysis in glutaric aciduria type I. *J Med Genet* 2000; 37: 177-81.
7. Christensen E, Ribes A, Merinero B, Zschocke J. Correlation of genotype and phenotype in glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency. *J Inherit Metab Dis* 2004; 27: 861-8.
8. Bjugstad KB, Goodman SI, Freed CR. Age at

symptom onset predicts severity of motor impairment and clinical outcome of glutaric acidemia type I. *J Pediatr* 2000; 37: 681-6.

9. Hoffmann GF, Athanassopoulos S, Burlina AB, Duran M, De Klerk JB, Lehnert W, et al. Clinical course, early diagnosis, treatment and prevention of disease in glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency. *Neuropediatrics* 1996; 27: 115-23.
10. Superti-Furga A, Hoffmann GF. Glutaric aciduria type 1 (glutaryl-CoA-dehydrogenase deficiency): advances and unanswered questions. Report from an international meeting. *Eur J Pediatr* 1997; 156: 821-8.
11. Mühlhausen C., Hoffmann GF, Strauss KA, Kölker S, Okun JG, Greenberg CR, et al. Maintenance treatment of glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency. *J Inherit Metab Dis* 2004; 27: 885-92.
12. Monavari AA, Naughten ER. Prevention of cerebral palsy in glutaric aciduria type 1 by dietary management. *Arch Dis Child* 2000; 82: 67-70.
13. Greenberg CR, Prasad AN, Dilling LA, Thompson JR, Haworth JC, Martin B, et al. Outcome of the first 3-years of a DNA-based neonatal screening program for glutaric acidemia type 1 in Manitoba and Northwestern Ontario, Canada. *Mol Genet Metab* 2002; 75: 70-8.
14. Kölker S, Ramaekers VT, Zschocke J, Hoffmann GF. Acute encephalopathy despite early therapy in a patient with homozygosity for E365K in the glutaryl-coenzyme A dehydrogenase gene. *J Pediatr* 2001; 138: 277-9.

CARTAS AL DIRECTOR

Arteria trigeminal persistente y VI par craneal aislado

Lamento que en el artículo de Olivares et al [1] publicado en *Revista de Neurología* se haya señalado como VI par o nervio motor ocular externo una estructura que, como máximo, representaría el IV par o troclear, y probablemente corresponda a un volumen parcial del V par en su porción superior, estructura mejor visualizada en el lado izquierdo.

El curso del VI par es muy inferior al trigémino y, tras atravesar el canal de Dorello, entra en el seno cavernoso.

Claro está, la coincidencia de la anomalía arterial explicaría con dificultad la clínica.

C. Poyatos

Servicio de Neurorradiología. Hospital Universitario Doctor Peset. Valencia, España.

Correspondencia: Dr. Cecilio Poyatos Ruipérez. Servicio de Neurorradiología. Hospital Universitario Doctor Peset. Gaspar Aguilar, 90. E-46017. E-mail: poyatos_cec@gva.es

BIBLIOGRAFÍA

1. Olivares J, Alonso-Verdegay G. Arteria trigeminal persistente y VI par craneal aislado. *Rev Neurol* 2007; 44: 685-6.

Réplica. En nuestro artículo de neuroimagen publicado en *Revista de Neurología* se presenta como nervio *abducens* una estructura que no se corresponde con dicho par craneal. Lamentamos profundamente este error, que asumimos en su totalidad, y agradezco el celo de profesionales como el Dr. Cecilio Poyatos, a quien esperamos satisfacer con nuestra rectificación. No obstante, parece lógico suponer que, en base a la relación anatómica de ambas estructuras (sobre todo en el seno cavernoso)

y excluidas otras etiologías, sea la presencia de la arteria trigeminal persistente la causa más probable de la paresia ocular del paciente, circunstancia que, en nuestra opinión, mantiene el interés del caso.

Pedimos disculpas, especialmente a los editores de esta revista, por el perjuicio que nuestro lamentable error haya podido ocasionar en la publicación.

J. Olivares, G. Alonso-Verdegay

Sección de Neurología. Hospital Torrecárdenas. Almería, España.

Correspondencia: Dr. Jesús Olivares Romero. Et-na, 8, 3ª-F. E-04008 Almería. E-mail: olivares.je@gmail.com