

NOTA CLÍNICA

Aciduria D-glicérica. A propósito de un caso y revisión de la bibliografía

V.M. Soto Insuga, P. Tirado Requena, A. Martínez Bermejo, M. Merino¹, J. Arcas, A. de la Puente, H. Viana, S. Murias, M.J. García²

¹Servicio de Neurofisiología. Hospital Universitario «La Paz». Madrid. ²Centro de Diagnóstico de Enfermedades Moleculares. Cantoblanco (Madrid)

Resumen

Introducción: Las acidemias orgánicas son un grupo de enfermedades caracterizadas por la excreción aumentada de ácidos orgánicos en la orina. Dentro de este grupo se encuentra la aciduria D-glicérica, trastorno infrecuente y del que hay pocos casos referidos en la bibliografía médica.

Caso clínico: Presentamos el caso de una niña de 2 meses de edad, que acudió a nuestra consulta por la presencia de crisis generalizadas con un patrón electroencefalográfico (EEG) de brote-supresión y posterior retraso psicomotor. Al realizar el cribado de enfermedades metabólicas, se detectaron valores de ácido D-glicérico en orina de 216 mmol/mol creatinina (valores normales: <26), compatibles con aciduria D-glicérica. Las imágenes obtenidas mediante resonancia magnética craneal (hipoplasia del cuerpo calloso y atrofia generalizada) no mostraron hallazgos específicos. En su evolución, la paciente presentó un retraso psicomotor moderado-grave, una diparesia espástica y una epilepsia resistente a fármacos.

La aciduria D-glicérica es una entidad con una clínica muy heterogénea; en algunas ocasiones se presenta como un hallazgo casual en pacientes asintomáticos u oligosintomáticos, y en otras en niños con profunda encefalopatía. Se han descrito casos con respuesta parcial a una dieta restringida en fructosa, aunque dicha mejoría clínica no se produjo en el presente caso. Esta etiología se debería plantear en el diagnóstico diferencial de los niños que presenten una encefalopatía progresiva, EEG tipo salva-supresión, hipotonía y epilepsia multifocal.

Palabras clave

Alteración del metabolismo de la fructosa, aciduria D-glicérica, acidemias orgánicas, acidurias orgánicas, epilepsia resistente a fármacos, EEG tipo salva-supresión

Introducción

Las acidemias orgánicas son un grupo de enfermedades caracterizadas por la excreción aumentada de ácidos orgánicos en la orina. Estos errores metabólicos pueden originarse a lo largo

Abstract

Title: D-glyceric acidemia: case report and literature review

Introduction: Organic acidemias are a group of diseases characterised by the increased excretion of organic acids in urine. That group includes D-glyceric acidemia, an uncommon disorder, with only a scarce number of cases reported in medical literature.

Clinical case: We present the case of a two-month old girl brought to our surgery suffering from generalised seizures with an electroencephalic burst-suppression pattern and subsequent psychomotor retardation. After testing for metabolic diseases D-glyceric acid values in urine of 216 mmol/mol creatinine (nv: <26) compatible with D-glyceric aciduria were obtained. Cranial MR images were obtained (hypoplasia of corpus callosum and generalised atrophy) and did not reveal any specific findings. As the condition progressed, the patient showed moderate-severe psychomotor retardation, spastic diparesis and drug-resistant epilepsy.

D-glyceric acidemia is an entity with very heterogeneous clinical manifestations, which in some cases appears as a chance finding in asymptomatic or oligosymptomatic patients and in other cases appears in children with profound encephalopathy. There are reports of cases that show a partial response to fructose-restricted diets, but that clinical improvement did not occur in the case of our patient. This aetiology should be considered in the differential diagnosis of children who present with progressive encephalopathy, a burst suppression-type EEG, hypotonia and multifocal epilepsy.

Keywords

Alteration of the fructose metabolism, D-glyceric acidemia, organic acidemias, organic acidurias, drug-resistant epilepsy, EEG burst suppression

de las vías catabólicas de varios aminoácidos, pero también pueden proceder de alteraciones del metabolismo de los lípidos y de los hidratos de carbono. Dentro de los trastornos del metabolismo de la serina y la fructosa se encuentran las acidurias L-glicérica y D-glicérica¹.

El ácido glicérico es un metabolito raro, que en condiciones normales no se encuentra en la orina de personas sanas. Se asocian dos trastornos a un aumento de ácido glicérico en orina: en uno de ellos se observa un aumento de su forma levógira (aciduria L-glicérica o hiperoxaluria primaria tipo 2), que conduce a nefrolitiasis recurrentes; en el otro se encuentra aumentada su forma dextrógira (aciduria D-glicérica), lo que conlleva la aparición de diversa sintomatología neurológica².

Esta entidad fue descrita por Brandt³, en 1976, en un niño de 2 años de edad con hipotonía y retraso psicomotor grave. Desde entonces, se han descrito pocos casos en la bibliografía médica. Estos pacientes tienen en común la excreción de grandes cantidades de ácido D-glicérico en la orina, aunque pueden presentar diversos síntomas: desde pacientes asintomáticos hasta encefalopatías graves. La aciduria D-glicérica puede ser el resultado de varios defectos enzimáticos en la vía metabólica de la fructosa^{4,5}.

Presentamos el caso de una niña con aciduria D-glicérica, a quien se realizó un estudio y un seguimiento en nuestra consulta. Asimismo, se llevó a cabo una revisión de esta entidad en la bibliografía médica especializada.

Caso clínico

Niña lactante que, a los 2 meses de edad, fue enviada a nuestra consulta desde otro hospital por presentar episodios agudos de hipertensión, pérdida de conciencia, lateralización de la cabeza, desviación de la mirada y cianosis facial de segundos de duración con una frecuencia diaria. El electroencefalograma (EEG) mostraba una actividad intercristica de tipo salva-supresión.

La paciente era la primera hija de padres no consanguíneos, sin ningún antecedente familiar de patología neurológica. El embarazo fue normal, y el parto fue eutócico a término y no precisó reanimación. Al nacimiento, la paciente presentó un peso de 3,210 kg (p25-50) y un perímetro cefálico de 34 cm (p50). El periodo neonatal transcurrió sin incidencias. Como único antecedente reseñable, presentaba una comunicación interventricular tipo muscular asintomática.

Hasta el momento de la consulta, la paciente había presentado un desarrollo psicomotor dentro de la normalidad, y había iniciado el sostén cefálico (aún inestable). En la exploración destacaba un hipotonía moderada, con reflejos osteotendinosos exaltados y aceptable contacto con el medio.

En el EEG convencional y el EEG de sueño se observaron signos de afectación cerebral generalizada, de predominio en el hemisferio izquierdo. Al repetir el EEG a los 4 meses, se apreciaron múltiples anomalías epileptiformes bilaterales y multifocales, compatibles con una epilepsia multifocal. Ante la presencia de una epilepsia generalizada en un lactante, en un primer momento se administró piridoxina y biotina sin resultados apreciables. Posteriormente, se inició tratamiento con múltiples fármacos antiepilépticos (fenobarbital, ácido valproico,

topiramato, lamotrigina, clonazepam, clobazam, oxcarbacepina y levetiracetam), a pesar de lo cual las crisis se han mostrado resistentes. Las crisis se presentaban en *clusters*, de predominio al inicio del sueño o al despertar.

El hemograma, el perfil bioquímico (renal, hepático, colesterol y triglicéridos plasmáticos), la gasometría venosa, las acilcarnitinas en sangre y orina, y los valores de ácido láctico, piruvato y amonio fueron normales. En el estudio del líquido cefalorraquídeo (LCR) se detectaron 2 células, hiperproteorraquia (223 mg/dL), con glucorraquia, ADA y lactato normales. Tampoco se encontraron anomalías al cuantificar los aminoácidos en sangre y orina. Los ácidos orgánicos en sangre fueron normales; en cambio, al medir los ácidos orgánicos en orina mediante cromatografía de gases, se obtuvieron valores de 216 mmol/mol creatinina (valores normales: <26) compatible con aciduria D-glicérica.

La resonancia magnética (RM) realizada a los 5 meses mostraba una gran atrofia corticosubcortical de predominio izquierdo, junto con una hipoplasia del cuerpo calloso (figura 1).

La paciente presentó una involución psicomotriz, y a los 5 meses se constató la ausencia completa de sostén cefálico y la falta de seguimiento ocular.

A los 18 meses se inició tratamiento con dieta pobre en fructosa, que se mantuvo durante 1 año, sin mejoría clínica.

A los 4 años de edad la paciente continúa presentando un grave retraso psicomotor, junto con una diparesia espástica. Las crisis convulsivas, a pesar de presentar periodos de menor frecuencia (2-3 días por semana), suelen ser diarias, independientemente de los fármacos antiepilépticos empleados.

Limitaciones

El estudio del presente caso muestra algunas limitaciones: no se realizó un diagnóstico de confirmación enzimático o molecular, ni se cuantificaron en el proceso diagnóstico los sulfitos en orina, los neurotransmisores en el LCR ni la relación glicina LCR/plasma, necesaria para el diagnóstico diferencial con la hiperglicinemia no cetósica.

Discusión

El ácido glicérico es un producto intermediario en las vías metabólicas de la fructosa y la serina, que no debería hallarse en condiciones normales en la orina de los pacientes.

La presencia en la orina de su forma levógira (ácido L-glicérico) se explica por una alteración de la vía metabólica de la serina. Este cuadro se denomina aciduria L-glicérica y su clínica principal es la nefrolitiasis.

En cambio, la presencia en la orina de su forma dextrógira (ácido D-glicérico) implica una alteración en la vía metabólica de la fructosa; este cuadro se conoce como aciduria D-glicéri-

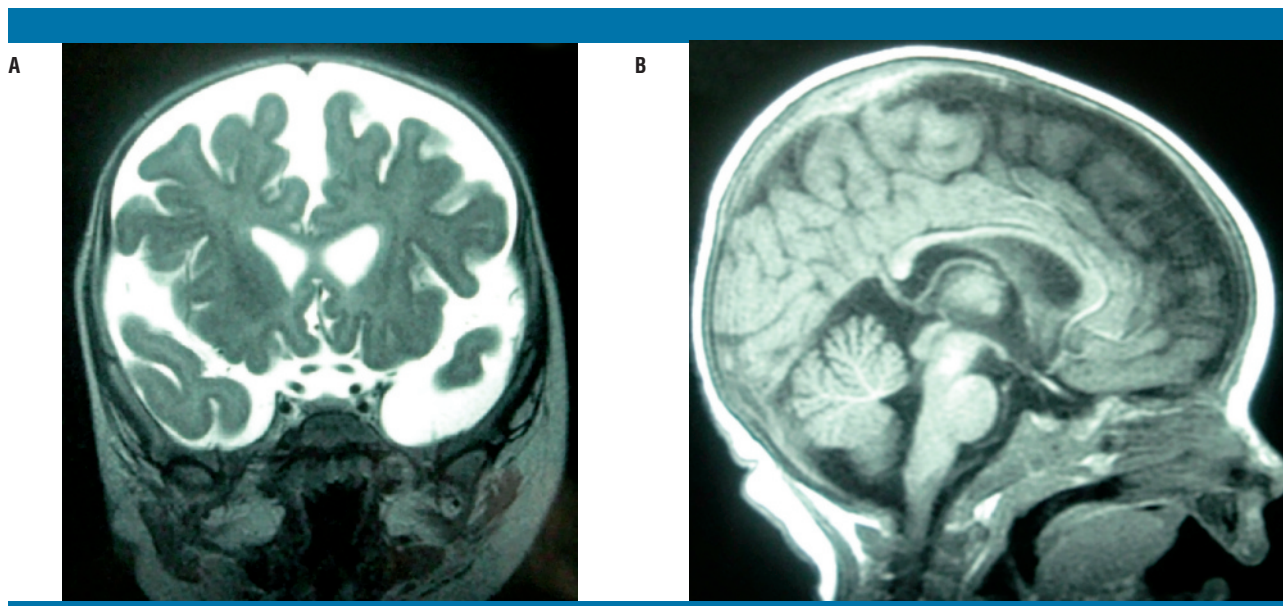


Figura 1. Atrofia corticosubcortical de predominio izquierdo, junto con hipoplasia del cuerpo calloso

ca, cuya clínica principal, como ya hemos mencionado, son las alteraciones neurológicas.

Se han descrito hasta tres diferentes defectos enzimáticos causantes de esta enfermedad: déficit de tirosinasa, déficit de D-glicerato deshidrogenasa y déficit de D-glicerato cinasa^{5,6}. En los últimos años, se ha identificado el gen de la D-glicerato cinasa (*GLYCK*) en el cromosoma 3p21⁷.

La clínica de estos pacientes es enormemente variable. Se pueden dividir en tres grupos diferentes según su sintomatología:

- Formas asintomáticas. Se han descrito casos de niños que excretan grandes cantidades de ácido D-glicérico por la orina sin ninguna sintomatología neurológica; mientras que en otros sólo se han apreciado leves retrasos del lenguaje y microcefalia². Hay autores que defienden la potencial benignidad de este trastorno, sin explicar la sintomatología encontrada en otros pacientes, que sería secundaria a otro trastorno no diagnosticado⁸.
- Formas que asocian acidosis metabólica. En 1976, Wadman⁹ describió un caso de un recién nacido con clínica de acidosis y rechazo de alimentación, que requería suplementos constantes de bicarbonato. Este paciente excretaba elevadas cantidades de ácido D-glicérico por la orina y evolucionó hacia un retraso psicomotor moderado.
- Formas neurológicas. La mayoría de los pacientes descritos (un total de 5) presentaron una encefalopatía progresiva con sintomatología diversa^{3,10-13}. Todos ellos presentaron un deterioro neurológico progresivo con retraso psicomotor moderado-grave e hipotonía. Casi todos cursaron con una epilepsia multifocal resistente a fármacos. Dos de los pacientes presentaron rasgos de comportamiento autista. En otros pa-

cientes también se observaron en la exploración una tetraparesia espástica y una hemiplejía. En muchos casos se asocia una actividad de salva-supresión en el EEG en los primeros meses de vida^{14,15}. En este grupo se incluiría la paciente del caso expuesto, que presentó una involución psicomotriz, una paraparesia espástica y una epilepsia resistente a fármacos.

En la tabla 1 se muestra la heterogénea sintomatología de los pacientes descritos hasta la actualidad, incluido el caso aquí presentado. En nuestra paciente no realizamos un test de sobrecarga con fructosa ni serina, como en la mayoría de los casos descritos, para no provocar un mayor deterioro clínico. No se ha encontrado ninguna correlación entre los niveles de ácido D-glicérico en la orina y las diferentes formas de presentación clínica.

Topcu et al.^{9,10} describieron las primeras imágenes de RM en un paciente con aciduria D-glicérica, en las que encontraban signos de atrofia, lesiones en la sustancia blanca periventricular y subcortical, y lesiones hiperintensas en T2 en los ganglios basales. Las lesiones que encontramos en esta paciente, si bien se produjeron a una edad temprana (a los 5 meses de edad), muestran una atrofia generalizada y una hipoplasia del cuerpo calloso, lesiones inespecíficas que no permiten sugerir la etiología del cuadro (figura 1).

En dos estudios^{10,13} se describe una mejoría del cuadro clínico al someter al paciente a una dieta restringida en fructosa. En uno de ellos se describe una reducción del número de crisis, mientras que en el otro se describen una mejora cognitiva y conductual, aparte de la normalización de los potenciales evocados visuales y una regresión parcial de las lesiones en la RM

TABLA 1

Cuadros clínicos de los pacientes descritos con aciduria D-glicérica

Sexo	Edad al diagnóstico	Antecedentes familiares	Sintomatología al diagnóstico	Exploración al diagnóstico	Pruebas complementarias	Ácido D-glicérico en orina	Dieta sin fructosa	Evolución
Varón	5 meses		Crisis mioclónicas generalizadas	Hipotonía		23,6 mmol/L	No	<ul style="list-style-type: none"> Retraso mental grave Epilepsia fármaco-resistente Fallecido a los 3 años
Mujer	Neonato		Acidosis metabólica y rechazo de alimentación			93-286 mmol/g creatinina	No	<ul style="list-style-type: none"> Necesidad de tratamiento continuado con bicarbonato Retraso psicomotor moderado
Mujer	5 meses		Crisis mioclónicas generalizadas	Hipotonía		15,6 mmol/L	No	<ul style="list-style-type: none"> Retraso mental grave
Mujer	5 meses		Rechazo de la alimentación, retraso psicomotor	Hipotonía, hemiplejía derecha		17,06 mmol/g creatinina	Sí: mejoría subjetiva de las crisis	<ul style="list-style-type: none"> Encefalopatía grave Rasgos autistas, automutilación, agresividad Crisis epilépticas adversivas y focales parcialmente controladas
Mujer	9 meses	Padres consanguíneos	Retraso psicomotor	Hipotonía, tetraparesia espástica		32-57 mmol/g creatinina	No	<ul style="list-style-type: none"> Encefalopatía grave
Varón	5 años	Padres consanguíneos	Retraso en el lenguaje y epilepsia (no se especifica el tipo)			29 mmol/L	No	<ul style="list-style-type: none"> Dos hermanos con ácido D-glicérico en orina elevado, asintomáticos Un hermano con ácido D-glicérico en orina elevado, retraso del lenguaje
Varón	6 meses	Padres consanguíneos	Rasgos autistas, síndrome de West	Hipotonía, microcefalia	<ul style="list-style-type: none"> EEG: hipsarritmia PEV: latencia P1 RM: atrofia, lesiones en sustancia blanca y ganglios de la base 	76,6 mmol/mol creatinina	Sí: mejoría parcial cognitiva y conductual, PEV y lesiones RM	<ul style="list-style-type: none"> Encefalopatía grave Epilepsia generalizada resistente a fármacos Autismo
Mujer	2 meses		Involución psicomotriz y epilepsia generalizada	Leve hipotonía	<ul style="list-style-type: none"> EEG: brote-supresión RM: atrofia, corticosubcortical e hipoplasia del cuerpo calloso 	216 mmol/mol creatinina	Sí, sin mejoría clínica	<ul style="list-style-type: none"> Encefalopatía grave Epilepsia resistente a fármacos

EEG: electroencefalograma; RM: resonancia magnética; PEV: potenciales evocados.

craneal de los ganglios basales. En ambos casos, a pesar de la mejoría parcial del cuadro, la evolución fue hacia una encefalopatía grave con epilepsia resistente a fármacos. En esta paciente, la dieta restringida en fructosa durante 1 año no mejoró la sintomatología en el desarrollo psicomotor ni en el control de las crisis epilépticas. Las diferencias en la respuesta a este tratamiento podrían basarse en una susceptibilidad individual o en la distinta afectación enzimática causante de la patología. A pesar de no haber obtenido resultados positivos con una dieta restringida en fructosa en nuestra paciente, creemos conveniente iniciarla ante la sospecha de un niño con aciduria D-glicérica.

Definir las características clínicas de la aciduria D-glicérica es una labor complicada debido a su heterogeneidad clínica y etiológica, así como al reducido número de casos publicados en la bibliografía. En cualquier caso, esta etiología, aunque infrecuente, se debería plantear en el diagnóstico diferencial de los niños que presenten una encefalopatía progresiva, un EEG tipo salva-supresión, hipotonía y epilepsia multifocal. ■

Bibliografía

1. Rezvani I. Trastornos del metabolismo de los aminoácidos. En: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, eds. *Nelson. Tratado de pediatría*, 17.^a ed. Barcelona: Elsevier, 2006; 398-433.
2. Bonham JR, Stephenson TJ, Carpenter KH, Rattenbury JM, Cromby CH, Pollitt RT, et al. D(+)-glyceric aciduria: etiology and clinical consequences. *Pediatr Res*. 1990; 28: 38-41.
3. Brandt NJ, Rasmussen K, Brandt S, Kolyraa S, Schonhyder F. D-glyceric-acidaemia and non-ketotic hyperglycinaemia. Clinical and laboratory findings in a new syndrome. *Acta Paediatr Scand*. 1976; 65(1): 17-22.
4. Van Schaftingen E. D-glycerate kinase deficiency as a cause of D-glyceric aciduria. *FEBS Lett*. 1989; 243: 127-131.
5. Gitzelmann R, Steinmann B, Van den Berghe G. Disorders of fructose metabolism. D-glyceric aciduria. En: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. *The metabolic and molecular bases of inherited diseases*, 8.^a ed. Nueva York: McGraw-Hill, 2001.
6. Sewell AC, Moritz A, Duran M. D-(+)-glyceric aciduria in an afghan hound. *J Inher Metab Dis*. 1997; 20: 395-396.
7. Guo JH, Hexige S, Chen L, Zhou GJ, Wang X, Jiang JM, et al. Isolation and characterization of the human D-glyceric academia related glycerate kinase gene GLYCK1 and its alternatively splicing variant GLYCK2. *DNA Seq*. 2006; 17(1): 1-7.
8. Largilliere C, Van Schaftingen E, Fontaine M, Farriaux JP. D-glyceric acidemia: clinical report and biochemical studies in a patient. *J Inher Metab Dis*. 1991; 14: 263-264.
9. Wadman SK, Duran M, Ketting D, Bruinvis L, De Bree PK, Kamerling JP, et al. D-glyceric acidemia in a patient with chronic metabolic acidosis. *Clin Chim Acta*. 1976; 20; 71(3): 477-484.
10. Topcu M, Saatci I, Haliloglu G, Kesimer M, Coskun T. D-glyceric aciduria in a six-month-old boy presenting with West syndrome and autistic behaviour. *Neuropediatrics*. 2002; 33: 47-50.
11. Fontaine M, Porchet N, Largilliere C, Marrakchi S, Lhermitte M, Aubert JP. Biochemical contribution to diagnosis and study of a new case of D-glyceric acidemia/aciduria. *Clin Chem*. 1989; 35(10): 2.148-2.151.
12. Grandgeorge D, Favier A, Bost M, Frappat P, Bon-Jet C, Garnel S. L'acidemie D-glycerique: a propos d'une nouvelle observation anatomo-clinique. *Arch Fr Pediatr*. 1980; 37: 577-584.
13. Duran M, Beemer FA, Bruinvis L, Ketting D, Wadman SK. D-glyceric acidemia: an inborn error associated with fructose metabolism. *Pediatr Res*. 1987; 21: 502-506.
14. Martínez-Bermejo A, Roche-Herrero MC, López-Martín V, Arcas J, Tendero A. Trazado EEG neonatal de salva-supresión. Factores etiológicos y evolutivos. *Rev Neurol*. 2001; 33: 514-518.
15. Campistol J. Convulsiones y síndromes epilépticos del recién nacido. Formas de presentación, protocolo de estudio y tratamiento. *Rev Neurol*. 2000; 31(7): 624-631.