

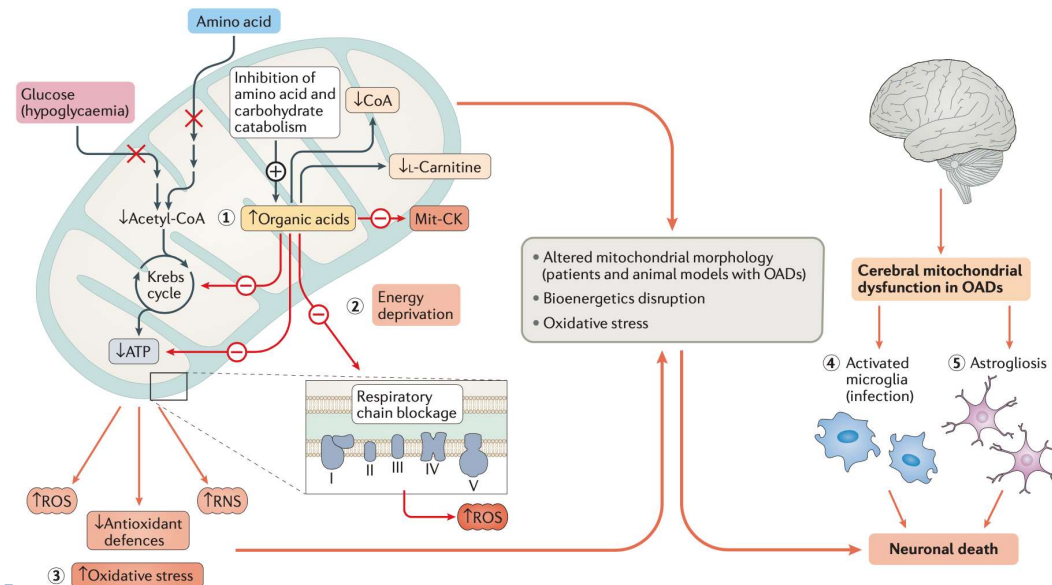
Caso clínico:
ACIDEMIAS ORGÁNICAS

Dra. MARÍA ARGENTE PLA
Servicio de Endocrinología y Nutrición
Hospital Universitari i Politècnic La Fe

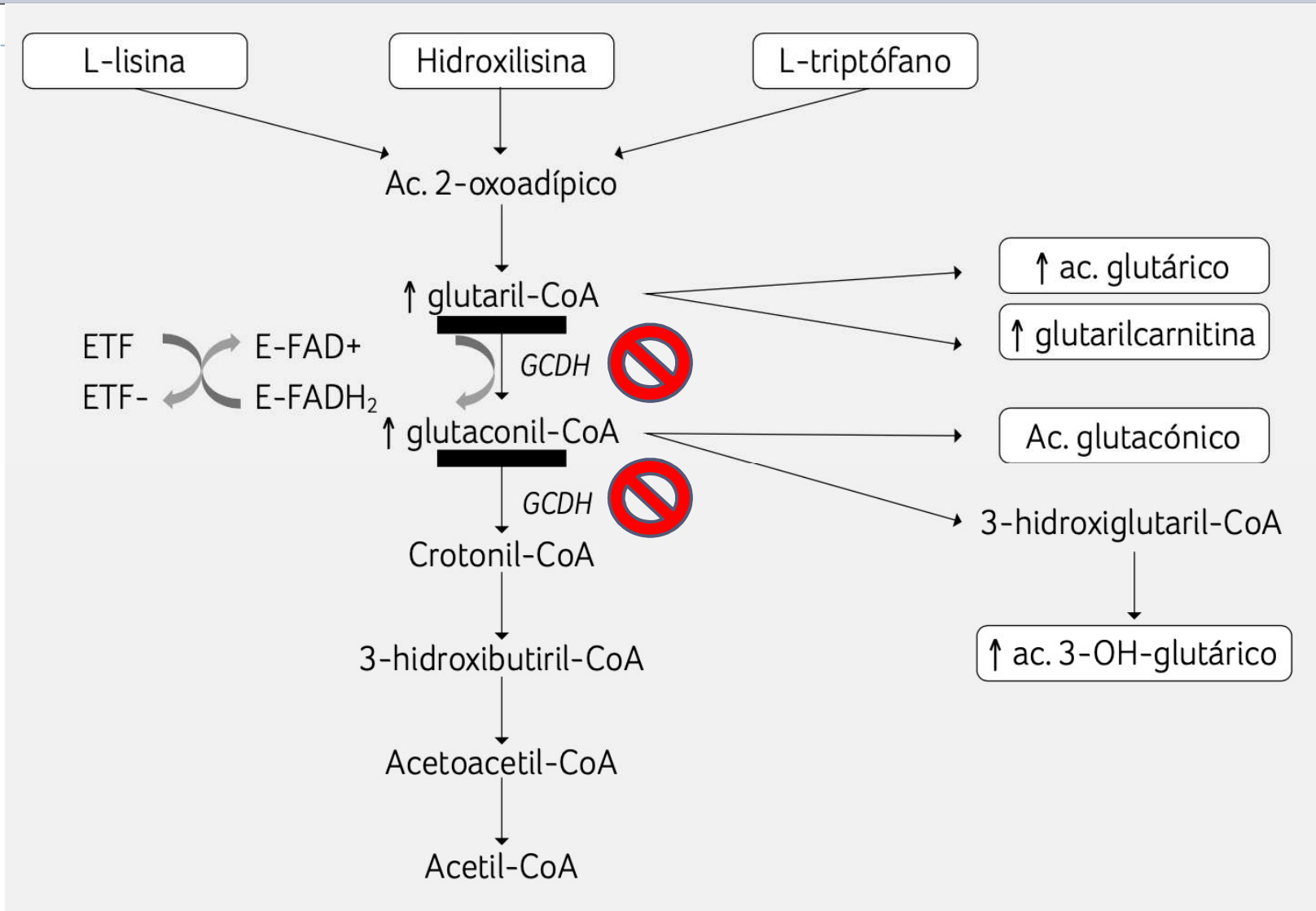
ACIDEMIAS ORGÁNICAS

- ▶ Déficit enzimático en la degradación de aminoácidos → acúmulo de ácidos orgánicos
- ▶ Clínica debida a:
 - ▶ Acumulación de metabolitos intermediarios tóxicos
 - ▶ Trastorno de la función energética a nivel mitocondrial y homeostasis de la carnitina.

- ▶ Afectación de los **ganglios de la base**
- ▶ Diagnóstico: **ácidos orgánicos** en orina y **acilcarnitinas** en sangre



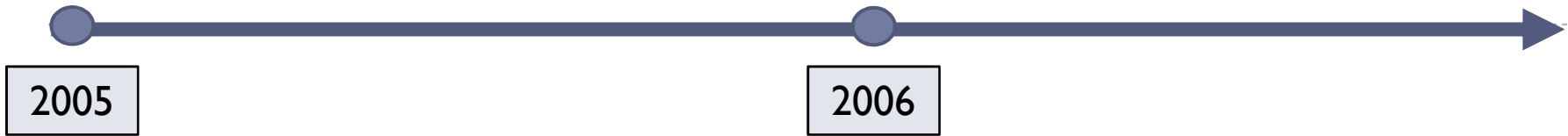
ACIDURIA GLUTÁRICA TIPO 1



CASO CLÍNICO

2021

- ▶ Antecedentes familiares: sin interés
- ▶ Antecedentes personales:
 - ▶ No alergias medicamentosas conocidas.
 - ▶ No HTA ni DM ni DL
 - ▶ Diagnosticado de una **ACIDURIA GLUTÁRICA TIPO I** en 2006, en seguimiento en CCEE de Metabolopatías de Infantil.
- ▶ Tratamiento actual:
 - ▶ Dieta baja en lisina y triptófano
 - ▶ Módulo de HC, grasas, vitaminas y minerales (exento de AA)
 - ▶ Módulo de proteína sintética exento de lisina y con bajo contenido en triptófano
 - ▶ Carnitina 1,5g/día
 - ▶ Omeprazol 5mL cada 12h
 - ▶ Bomba de baclofeno
 - ▶ Tranxilium y diazepam



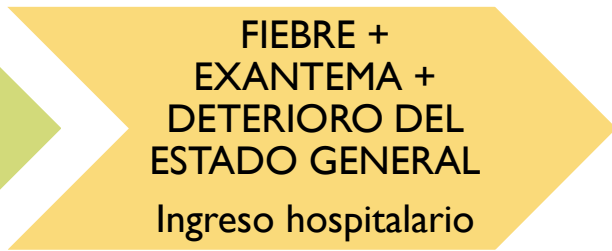
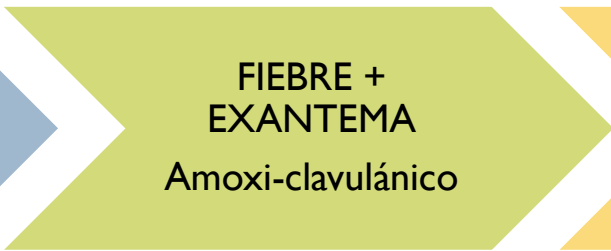
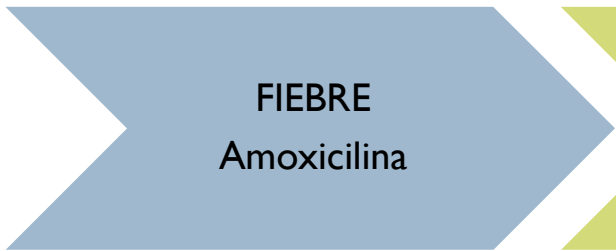
2005

RN pretérmino de 36 sem.
Parto vaginal sin incidencias

9m Retraso psicomotor → seguimiento en Neuropediatría

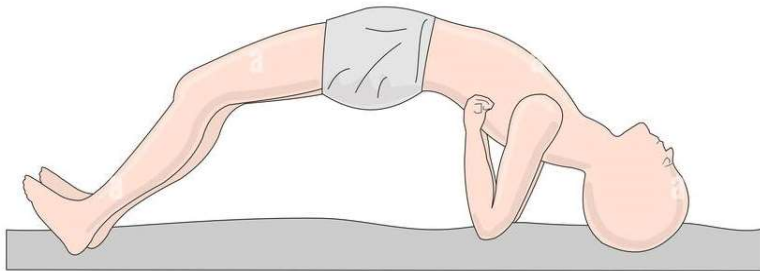
2006

15 meses Ingresa por fiebre y deterioro del estado general



Exploración física

- ▶ Buen contacto visual
- ▶ No sonrisa social
- ▶ No mantiene sedestación ni sostén cefálico
- ▶ **Hipotonía axial** y de predominio en musculatura flexora
- ▶ **Espasticidad** de miembros superiores e inferiores
- ▶ Tendencia a postura en **opistótonos**

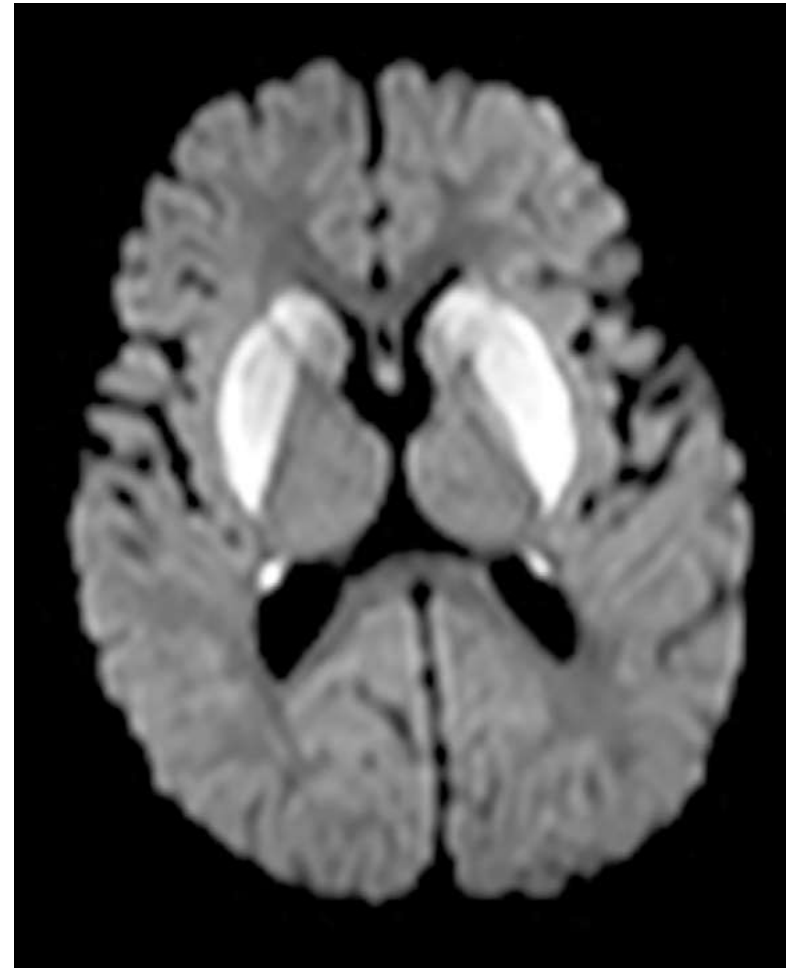


Exploraciones complementarias

- ▶ Punción lumbar: negativa
- ▶ Urinocultivo: negativo
- ▶ Hemocultivo: negativo
- ▶ Coprocultivo: negativo
- ▶ Serologías: negativas para VHA, VHB, VHC, VIH, toxoplasma, CMV, VHS, VEB
- ▶ Rx Tórax: normal
- ▶ Ecografía abdominal: normal
- ▶ Análisis de sangre:
 - ▶ Bioquímica normal
 - ▶ Hemograma normal
 - ▶ Amonio: 63 ug/dL
 - ▶ Gasometría normal

Exploraciones complementarias

- ▶ **RMN cerebral:**
 - ▶ Espacios dilatados de LCR de predominio en región frontotemporal presentando grandes cisturas silvianas
 - ▶ Alteración de intensidad de la señal en ganglios basales, que se observan atróficos, con hiperintensidad de señal de sustancia blanca periventricular.
 - ▶ Afectación de sustancia gris y sustancia blanca
 - ▶ Sospecha de enfermedad metabólica no filiada.



-
- ▶ Imagen tomada de: Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias. 5ªEd. Couce et al. Capítulo 38

Clínica

History and clinical signs indicative of organic acidurias

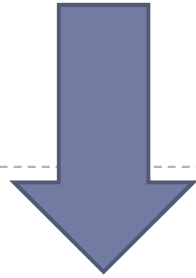
- Acute or chronic encephalopathy (coma, hypotonia, hypertonia or dystonia, psychomotor delay and/or intellectual disability and brain morphological abnormalities)
- Respiratory distress
- Poor feeding and suck
- Vomiting
- Early sibling death of unknown cause
- Consanguinity: investigate three-generation inheritance pattern



Exclude more common causes

- Acquired acute encephalopathy due to inflammatory causes (bacterial or viral encephalitis)
- Unexpected drug or poison intake
- Vasculopathies

Clínica



Cribado

Presintomática

Aguda

Infantil
(<6 años)
Crisis
encefalopática
Precipitante
N.estriado

80-90%

Insidiosa

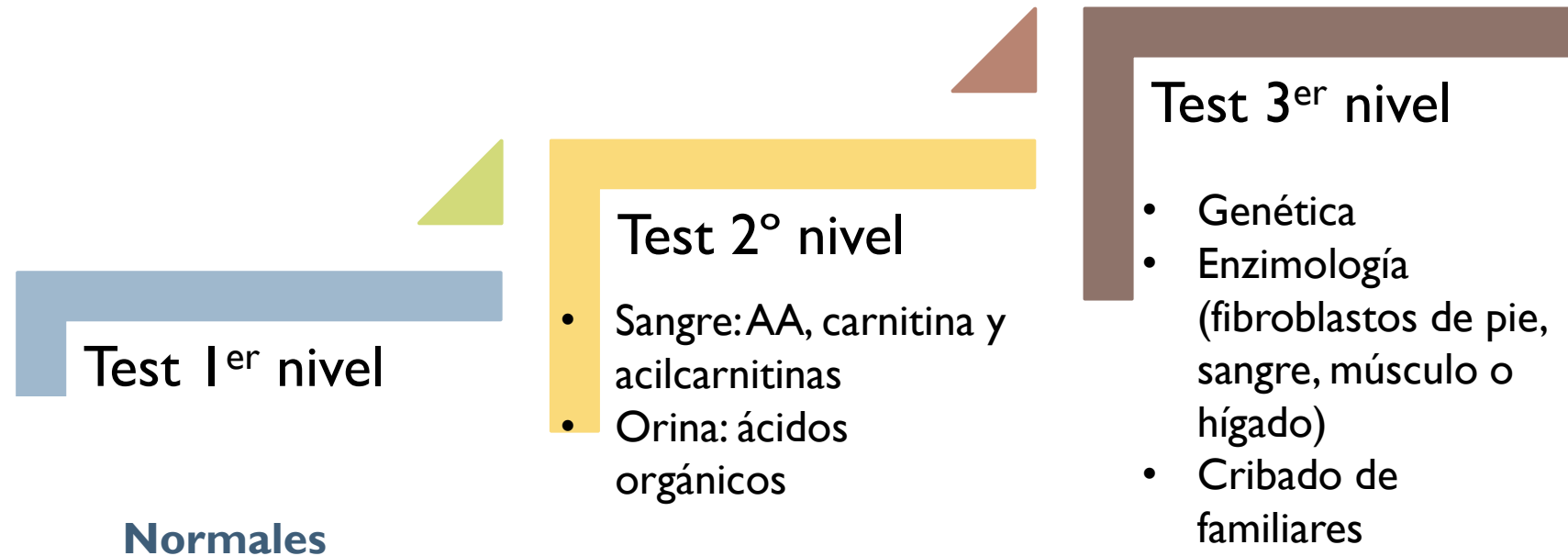
Lesiones
menos graves
y menos
extensas
Putamen

10-20%

Tardía

>6 años
Cefalea,
macrocefalia,
epilepsia,
hemorragia
subdural
Ins. Renal

Diagnóstico



	CRIBADO	BIOQUÍMICO	GENÉTICO
Propiónica (PA)	C3 propionilcarnitina	Plasma: ↑propionilcarnitina ↓carnitina Orina: ↑3-OH-propiónico ↑Metilcitrato	PCCA (13q32) PCCB (3q21-22)
Metilmalónica (MMA)	C3 propionilcarnitina	Plasma: ↑propionilcarnitina ↓carnitina ↑ Metilmalónico Orina: ↑3-OH-propiónico ↑Metilcitrato ↑Metilmalónico	MUT, MMAA, MMBB, TCN1, GIF, CUBN, AMN, TCN2, ...
Isovalórica (IVA)	C5 isovalerilcarnitina	Plasma: ↑isovalerilcarnitina ↓carnitina Orina: ↑Isovalerilglicina ↑3 y 4 OH-isovalérico	IVD (15q14-15) c.932C>T (p.Ala314Val) fenotipo suabe.
Glutárica tipo I (GAI)	C5DC glutarilcarnitina	Orina: ↑ Ac. Glutárico ↑ Ac. 3-OH-Glutárico Glutarilcarnitina	GCDH (19p13.2) R402W y A293T: ↑ excreción, clínica + leve V400M, R227P: ↓ excreción, clínica + grave

Diagnóstico

Test 1^{er} nivel

Normales

Ác. Orgánicos:

- Ácido glutárico: 525 mmol/mol crea (VN: 2-10)
- Ácido 3-OH-glutárico: 269 mmol/mol crea (VN: 1-12)

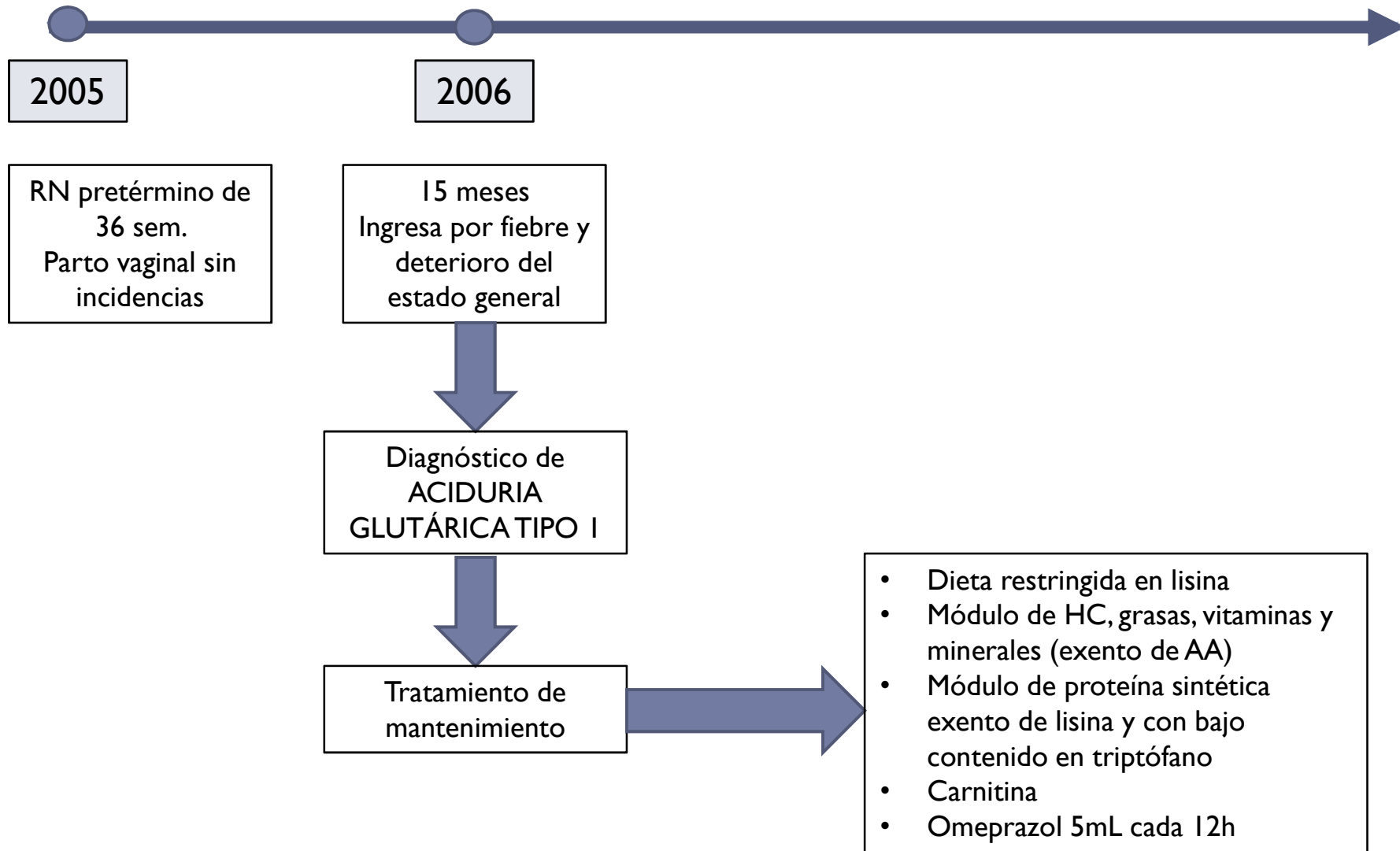
Acilcarnitinas:

- C5DC: 0.17umol/L (VN: 0-11)
- Carnitina libre: 5.5 umol/L (VN: 30 +/- 8)

Test 2^o nivel

Test 3^{er} nivel

Estudio genético:
HOMOCIGOSIS para la mutación S255L/S255L



Tratamiento de mantenimiento

- ✓ Inmediato
- ✓ En centros con experiencia
- ✓ Eficacia variable

TABLA 2. Recomendaciones sobre tratamiento de mantenimiento.

	0-6 m	7-12 m	1-3 años	4-6 años	>6 años
L-lisina (mg/kg/día) de la proteína natural	100	90	60-80	50-60	Control de proteínas (proteína natural con bajo contenido en lisina y evitando alimentos ricos en lisina)
Fórmula con aminoácidos libres en lisina y restringidos en triptófano (g/kg/día)	0,8-1,3	0,8-1	0,8	0,8	
Calorías (kcal/kg/día)	80-100	80	81-94	63-86	Requerimientos según edad y peso

• **Dieta restringida en lisina**

Nuestro paciente...

- DE: módulo de HC, grasas, vitaminas y minerales (exento de AA) 18g + módulo de proteína sintética exento de lisina 18g + cereales sin gluten + 200mL de leche
- AL: igual
- CO: triturado de frutas (200g) + módulo de HC, grasas, vitaminas y minerales (exento de AA) 18g + 1 yogur
- ME: no
- CE: triturado de verduras (200g) con AOVE + módulo de HC, grasas, vitaminas y minerales (exento de AA) 18g
- RE: biberón de 200mL agua + módulo de proteína sintética exento de lisina 18g + cereales sin gluten + módulo de HC, grasas, vitaminas y minerales (exento de AA) 18g

- Módulo de HC, grasas, vitaminas y minerales (exento de AA) → 72-80g
- Módulo de proteína sintética exento de lisina y con bajo contenido en triptófano → 36g → 1,3g/kg/día

Tratamiento de mantenimiento

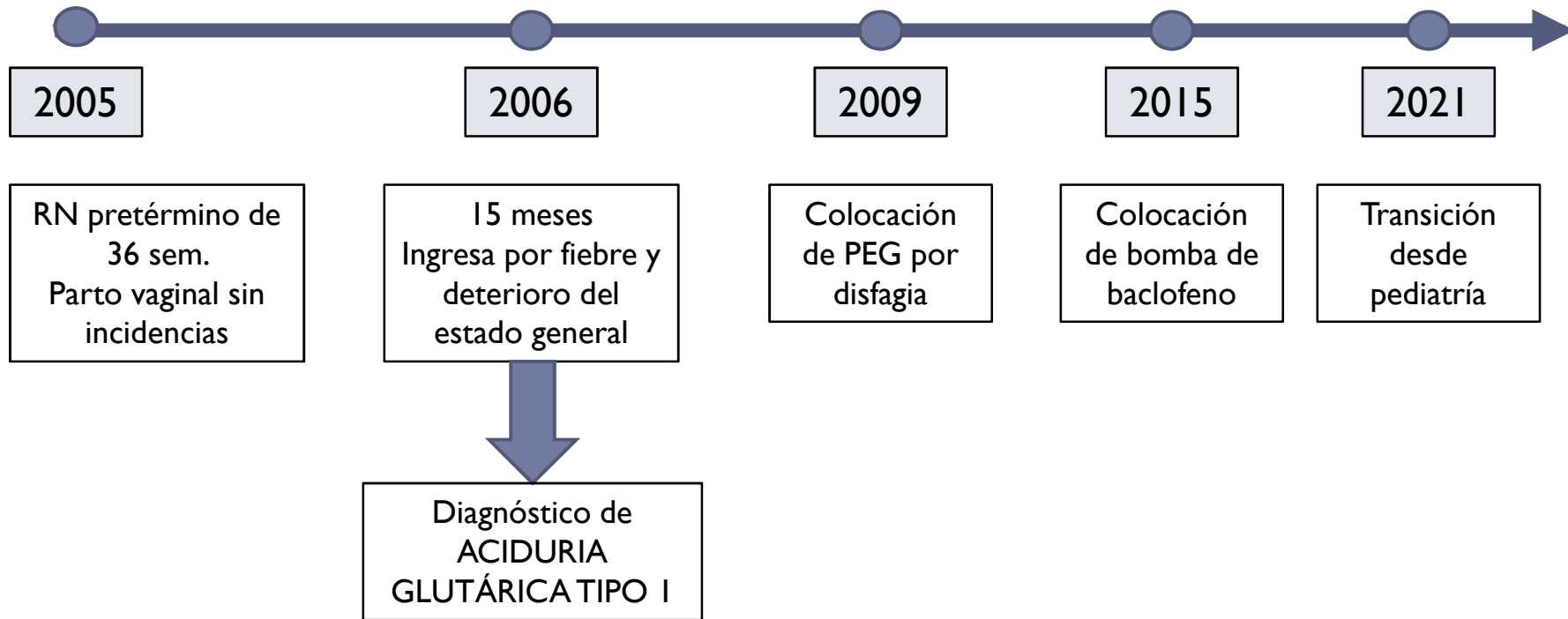
- ✓ Inmediato
- ✓ En centros con experiencia
- ✓ Eficacia variable

Nutricional

- Dieta restringida en lisina

Farmacológico

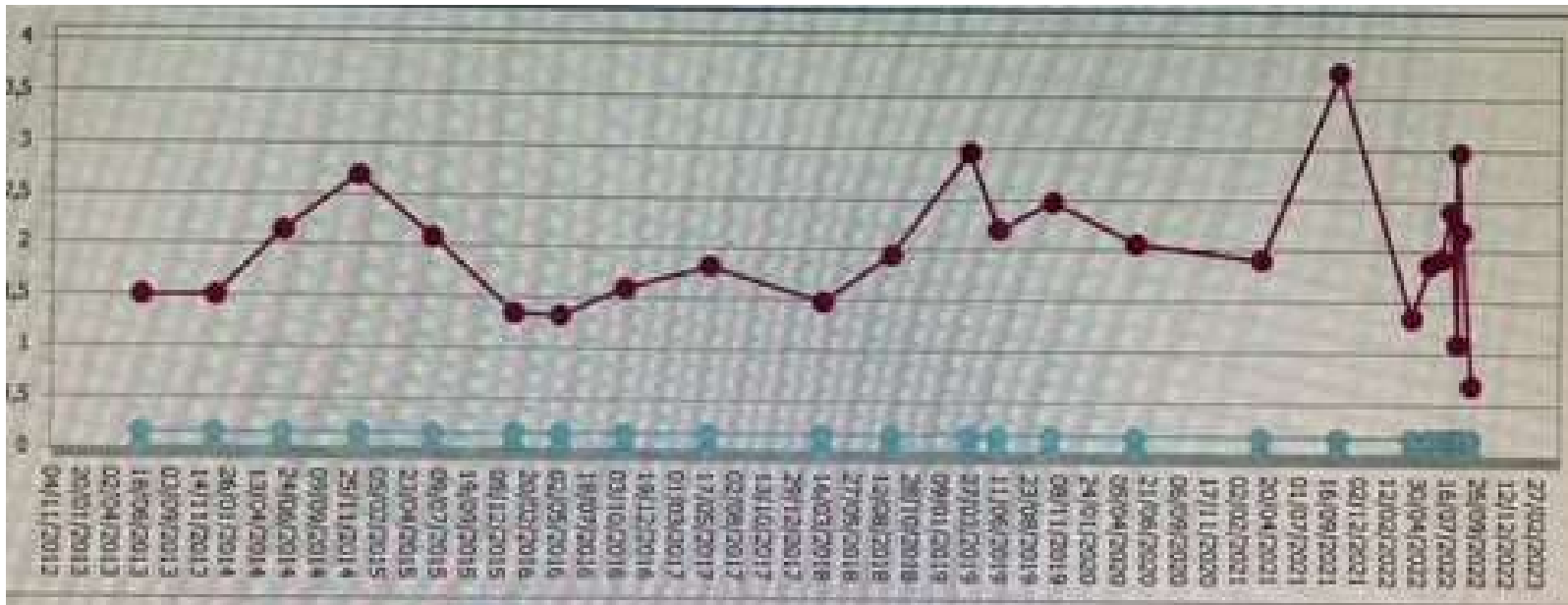
- Triptófano
- Arginina
- L-carnitina
- Decorenone
- Rivo flavina



Seguimiento

- ▶ Clínico
- ▶ Bioquímico

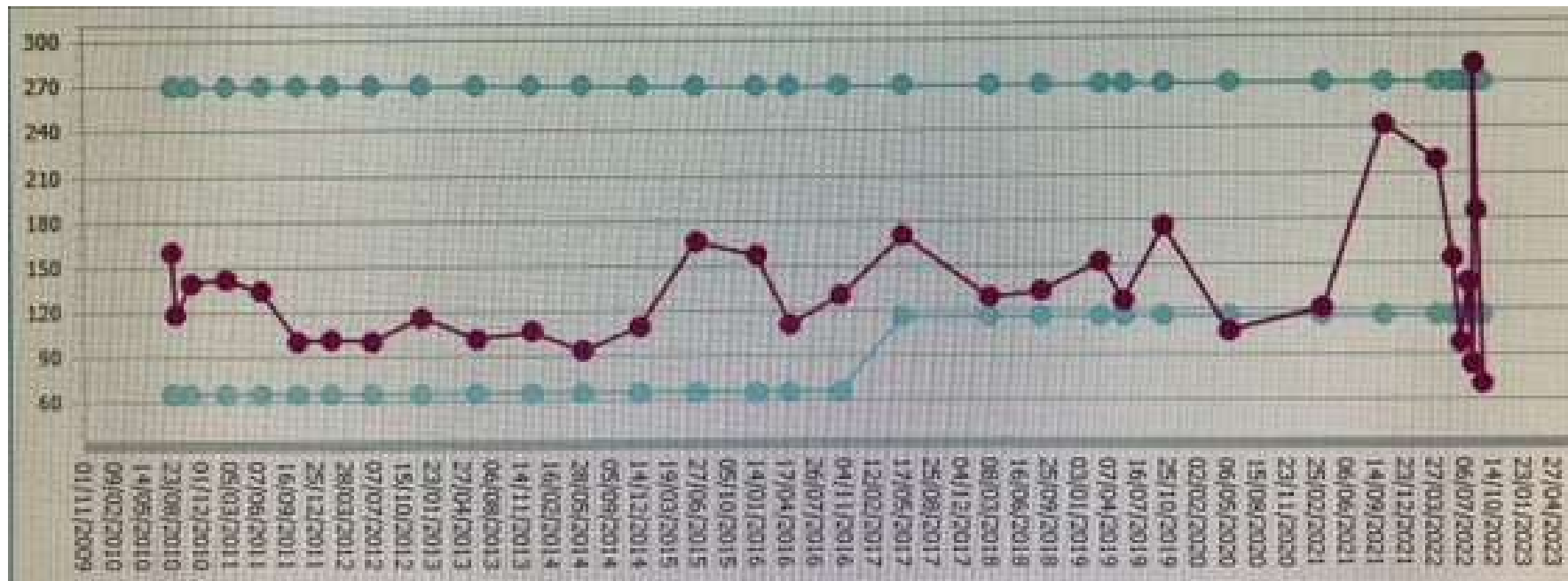
C5DC: glutarilcarnitina



Seguimiento

- ▶ Clínico
- ▶ Bioquímico

Lisina



Seguimiento

- ▶ Clínico
- ▶ Bioquímico
- ▶ Neurorradiológico
- ▶ Neuropsicológico
- ▶ Calidad de vida

Desde octubre de 2021...

MAYO 2022

- Recambio bomba baclofeno

Tratamiento de emergencia

¡CATABOLISMO!

✓ Necesario para evitar crisis encefalopática

✓ URGENTE!

4 PRINCIPIOS

✓ Prevenir/revertir catabolismo

Aporte energético elevado (glucosa o lípidos iv o vía oral)

✓ Reducir la producción de GA neurotóxico y 3-OH-GA

Disminución/ omisión transitoria de proteína natural

✓ Favorecer la detoxificación y prevenir el agotamiento de carnitina

Carnitina

✓ Equilibrar electrolitos y pH

Fluidoterapia

Proposed recommendations for diagnosing and managing individuals with glutaric aciduria type I: second revision

Tratamiento i.v.	Edad:
Glucosa	0-1 año: 9-10 mg/kg/min 1-3 años: 7-8 mg/kg/min 4-6 años: 6-7 mg/kg/min 7-12 años: 5-6 mg/kg/min Adolescentes: 4-5 mg/kg/min Adultos: 3-4 mg/kg/min
Insulina (si hiperglucemia)	0,025-0,05 UI
Proteínas	Retirar PN (máximo 24 h), luego reintroducción progresiva en 48-72 h AAM: mantener misma dosis si se tolera
L-carnitina	100 mg/kg/día i.v. o 200 mg/kg/día oral
Anitérmicos	Paracetamol, ibuprofeno
Bicarbonato sódico	Si acidosis
Monitorización	Glucosa, CK, gasometría
Análisis	Orina: pH, cuerpos cetónicos
Signos clínicos	FC, TA, T ^a , diuresis, Glasgow, valoración neurológica

Nuestro paciente...

- DE: módulo de HC, grasas, vitaminas y minerales (exento de AA) 18g + módulo de proteína sintética exento de lisina 18g + cereales sin gluten + **200mL de leche**
- AL: igual
- CO: triturado de frutas (200g) + módulo de HC, grasas, vitaminas y minerales (exento de AA) 18g + **1 yogur**
- ME: no
- CE: triturado de verduras (200g) con AOVE + módulo de HC, grasas, vitaminas y minerales (exento de AA) 18g
- RE: biberón de 200mL agua + módulo de proteína sintética exento de lisina 18g + cereales sin gluten + módulo de HC, grasas, vitaminas y minerales (exento de AA) 18g



Mensajes para casa

- ▶ Clínica muy variable
- ▶ Diagnóstico:
 - ▶ El cribado neonatal es fundamental en AGI
 - ▶ Sospecha: determinar ácidos orgánicos y acilcarnitinas
 - ▶ Es necesario confirmarlo con estudio genético.
- ▶ Tratamiento:
 - ▶ Educación a la familia sobre pauta de nutrición y fármacos
 - ▶ Protocolo de emergencia





muchas gracias