



## 677 - ACIDURIA GLUTÁRICA TIPO 1 EN ADULTOS

Juan Martín Torres<sup>1</sup>, Isabel Solares Fernández<sup>1</sup>, Judit Iglesias Franco<sup>2</sup>, Cristina Puente Fernández<sup>1</sup>, David Galindo Rodríguez<sup>1</sup>, Patricia Callis I Oliver<sup>1</sup>, Mario Cereza Latre<sup>1</sup> y Montserrat Morales Conejo<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio Medicina Interna, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid. <sup>2</sup>Servicio Medicina Intensiva, Hospital Universitario La Princesa, Madrid.

### Resumen

**Objetivos:** La aciduria glutárica tipo 1 (AG1) es un error congénito del metabolismo que puede cursar con crisis encefalopáticas y trastornos del movimiento. Recientemente se encuentra dentro del programa de cribado neonatal estatal lo que permite un diagnóstico y tratamiento precoz con dieta baja en lisina y fármacos lo que ha permitido disminuir drásticamente su morbimortalidad. Los pacientes adultos afectados de esta enfermedad no han sido sometidos a programas de cribado, siendo diagnosticados de forma tardía con importantes secuelas. En este trabajo se describen las características clínicas, evolución y tratamiento de pacientes mayores de 16 años con AG1 en seguimiento por la Unidad de Minoritarias del Hospital Universitario 12 de Octubre hasta abril 2022.

**Métodos:** Estudio transversal, retrospectivo y observacional. Se analizaron variables demográficas, clínicas, pruebas diagnósticas y tratamiento recogidas mediante entrevista clínica y registro de historia clínica.

**Resultados:** Se recogieron 11 pacientes con AG1, el 81,8% fueron mujeres. El 36,4% fueron diagnosticados por encima de los 6 años de edad. La mediana al diagnóstico fue de 36 meses (IRQ 10 meses-9 años). El 27,3% de los pacientes no cumplieron un adecuado seguimiento estructurado. El 36,4% tenía antecedente de consanguinidad. El 45,5% tenían antecedente de crisis encefalopáticas y el 18,2% de macrocefalia. Durante el seguimiento, los síntomas más frecuentes fueron la alteración en la velocidad del habla 72,7% y la aparición de distonías 72,7%. Se observaron otros trastornos motores como alteraciones en la marcha 63,6% y mioclonías 27,3%. El 54,5% presentaban algún grado de discapacidad intelectual. En la resonancia magnética cerebral el 81,8% presentaban alteraciones en ganglios de la base y el 63,6% leucoencefalopatía. Todos los pacientes recibían tratamiento con carnitina, el 81,8% asociaban riboflavina y el 72,7% cumplían dieta hipoproteica desde hacía más de 10 años. Recibían tratamiento para las distonías el 54,5% de pacientes con: clonazepam trihexifenidilo y/o baclofeno. El 54,5% eran independientes con Índice Barthel (IB) 100 puntos mientras el 27,3% presentaban dependencia total (IB < 20 puntos). Casi la mitad de los pacientes habían precisado educación especial. El 36,4% se había emancipado y dos de las pacientes habían tenido descendencia con hijos sanos. Más de la mitad de los casos se encontraban en desempleo. Las principales variables estudiadas quedan reflejadas en las tablas.

Variables demográficas de los pacientes					
Edad	Sexo	Edad aL Dº (años)	Motivo del Dº	Consanguinidad	Familiares afectos
26	Mujer	9	Crisis encefalopática	No	Hermana
30	Mujer	11	Estudio familiar	No	Hermana
23	Mujer	10 meses	Hipoglucemia hipocetósica	No	No
30	Mujer	16 meses	Crisis encefalopática	Sí	Primos (no estudiados)
39	Mujer	12	Retraso psicomotor	Sí	Hermana
32	Mujer	5	Estudio familiar	Sí	Hermana
18	Mujer	7 meses	Crisis encefalopática	No	No
19	Mujer	3	Retraso psicomotor	Se desconoce	Se desconoce
28	Hombre	8	Hipotonía	Se desconoce	Madre (V400M)
17	Hombre	4 meses	Distonías	Sí	2 primas retraso mental
19	Mujer	11 meses	Crisis encefalopática	No	Padre (V400M), Madre (R402W)

Dº: diagnóstico.

Variables clínicas de los pacientes con AG1							
Crisis encefalopática (meses)	Discapacidad intelectual	Velocidad habla	Distonías	Mioclonías	Crisis epilépticas	Marcha	Macrocefalia
21	Leve	Leve	Leve	Esporádicas	Nunca	Leves alteraciones	Sí
No	Normal	Normal	Normal	No	Nunca	Normal	No
10	Normal	Normal	Normal	Esporádicas	Nunca	Normal	No
16	Grave	Grave	Grave	No	Nunca	No deambula	No
No	Normal	Leve	Moderada	No	Nunca	Apoyo	No
No	Normal	Normal	Moderada	Continuas	Nunca	Leves alteraciones	No
7	Grave	Grave	Grave	No	Nunca	No deambula	No
No	Moderada	Leve	Normal	No	Esporádicas	Normal	No
No	Normal	Leve	Leve	No	Nunca	Normal	No
No	Grave	Grave	Moderada	No	Nunca	No deambula	No

11	Leve	Leve	Leve	No	Esporádicas	Leves alteraciones	Sí
----	------	------	------	----	-------------	--------------------	----

Variables analíticas de los pacientes con AG1

Carnitina basal (umol/L)	Ác. glutárico orina (mmol/mol Creat)	3 OH glutárico orina (mmol/mol Creat)	Glutaril-3-OH-decanoil-carnitina (C5-DC) umol/L
66	112	59	10,22
53	137	119	6,7
8,13	798	130	9,7
16,94	15	347	2,24
54,87	1706	78	7,78
3,05	1624	201	2,24
85,62	4	59	1,89
Se desconoce	Se desconoce	Se desconoce	Se desconoce
7,8	272	244	2,36
62,2	4	41	0,55
72,67	2	92	0,39

Variables radiológicas de los pacientes con AG1

Ganglios de la base	Ensanchamiento cisura Silvio	Atrofia cerebral	Alteración sustancia blanca
Sí	Sí	Sí	Sí
No	No	No	Sí
Sí	No	No	Sí
Se desconoce	Se desconoce	Se desconoce	Se desconoce
Sí	Sí	No	Sí
Sí	No	No	No
Sí	Sí	Sí	Se desconoce
Sí	No	No	Sí
Sí	No	No	Sí
Sí	No	Sí	Sí
Sí	Sí	No	No

Variables genéticas, electroencefalograma y densitometría ósea de los pacientes AG1

EEG	DMO	Mutaciones genéticas
Normal	Osteopenia	Homocigota R402W

No realizado	Normal	Homocigota R402W
No realizado	Normal	Heterocigota A293T/C115R
No realizado	Se desconoce	Homocigota c.1198G > A gen GCDH
Normal	Se desconoce	Homocigota de C.877G > A
No realizado	Se desconoce	Homocigota de C.877G > A
Normal	Se desconoce	R402W/R227P en el gen GCDH
Alterado	Se desconoce	Se desconoce.
Normal	Normal	V400M/R88C
No realizado	Se desconoce	Homocigoto mutación V400M
Normal	Normal	R402V/V400M.

#### VARIABLES TERAPÉUTICAS DE LOS PACIENTES CON AG1

Carnitina	Riboflavina	Fármacos para distonía	Anticomicial	Dieta hipoproteica	Gramos proteínas naturales de alto valor biológico	Año tratamiento en dieta	Suplemento aminoácidos
Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	15	2005	Sí
Sí	Sí	No	No	Sí	15	2011	Sí
Sí	Sí	No	No	Sí	7	2012	Sí
Sí	No	Sí	No	Sí	Errático	Se desconoce	No
Sí	Sí	Sí	No	Sí	Errático	Se desconoce	No
Sí	Sí	Sí	No	No	Errático	Se desconoce	No
Sí	Sí	Sí	No	Sí	22,5	2004	Sí
Sí	Sí	No	Sí	No	Errático.	Se desconoce	No
Sí	No	No	No	No	Errático.	Se desconoce	No
Sí	Sí	Sí	No	Sí	12,5	2005	Sí
Sí	Sí	No	No	Sí	22	2007	Sí

#### SITUACIÓN BASAL DE LOS PACIENTES CON AG

Nivel de estudios	Barthel	Residencia habitual	Trabajo
Bachillerato/FP	100	Casa familiar	Sí

Bachillerato/FP	100	Emancipado	Sí
Estudios superiores	100	Casa familiar	Sí
Educación especial	20	Casa familiar	No
Bachillerato/FP	75	Emancipado	No
Educación obligatoria	100	Emancipado	Sí
Educación especial	0	Casa familiar	No
Educación especial	65	Casa familiar	No
Bachillerato/FP	100	Emancipado	Sí
Educación especial	0	Casa familiar	No
Educación especial	100	Casa familiar	No

**Conclusiones:** La mayoría de los adultos con AG1 presentan secuelas graves secundarias a la enfermedad siendo los trastornos del habla y las distonías, los síntomas más frecuentes. Dichas secuelas dificultan su acceso a la vida adulta. Dada la complejidad y escasa prevalencia de AG1, es importante su seguimiento estrecho en unidades especializadas.

## Bibliografía

1. Quijada Fraile P, Bellusci M, Barrio Carreras D. Aciduria Glutárica tipo 1. Aciduria Glutárica tipo 3. Acidurias 2- hidroxiglutáricas. Enfermedad de Canavan. Couce MA, Aldámiz-Echevarría L, García-Jiménez MC, González-Lamuño D, editores. Diagnóstico y Tratamiento de las Enfermedades Metabólicas Hereditarias, 5ª ed. Majadahonda (Madrid). Editorial ERGON. 2022; p. 475-84.
2. Couce ML, López-Suárez O, Bóveda MD, Castiñeiras DE, Cocho JA, García-Villoria J, *et al.* Glutaric aciduria type I: outcome of patients with early- versus late-diagnosis. *Eur J Paediatr Neurol.* 2013;17(4):383-9.