

M. Vázquez López, A. Martínez Bermejo,
A. Martínez Jiménez*, M.J. García Muñoz**,
A. Royo Orejas***, J. Arcas Martínez,
V. López Martín, I. Pascual Castroviejo

An Esp Pediatr 1996;44:273-276.

Necrosis bilateral de ganglios basales en la acidemia metilmalónica

Introducción

La necrosis de los ganglios basales es un cuadro de aparición infrecuente en la infancia, siendo secundaria a diversas entidades nosológicas, algunas de ellas idiopáticas. La presentación clínica es muy variada e incluye procesos agudos o crónicos, alteraciones piramidales, extrapiramidales, deterioro neurológico, convulsiones o alteraciones del comportamiento.

Presentamos el caso de una niña de 10 años de edad, portadora asintomática de una acidemia metilmalónica que presentó, a raíz de un coma moderado por cetoacidosis diabética, un síndrome parkinsoniano residual y que los estudios de neuroimagen mostraban una necrosis bilateral de los globos pálidos.

Caso clínico

Niña de 10 años de edad, sin antecedentes familiares ni enfermedades previas de interés, con un desarrollo psicomotor normal y un buen rendimiento escolar, presenta un cuadro agudo de vómitos reiterados de 24 horas de evolución tras un proceso catarral. Refería poliuria y polidipsia de dos meses de evolución. En ese momento fue diagnosticada de cetoacidosis diabética moderada (glucosa: 370 mg/dl, pH: 7,28, HCO₃: 10,8, EB: -13,4, glucosuria y cetonuria), pero precisando ingreso en una Unidad de Cuidados Intensivos durante 2 días por presentar mal estado general, desorientación y escasa respuesta a estímulos. No precisó asistencia respiratoria, siendo tratada con fluidoterapia y una perfusión de insulina y dada de alta con una exploración neurológica normal. A los 12 días inicia un cuadro de labilidad emocional, con mutismo, bradipsiquia, babeo, dificultad para tragar, temblor distal, alteración de la coordinación y los movimientos finos e incontinencia urinaria. Se realizó en ese momento una TAC craneal que fue normal y fue diagnosticada de cuadro de ansiedad secundario, recibiendo tratamiento con ansiolíticos y psicoterapia sin mejoría.

Dada la persistencia de la sintomatología, se realizaron nuevas TAC craneales a los 3 y 9 meses del inicio del cuadro. El primero fue normal, apreciándose en el segundo (Fig. 1) le-

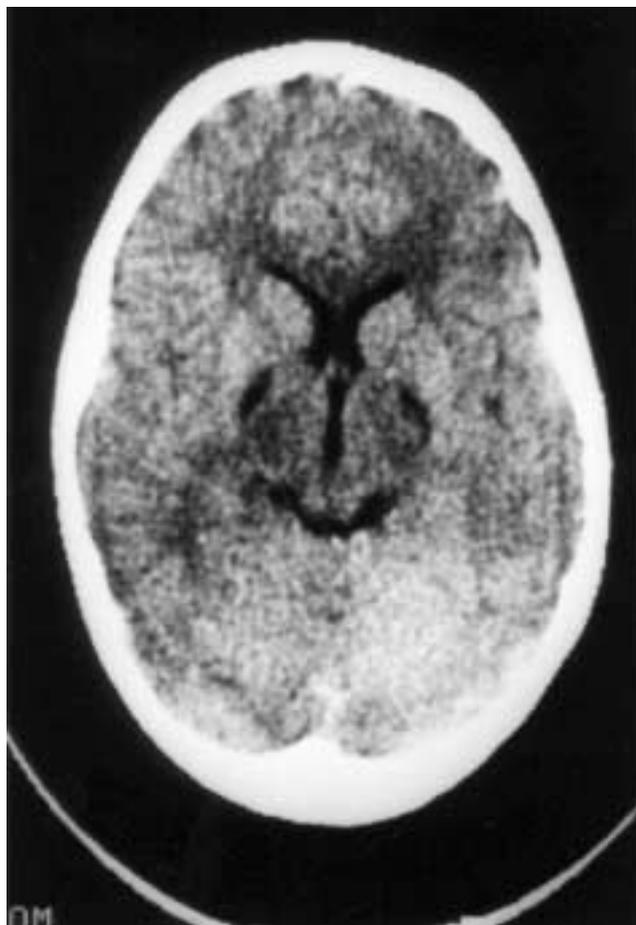


Figura 1. La tomografía computarizada mostraba hipodensidad bilateral de los núcleos pálidos, con resto de parénquima cerebral, cerebeloso y de tronco normal.

siones hipodensas simétricas bilaterales a nivel de ambos globos pálidos, con resto de parénquima cerebral, cerebeloso y de tronco normal, siendo remitida a nuestro Servicio. La resonancia magnética confirmó estos hallazgos, mostrando lesiones hipotensas en T₁ e hiperintensas en T₂ a nivel de globos pálidos. En la exploración física la paciente presentaba un mutismo, con comprensión normal e importante labilidad emocional. Se apreciaba moderada hipertensión de extremidades con reflejos osteotendinosos discretamente exaltados, sin clonus y re-

Servicio de Neuropediatría. Hospital Infantil «La Paz». Madrid. *Neuropediatría. Hospital «Camino de Santiago». Ponferrada, León. **Departamento de Biología Molecular. Universidad Autónoma. Madrid. ***Servicio de Neuroradiología. Hospital «La Paz». Madrid.

Correspondencia: A. Martínez Bermejo. Servicio de Neuropediatría. Hospital Infantil La Paz, Pº de la Castellana, 261, 28046 Madrid.

Recibido: Septiembre 1994

Aceptado: Diciembre 1994

Tabla I Principales causas de hipodensidad bilateral en tomografía computadorizada a nivel de globos pálidos^(2-5,7,11,13,17-19,25)

Encefalomielopatía necrotizante subaguda (enfermedad de Leigh) ¹
Encefalopatías mitocondriales (MELAS, enfermedad de Kearns-Sayre)
Aciduria glutárica tipo I ¹
Acidemia propiónica
Acidemia metilmalónica
Deficiencia de sulfito oxidasa
Enfermedad de Wilson ¹
Enfermedad de Hallervorden-Spatz ²
Intoxicación aguda (monóxido de carbono, metanol, cianhídrico)
Necrosis estriatal bilateral
Hipoxia aguda severa (asfixia perinatal, ahogamiento, paro cardíaco)
Traumatismo craneal
Síndrome hemolítico-urémico
Postencefalitis (paperas, echovirus)

¹ Predominio de la alteración en el estriado (putamen).
² Hiperseñal en tomografía computadorizada. Hipointensidad en T₂.

flejo flexor plantar bilateral. Presentaba, asimismo, una importante bradicinesia con tendencia a movimientos estereotipados y manifiesta torpeza para movimientos finos. La marcha era balanceante y el resto de la exploración tanto física como neurológica eran normales.

El hemograma y la bioquímica general eran normales. El EEG presentaba un trazado normal. Ácido láctico y pirúvico, así como cobre y ceruloplasmina plasmática eran normales. Aminoácidos en sangre y orina de 24 horas fueron normales. La determinación de carnitina libre estaba levemente disminuida, siendo normal la total y esterificada, así como la biotinidasa.

Se realizó un estudio de ácidos orgánicos, apareciendo un aumento de la excreción urinaria de ácido metilmalónico (2.128 mg/g de creatinina; VN < 9); 3-OH propiónico (340 mg/g de creatinina; VN: trazas) y metilcitrato (137 mg/g de creatinina; VN: trazas) en orina de 24 horas, compatible con acidemia metilmalónica que se confirmaron mediante espectrometría de masas. En plasma existía un aumento de ácido metilmalónico por cromatografía de gases (0,95 mg/dl; VN: trazas), confirmándose por espectrometría de masas. Estos estudios se confirmaron 3 semanas más tarde. La paciente actualmente recibe tratamiento con hidroxocobalamina, 1 mg intramuscular dos veces a la semana, carnitina, dieta hipoproteica y L-dopa para su síndrome parkinsoniano, así como tratamiento específico para su diabetes.

Discusión

La necrosis de globos pálidos es un hecho infrecuente en la edad pediátrica. En adultos, es frecuente que aparezca en los síndromes posthipóxicos; ya que por su vascularización marginal los globos pálidos son especialmente susceptibles al daño hipóxico o isquémico⁽¹⁾.

En los niños, en cambio, la necrosis de los ganglios basales se ha descrito en diferentes enfermedades (tabla I). En la mayor parte de los casos no se ha encontrado una importante hipotensión o hipoxia precediendo a la lesión, sino una constante acidosis metabólica severa⁽²⁾. Algunos autores postulan que la hipocapnia secundaria a la acidosis metabólica produciría vasoconstricción de las arterias estriales y necrosis secundaria. En el caso que describimos la cetoacidosis diabética que presentó creemos que no fue tan severa como para producir las lesiones necróticas.

La mayoría de los autores, en cambio, coinciden en señalar que las lesiones en estriado de los niños corresponden a «infartos metabólicos» debido a la acumulación de metabolitos tóxicos en los ganglios basales y no a isquemia ni hipoxia⁽¹⁾.

Habitualmente, tanto en la enfermedad de Leigh como en la aciduria glutárica tipo I, la acidemia propiónica, y otras enfermedades metabólicas, la afectación de ganglios basales suele ocurrir a nivel del neostriado (caudado y putamen), siendo la afectación exclusiva del paleostriado (globos pálidos) muy infrecuente⁽³⁻¹⁸⁾.

El núcleo putamen se afecta también con relativa frecuencia, en cuadros hipóxicos severos, tanto en hipoxias neonatales como en niños mayores⁽¹⁹⁾.

Un cuadro de etiología desconocida, en ocasiones familiar, es la necrosis estriatal bilateral de la infancia que cursa con necrosis aguda o progresiva del neostriado, afectando a los distintos núcleos en sucesivos brotes de la enfermedad^(5,6,20,21).

La acidemia metilmalónica es un defecto del metabolismo de los aminoácidos ramificados, en el que está alterada la transformación de L-metilmalonil-CoA en succinil-CoA (Fig. 2). Se han identificado siete formas bioquímicas y genéticas distintas: una por defecto en la enzima racemasa, dos por déficit total o parcial de la mutasa (mut^o y mut) y cuatro por alteración en la síntesis del adenosilcobalamina, cofactor de la mutasa (cob-1A, cob-1B, cob-1C y cob-1D)^(22,23). Habitualmente, los niños que son normales al nacer, en el primer mes de vida desarrollan un cuadro de letargia, vómitos recurrentes, deshidratación, hipotonía y dificultad respiratoria tras la introducción proteica en la dieta. Se produce una acidosis metabólica intensa con hiperglucemia e hiperamoniemia, falleciendo habitualmente en el primer año de vida⁽²⁴⁾. El diagnóstico se realiza mediante la determinación de ácidos orgánicos en sangre encontrándose niveles muy elevados de ácido metilmalónico y propiónico. El déficit enzimático se puede detectar mediante cultivo de fibroblastos⁽²³⁾.

Aunque la mayoría de los pacientes cursan de forma aguda en el período neonatal, se han encontrado pacientes con formas leves, más tardías, como nuestro caso. En general, los pacientes con un defecto total de la enzima mutasa (mut^o) inician la sintomatología en la primera semana de vida en un 80% de los casos, falleciendo la totalidad en el primer año. Los pacientes con un déficit enzimático parcial de mutasa (mut) o con alteración en la síntesis de adenosilcobalamina presentan clínica más tardíamente. Los pacientes con la forma cob-1A frecuentemente responden al tratamiento con adenosilcobalamina, dis-

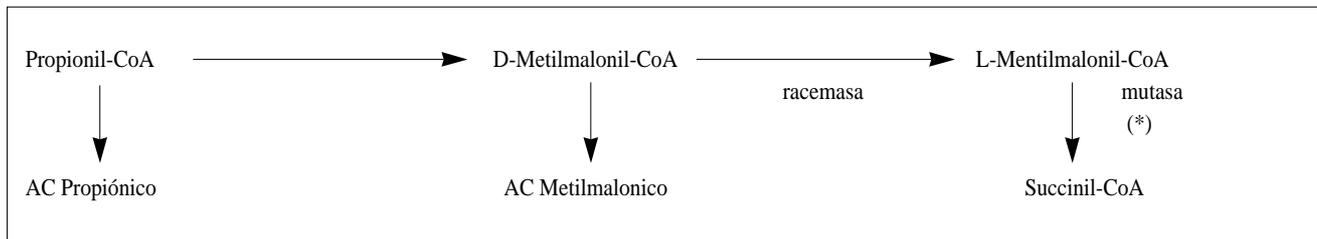


Figura 2. Metabolismo de aminoácidos ramificados. (*)Adenosil-cobalamina, cofactor de la metilmaloni-CoA mutasa.

minuyendo las concentraciones de metilmalónico, siendo por tanto, los de mejor pronóstico y con mayor supervivencia a largo plazo, pudiendo estar asintomáticos en la edad adulta^(22,23).

Habitualmente, los hallazgos de neuroimagen en pacientes con acidemia metilmalónica son inespecíficos, sobre todo atrofia cortical, áreas de desmielinización. La afectación de globos pálidos fue descrita por primera vez por Korf y cols.⁽²⁵⁾, en 1986, en un niño de 19 meses previamente asintomático, que desarrolló un cuadro de encefalopatía aguda con temblor y posturas distónicas e importante cetoacidosis. La tomografía computarizada cerebral mostraba lesiones hipodensas bilaterales en ambos globos pálidos. El estudio de ácidos orgánicos detectó una acidemia metilmalónica.

Desde entonces solamente ocho nuevos casos de necrosis de globos pálidos asociada a acidemia metilmalónica han sido descritos en la literatura^(1,3,26-28). Todos ellos, al igual que en nuestra paciente, cursaron con una encefalopatía aguda, síntomas extrapiramidales y una acidosis metabólica muy severa. La edad de presentación variaba entre los 19 meses y los 13 años, estando la mayoría de ellos asintomáticos previamente.

En estudios histológicos de autopsias de pacientes con acidemia metilmalónica y sin afectación macroscópica ni de neuroimagen de ganglios basales, se han descrito necrosis del putamen y espongiosis y gliosis de los globos pálidos⁽²⁶⁾.

La afectación exclusiva de los globos pálidos en estos casos de acidemia metilmalónica se han intentado explicar, porque, en condiciones normales, se ha encontrado en el globo pálido una cantidad de ácidos grasos de cadena impar, metabolitos del propionil CoA, mucho mayor que en el resto de la sustancia blanca y gris del cerebro, y se cree, por tanto, que el «turn-over» de propionil CoA es mayor en esta estructura. En la acidemia metilmalónica la acumulación de ácido propiónico y/o propionil-CoA en el globo pálido produciría una alteración en el metabolismo mitocondrial, un déficit local de energía y una necrosis secundaria a este nivel⁽¹⁾.

Clínicamente, estos pacientes presentan un cuadro extrapiramidal agudo, similar al parkinson, habitualmente irreversible, y que en ocasiones puede simular un cuadro depresivo, como ocurrió en nuestra paciente y que debe plantear un diagnóstico diferencial con otros cuadros de afectación de ganglios basales, principalmente de los globos pálidos⁽²⁹⁾. El tratamiento con hidroxocobalamina puede mejorar la sintomatología.

En resumen, la acidemia metilmalónica se debe incluir en el

diagnóstico diferencial de la necrosis de globos pálidos, incluso en niños mayores previamente asintomáticos, suponiendo una forma tardía de presentación de esta aciduria orgánica.

Bibliografía

- 1 Heidenreich R, Natowicz M, Hainline B, Berman P, Kelley R, Hillman R, Berry G. Acute extrapyramidal syndrome in methylmalonic acidemia: «Metabolic stroke» involving the globus pallidus. *J Pediatr* 1988;**113**:1022-1027.
- 2 Rosenberg N. Methylmalonic acid, methanol, metabolic acidosis, and lesions of basal ganglia. *Ann Neurol* 1987;**22**:96-97.
- 3 Barkovich AJ. Metabolic and destructive brain disorders. En: *Pediatric Neuroimaging*. Devid Norman (ed). New York: Raven Press, 1990; págs. 35-76.
- 4 Aicardi J. Heredodegenerative disorders with predominant involvement of the basal ganglia. En: Jean Aicardi (ed). *Diseases of the Nervous System in Childhood (Clinics in Developmental Medicine; No. 115-118)*. London: Mac Keith Press, 1992; 532-546.
- 5 Campistol J, Fernández-Alvarez E, Ruscalleda J. CT appearance of low attenuation areas in basal ganglia in childhood: report of 23 cases. *Computerized Radiol* 1987;**11**:229-235.
- 6 Rosemberg S, Amaral LC, Kliemann SE. Acute encephalopathy with bilateral striatal necrosis. A distincte clinicopathological condition. *Neuropediatrics* 1992;**23**:310-315.
- 7 Capa J, Herranz JL, Arteaga R, Abadi A. Necrosis estriatal bilateral infantil. *An Esp Ped* 1991;**35**:55-58.
- 8 Domingo Jiménez R, García Silva MT, Ribes A, Martínez MT, Rodríguez Costa T. Acidemia metilmalónica y necrosis de ganglios basales. Comunicación al IV Congreso Español de Neuropediatría. *Rev Neurol (Barcelona)*;**22**:60.
- 9 Campistol J, Cusí V, Vernet A, Fernández-Alvarez E. Dystonia as presenting sign of subacute necrotizing encephalomyelopathy in infancy. *Eur J Pediatr* 1986;**144**:589-591.
- 10 Muñoz ME, Martínez Bermejo A, Gutiérrez Molina M. Distonía como manifestación principal en el síndrome de Leigh del lactante. *An Esp Ped* 1993;**38**:348-350.
- 11 Campistol J, Fernández Alvarez E, Cusí V. CT Scan appearance in subacute necrotizing encephalomyelopathy. *Dev Med Child Neurol* 1984;**26**:519-522.
- 12 Goodman SI, Norenberg MD. Glutaric acidemia as a cause of striatal necrosis in childhood. *Ann Neurol* 1983;**13**:582-583.
- 13 Jellinger K. Exogenous striatal necrosis. En: Vinken PJ, Bruyn GW, Klawans HL (eds). *Handbook of Clinical Neurology, vol 5 (49): Extrapiramidal Disorders*. Amsterdam: Elsevier Science Publishers BV 1986; págs. 499-518.

- 14 Martínez Bermejo A, Pascual Castroviejo I, Merinero B. Deficiencia de los complejos I y IV de la cadena respiratoria mitocondrial en dos hermanos con aciduria glutárica tipo I. *Neurología* 1994;**9**:401-404.
- 15 Aicardi J, Goutiers F, Saudubray JM. CT scans of infants with glutaric aciduria. *Dev Med Child Neurol* 1985;**27**:403-404.
- 16 Ponsot G. Maladies Mitochondriales. En: Arthuis M, Ponsot G, Pinsard N (eds). *Neurologie Pédiatrique*. Paris: Médecine-Sciences Flammarion 1990; 377-387.
- 17 Pedrola D, Pineda M, Fernández Alvarez E. Enfermedad de Hallervorden-Spatz. Presentación de un nuevo caso y experiencia del servicio. Comunicación al IV Congreso Español de Neuropediatría. *Rev Neurol (Barcelona)* 1994;**22**:40.
- 18 Nelson RF, Guzmán DA, Grahovac Z. Computerized cranial tomography in Wilson disease. *Neurology* 1979;**29**:866-868.
- 19 Kretschmar K, Ludwig B, Krämer G, Collmann H, Kazner E. Bilateral lesions of the putamina. *Neuroradiology* 1986;**28**:87-91.
- 20 Mito T, Tanaka T, Becker LE, Takashima S, Tanaka J. Infantile bilateral striatal necrosis. *Arch Neurol* 1986;**43**:677-680.
- 21 Fujita K, Takeuchi Y, Nishimura A, Takada H, Sawada T. Serial MRI in infantile bilateral striatal necrosis. *Pediatr Neurol* 1994;**10**:157-160.
- 22 Matsui S, Mahoney M, Rosenberg L. The natural history of the inherited methylmalonic acidemias. *N Engl J Med* 1983;**308**:857-861.
- 23 Rosenberg LE, Fenton WA. Disorders of propionate and methylmalonate metabolism. En: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (eds). *The metabolic basis of inherited disease*, 6th edition. New York: McGraw-Hill, 1989; 821-844.
- 24 Fenichel GM. *Neonatal neurology*. Churchill Livingstone Inc. New York, 1985.
- 25 Korf B, Wallman J, Levy H. Bilateral lucency of the globus pallidus complicating methylmalonic acidemia. *Ann Neurol* 1986;**20**:364-366.
- 26 Roodhooft AM, Baumgartner ER, Martin JJ, Blom W, Van Acker K. Symmetrical necrosis of the basal ganglia in methylmalonic acidemia. *Eur J Pediatr* 1990;**149**:582-584.
- 27 De Sousa C. Focal changes in the globi pallidi associated with neurological dysfunction in methylmalonic acidemia. *Neuropediatrics* 1989;**20**:199-201.
- 28 Shimoizumi H, Okabe I, Kodama H, Yanagisawa M. Methylmalonic acidemia with bilateral MRI high intensities of globus pallidus. *No-To-Hattatsu* 1993;**25**:554-557.
- 29 Pranzatelli M, Mott S, Pavlakis S, Conry J, Tate E. Clinical spectrum of secondary parkinsonism in childhood: a reversible disorder. *Pediatr Neurol* 1994;**10**:131-140.