

## PRESENTACIÓN DE CASO

Hospital de Trauma y Emergencias Dr. Federico Abete.  
Buenos Aires. Argentina.



### Deficiencia de 3 hidróxido - 3 metilglutárico: enfermedad congénita del metabolismo diagnosticada en período neonatal

### Deficiency 3 hydroxide - 3 methylglutaric: congenital metabolic disease diagnosed in neonatal period

Dra. Yanina Vanesa Fortini<sup>1</sup>, Dra. Erica Raquel Sagarnaga<sup>2</sup>, Dra. Erika Judith Vallejo<sup>3</sup>, Dra. Yanina Lara Fortuna<sup>3</sup>.

#### Resumen

Las enfermedades congénitas del metabolismo son consecuencia de alteraciones bioquímicas de origen genético que tienen como consecuencia la alteración de una proteína. La mayoría de estas enfermedades son autosómicas recesivas, con un número limitado de portadores asintomáticos, pero también las hay de herencia autosómica dominante o ligada al cromosoma X. La medicina molecular en las últimas décadas ha permitido reconocer la mayoría de las mutaciones genéticas causantes de las alteraciones en la función de cada vía metabólica. Una característica común a muchas de las enfermedades congénitas del metabolismo es la posibilidad de tratamiento dietético y el tratamiento con sustitución enzimática. Por su baja prevalencia y lo inespecífico de sus signos de presentación, suelen ser enfermedades casi desconocidas para el médico. Se presenta el caso clínico de un neonato con deficiencia de 3

hidróxido 3 metilglutárico cuyo diagnóstico se realizó a los 16 días de vida.

**Palabras clave:** enfermedades congénitas del metabolismo, neonato, hipoglucemia.

#### Abstract

The congenital metabolic diseases are a consequence of the biochemical alterations of genetic origin that result in the alteration of a protein. The majority of these diseases are autosomal recessive, with a limited number of asymptomatic carriers, but there are also those ruled by an autonomous dominant character inheritance or linked to the X chromosome. Molecular medicine in recent decades has allowed us to recognize most causes of genetic mutations alterations in the function of each metabolic pathway.

A common characteristic of many congenital metabolic diseases is the possibility of dietary treatment and

treatment with enzymatic replacement. Because of their low prevalence and their unspecific signs of presentation, they are often almost unknown diseases to the doctor. A case of a newborn with deficiency of 3 hydroxide

3 methylglutaric is presented whose diagnosis was made on the 16<sup>th</sup> day of life.

**Keywords:** Congenital metabolic diseases, neonate, hypoglycemia.

---

<sup>1</sup> Médica pediatra, terapista intensiva infantil. Jefa del servicio de cuidados intensivos pediátricos. Hospital de Trauma y Emergencias Dr. Federico Abete. Buenos Aires. Argentina.

<sup>2</sup> Médica pediatra, terapista intensiva infantil. Médica de planta del servicio de cuidados intensivos pediátricos. Hospital de Trauma y Emergencias Dr. Federico Abete. Buenos Aires. Argentina.

<sup>3</sup> Médica. Residente de 3º año de pediatría. Hospital de Trauma y Emergencias Dr. Federico Abete. Buenos Aires. Argentina.

**Correspondencia:** Dra. Yanina Vanesa Fortini, Email: [yaninafortini@yahoo.com.ar](mailto:yaninafortini@yahoo.com.ar)

---

### Introducción

Las Enfermedades Congénitas del Metabolismo (ECM) son producidas por trastornos genéticos que alteran la función de distintas vías metabólicas. Pueden presentarse como enfermedad aguda, con síntomas de comienzo tardío o intermitentes, o bien tratarse de cuadros clínicos crónicos.<sup>1,2</sup>

Los recién nacidos tienen una respuesta clínica poco específica enmascarando diferentes procesos patológicos, siendo las enfermedades de tipo metabólicas una causa importante de enfermedad neonatal.<sup>3</sup> La sintomatología puede ser muy aguda en lactantes ocasionando una emergencia clínica.

Cada una de las ECM considerada aisladamente tiene una prevalencia

muy baja, que oscila según la enfermedad entre 1:4000 a 1:300000 recién nacidos.

Sin embargo, las diferentes ECM en conjunto afectan a más de 1:2500. En comunidades con alta frecuencia de uniones entre consanguíneos, la presencia de dichas ECM es tan frecuente como 1:748 o 1:50 nacidos vivos.

La mayoría de estas enfermedades son autosómico recesivas, con un número limitado de portadores asintomáticos, pero también las hay regidas por una herencia de carácter autosómico dominante o ligada al cromosoma X.<sup>2</sup>

### Caso clínico

Paciente femenina de 4 días de vida, primera hija de madre de 19 años, padres sanos no consanguíneos. Sin antecedentes familiares de relevancia. Embarazo con controles prenatales

suficientes, serologías del tercer trimestre de gestación negativas, parto vaginal a término, peso al nacer 3.080 gramos. Ingresa a la guardia de nuestro hospital al tercer día de vida,

procedente de su domicilio por hipoactividad.

Durante su evaluación por la guardia pediátrica se detecta hipoglucemia (hemoglucotest con 20 mg/dl). Se realiza corrección enteral con solución glucosada, hasta la normoglucemias.

Es evaluada conjuntamente con el servicio de neonatología, indicando observación clínica durante 24 horas, reforzando pautas de puericultura por pezón materno umbilicado y se complementa con leche maternizada al 13.5% a 60 ml/kg/día por succión. Luego de este periodo se otorga egreso hospitalario. Consulta nuevamente al quinto día de vida al servicio de urgencias por rechazo alimentario y vómitos.

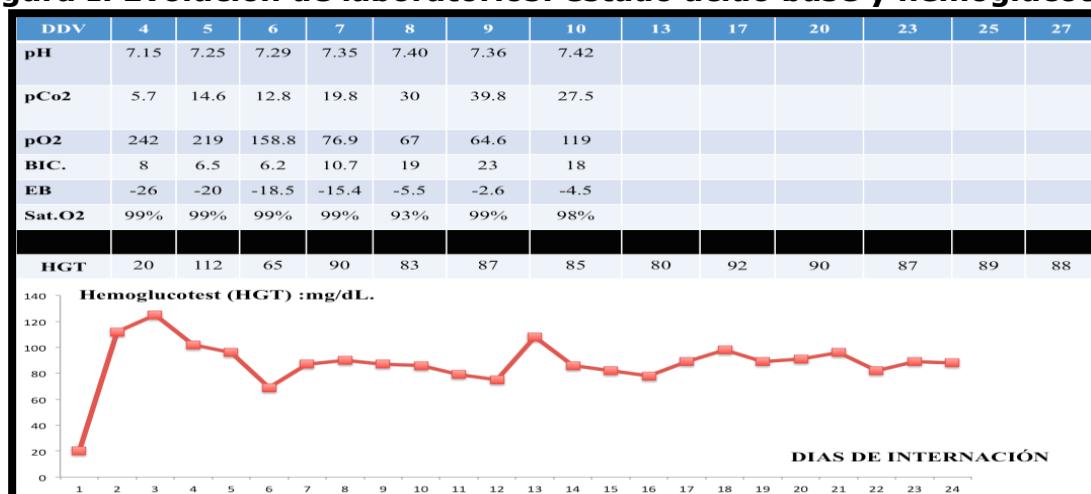
La paciente se observa letárgica e hipoglucémica (hemoglucotest con 20 mg/dl). Se realizan dos correcciones con solución glucosada al 10% por vía oral, sin resultado satisfactorio, motivo por el cual es derivada a la Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica (UTIP). Al examen físico inicial presenta signos

clínicos de shock: mala perfusión periférica, taquicardia, taquipnea, obnubilación, fontanelas anterior y posterior deprimidas, pupilas isocóricas y reactivas a la luz, motilidad espontánea conservada y llanto débil.

Se coloca acceso venoso y se realizan dos expansiones con solución fisiológica a 20 ml/kg permaneciendo con flujo de glucosa a 6.5 mg/kg/minuto, con posteriores controles plasmáticos de glucemia normales.

Los resultados de laboratorios iniciales evidenciaron acidosis metabólica con brecha aniónica (anión restante 24.6) y urea plasmática aumentada (64 mg/dl). El resto de los resultados de laboratorio se encontraron dentro de parámetros normales (hemograma, hepatograma, coagulograma, ionograma). Se realizan hemocultivos, urocultivo, cultivo de líquido cefalorraquídeo y aspirado de secreciones nasofaríngeas, e inicia tratamiento con ampicilina y cefotaxime endovenoso. La radiografía de tórax, ecografía cerebral, ecografía abdominal y renal resultaron sin particularidades.

**Figura I. Evolución de laboratorios: estado ácido base y hemoglucotest.**

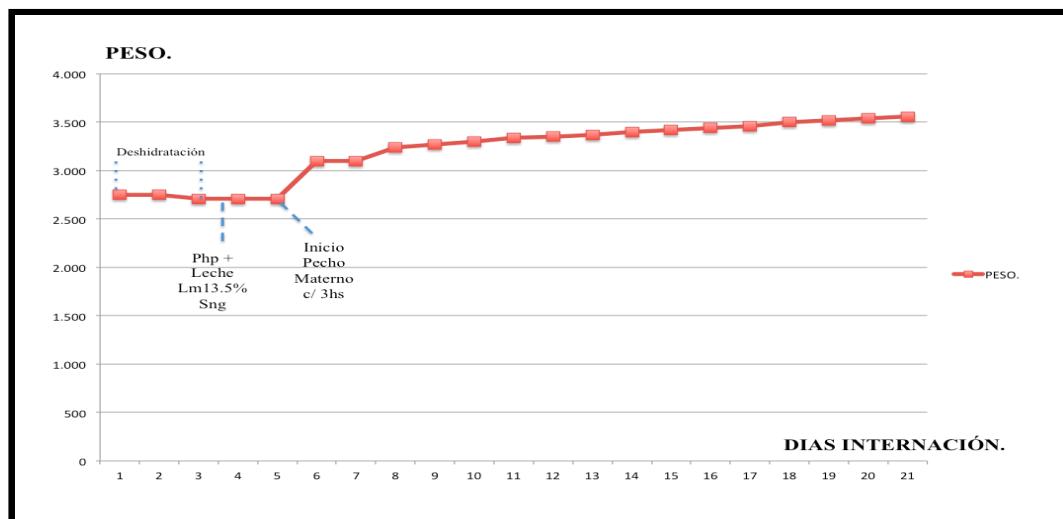


Referencias figura I: DDV (días de vida), pCO<sub>2</sub> (presión de dióxido de carbono en sangre), pO<sub>2</sub> (presión de oxígeno en sangre), BIC (bicarbonato plasmático), EB (exceso de base), Sat. O<sub>2</sub> (saturación de oxígeno en sangre).

Durante su internación la paciente se mantuvo normohidratada, con controles prepandiales de glucemia normales, con persistencia de acidosis metabólica y acidemia, requiriendo correcciones de bicarbonato de sodio endovenoso en las primeras 48 horas y sellos de bicarbonato de sodio por vía oral, sin lograr niveles plasmáticos adecuados (ver figura I).

A las 72 horas de internación en UTIP, la niña comienza con tolerancia oral (leche materna y complemento), con aumento progresivo de peso (2.800 gramos que representa una ganancia de 100 gramos desde el ingreso hospitalario). A partir de la semana de vida continúa con aporte de leche materna a libre demanda por succión, y peso de 3.240 gramos (ver figura II).

**Figura II: Curva de progresión de peso y aporte enteral.**



Desde el aspecto infectológico, se suspende al quinto día de internación el tratamiento antibiótico con resultados de policultivos negativos.

A los 7 días de vida se obtienen los resultados normales de la pesquisa perinatal (búsqueda de deficiencia de biotinidasa, hiperplasia suprarrenal congénita, fenilcetonuria, galactosemia, fibrosis quística, hipotiroidismo y leucinosis).

El fondo de ojo y otoemisiones acústicas fueron acordes para la edad. La paciente fue evaluada por los servicios de nefrología infantil y genética descartándose acidosis tubular renal y fenotipo genético.

La niña a los 10 días de vida persiste con acidosis metabólica y necesidad permanente de suplemento con bicarbonato, motivo por el cual se decide realizar interconsulta con el servicio de referencia nacional de enfermedades metabólicas del Hospital de Pediatría Dr. Juan P. Garrahan. Se solicita determinación de ácido láctico, amonio, ácidos orgánicos en orina y muestra de sangre en papel de filtro. A los 13 días de vida, se obtienen los resultados en la muestra de orina con niveles muy elevados de 3 hidróxido 3 metilglutárico, 3 metilglutárico y 3 hidróxido isovalérico. Ácido láctico plasmático: 0,8 mmol/l (valor normal hasta 2 mmol/l). Leucina plasmática

elevada: 320 U/ml (valores normales entre 70-250 U/ml) y aumento del amonio 172 mmol/l (valor normal hasta 150 mmol/l en neonatos).

Al día siguiente se envían nuevas muestras al laboratorio especializado de detección de errores congénitos del metabolismo, confirmando por esta vía el diagnóstico de deficiencia de 3 hidróxido-3 metilglutárico coenzima.

A los 27 días de vida, la paciente se traslada a la unidad de neonatología del Hospital Garrahan para continuar con su evaluación y manejo integral. Los niveles de leucina con el tratamiento instaurado se normalizaron (valores entre 110 y 163 U/ml), al igual que los valores plasmáticos de amonio (valores inferiores a 80 mmol/l).

La niña evoluciona satisfactoriamente con tratamiento dietario basado en la restricción de leucina (requerimientos

normales para la edad 86 mg/kg), ligera restricción de grasas y evitando períodos de ayuno y estados de catabolismo. Recibe el aporte de ocho tomas de leche de fórmula libre en leucina con polimerosa (volumen 180 ml/kg/día-134 calorías/kg), junto a lactancia materna complementaria.

Se adiciona comprimidos de carnitina 100 mg/kg/día por vía oral para complementar la función de la enzima deficiente en este trastorno metabólico. Se otorga alta hospitalaria a los 40 días de vida con control y seguimiento por consultorio especializado del hospital de referencia.

El peso al momento de la externación es de 4.880 gramos. La institución le entrega al paciente la leche de fórmula especial libre de leucina y el suplemento de carnitina.

## **Discusión**

Ante la sospecha de enfermedad metabólica se debe investigar la historia familiar ya que muchas son de herencia autosómica recesiva, la presencia de consanguinidad familiar, enfermedades metabólicas en otros miembros de la familia y muertes inexplicadas en hermanos.<sup>3</sup>

Se manifiestan en niños anteriormente sanos en forma aguda con síntomas graves, algunas veces desencadenados por el ayuno, enfermedad intercurrente leve o por un cambio reciente de la alimentación como la incorporación de leche de vaca, carne, frutas o azúcar. Otros datos clínicos que deben ser considerados son la presencia de vómitos cíclicos o el retraso del crecimiento acompañado de algún otro signo.<sup>1,2</sup>

La sintomatología es inespecífica, especialmente en el recién nacido o el lactante pequeño cuyo repertorio de síntomas en respuesta a enfermedades graves es limitado y por lo tanto, pueden ser atribuidos a diferentes causas.<sup>1</sup> Sólo si se piensa en ECM se podrá establecer el diagnóstico y evitar una morbilidad innecesaria o aún la muerte.

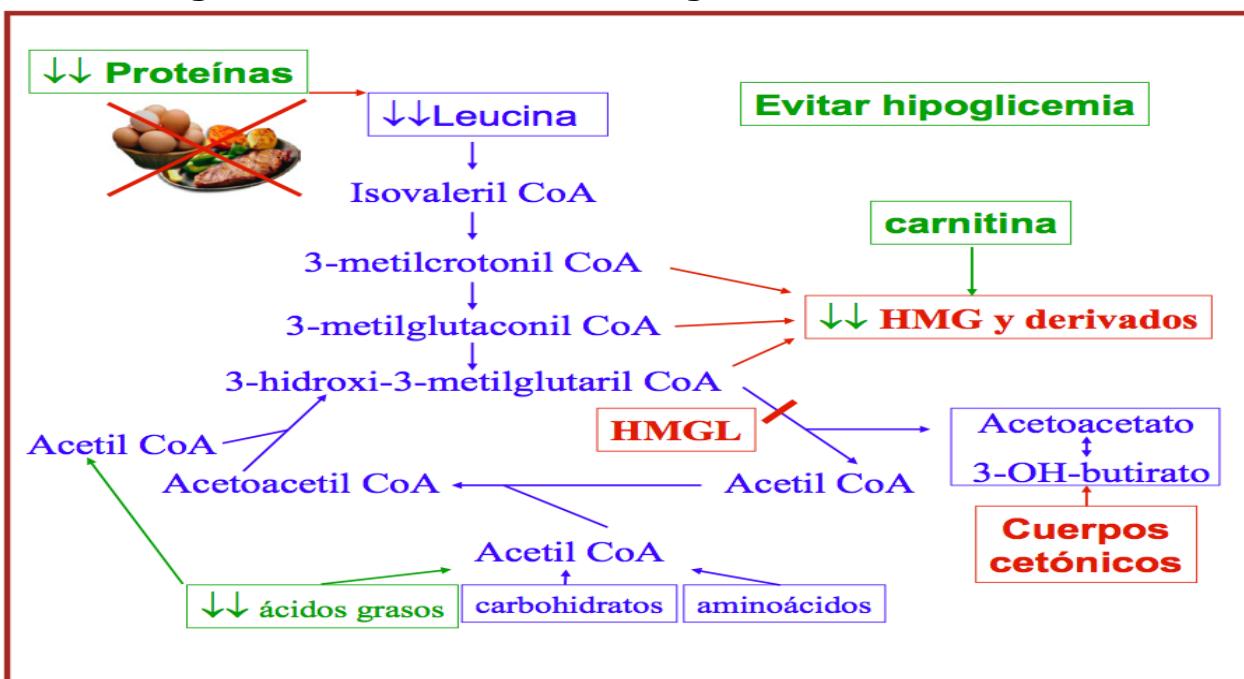
En Argentina la detección de ECM depende en parte de los programas de pesquisa neonatal, pero la gran mayoría de estas enfermedades no son abarcadas por los programas de pesquisa y deben ser diagnosticados por la sospecha clínica del pediatra.<sup>1</sup>

En relación a la aciduria 3-hidroxi-3-metilglutárica (HMG) es un trastorno de la degradación de las proteínas, por la

deficiencia de una enzima del metabolismo de la leucina llamada 3-hidroxi-3-metilglutaril CoA-Isomerasa (HMGL), que causa en el paciente hipoglucemia con ausencia de cuerpos cetónicos y la

acumulación en plasma, orina y tejidos de productos potencialmente tóxicos, el ácido 3-hidroxi-3-metilglutárico y sus derivados<sup>4</sup> (ver figura III).

Figura III: vía metabólica de degradación de la leucina.



Referencias figura III: HMG (aciduria 3-hidroxi-3-metilglutárica), HMGL (enzima del metabolismo de la leucina llamada 3-hidroxi-3-metilglutaril CoA-Isomerasa), CoA (coenzima).

Esta enzima tan importante es indispensable para la síntesis de cuerpos cetónicos, compuestos energéticos que se forman en el hígado cuando se produce hipoglucemia, proporcionando energía al cerebro y tejidos periféricos. Se acumula también otro metabolito tóxico, el amonio.

La deficiencia de actividad HMGL se produce debido a mutaciones en el gen HMG que codifica esta enzima. Esta deficiencia es un trastorno genético de herencia autosómica recesiva, es decir los padres son portadores de

mutaciones en este gen aunque no sufren los efectos de la deficiencia enzimática. Si ambos padres transmiten una mutación al niño, éste sufrirá una aciduria 3-hidroxi-3-metilglutárica.

Cuando el neonato comienza a alimentarse, las proteínas de la leche se degradan y liberan todos los aminoácidos, entre ellos la leucina, que no se degrada correctamente debido al defecto enzimático. El ácido 3-hidroxi-3-metilglutárico y derivados comienzan a acumularse.

Se produce hipoglucemias con ausencia de cuerpos cetónicos, ya que la síntesis de los mismos está bloqueada debido al defecto de HMG. Además pueden presentar acidosis metabólica e hiperamonemia. La demostración del defecto de actividad enzimática y el estudio mutacional del gen HMG confirman la enfermedad y permiten el consejo genético.<sup>4</sup>

Cada episodio puede derivar en mejoría espontánea o en muerte inexplicada. Durante el período entre las crisis el paciente parece normal. El inicio agudo se desencadena por una enfermedad infecciosa, fiebre o ingestas excesivas de proteínas.<sup>5</sup>

El diagnóstico se puede confirmar cuantificando aminoácidos, ácidos orgánicos o acilcarnitinas mediante espectrometría de masas en tandem, exámenes que deben ser referidos al laboratorio especializado.<sup>3,5</sup>

El avance en el cribado metabólico neonatal con la técnica de la espectrometría de masas en tandem permite realizar un perfil metabólico de varios trastornos del metabolismo. Ello posibilita la detección de la mayor parte de las aminoacidopatías, de acidurias orgánicas y de los defectos de la oxidación de los ácidos grasos. Es una técnica muy sensible y específica, con pocos resultados falsos positivos.<sup>3</sup>

El tratamiento se basa simplemente en evitar la aparición de hipoglucemia mediante una dieta fraccionada y evitando el exceso de grasas. Con ello se impedirá la acumulación de ácidos orgánicos potencialmente tóxicos restringiendo el excesivo aporte de proteínas naturales de la dieta ya que contienen el aminoácido precursor, la leucina.<sup>4</sup> La administración de carnitina ayudará a eliminar por la orina los

ácidos orgánicos potencialmente tóxicos.<sup>1</sup> El tratamiento adecuado en la emergencia puede evitar la muerte o la lesión de órganos vitales.

Se recomienda en todos los casos el aporte de líquidos, interrumpir todo tipo de alimentación las primeras 24 horas. Para equilibrar el metabolismo energético es imprescindible asegurar un aporte calórico adecuado, mediante suero glucosado endovenoso con un flujo de glucosa de 6-8 mg/kg/minuto. Esto asegura el aporte energético, reemplaza la producción hepática de glucosa, es suficiente para controlar el efecto del ayuno en pacientes con glucogenosis o defectos de la betaoxidación y evita el catabolismo.<sup>1</sup> El diagnóstico precoz es importante para alcanzar una evolución favorable, evitar la muerte o prevenir secuelas neurológicas permanentes de aquellas afecciones que tienen tratamiento, y para ofrecer asesoramiento genético en todos los casos ya que son de herencia autosómica recesiva. Generalmente es necesaria la consulta especializada para facilitar el diagnóstico y tratamiento, pero la responsabilidad primaria de sospechar la enfermedad para poder diagnosticarla es privativa del pediatra.<sup>1</sup>

### **Comentarios finales**

La mayoría de los ECM se manifiesta en la edad pediátrica, desde las primeras horas de vida y hasta la adolescencia, con síntomas y signos similares a otras enfermedades.<sup>5</sup>

La función del pediatra es detectar los pacientes susceptibles de ser remitidos al especialista así como de iniciar el tratamiento de los pacientes ya diagnosticados en descompensaciones agudas. Por este motivo es importante

que el médico pediatra sospeche a través de la anamnesis, exploración física y exploraciones complementarias básicas, aquellos signos y síntomas que puedan orientar hacia un problema metabólico subyacente.<sup>2,6</sup>

El recién nacido tiene un repertorio limitado de respuestas frente a enfermedades graves y los síntomas inespecíficos iniciales incluyen rechazo de la alimentación, vómitos, progresivo compromiso de conciencia desde letargia y somnolencia hasta el coma profundo, convulsiones, compromiso hemodinámico y muerte. Los síntomas son el resultado de los efectos tóxicos

de los metabolitos que se acumulan en el sistema nervioso central.

Se recomienda tomar muestras de sangre, orina y en tarjeta de papel filtro cuando exista la sospecha de una enfermedad metabólica.<sup>5</sup>

En relación específica con la aciduria 3-hidroxi-3-metilglutárica se trata de una enfermedad hereditaria que si no es tratada, puede conllevar graves consecuencias. Sin embargo, si es diagnosticada y tratada precozmente, se puede evitar o minimizar sus consecuencias, mejorando así la calidad de vida de estos niños.

### **Referencias bibliográficas**

1. Guía para pediatras. Sospecha de errores congénitos del metabolismo. Grupo de trabajo: enfermedades poco frecuentes. Archivos Argentinos de Pediatría 2007; 105 (3): 262-270.
2. Bay L. Programa Nacional de Actualización Pediátrica de la Sociedad Argentina de Pediatría 2010. Módulo 1 (cap. 3): 62-90.
3. Couce Pico ML, Fernández Lorenzo JR, Fraga Bermúdez JM. Enfermedades congénitas del metabolismo en el período neonatal. Protocolos para el diagnóstico Terapéuticos de la Asociación Española de Pediatría: Servicio de Neonatología. Unidad de Trastornos Metabólicos. 2008: 434-442.
4. M. Ruiz Pons, C. Santana Vega. Enfoque práctico para el diagnóstico de los errores congénitos del metabolismo. Acta pediátrica española, Vol. 56, Nº1, 1998: 39-52.
5. Erna Raimann B. Diagnóstico de errores innatos del metabolismo. Rev Chil Pediatr 2008; 79 (Supl 1): 92-95.
6. Sanjurjo P. y otros. Los errores congénitos del metabolismo como enfermedades raras con un planteamiento global específico. An. Sist. Sanit. Navar. 2008; 31 (Supl. 2): 55-73.

---

Recibido: 25 de noviembre de 2015

Aprobado: 21 de diciembre de 2015

Yanina Vanesa Fortini. Hospital de Trauma y Emergencias Dr. Federico Abete. Buenos Aires. Argentina. Email: [yaninafortini@yahoo.com.ar](mailto:yaninafortini@yahoo.com.ar) Los autores contribuyeron a la confección del manuscrito en forma equitativa. No se recibió apoyo financiero alguno. No se declaran conflictos de interés.

---