

Hallazgos neurorradiológicos de la Acidosis Glutárica tipo I

E. de Luis¹, J. Larrache¹, R. García-Eulate¹, J. Narbona García², J. L. Zubieta¹

¹ Servicio de Radiología. Clínica Universitaria. Facultad de Medicina. Universidad de Navarra

² Departamento de Pediatría. Clínica Universitaria. Facultad de Medicina. Universidad de Navarra

RESUMEN

La acidosis glutárica tipo I (AGTI) es un trastorno poco frecuente del metabolismo de los ácidos orgánicos consecuencia de un déficit congénito de la enzima mitocondrial glutaril-CoA deshidrogenasa. Existe una alteración del metabolismo de los aminoácidos triptófano, lisina e hidroxilisina y se produce un aumento de los niveles de ácido glutárico que clínicamente se manifiesta con crisis distónicas agudas en niños de corta edad. La acumulación de ácido glutárico produce neurotoxicidad en los ganglios de la base y corteza fronto-temporal lo que puede causar distonía progresiva, hipotonía, disartria y crisis epilépticas. El diagnóstico precoz de esta enfermedad es crucial ya que la dieta y el tratamiento pueden alterar su historia natural.

Presentamos los hallazgos neurorradiológicos de una adolescente de 16 años con AGTI que presentaba un síndrome distónico crónico. La RM demostró afectación del putamen de forma bilateral y de la sustancia blanca periventricular, además de atrofia temporal en ambos hemisferios y ensanchamiento de ambas cisuras de Silvio.

Palabras clave: Acidosis Glutárica tipo I, Resonancia Magnética

SUMMARY

Glutaric aciduria type I is a rare disorder of organic acid metabolism caused by deficiency of glutaryl-CoA dehydrogenase, a mitochondrial enzyme. Improper degeneration of amino acids: tryptophan, lysine, and hydroxylysine, results in increased levels of glutaric acid, which typically becomes clinically manifest as an acute dystonic crisis in young children. Accumulation of glutaric acid causes neurotoxicity in the basal ganglia and fronto-temporal cortex which can lead to progressive dystonia, hypotonia, permanently impaired speech and seizures. Because dietary and drug therapy may alter the natural history of the disease, early diagnosis of such patients is critical.

We report the magnetic resonance (MR) imaging findings in a 16 year-old girl with this disorder who presented with a chronic dystonic syndrome and previously diagnosed of brain paralysis. MR imaging demonstrated bilateral involvement of the putamina and periventricular white matter, and bilateral temporal atrophy and widened Sylvian fissures.

Key words: Glutaric aciduria type I, Magnetic resonance imaging.

INTRODUCCIÓN

La acidosis glutárica tipo I (AGT1) es un trastorno autosómico recesivo del metabolismo producido por una deficiencia congénita de glutaril-CoA deshidrogenasa, enzima mitocondrial que participa en el metabolismo de la lisina, hidroxilisina y triptófano¹⁻³. El déficit de esta enzima produce una acumulación de los ácidos glutárico y 3-hidroxiglutarico (detectables en orina) y déficit secundario de carnitina. El exceso de ácido glutárico tiene un efecto citotóxico que causa atrofia-daño cerebral y produce, como primera manifestación de esta enfermedad, crisis distónicas en niños de corta edad. La acumulación del ácido glutárico daña de forma selectiva al córtex frontal y los ganglios de la base y puede generar distonía progresiva, hipotonía, incoordinación motora, alteraciones del lenguaje, crisis epilépticas e incluso la muerte^{1,2}. Es importante conocer los hallazgos neurorradiológicos de esta enfermedad para poder hacer un diagnóstico precoz, ya que el tratamiento dietético y farmacológico pueden mejorar el pronóstico⁴.

Presentación del caso

Presentamos a una paciente de 16 años, que consulta en nuestro centro por dificultad del control motor y movimientos anormales de años de duración. Fue fruto de embarazo normal que cursó sin incidencias. Nació a término, en la semana 40 de gestación, por parto distócico facilitado con fórceps con un Apgar 10 a los 5 minutos. Al tercer día de vida presentó ictericia que precisó fototerapia durante 72 horas. Tras el alta, la alimentación, el desarrollo estatura-ponderal y psicomotor cursaron con normalidad.

A los 8 meses de vida presentó, durante un pico febril moderado, un episodio paroxístico de hiperextensión de cuello e hipertonía generalizada de unos segundos de duración. Ingresó en otro centro, donde presentó el mismo episodio paroxístico en dos ocasiones más. Se realizaron pruebas complementarias (analítica, hemocultivos...) que resultaron normales aunque persistió, tras su alta médica, hipotonía generalizada y pérdida del sostén cefálico. Fue seguida por el departamento de Neuropediatría en ese mismo centro, donde realizaron EEG repetidos que fueron normales. A los 15 meses de vida la niña había recuperado el control cefálico y la sedestación. Fue diagnosticada de parálisis cerebral infantil. Desde entonces ha presentado dificultad para el aprendizaje y alteraciones motoras.

En la exploración física realizada en nuestro centro la paciente presenta distonía muscular y de acción de ambas extremidades superiores, además de una marcada disartria. Los reflejos osteotendinosos son normales a excepción del reflejo cutáneo plantar derecho (en extensión) y presenta, además, temblor rubrocerebeloso y movimientos atetósicos. La marcha no es posible sin apoyo y el resto de la exploración neurológica es normal.

Los potenciales evocados motores descartan disfunción de las vías corticoespinales de manos y pies mientras el EMG es compatible con distonía de extremidades.

Se completa el estudio con la realización de una resonancia magnética cerebral en la que llama la atención la presencia de una atrofia temporal bilateral (Fig 1) y un ensanchamiento de ambas cisternas de Silvio (Fig 2). En secuencias FLAIR aparece una hiperintensidad de señal de la sustancia blanca periventricular y putamen, de forma

bilateral (Fig 3). El estudio de difusión muestra una restricción en la difusión que coincide con las áreas de alteración de señal en secuencias potenciadas en T2 (Fig 4).

Ante los hallazgos neurorradiológicos sugestivos de AGT1 se analizan aminoácidos en sangre y orina y ácidos orgánicos en orina confirmándose una excreción muy marcada de ácido glutárico acompañada de aumento significativos de ácido glutacónico y ácido 3-hidroxiglutarico. Este perfil es compatible con acidosis glutárica tipo I por déficit de Glutaril CoA.

La paciente comienza el tratamiento dietético consistente en una dieta pobre en proteínas y triptófano, además de suplementos de lisina y L-carnitina. Cuatro meses después la paciente presenta una sensible mejoría de la distonía.

DISCUSIÓN

La acidosis glutárica tipo I es un trastorno autosómico recesivo producido por un déficit congénito de la enzima glutaril-CoA deshidrogenasa⁵, esencial en el metabolismo de los aminoácidos lisina, hidroxilisina y triptófano. Se caracteriza por el acúmulo de los ácidos glutárico e 3-hidroxiglutarico, que pueden ser detectados en la orina, y un déficit secundario de carnitina. La prevalencia de la AGT1 es de 1 cada 30000⁶.

La acidosis glutárica tipo II es otra entidad diferente que, al igual que la tipo I, es consecuencia de un trastorno enzimático mitocondrial pero presenta acidosis orgánica e hipoglucemia además de la aciduria, siendo característico el mal olor de los pacientes que la padecen y malformaciones a nivel renal y cerebral⁷.

La AGT1 afecta fundamentalmente a niños de pocos meses de vida aunque han sido descritos casos que debutaron con sintomatología en la edad adulta⁸. El cuadro clínico típico consiste en macrocefalia creciente en un niño de 6-18 meses que desarrolla una encefalopatía en el contexto de un proceso febril⁴. La clínica puede simular un evento isquémico y puede ir acompañada de pérdida de conocimiento o crisis epilépticas. Se produce una necrosis de los núcleos estriados y, en consecuencia, alteraciones del movimiento: distonía, disartria o coreoatetosis. Sin embargo la forma de presentación varía mucho de unos pacientes a otros, incluso entre los miembros de una misma familia. En un trabajo publicado por Zafeiriou⁹ estudiaron casos de AGT1 en varias familias demostrando cómo el curso clínico podía ser diferente entre hermanos e incluso pasar desapercibida la enfermedad. Por ello recomiendan el estudio de los hermanos de todo paciente diagnosticado de AGT1.

En una revisión de 77 casos¹ se demostró la presencia de atrofia cerebral asociada a una bóveda craneal agrandada lo que puede favorecer la rotura de las venas corticales y provocar hematomas subdurales y hemorragias retinianas.

El diagnóstico de la AGT1 se establece mediante la demostración de grandes cantidades de ácidos glutárico y 3 hidroxiglutarico en orina o comprobando la falta de actividad de la enzima glutaril-CoA deshidrogenasa en cultivo de fibroblastos. Este último estudio puede ser de gran ayuda porque en algunos casos el diagnóstico es difícil ya que hay pacientes que no muestran una excreción aumentada de ácido glutárico en orina.¹⁰

Algunos autores sugieren que la AGT1 puede el origen de casos de parálisis cerebral infantil, o del adulto, por lo que recomiendan un estudio enzimático para descartar esta entidad en todo paciente que presente parálisis cerebral con distonía⁷. Han sido descritas varias mutaciones genéticas responsables de este defecto enzimático; la más frecuente en Europa es R402W.

Los hallazgos neurorradiológicos más habituales son el ensanchamiento de las cisuras de Silvio, la pérdida de volumen frontotemporal, ventriculomegalia, hematomas subdurales, retraso en la mielinización, desmielinización y lesiones de los ganglios basales¹¹. Pero el hallazgo más característico es el citado ensanchamiento de las cisuras de Silvio, que aparece hasta en el 95% de los pacientes con AGT1^{1, 11, 12}, hallazgo que se ha denominado signo de “las alas de murciélago”.

Los cambios de la sustancia blanca son demostrados mediante los estudios de RM, objetivándose un aumento de la intensidad de señal en secuencias potenciadas en T2 y FLAIR (Fluid-Attenuated Inversion Recovery), de localización periventricular, aunque también puede afectar a las fibras U subcorticales. También se han descrito alteraciones en la rodilla del cuerpo calloso en la AGT1¹³.

La severidad de los síntomas depende de la afectación de los ganglios basales y constituye la manifestación neurorradiológica más importante, aunque no la más frecuente, de la AGT1¹⁴. Los síntomas que presentan los pacientes afectados, sobre todo niños, en ocasiones simulan patología isquémica. Los estudios en difusión son especialmente útiles ya que en la acidosis glutárica existe una restricción en la difusión afectando al putamen, globo pálido y núcleo caudado⁴ existiendo lesiones hiperintensas que se comportan como hipointensas en ADC. Estos hallazgos se correlacionan con necrosis aguda en los estudios anatomopatológicos.

Los estudios de espectroscopia mediante RM en la sustancia blanca de los lóbulos frontales y núcleo lentiforme han demostrado una disminución del cociente N acetil aspartato/ creatina, un aumento discreto del cociente colina/creatina, y disminución mioinositol/creatina, en relación con los controles. Estos hallazgos son compatibles con daño neuroaxonal y desmielinización¹⁵.

Otras patologías que pueden presentar hallazgos neurorradiológicos similares y se deben incluir en el diagnóstico diferencial son los presentes en casos de abuso infantil (síndrome del niño zarandeado) y la asfixia perinatal. Sin embargo, la clásica triada de atrofia frontotemporal, alteraciones de los ganglios basales y de la mielinización es poco frecuente en las otras patologías⁶.

El examen ultrasonográfico prenatal puede mostrar evidencia de atrofia frontotemporal, dilatación de la cisterna cuadrigémina y ensanchamiento de la bóveda craneal, que pueden sugerir el diagnóstico de AGT1¹⁶.

El diagnóstico precoz es crucial ya que el desorden metabólico puede ser, normalmente, evitado con suplementos dietéticos de carnitina y mediante una dieta pobre en lisina y triptófano¹. Las medidas dietéticas no revierten los síntomas ya establecidos pero previenen el desarrollo natural de la enfermedad y los daños cerebrales¹⁷. Se ha publicado un caso de mejoría de los hallazgos neurorradiológicos después del

tratamiento dietético intenso¹⁸. Es cuestionada la necesidad de colocación de drenajes ventriculares^{19,20} para controlar la dilatación ventricular.

Aunque el diagnóstico de la AGT1 no es radiológico, y los hallazgos encontrados no son específicos, se debe plantear el diagnóstico de AGT1 ante la presencia de atrofia frontotemporal, daño de los ganglios basales y alteraciones en la mielinización especialmente en pacientes que presenten alteraciones del movimiento; debe recomendarse un análisis para la detección de ácidos en orina ya que el diagnóstico precoz y el tratamiento dietético previene el desarrollo de nuevas crisis e incluso la mejoría clínica de estos pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Strauss KA, Puffenberger EG, Robinson DL, et al. Type 1 glutaric aciduria, part 1: natural history of 77 patients. *Am J Med Genet.* 2003; 121C:38-52.
2. Strauss KA, Morton DH. Type 1 glutaric aciduria, part 2: a model of acute striatal necrosis. *Am J Med Genet.* 2003; 121C:53-70.
3. Superti-Furga A, Hoffmann GF. Glutaric aciduria type 1 (glutaryl-CoA-dehydrogenase deficiency): advances and unanswered questions. *Eur J Pediatr.* 1997; 156:821-828.
4. Elster AW. Glutaric aciduria type 1. Value of diffusion-weighted magnetic resonance imaging for diagnosis of acute striatal necrosis. *J Comput Assist Tomogr.* 2004; 28:98-100.
5. Zschocke J, Quak E, Guldberg P, Hoffmann GF. Mutation analysis in glutaric aciduria type 1. *Med Genet.* 2003; 37:177-181.
6. Pflugger T, Weil S, Muntau A, Willemsen UF, Hahn K. Glutaric aciduria type I: a serious pitfall if diagnosed too late. *Eur Radiol.* 1997; 7: 1264-1266.
7. Prevett MC, Howard RS, Dalton RN, Olpin SE. Glutaric aciduria type I in adulthood. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996; 60:352-353.
8. Bahr O, Mader I, Zschocke J, Dichgans J, Schulz JB. Adult onset glutaric aciduria type 1 presenting with a leukoencephalopathy. *Neurology* 2002; 59:1802-1804.
9. Zafeiriou DI, Zschocke J, Augoustidou-Savvapoulou P, Mauromatis I, Sewel A, Kontopoulos E, et al. Atypical and variable clinical presentation of glutaric aciduria type 1. *Neuropediatrics* 2000; 31:308-393.
10. Gordon N. Glutaric aciduria types I and II. *Brain and development.* 2006; 28:136-140.
11. Brismar J, Ozand PT. CT and MR of the brain in glutaric aciduria type I: a review of 59 published cases and a report of 5 new patients. *Am J Neuroradiol* 1995; 16:675-683.
12. Desai NK, Runge VM, Crisp DE, Crisp MB, Naul LG. Magnetic resonance imaging of the brain in glutaric aciduria type I. *Invest Radiol* 2003; 38:489-496.
13. Twomey EL, Naughten ER, Donogue VB, Ryan S. Neuroimaging findings in glutaric aciduria type 1. *Pediatr Radiol* 2003; 33:823-830.
14. Neumaier-Probst E, Harting I, Seitz A, Ding C, Kölker S. Neuroradiological findings in glutaric aciduria type I (glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency). *J Inher Metab Dis* 2004; 27:869-876.
15. Kurul S, Cakmakçi H, Diric E. Glutaric aciduria type I: proton magnetic resonance spectroscopy findings. *Pediatr Neurol* 2004; 31:228-231.

16. Lin SK, Hsu SG, Ho ES, Tsai CR, Hseih YT, Lo FC, et al. Novel mutation and prenatal sonographic findings of glutaric aciduria (type I) in two Taiwanese families. *Prenat Diagn.* 2002; 22:725-729.
17. Monavari AA, Naughten ER. Prevention of cerebral palsy in glutaric aciduria type I by dietary management. *Archs Dis Chil* 2000; 82:67-70.
18. Cho CH, Mamourian AC, Filiano J, Nordgren RE. Glutaric aciduria: improved MR appearance after aggressive therapy. *Pediatr Radiol* 1995; 25:484-485
19. Land JM, Goulder P, Johnson A, Hockaday J. Glutaric aciduria type 1. An atypical presentation together with some observations upon treatment and possible causes of cerebral damage. *Neuropediatrics* 1992; 23:322-326.
20. Jamjoom ZA, Okamoto E, Jamjoom AH, al-Hajery O, ABU-Melha A. Bilateral arachnoid cyst of the silvian region in female siblings with glutaric aciduria type I. *J Neurosurg* 1995; 82:1078-1081.



Figura 1. RM cerebral. Secuencia T2 en el plano axial que muestra atrofia temporal bilateral y simétrica con espacios subdurales ensanchados, en el lado derecho puede identificarse una estructura vascular que atraviesa la fosa craneal media.

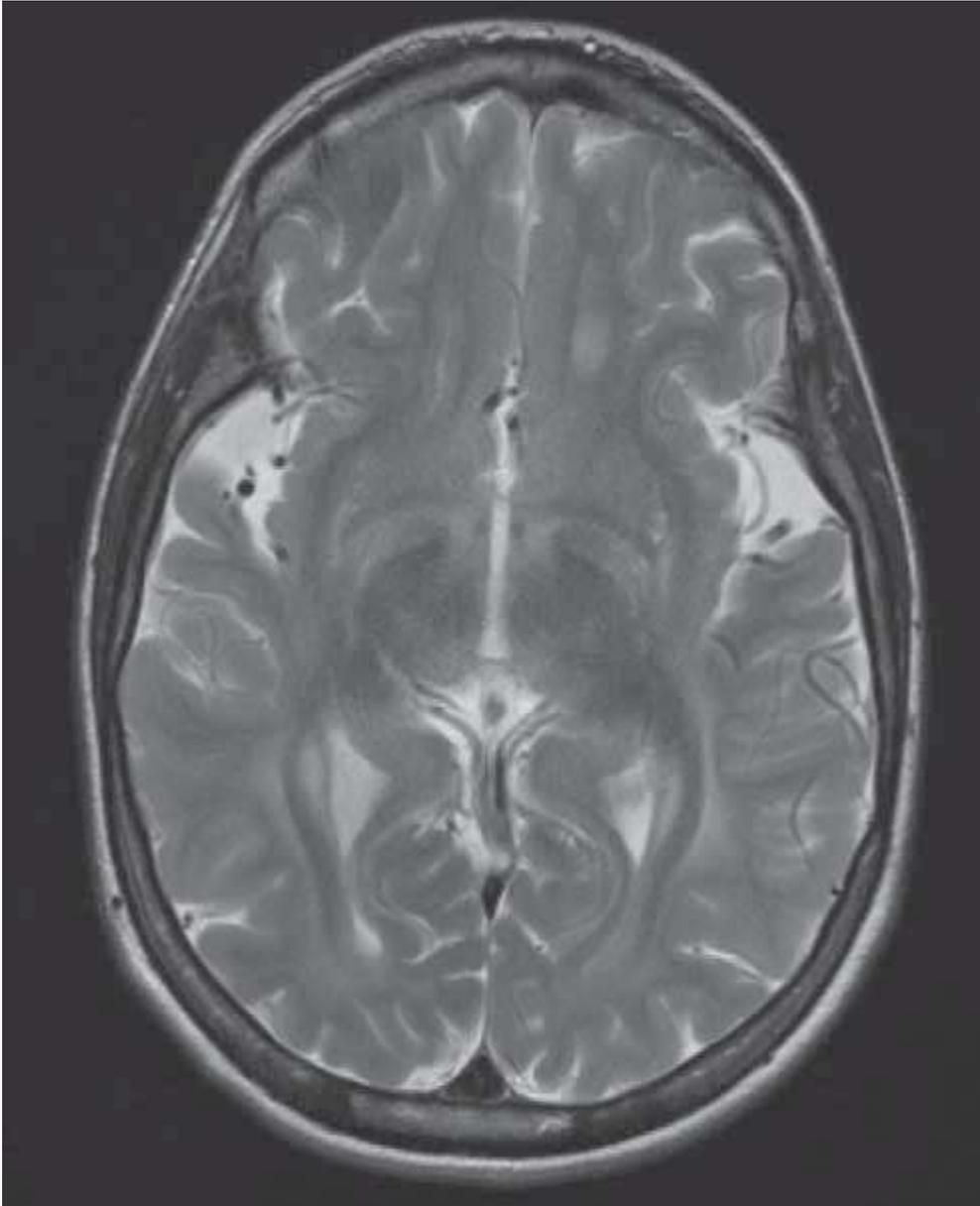


Figura 2. RM cerebral. Secuencia T2 en el plano axial. Puede observarse el ensanchamiento de ambas cisuras de Silvio en el caso de esta paciente de 16 años. Este signo es el más característico de la AGT1 y ha sido denominado “signo de las alas de murciélago”.

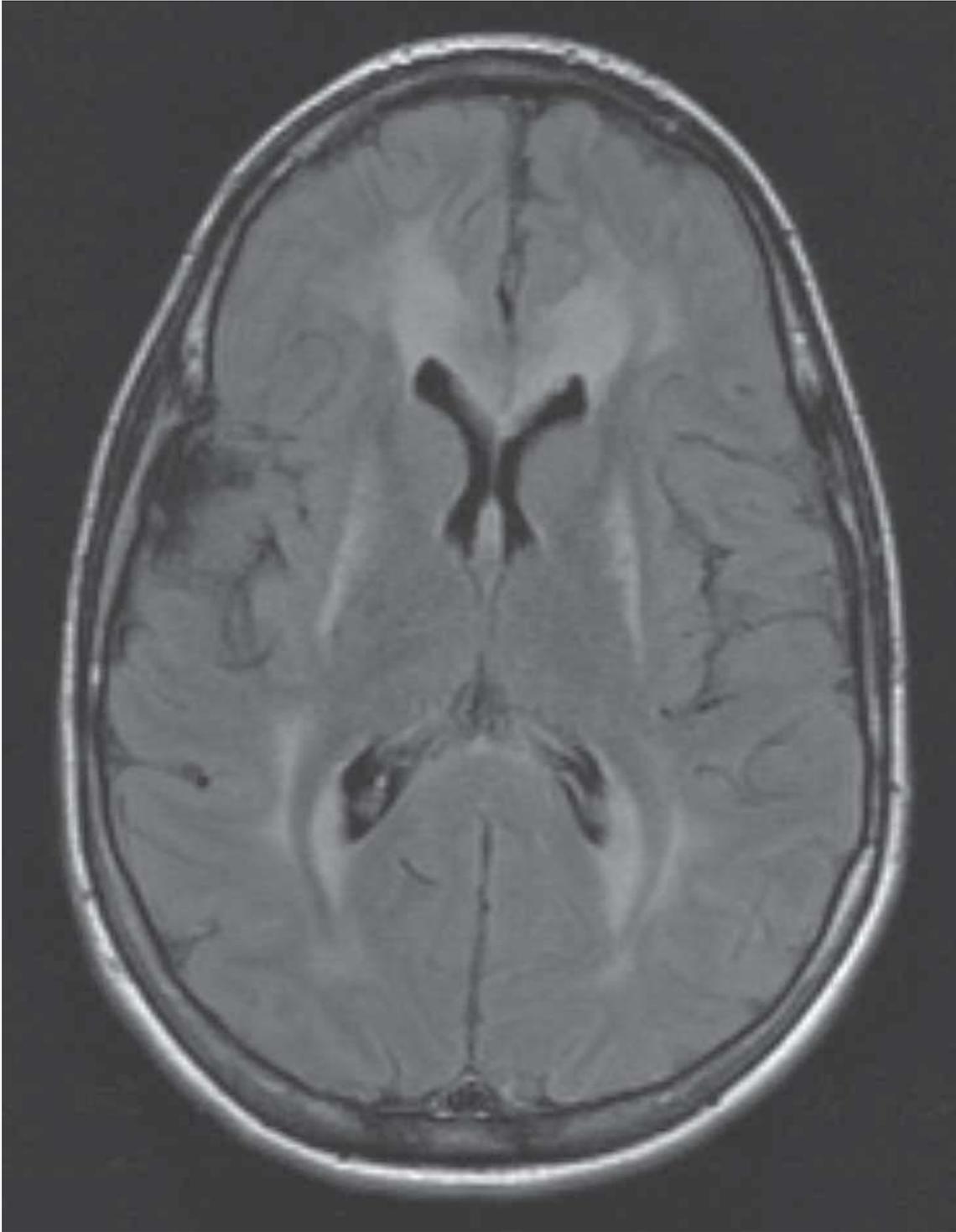


Figura 3. RM cerebral. Secuencia FLAIR en el plano axial que demuestra hiperintensidad de señal en ambos núcleos lenticulares y de la sustancia blanca periventricular. No existe afectación de las fibras U aunque se ha descrito en la AGT1.

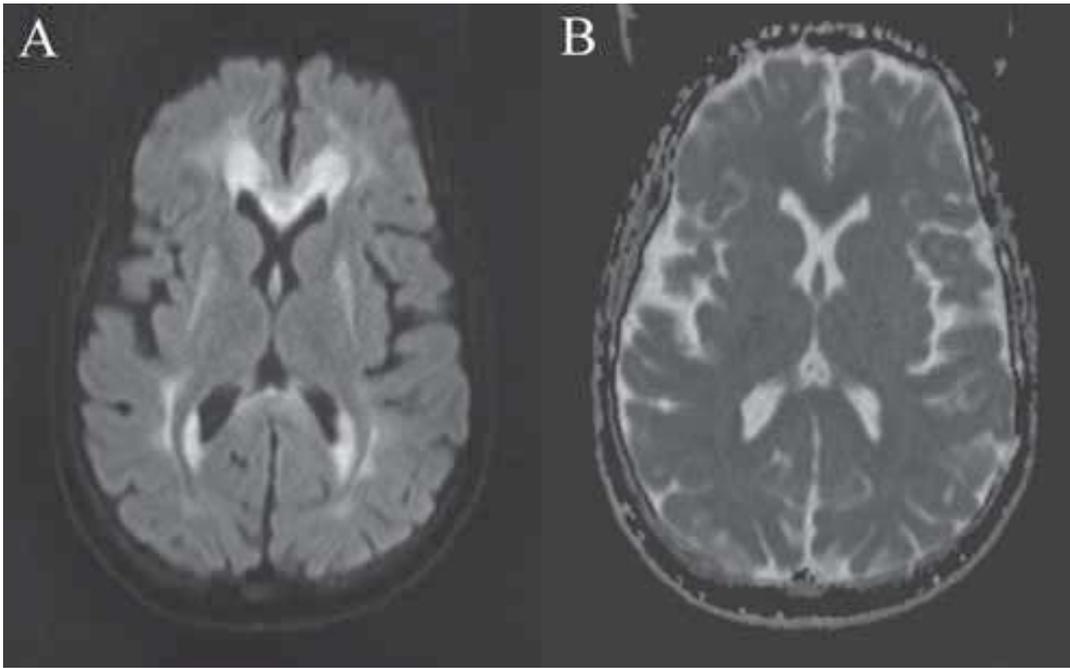


Figura 4. RM cerebral. Estudio de difusión. **A.** B1000 corte axial a nivel de los ganglios basales que muestra una restricción a la difusión de la sustancia blanca periventricular y del putamen de forma bilateral y simétrica. **B.** ADC corte axial al mismo nivel, las áreas afectadas aparecen isointensas con el resto del parénquima cerebral.