

D. Yeste Fernández, F. Castelló Girona,
 J. Mora Graupera, E. Riudor Taravila*,
 J.A. Arranz Amo*, A. Ribes Rubió**,
 C. Pérez Cerdá***

An Esp Pediatr 1996;44:620-622.

Introducción

El déficit de 2-metil-acetoacetil CoA tiolasa mitocondrial (MAACoA-tiolasa mitocondrial) es un defecto congénito del metabolismo de probable herencia autosómica recesiva que afecta el catabolismo de los cuerpos cetónicos y de la isoleucina. Clínicamente, la enfermedad se caracteriza por cetoacidosis, vómitos, deshidratación y depresión sensorial que puede evolucionar a coma. De todos modos, su expresividad clínica es muy variable, incluyendo pacientes que presentan graves alteraciones metabólicas de inicio en el período neonatal hasta manifestaciones leves de vómitos cíclicos durante la infancia⁽¹⁾.

El enzima MAACoA-tiolasa mitocondrial tiene un papel fundamental en el metabolismo de los cuerpos cetónicos en los tejidos periféricos, en la síntesis de cuerpos cetónicos en el hígado y en el catabolismo de la isoleucina. El déficit enzimático origina la eliminación urinaria de cantidades aumentadas de ácido 2-metil-3-hidroxi-butírico, de ácido 2-metil-acetoacético y de tiglilglicina⁽²⁾.

La prevalencia de este raro trastorno metabólico es desconocida. Hasta la actualidad se han comunicado tan sólo 22 casos⁽³⁾; en algunos de estos pacientes el estudio de la genética molecular muestra una gran variabilidad entre la expresión genotípica y fenotípica del defecto enzimático^(4,5).

Caso clínico

Lactante de sexo femenino de 14 meses que ingresa por presentar depresión sensorial y respiración acidótica tipo Kussmaul, en el contexto de una bronquitis obstructiva de 48 horas de evolución. No se registran antecedentes familiares ni personales de interés. La familia descarta cualquier posibilidad de ingesta de tóxicos y fármacos los días previos. Entre sus antecedentes patológicos hay que señalar episodios de broncoespasmo desde la edad de 6 meses, tratados con salbutamol inhalado. El desarrollo pondoestatural y psicomotor es adecuado. Peso: 10,5 kg (+1,4 DS), Talla: 79 cm (+0,9 DS). En el examen físico destaca una auscultación respiratoria de broncoespasmo que evoluciona a respiración acidótica y tendencia a somnolencia progresiva. Presenta

S. Lactantes. * Laboratorio de Metabolopatías. Hospital Universitari Materno-Infantil Vall d'Hebron. Barcelona. **Instituto de Bioquímica Clínica. Cerdanyola. Barcelona. ***Centro de Diagnóstico de Enfermedades Moleculares. Madrid.

Correspondencia: Diego Yeste Fernández. S. Lactantes. Hospital Universitari Materno-Infantil Vall d'Hebron. Pº Vall d'Hebron 119-129. 08035-Barcelona

Recibido: Abril 1995
 Aceptado: Julio 1995

Coma cetoacidótico en el lactante como forma de debut de un déficit de 2-metil acetoacetil-CoA tiolasa mitocondrial

Tabla I Acidos orgánicos en orina en distintas situaciones metabólicas (mg/g creatinina)

	<i>Crisis</i>	<i>Remisión</i>	<i>Controles</i>
3-hidroxi-butírico	11.935,0	28,6	30 ± 7
Acetoacético	2.629,0	< 5	< 5
3-hidroxi-2-metil-butírico	426,7	39,6	< 5
2-metil-acetoacético	49,6	8,6	< 5
3-hidroxiisovalérico	138,9	9,8	10 ± 4

estado de cetoacidosis severa (pH: 6,89, pCO₂: 17,5 mm Hg, pO₂: 72 mm Hg, HCO₃⁻: 3,4 mEq/L, EB: -27) y deshidratación isotónica de aproximadamente un 5%. Glucemia: 140 mg/dl. Hemograma y leucograma normal. Labstix orina: ausencia de glucosuria y cetonuria intensa. Ante el progresivo deterioro neurológico (Glasgow score <8) que presenta el paciente con pausas apneicas se traslada a Unidad de Cuidados Intensivos procediéndose a intubación nasotraqueal y asistencia respiratoria mecánica. Se inicia fluidoterapia endovenosa con suero glucosalino y bicarbonato sódico. La corrección de la acidosis se consigue rápidamente, alcanzando la normalidad clínica en 36 horas. Extubación a las 48 horas. Curso clínico posterior sin incidencias.

Otras exploraciones complementarias efectuadas a su ingreso: salicilemia: 15 mg/dl. Screening tóxicos (benzodiazepinas y antidepresivos tricíclicos): negativo. Fructosamina y hemoglobina glicosilada: normales. Hemocultivo y cultivos externos: negativos. EEG: normal. Acido láctico: 0,66 mmol/L (VN: 0,5-2). Acido pirúvico: 64,8 µmol/L (VN: 40-65). Carnitina: 38,9 nmol/ml (VN: 47,3 ± 9,4). Amonio: normal. Aminoacidemia y aminoaciduria: no se detectan alteraciones significativas. Insulinemia y péptido-C: normales. Estudio ácidos orgánicos en orina por cromatografía de gases-espectrometría de masas: presencia masiva de ácido 3-hidroxi-butírico: 17.700 µmol/mmol creatinina (VN: 5-31), con aumento de ácido acetoacético, 3-OH-isovalérico, 2-metil 3-OH-butírico y 2-metil-acetoacético (Tabla I). No se detectó tiglilglicina. En los días posteriores a la crisis, se aprecia una ligera cetonuria con un valor de 3-hidroxi-butírico basal en plasma de 930 µmol/L (VN: < 300) que responde adecuadamente a la ingesta, descendiendo a 128 µmol/L.

En fase de estabilidad clínica se procede a determinar nuevamente ácidos orgánicos en orina, persistiendo el aumento de

Tabla II Actividades succinil CoA transferasa, acetoacetil CoA tiolasa (con y sin K⁺) y citrato sintetasa en fibroblastos de piel de la paciente.

	Succinil CoA transferasa	Acetoacetil CoA tiolasa		Cociente*	Citrato sintetasa
		+K ⁺	-K ⁺	(+K ⁺ /-K ⁺)	
Paciente	11,1±0,8	6,3±0,4	5,2±0,3	1,1	36,8±5,4
Control intraensayo	16,4±2,9	20,6±0,7	13,2±0,8	1,6	59,9±2,8
Controles (n=7) \bar{x} ± DE	12,1±4,0	16,9±2,8	9,4±2,4	1,8	48,8±7,4
(intervalo)	(7,5-16,4)	(12,2-20,6)	(6,4-13,2)	(1,6-1,9)	(42,1-60,0)

(*) Cociente de actividad acetoacetil CoA tiolasa en presencia (+K⁺) y ausencia (-K⁺) de potasio.
 Los valores son la media ± DE de determinaciones por duplicado de tres ensayos diferentes. Las actividades transferasa y tiolasa se expresan como nmoles acetoacetil CoA desapareciendo/min/mg proteína. La actividad citrato sintetasa se expresa como nmoles de citrato formando/min/mg proteína.

ácido 2-metil 3-OH-butírico 2-metil-acetoacético en ausencia de cetosis, lo que indica marcadamente un déficit de MAACoA-tiolasa mitocondrial.

Estudio de actividades succinil CoA transferasa, acetoacetil CoA tiolasa (con y sin potasio) y citrato sintetasa en fibroblastos de piel de la paciente. La actividad succinil CoA transferasa es normal. La actividad acetoacetil CoA tiolasa en ausencia de potasio es inferior a los controles y no se estimula en presencia de potasio (cociente +K⁺/-K⁺ = 1,1), siendo de un 37% con respecto a la media de controles. La actividad citrato sintetasa se ha medido como control interno mitocondrial. Estos resultados indican que la paciente presenta una deficiencia del enzima MAACoA-tiolasa mitocondrial (Tabla II).

Hasta la actualidad no ha presentado nuevas descompensaciones. Se recomienda seguir una dieta de bajo contenido proteico, evitar el ayuno prolongado, y el control riguroso de los estados febriles.

Discusión

La concentración sérica de los cuerpos cetónicos (acetoacetato y beta-hidroxibutírico) es el resultado final del balance entre su producción por el hígado y su utilización por los tejidos periféricos, sin tener en cuenta la acetona que se forma por la rotura no enzimática del acetoacetato y que no interviene de forma efectiva en el metabolismo de la degradación de los cuerpos cetónicos. Después de 24 horas de ayuno, los niños normales de edades comprendidas entre 1 y 7 años alcanzan niveles plasmáticos de ácido beta-hidroxibutírico comprendidos entre 300 y 600 µmol/L. Conceptualmente se considera estado de cetoacidosis cuando la concentración sérica de cuerpos cetónicos es superior a 700 µmol/L⁽⁶⁾.

El enzima MAACoA tiolasa mitocondrial es el agente responsable de la conversión de 2 MAACoA en propionil-CoA y acetil-CoA en las últimas fases del catabolismo de la isoleucina y del metabolismo de los ácidos grasos. El defecto de este enzima tiene como resultado la acumulación de MAACoA y sus metabolitos^(1,2,6); la competición del MAACoA con acetoacetilCoA causa el aumento de cuerpos cetónicos (Fig. 1). Hasta la actualidad se han identificado cuatro actividades 3-

cetotiolasa en los tejidos del organismo: un enzima citoplasmático, dos mitocondriales y una contenida en los peroxisomas. De entre ellas, el enzima MAACoA tiolasa mitocondrial es el único que requiere la presencia de potasio para ejercer su actividad⁽³⁾.

Los pacientes afectados de este raro defecto enzimático pueden presentarse en la infancia temprana o en la adolescencia con episodios recurrentes de cetoacidosis y otros síntomas más inespecíficos como vómitos cíclicos, deshidratación, polipnea y letargia. Puede existir historia previa de adversión a la ingesta proteica^(3,7).

Esta entidad debe ser considerada en el diagnóstico diferencial de los estados de cetoacidosis de la infancia que cursan con normoglicemia o hiperglicemia moderada, que incluyen la diabetes mellitus, los errores congénitos del metabolismo de los aminoácidos (formas no clásicas de la enfermedad del jarabe de arce, la aciduria metilmalónica, la aciduria propiónica y la aciduria isovalérica), las acidosis lácticas congénitas (déficits múltiples de carboxilasas y piruvato-carboxilasa), la intoxicación salicilica y por último los estados de hipercetosis secundarios a defectos de los enzimas responsables de la degradación de los cuerpos cetónicos (3-cetotiolasas)^(1,3). En los primeros procesos, la hipercetosis está relacionada básicamente con un exceso de producción de cuerpos cetónicos. Por el contrario, los estados de hipercetosis secundarios a defectos de los enzimas de la cetolisis están relacionados con una disminución de la utilización de los cuerpos cetónicos en los tejidos periféricos debido al déficit de los enzimas responsables de la degradación de los cuerpos cetónicos⁽⁶⁾.

Los análisis de aminoácidos en plasma y orina, de ácidos orgánicos en orina, y de ácido láctico y amonio en plasma dentro de los rangos de la normalidad, descartarán las entidades arriba señaladas. Debe tenerse en cuenta que la presencia de cuerpos cetónicos en sangre y especialmente de acetoacetato pueden interferir en la determinación de ácido acetilsalicílico y ser, por tanto, causa de un resultado falso positivo de salicilemia, que puede hacernos diagnosticar erróneamente un estado de intoxicación salicilica⁽⁹⁾.

Debe sospecharse la existencia de este defecto enzimático si persiste la eliminación sostenida de 2MAA y sus metabolitos en

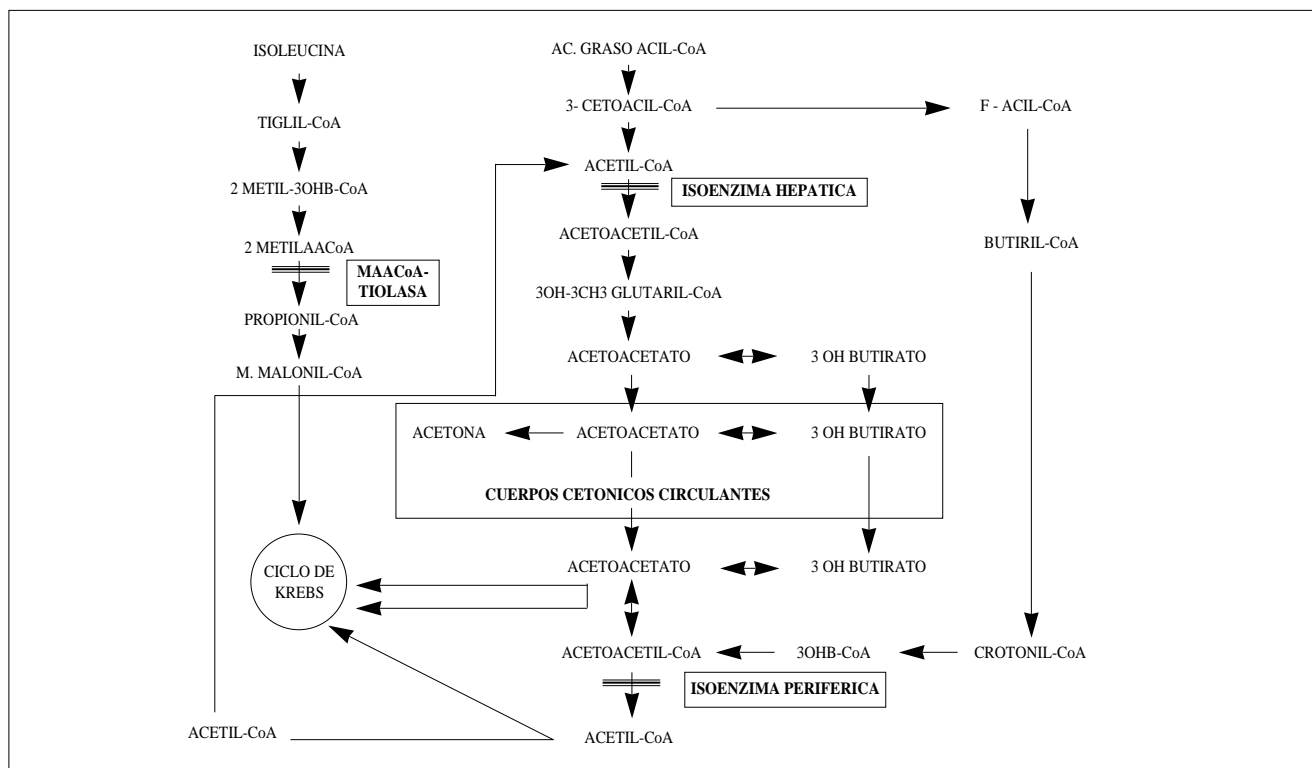


Figura 1. Vías metabólicas de la formación de cuerpos cetónicos. El símbolo (≡) representa el nivel en el que actúa el enzima 2-metil-acetoacetyl CoA tiolasa mitocondrial (MAACoA tiolasa).

orina una vez conseguida la estabilidad clínica del paciente y corregida la cetoacidosis. Es útil la práctica de un test de sobrecarga de isoleucina para el diagnóstico de las formas intermedias o en ausencia de marcadores bioquímicos⁽⁸⁾. La confirmación definitiva del diagnóstico se basa en la demostración del déficit enzimático en cultivo de fibroblastos de piel⁽¹⁻³⁾.

El tratamiento de la enfermedad se basa en la restricción de la ingesta de proteínas (máximo: 1,5 -1,7 g/kg/día) y el control efectivo de las situaciones de estrés metabólico, especialmente el ayuno prolongado y los estados febriles. Es de utilidad la administración de bicarbonato oral en las situaciones que incrementan la cetonuria. Sin tratamiento adecuado, los episodios de descompensación pueden ser fatales o conducir a secuelas neurológicas graves. El pronóstico con buen control es excelente^(1,6).

Pensamos que el déficit de tiolasa se diagnostica habitualmente sólo después de múltiples crisis de cetosis, con el riesgo que ello implica. Queremos llamar la atención sobre la importancia de incluir el déficit de tiolasa en el diagnóstico diferencial de las cetoacidosis severas, tanto por la facilidad de su orientación diagnóstica: análisis de ácidos orgánicos en crisis y en remisión, como por el sencillo tratamiento a seguir que evitaría o disminuiría crisis posteriores.

Bibliografía

1 Sweetman L. Branched chain organic acidurias. En Scriver CR, Beaudet A, Sly WS, Valle DV, eds. *The Metabolic Basis of Inherited Disease*,

6 ed. New York: McGraw-Hill 1989;791-820

- 2 Iden P, Sovik O, Sweetman L, Gibson KMA. 3-ketothiolase deficiency. Biochemical investigation of 15 cases. *Pediatr Res* 1987;**22**:236A.
- 3 Sovik O. Mitochondrial 2-methylacetoacetyl-CoA thiolase deficiency: an inborn error of isoleucine and ketone body metabolism. *J Inher Metab Dis* 1993;**16**:46-54.
- 4 Fukao T, Yamaguchi S, Kano M et al. Molecular cloning and sequence of the complementary DNA encoding human mitochondrial acetoacetyl-coenzyme A thiolase and study of the variant enzymes in cultured fibroblasts from patients with 3-ketothiolase deficiency. *J Clin Invest* 1990a;**86**:2086-2092.
- 5 Fukao T, Yamaguchi S, Nagasawa et al. Molecular cloning of cDNA for human mitochondrial acetoacetyl-CoA thiolase and molecular analysis of 3-ketothiolase deficiency. *J Inher Metab Dis* 1990;**13**:757-760.
- 6 Saudubray JM, Specola N. Ketolysis defects. En Fernandes J, Saudubray JM, Tada K, eds. *Inborn Metabolic Diseases*. Berlin: Springer-Verlag 1990;411-418.
- 7 Middleton B, Bartlett K, Romanos A. 3-Ketothiolase deficiency. *Eur J Pediatr* 1986;**144**:586-589.
- 8 Aramaki S, Lehotay D, Sweetman L, Nyhan WL, Winter SC, Middleton B. Urinary excretion of 2-methylacetoacetate, 2-methyl-3-hydroxybutyrate, and tiglylglycine after isoleucine loading in the diagnosis of 2-methylacetoacetyl-CoA thiolase deficiency. *J Inher Metab Dis* 1991;**14**:63-74.
- 9 Robinson BH, Sherwood WG, Taylor J, Balfé JW, Mamer OA. Acetoacetyl CoA thiolase deficiency: A cause of severe ketoacidosis in infancy simulating salicylism. *J Pediatr* 1979;**95**:228-233.