

## Hipoglucemia por defectos hereditarios de la cetogénesis.

### A propósito de un caso

M en C Isabel Ibarra-González,\* M en C en Nutrición Zazil Olivares-Sandoval,\* Dra. Leticia Belmont-Martínez,\*  
Nutrióloga Karin Arnold-Almaráz,\* Dr. Luis Carbajal-Rodríguez,\*\* Dr. Raymundo Rodríguez-Herrera,\*\*  
Dra. Marcela Vela-Amieva\*

#### RESUMEN

Presentamos el caso de una niña de tres años de edad con un defecto hereditario de la cetogénesis, cuyo cuadro clínico se caracterizó por hipoglucemia hipocetósica e hiperamonemia. El diagnóstico se estableció mediante el perfil de ácidos orgánicos urinarios analizados por cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas (CGEM), que evidenció la presencia de los ácidos 3-hidroxi-3-metilglutárico, 3-metilglutárico, 3-metilglutacónico, 3-hidroxi-isovalérico y 3-metilcrotonilglicina, patrón patognomónico de la deficiencia de la enzima mitocondrial 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA liasa. El pediatra debe conocer que los trastornos del metabolismo de cuerpos cetónicos, causan graves episodios de hipoglucemia, que pueden prevenirse con medidas específicas como evitar el ayuno, administrar colaciones ricas en hidratos de carbono complejos, restringir moderadamente el aporte de grasas y suplementar con carnitina.

**Palabras clave:** Cetogénesis, deficiencia de 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA liasa, hipoglucemia, acidemias orgánicas, errores innatos del metabolismo (EIM).

#### ABSTRACT

We present the case of a 3-year-old girl with an inborn defect of ketone body metabolism whose clinical findings were hypoketotic hypoglycemia and hyperamonemia. The diagnosis was established through the profile of urinary organic acids analyzed by mass-gas chromatography (MGC) which showed the presence of the acids 3-hydroxy-3-methylglutaric, 3-methylglutaric, 3-methylglutaconic, 3-hydroxyisovaleric, and 3-hydroxymethylcrotonylglycine, characteristic of the deficiency of the mitochondrial enzyme 3-hydroxymethylglutaril-CoA lyase. The pediatrician must know that the metabolic disorders of the ketone bodies, can cause serious episodes of hypoglycemia, which can be prevented with specific measures such as the avoidance of fasting, the administration of frequent meals rich in complex carbohydrates, a moderate restriction of fats and carnitine supplementation.

**Key words:** 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA lyase deficiency, 3-hydroxy-3-methylglutaric aciduria, hypoglycemia, organic acidemia, inborn error of metabolism (IEM).

**L**a acidemia 3-hidroxi-3-metilglutárica (A-3HMG) es un error innato del metabolismo (EIM), autosómico recesivo, debido a la mutación en el gen que codifica la enzima 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA liasa (HL) y reduce su actividad. Esta enzima se encuentra en la matriz mitocondrial que sirve para catalizar el último paso de la cetogénesis y del catabolismo de la leucina (Figura 1). Este padecimiento es un trastorno de tipo energético mitocondrial.

El diagnóstico bioquímico se realiza al detectar una excreción elevada de los ácidos orgánicos 3-hidroxi-3-metilglutárico, 3-metilglutárico, 3-metilglutacónico, 3-hidroxi-isovalérico y 3-metilcrotonilglicina<sup>1</sup>.

El primer caso de esta enfermedad fue informado por Faull y cols. quienes describieron un niño de padres

\* Unidad de Genética de la Nutrición

\*\* Servicio de Medicina Interna  
Instituto Nacional de Pediatría

◆ Los doctores Carbajal Rodríguez y Rodríguez Herrera tuvieron una participación sustancial en este trabajo ya que ambos manejaron intrahospitalariamente al paciente y participaron en la revisión bibliográfica.

Correspondencia: Dra. Marcela Vela-Amieva. Unidad de Genética de la Nutrición. Instituto Nacional de Pediatría Av. Insurgentes Sur 3700-C. Col. Insurgentes Cuicuilco. Del. Coyoacán. México 04530 D.F. correo electrónico: amieva@servidor.unam.mx  
Recibido: mayo, 2004. Aceptado: julio, 2004.

La versión completa de este artículo también está disponible en internet: [www.revistasmedicasmexicanas.com.mx](http://www.revistasmedicasmexicanas.com.mx)

australianos que a la edad de siete meses presentó diarrea, vómito, letargia, deshidratación, cianosis, apnea e hipoglucemia y cuyo perfil de ácidos orgánicos era diferente al de todos los EIM de la leucina conocidos hasta entonces. Por esta razón esos autores sugirieron que se trataba de una deficiencia en la ruptura de la 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA hacia ácido acético y acetil-CoA <sup>2</sup>.

El cuadro clínico de la A-3HMG es heterogéneo y puede hacerse evidente desde el período neonatal; los síntomas pueden aparecer en la primera semana de vida pero puede hacerlo tardíamente en la infancia. La forma neonatal es más grave y tiene mayor mortalidad. La hipoglucemia sin cetosis es una de sus características

principales; puede acompañarse de vómitos, dificultad respiratoria, hipoactividad, acidosis metabólica, transaminasemia e hiperamonemia; a veces existe discreta hepatomegalia, o cardiomiopatía y puede conducir a muerte súbita <sup>3,4</sup>.

Este cuadro en ocasiones simula un síndrome de Reye<sup>5</sup>. Se ha descrito la relación de este padecimiento con pancreatitis aguda, retinitis pigmentosa y sordera <sup>6,7</sup>. Las complicaciones más frecuentes de la A-3HMG son crisis convulsivas y retraso mental (cuadro 1). El diagnóstico prenatal se puede hacer por el análisis cromatográfico de metabolitos en la orina de la madre a las 23 semanas de gestación <sup>5</sup>.

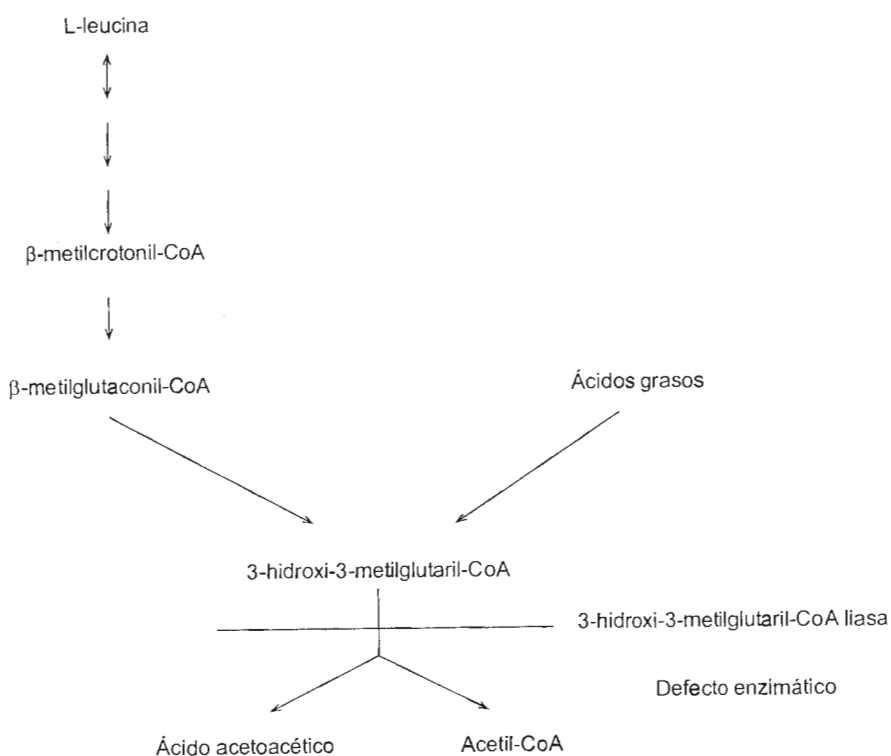


Figura 1. Esquema metabólico.

Cuadro 1. Características de la acidemia 3-hidroxi-3-metilglutárica

<i>Clinicas</i>	<i>Bioquímicas</i>	<i>Metabolitos urinarios patognomónicos</i>
Vómitos	Hipoglucemia sin cetosis	3-hidroxi-3-metilglutárico
Dificultad respiratoria, hipoactividad	Acidosis metabólica	3-metilglutárico
Hepatomegalia	Transaminasemia	3-metilglutacónico
Síndrome de Reye	Hiperamonemia moderada	3-hidroxi-isovalérico
Muerte súbita		3-metilcrotonilglicina

Esta enfermedad parece ser infrecuente; sin embargo, en Arabia Saudita es la más común de las acidemias orgánicas<sup>9</sup>. No se conoce con precisión su prevalencia y sólo se han descrito 62 casos en la literatura, uno de ellos diagnosticado en Argentina<sup>1,10</sup>. En México, hasta donde sabemos este es el primer caso diagnosticado. En este trabajo se describen las manifestaciones clínicas, el abordaje diagnóstico y el tratamiento de una niña con A-3HMG. Se hace énfasis en la importancia de las alteraciones metabólicas hereditarias causantes de hipoglucemia en la infancia.

### CASO CLÍNICO

Niña de tres años de edad; una hermana falleció a los ocho meses y tuvo hipoglucemia y acidosis metabólica que se inició a los tres meses de edad. Una biopsia postmortem, mostró abundante glucógeno. Se diagnosticó glucogenosis tipo I. La paciente que se presenta fue producto de la tercera gesta; padres sanos no consanguíneos, originarios de Guanajuato. El embarazo de la madre cursó con hiperemesis gravídica y amenaza de parto prematuro, por lo que se le administró inductor de maduración pulmonar. El parto fue normal. La niña lloró y respiró espontáneamente; Apgar 8/9, SA 0/1; peso 3,100 g (-0.5 puntuación Z, centil 40), longitud 48 cm (-0.5 puntuación Z, centil 45). Alimentada al seno materno. Desarrollo psicomotor normal. Cuadro completo de inmunizaciones. Su padecimiento se inició a los tres meses de edad, con anorexia, irritabilidad, llanto inconsolable y rechazo al alimento; posteriormente somnolencia y diaforesis. En un hospital de su localidad, se le halló hipoglucemia de < 20 mg/dL, que se trató con cargas de glucosa. Un mes después se repitió la misma sintomatología, con hipoglucemia de 30 mg/dL, que se acompañó de acidosis metabólica e hiperamonemia de 230 mg/dL; se hospitalizó en una unidad de tercer nivel de atención, con diagnóstico de probable glucogenosis. No hubo mejoría, por lo que fue enviada al Instituto Nacional de Pediatría (INP).

Al ingreso pesó 6.5 kg (0.5 puntuación Z, centil 70), longitud 62 cm (0 puntuación Z, centil 50), perímetro cefálico 40.7 cm (centil 75). Consciente, irritable, reactiva, con palidez +++; bien hidratada; fontanela anterior normotensa, cráneo normal. Se escuchó un

soplo sistólico aórtico I/IV. No había visceromegalias; existía hipotonía moderada e hiperreflexia. Buen equilibrio de cuello; pares craneales aparentemente funcionales.

Exámenes de laboratorio a su ingreso: Hb, 8.8 mg/dL; leucocitos 7,700; linfocitos 54%, segmentados 4%; potasio, 5.11 mEq/L, sodio 141 mEq/L, cloro 113 mEq/L, calcio 10.9 mg/dL, magnesio 2.17 mg/dL, fósforo 6.58 mg/dL, ácido úrico 4.53 mg/dL, creatinina 0.2 mg/dL, PIR 7, glucosa 50 mg/dL, bilirrubinas totales 0.52 mg/dL, proteínas totales 6.68 mg/dL, albúmina 4.8 mg/dL, colesterol 173 mg/dL, triglicéridos 190 mg/dL, TGO 50 UI/L, TGP 39 UI/L, FA 145, DHL 281, lactato 23 UI, amonio 72 m/dL. Bililabstix normal con cetonas negativas; acetest negativo.

Se estudiaron ácidos orgánicos urinarios por cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas (CGEM); se halló elevación de los ácidos 3-hidroxi-3-metilglutárico, 3-metilglutacónico, 3-hidroxi-isovalérico y 3-metilcrotonilglicina, por lo cual se diagnosticó A-3HMG. Se inició un tratamiento por vía oral con carnitina 200 mg/kg/día, tiamina 10 mg/kg/día, riboflavina 200 mg/kg/día. Se prescribió una dieta restringida en leucina y complementada con almidón de maíz crudo (1.5 g/kg de peso cada 4 h), 3 g de proteína /kg de peso y con aporte energético de 480 kJ/kg de peso/día (115 kcal/kg). Se mantuvo la alimentación al seno materno 420 mL/día, los primeros cinco días posteriores al diagnóstico. Un ecocardiograma mostró comunicación interauricular de 6 mm de diámetro tipo foramen oval. Durante su hospitalización hubo mejoría; desaparecieron la hipoglucemia y la hiperamonemia, por lo que se egresó. Ocho meses después de iniciado el tratamiento presentó un episodio de hipoglucemia menor de 20 mg%, sin cetonas, acompañado de hiperamonemia moderada (hasta 128 mg/dL); requirió hospitalización. Se determinó que se debió a una infección de vías respiratorias superiores.

A los dos años de edad un ecocardiograma de control mostró el corazón estructuralmente sano. La evolución ha sido favorable. Actualmente tiene cuatro años un mes: peso, 19.8 kg (1.5 puntuación Z, centil 90), estatura, 105.5 cm (0.5 puntuación Z, centil 80), PC 50.3 cm (centil 50). En la actualidad recibe carnitina, dieta controlada en grasa (18% del valor energético total VET), proteína (7% del VET, 1.4 g/kg peso) y leucina (900 mg/día) que

se apoya con fórmula especial libre de leucina y con almidón de maíz crudo (1 g/kg peso cada 6 h). Esta dieta le aporta alrededor de 314 kJ/kg peso (74 kJ/kg). La evolución de la niña hasta el momento es muy favorable; su desarrollo neurológico y crecimiento son normales para la edad.

## DISCUSIÓN

La hipoglucemia en los niños es un síndrome complejo cuyos signos y síntomas se deben a neuroglucopenia y ocurren cuando las concentraciones arteriales de glucosa se encuentran por debajo de 3.0 mmol/L. Si la hipoglucemia es prolongada y severa produce daño neurológico permanente<sup>11,12</sup>.

Independientemente de la edad, la hipoglucemia es resultado de alguno de los siguientes fenómenos: 1) ayuno prolongado y utilización excesiva de glucosa; 2) producción disminuida de glucosa; 3) baja disponibilidad de fuentes energéticas alternas, en cualquiera de sus formas (3-hidroxibutirato, acetoacetato y acetona).

Las causas de hipoglucemia en niños suelen ser el hiperinsulinismo, las reservas limitadas de glucógeno (prematurez, crecimiento intrauterino retardado), depleción de reservas de glucógeno (asfixia perinatal, estrés, desnutrición, ayuno prolongado), incremento en la utilización de glucosa (hipertermia, enfermedades sistémicas), fármacos (insulina, salicilatos) o enfermedades hepáticas; rara vez se toman en consideración los EIM en el abordaje inicial de la hipoglucemia, lo que retrasa el diagnóstico y aumenta el riesgo de complicaciones (cuadro 2).

**Cuadro 2.** Causas de hipoglucemia en diferentes grupos de edad

### Periodo neonatal

- Hiperinsulinismo
- Reservas de glucógeno limitadas (prematurez, crecimiento intrauterino retardado)
- Depleción de reservas de glucógeno (asfixia perinatal, estrés, desnutrición, ayuno prolongado)
- Incremento de la utilización de glucosa (hipertermia, policitemia, sepsis, deficiencia de hormona de crecimiento)
- Glucogenólisis o gluconeogénesis disminuidas, o utilización de combustibles alternos (errores innatos del metabolismo, insuficiencia adrenal).

### Lactantes, preescolares y niños mayores

- Envenenamiento o drogas (etanol, isoniazida, insulina, propranolol, salicilatos, hipoglucemiantes orales, pentamidina, quinina, disopiramida, raticidas, "unripe fruta ackee", fruto de un árbol de origen jamaicano).
- Enfermedad hepática (síndrome de Reye, hepatitis, cirrosis, hepatoma)
- Errores innatos del metabolismo de los aminoácidos y ácidos orgánicos (enfermedad de jarabe de arce, tirosinemia, acidemias propiónica, metilmalónica, glutárica, 3-hidroxi-3-metilglutárica)
- Enfermedad sistémica (sepsis, quemaduras, choque cardiogénico)

En el estudio de una entidad metabólica hereditaria, cuyo dato cardinal es la hipoglucemia, es muy importante analizar de manera integral otros parámetros bioquímicos como las cetonas. El estudio de las cetonas se ha usado desde hace más de 100 años como signo de descontrol de la diabetes y como herramienta para conocer la severidad de la deshidratación; pero es raro pensar que son importantes fuentes alternas de energía y que pueden existir fallas genéticas en su producción y utilización. Las cetonas pueden evaluarse rápidamente mediante el uso de tiras reactivas (Bililabstix<sup>MR</sup> o Combur<sup>10</sup> Test<sup>MR</sup>) o de tabletas analíticas (Acetest<sup>MR</sup>), que suele haber en cualquier unidad de salud.

La producción de cuerpos cetónicos es pasiva la mayor parte de las veces, pero puede activarse en forma excesiva por el ayuno o por otro factor desencadenante, especialmente en los niños. Como resultado de la producción excesiva de cuerpos cetónicos, los pacientes con EIM de cuerpos cetónicos usualmente son asintomáticos, pero experimentan descompensaciones potencialmente fatales durante un estrés lipolítico. La prevención de estas descompensaciones se puede lograr, evitando los factores de estrés.

La hipoglucemia en pacientes con A-3HMG, se explica por la incapacidad de producir cuerpos cetónicos. Cuando nuestra paciente ingresó al INP con hipoglucemia sin cetosis, hiperamonemia moderada y con el antecedente de una hermana finada con un cuadro similar, la sospecha del diagnóstico se orientó hacia un EIM del grupo de las acidemias orgánicas,

Modificado de Service FJ.<sup>15</sup>

por lo cual se solicitó urgentemente, además del tamiz metabólico habitual, un análisis de ácidos orgánicos urinarios mediante cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas (CGEM); así se evidenciaron los datos patognomónicos de la A-3HMG y ello permitió el tratamiento inmediato.

En el período agudo, la hipoglucemia puede corregirse administrando 2 mL/kg de glucosa al 10% (1.1 mmol/kg), seguida de perfusión intravenosa, inicialmente con glucosa al 10% y aporte adecuado de líquidos y electrolitos<sup>1</sup>.

La alcalinización intensa con bicarbonato puede ser deletérea y causar hipernatremia, hiperosmolaridad y paradójicamente puede originar acidosis metabólica central<sup>13</sup>. Para la cetoacidosis severa (pH < 7.1) sin falla circulatoria o respiratoria y con estado neurológico alerta, se recomienda un bolo lento de bicarbonato (1 mmol/kg en 10 min) seguido de una infusión continua calculada para mantener un pH > de 7.10 y una PCO<sub>2</sub> > 20 por 12 horas. En algunos casos graves que no responden a este tratamiento, se han utilizado diálisis peritoneal o hemodiálisis<sup>14</sup>.

Conocer estos casos, ayuda a recordar la enorme utilidad de las pruebas bioquímicas simples como el análisis de las cetonas y permite reconocer el valor de la cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas, para el diagnóstico específico de los EIM.

Aun cuando no se tiene la certeza, suponemos que la enfermedad que afectó a la hermana que falleció, también fue una A-3HMG, ya que el cuadro clínico era prácticamente idéntico; la presencia de glucógeno en la biopsia postmortem es un dato inespecífico, que también puede presentarse en estos EIM, y no debe interpretarse como glucogenosis<sup>16</sup>.

Las familias afectadas con A-3HMG, deben recibir consejo genético para saber que se trata de una enfermedad autosómica recesiva, con riesgo de recurrencia de 25% en cada embarazo; que la evaluación de los hermanos es muy importante. En algunos centros especializados se cuantifica la actividad de la enzima y se hacen estudios moleculares. Dada la naturaleza genética de esta enfermedad, el tratamiento se debe mantener constantemente, con vigilancia estricta al menos hasta la adolescencia.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Mitchel GA, Fukao T. Inborn errors of ketone body metabolism. En: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (eds) McGraw-Hill 8th Ed. New York 2001;pp2327-56
2. Faull K, Bolton P, Halpern B, Hammond J, Dankis DM, Hahnel R, Wilkinson SP, Wysocki SJ, Masters PL. Letter: Patient with defect in leucine metabolism. *N Engl J Med* 1976;29:1013
3. Gibson KM, Cassidy SB, Server LH, Wanders RJ, Kennaway NG, Mitchell GA, Spark RP. Fatal cardiomyopathy associated with 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA lyase deficiency. *J Inher Metab Dis* 1994;17:291-4
4. Ribes A, Briones P, Vilaseca MA, Baraibar R, Gairi JM. Sudden death in an infant with 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA lyase deficiency. *J Inher Metab Dis* 1990;13:752-3
5. Eiris J, Ribes A, Fernández-Prieto R, Rodríguez-García J, Rodríguez-Segade S, Castro-Gago M. Aciduria 3-hidroxi-3-metilglutárica y síndrome de Reye recurrente. *Rev Neurol* 1998;26:911-4
6. Wilson WG, Cass MB, Sovik O, Gibson KM, Sweetman L. A child with acute pancreatitis and recurrent hypoglycemia due to 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA lyase deficiency. *Eur J Pediatr* 1984;142:289
7. Jones KJ, Wilcken B, Kilham H. The long-term evolution of a case of 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A lyase deficiency associated with deafness and retinitis pigmentosa. *J Inher Metab Dis* 1994;17:291-4
8. Duran M, Duran M, Shutgens RBH, Ketel AA, Heymans H, Bersteijn W, Ketting D, Wadman SK. 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A lyase deficiency: postnatal management following prenatal diagnosis by analysis of maternal urine. *J Pediatr* 1979;100:4-7.
9. Ozand PT, Al Aqeel A, Gascón G, Brismar J, Thomas E, Gleispach H. 3-Hidroxi-3-metilglutárico-coenzima A (HMG-CoA) lyase deficiency in Saudi Arabia. *J Inher Metab Dis* 1991;14:174-188.
10. Dodelson de Kremer R, Kelley RI, Depetris de Boldini C, Paschini de Capra A, Corbella L, Givogri I, Giner de Ayala A, Albarenque M. Deficiencia de 3-hidroxi-3-metilglutárico-coenzima A liasa como causa de daño neurológico severo. *Medicina (Buenos Aires)* 1992;52(1):30-6.
11. Schwartz RP. Hypoglycemia in infancy and childhood. *Indian J Pediatr* 1997;64:43-55.
12. Marks V, Teale JD. Investigation of hypoglycaemia. *Clin Endocrinol* 1996;44(2):133-136.
13. Graf H, Leach W, Arief AI. Evidence for a detrimental effect of bicarbonate therapy in hypoxic lactic acidosis. *Science* 1984;227:754.
14. Schaefer F, Straube E, Oh J, Mehls O, Mayalepek E. Dialysis in neonates with inborn errors of metabolism. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:910-8.
15. Service FJ. Hypoglycemic disorders. *N Engl J Med* 1995;332:1144-1152.
16. Saudubray JM, de Lonlay P, Touati G, Martin D, Nassogne MC, Castelnau P, Servin C, Laborde C, Baussan C, Brivet M, Vassault A, Rabier D, Bonnefont JP, Kamoun P. Genetic hypoglycemia in infancy and childhood: Pathophysiology and diagnosis. *J Inher Metab Dis* 2000;23:197-214.