



Caso clínico

Fracturas múltiples por espasmos y distonías en una paciente con mitocondriopatía por mutación homocigota del gen ECHS-1

Multiple fractures caused by dystonia and muscular spasms in a patient with mitochondrialopathy homozygous ECHS-1 gene mutation

Jorge Luis Martínez-Peniche,* Carlos Alberto Vidal-Ruiz,† Michelle Vanegas-Medellín*
Centro Médico ABC.

* Residente de Ortopedia.

† Médico de Staff, Ortopedia Pediátrica.

RESUMEN

Las mitocondriopatías son alteraciones genéticas del ADN nuclear mitocondrial que afectan principalmente la cadena respiratoria, disminuyendo la producción de energía celular en la forma de ATP. Estas mutaciones pueden ser *de novo* o congénitas, y tienen un espectro amplio de manifestaciones clínicas. Se reportaron por primera vez en 1958 y se ha calculado su incidencia de cuatro a cinco casos por cada 100,000 nacimientos. Se manifiestan más frecuentemente en órganos con alta demanda energética y presentan un reto diagnóstico debido a la heterogeneidad de presentación clínica. Presentamos el caso de una paciente de 16 meses de edad con mutación por delección homocigota de ECHS-1 y glucosa-6-fosfato deshidrogenasa. La deficiencia de ECHS-1 ha sido reportada en menos de 30 casos en el mundo. La delección le ocasiona retraso psicomotor, reflujo gastroesofágico, distonías de difícil control médico y espasmos musculares que le han ocasionado en dos ocasiones fracturas por tracción en metáfisis de huesos largos.

Palabras clave: Fractura, distonía, mitocondriopatía, ECHS-1.

Nivel de evidencia: IV

INTRODUCCIÓN

Las mitocondriopatías son alteraciones genéticas del ADN nuclear mitocondrial que afectan principalmente la cadena respiratoria, disminuyendo la producción de energía celular en la forma de adenosín trifosfato. Estas mutaciones pueden

ABSTRACT

Mitochondriopathies are rare genetic mutations of mitochondrial nuclear DNA that affect primarily the respiratory chain, decreasing the production of cellular ATP. These mutations can be *de novo* or congenital and have a broad spectrum of clinical presentations. They were first reported in 1958 and four to five new cases are reported per 100,000 births annually. They manifest more frequently as symptoms in organs with high energetic demand and are a diagnostic challenge due to the heterogeneity of clinical manifestations. We present the case of a 16-month-old patient with homozygous deletion mutation of ECHS-1 and glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. ECHS-1 deficiency has been reported in less than 30 cases worldwide. The deletion manifests in the present case as psychomotor retardation, gastroesophageal reflux, dystonia of difficult control and muscle spasms that have twice caused traction fractures in metaphysis of long leg bones.

Keywords: Fracture, dystonia, mitochondrialopathy, ECHS-1.

Evidence level: IV

ser *de novo* o hereditarias, y tienen un espectro amplio de manifestaciones clínicas. Se reportaron por primera vez en 1958 y se han descrito más de 100 alteraciones puntuales de ADN mitocondrial causantes de enfermedad. Se ha calculado su incidencia de cuatro a cinco casos por cada 100,000 nacimientos.¹ Se manifiestan más frecuentemente

Recibido para publicación: 22/06/2020. Aceptado: 04/11/2020.

Correspondencia: Jorge Luis Martínez-Peniche

E-mail: jorcmartinez@gmail.com

Citar como: Martínez-Peniche JL, Vidal-Ruiz CA, Vanegas-Medellín M. Fracturas múltiples por espasmos y distonías en una paciente con mitocondriopatía por mutación homocigota del gen ECHS-1. Rev Mex Ortop Ped. 2020; 22(1-3); 44-47. <https://dx.doi.org/10.35366/97455>

en órganos con alta demanda energética (cerebro, corazón, músculos, hígado) y presentan un reto diagnóstico debido a la heterogeneidad de presentación clínica. Las mitocondriopatías más comunes son la oftalmoplejía externa progresiva crónica, síndrome de Kearns-Sayre, síndrome de MELAS y síndrome de Leigh.²

La deficiencia de ECHS-1 es una rara alteración de la cadena respiratoria, mediada por mutación homocigota del gen ECHS-1. Esta mutación provoca deficiencia de hidratasa de enoil-coenzima A de cadena corta, catalizan-

do el segundo paso de la oxidación de ácidos grasos en la mitocondria. También está implicada en las vías catabólicas de la isoleucina y la valina.³ Presentan de manera predominante alteraciones neurológicas, acidosis láctica severa e hipotonía central y periférica.⁴ Reportada por primera vez en 2014 como una variante del síndrome de Leigh,⁵ existen 40 casos reportados en la literatura hasta enero de 2019, dentro de 31 familias.⁶

La hidratasa de enoil-coenzima A de cadena corta (ECHS1 o EC 4.2.1.17) es una enzima mitocondrial encargada del metabolismo de ésteres de ácidos grasos de acil-CoA. También participa en el metabolismo catabólico de isoleucina y valina. En el ámbito bioquímico, se identifica con niveles altos en orina de 2-metil-2,3 ácido hidroxibutírico.⁷

La historia natural de la deficiencia de ECHS-1 se ha reportado invariablemente como fatal, con una mortalidad promedio antes de los tres años.⁴ Fitzsimons y colaboradores⁴ presentan una monografía de cuatro casos en los cuales enumeran características clínicas similares: presencia de convulsiones, hipotonía y retraso psicomotor en todos los pacientes. En dos de los cuatro casos examinados, no se encontraron hallazgos patológicos al nacimiento, sospechando el diagnóstico cuando presentaron retraso psicomotor, irritabilidad o pobre alimentación.

El objetivo de presentar este caso es exponer que en esta paciente su alteración mitocondrial causó distonías de fuerza suficiente para ocasionar fracturas metafisarias en miembros inferiores. Sin embargo, el metabolismo óseo no parece estar afectado, debido a que las fracturas tratadas consolidaron sin eventualidades y dentro de los tiempos esperados.

Figura 1:

Radiografía inicial
fractura de tibia derecha.



Figura 2:

Tres semanas de evolución de lesión
inicial, fractura de fémur izquierdo.



Figura 3:

Consolidación de lesión inicial a las cinco semanas y dos días.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Presentamos el caso de un paciente femenino, de 16 meses de edad, producto de la primera gesta, hija de padres judíos no consanguíneos de la etnia Sefardí. Madre con antecedente de deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa. Al nacer, no hay datos anormales a la examinación física, egreso conjunto con la madre.

Los resultados de su tamiz metabólico neonatal se reportan anormales por perfil anormal de acilcarnitinas, diagnosticada a los 30 días de vida extrauterina de mitocondriopatía por delección homocigota del gen ECHS-1 y deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa. Su condición le ocasiona distonías y múltiples espasmos musculares de difícil control medicamentoso.

Padecimiento actual

Inicia su padecimiento actual a los 15 meses de edad, después de un episodio de distonía presenta irritabilidad al movimiento y al cambio de pañal. Irritabilidad se exacerba al movimiento de tobillo y pierna derecha. Acuden a valoración con médico tratante, quien solicita radiografías de la pierna derecha, evidenciando fractura de la metáfisis distal de la tibia (*Figura 1*). Es tratada con colocación de yeso muslopodálico de fibra de vidrio. Tres semanas después de colocación de primer yeso, sufre nuevamente episodio de distonías y espasmos musculares en ambos miembros inferiores. Inicia inmediatamente con dolor en rodilla izquierda e irritabilidad. Es valorada en Servicio de

Urgencias por su médico tratante, quien indica radiografías anteroposterior y lateral de muslo izquierdo, encontrando fractura de metáfisis distal del fémur izquierdo (*Figura 2*). Se decide realizar reducción cerrada bajo anestesia y colocación de yeso de Callot un día después de la lesión.

A los 37 días postoperatorios (cinco semanas con dos días) se solicitan radiografías en proyecciones anteroposterior y lateral, que muestran consolidación de la fractura de la tibia distal derecha (*Figura 3*) y consolidación de la fractura de fémur distal izquierdo (*Figura 4*). La fractura del fémur sufrió angulación en flexión, secundario a la tracción de los gastrocnemios. Se retiró el aparato de yeso sin eventualidades.

DISCUSIÓN

La paciente presenta una alteración del ADN mitocondrial excepcionalmente rara, la cual en todos los reportes de los casos resulta fatal. Este es el primer caso, en el entendimiento de los autores, que se presenta con fracturas por tracción secundarias a las fuertes distonías que presenta la paciente.

Aparentemente el metabolismo óseo y la consolidación de las fracturas no se encuentran alteradas en este caso, debido a que sus lesiones exhibieron un abundante callo óseo a la revisión a las cinco semanas.

Su pronóstico a largo plazo es ominoso, culminando en la muerte prematura de los pacientes con esta alteración por acidosis láctica y alteraciones metabólicas severas.



Figura 4: Consolidación de fractura de fémur izquierdo a las cinco semanas y dos días.

REFERENCIAS

1. Kliegman RM, St Geme JW, Blum NJ, Shah SS, Tasker RC, Wilson KM. Chapter 104. *Defects in metabolism of lipids*. In: Nelson textbook of pediatrics. Ed. 2. Elsevier 2020.
2. Finsterer J. Mitochondriopathies. *Eur J Neurol*. 2004; 11: 163-186.
3. Kniffin CL. *Enoyl-coa hydratase, short-chain, 1, mitochondrial; ECHS1*. Online mendelian inheritance in man. [05 February 2020] Recovered from: <https://omim.org/entry/602292>.
4. Fitzsimons PE, Alston CL, Bonnen PE, Hughes J, Crushell E, Geraghty MT et al. Clinical, biochemical, and genetic features of four patients with short-chain enoyl-CoA hydratase (ECHS1) deficiency. *Am J Med Genet*. 2018; 176(5): 1115-1127.
5. Peters H, Buck N, Wanders R, Ruiter J, Waterham H, Koster J et al. ECHS1 mutations in Leigh disease: a new inborn error of metabolism affecting valine metabolism. *Brain*. 2014; 137(11): 2903-2908.
6. Ganetzky R, Stojinski C. Mitochondrial short-chain enoyl-CoA hydratase 1 deficiency. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA et al. editors. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2020. [05 February 2020] Recovered from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK542806/>.
7. Pajares S, Lopez RM, Gort L, Argudo-Ramirez A, Marin JL, Gonzalez de Aledo-Castillo JM et al. An incidental finding in newborn screening leading to the diagnosis of a patient with ECHS1 mutations. *Mol Genet Metab*. 2020; 22: 100553.