



1591 - DEFICIENCIA DE HMG-COA LIASA DE DIAGNÓSTICO EN LA EDAD ADULTA: DESCRIPCIÓN DE DOS CASOS Y REVISIÓN DE LA LITERATURA

Óscar Porto Fuentes, Fátima Raad Verea, Aldara Naveiras Campo, Ana Arévalo Gómez, Susana Rivera García, Santiago Freire Castro y Fernando de la Iglesia Martínez

Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña, A Coruña, España.

Resumen

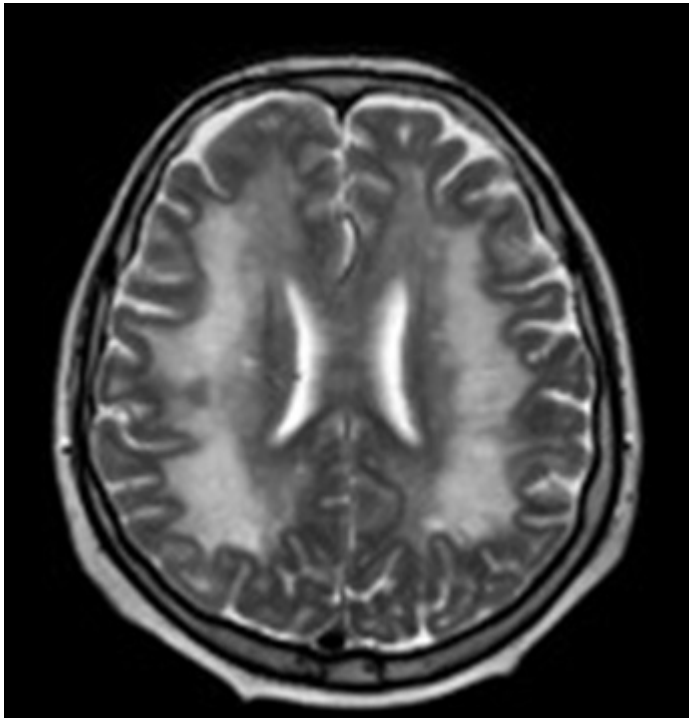
Objetivos: Describir dos casos de deficiencia de HMG-CoA liasa (HMGCLD) de diagnóstico en el adulto. Estudiar las características clínicas y epidemiológicas de ambos pacientes y compararlas con lo descrito en la literatura.

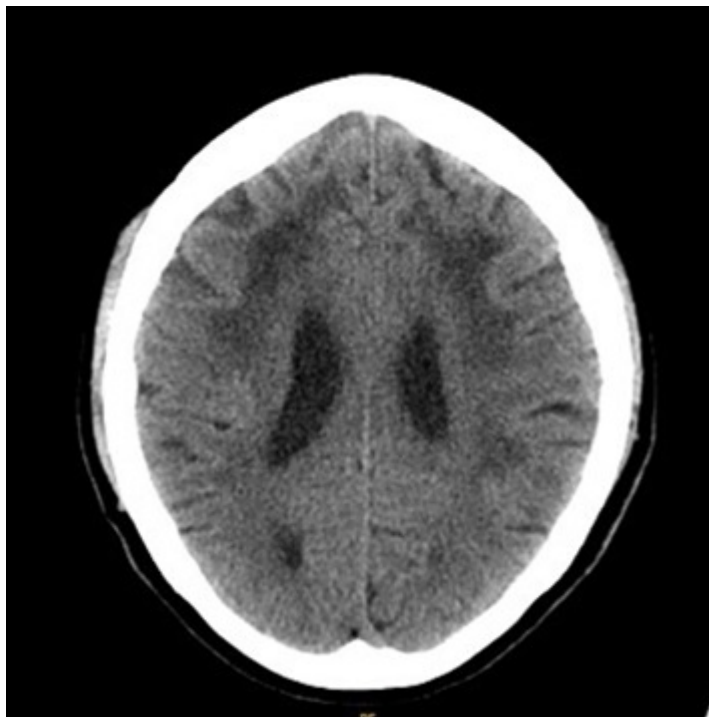
Métodos: Revisión retrospectiva de las historias clínicas de dos hermanos diagnosticados en la quinta década de la vida de HMGCLD en nuestro hospital. A través de PubMed, revisión de los casos reportados en adultos y de los estudios observacionales descriptivos con mayor tamaño muestral en los últimos 20 años (2003-2023). Recogimos las variables clínicas y epidemiológicas de interés en los dos pacientes, comparándolas con las analizadas en dichos estudios.

Resultados: Se incluyeron dos estudios con un tamaño muestral de 62 y 211 pacientes. No se encontraron series de casos exclusivas de pacientes adultos, tan solo la descripción de 3 casos aislados. En la tabla se muestra la comparación de las características más relevantes. El primer caso diagnosticado en nuestro hospital (paciente 1) tenía diabetes mellitus y debutó con vómitos y acidosis metabólica sin hipoglucemia. Presentaba encefalopatía, hipertransaminasemia e hiperamonemia. El segundo caso (paciente 2) se trataba de su hermana, aparentemente sana y sin descompensaciones metabólicas. En ambos casos existía afectación del sistema nervioso central (figs.), presentando cierto grado de discapacidad intelectual. De los diagnosticados en la edad adulta (5 pacientes), ninguno presentaba consanguinidad. El 100% tenían lesiones encefálicas, frente al 25-50% de los no adultos. De todos los pacientes revisados, tan solo uno tenía diabetes mellitus concomitante.

	Paciente 1	Paciente 2	Alfadhel M, et al. (n = 62)	Grünert SC, et al. (n = 211)	Boutouchent N, et al.	Reimao S, et al.	Bischof F, et al.
Género	Hombre	Mujer	Mujeres (50%)	Mujeres (43,6%)	Mujer	Hombre	Mujer
Edad al diagnóstico (años)	43	41	< 1 (56,5%) - 12	< 1 (81,8%) - 36	54	29	36
Consanguinidad	No	No	Sí (100%)	Sí (49%)	No	No	No
Acidosis metabólica	Sí	No	Sí (79%)	Sí (común)	No	Sí	Sí
Hipertransaminasemia	Sí	No	Sí (14,5%)	Sí (común)	No	Sí	No

Hiperamonemia	Sí (leve)	No	Sí (8,1%)	Sí (leve)	Sí (moderada)	Sí	No
Hipoglucemia hipocetósica	No	No	Sí (61,3%)	Sí (común)	No	Sí	Sí
Alteraciones en TC o RM cerebral	Alteración en sustancia blanca	Alteración de la sustancia blanca, dilatación ventricular y atrofia cerebral	Alteración en sustancia blanca (25,8%) y atrofia cerebral (1,6%)	Alteración en sustancia blanca (> 50%)	Alteración en sustancia blanca	Alteración en la sustancia blanca	Alteración en la sustancia blanca
Alteración del neurodesarrollo	Sí (discapacidad intelectual leve)	Sí (discapacidad intelectual leve)	Sí (24,3% dificultad para el aprendizaje)	Sí (31,7%)	No	No	Sí (dificultad para el aprendizaje y discapacidad intelectual)
Estudio genético	Sí (variante en homocigosis)	Sí (variante en homocigosis)	Sí (77,4% variante en heterocigosis compuesta)	Sí (72,9% variante en homocigosis)	Sí (variante en heterocigosis compuesta)	No	No





Discusión: La deficiencia de 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzyma A liasa (HMGCLD), también conocida como aciduria 3-hidroxi-3-metilglutárica, es un error congénito del metabolismo incluido dentro de los trastornos de la beta-oxidación de ácidos grasos. Habitualmente se diagnostica en la infancia, con presentación sintomática en el primer año de vida. De forma excepcional, puede pasar desapercibida y debutar en la edad adulta. Presentan crisis metabólicas en relación a largos períodos de ayuno, infecciones, consumo de tóxicos o dieta hiperproteica. La hipoglucemia hipocetósica es el signo guía en este tipo de enfermedades. En el paciente 1, al presentar de forma concomitante una diabetes mellitus, la ausencia de hipoglucemia contribuyó al retraso diagnóstico. Solo existe un caso en la literatura de HMGCLD asociada a diabetes mellitus. Analíticamente, se acompaña de acidosis metabólica e hiperamonemia leve. Las descompensaciones metabólicas recurrentes se asocian a secuelas a largo plazo, sobre todo de índole neurológica (alteración del neurodesarrollo). Sin embargo, es posible que crisis inadvertidas contribuyan al daño neurológico, lo cual se ha visto en el 100% de los pacientes diagnosticados en la edad adulta, frente a menos de la mitad de los diagnosticados en etapas anteriores.

Conclusiones: En la aciduria 3-hidroxi-3-metilglutárica es excepcional la presentación clínica y diagnóstico a partir de la adolescencia. En estos casos, descompensaciones subclínicas pudieran contribuir al daño neurológico crónico que se observa con más frecuencia en este grupo de pacientes de mayor edad. Además, el paciente 1 sería el segundo caso reportado con diabetes mellitus concomitante, lo cual tiene importantes implicaciones diagnósticas y terapéuticas.

Bibliografía

1. Grünert SC, *et al.* 3-Hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A Lyase deficiency: Clinical presentation and outcome in a series of 37 patients. *Mol Genet Metab.* 2017;121(3):206-15.
2. Grünert SC, JO Sass. 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A lyase deficiency: one disease-many faces. *Orphanet J. Rare Dis.* 2020;15:48.
3. Alfadhel M, *et al.* HMG-CoA Lyase Deficiency: A Retrospective Study of 62 Saudi Patients. *Front Genet.* 2022;13:880464.
4. Yilmaz O, *et al.* 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA lyase deficiency: a case report and literature review. *Nutr Hosp.* 2018;35:237-44.
5. Boutouchent N, *et al.* Atypical Case of Head Tremor and Extensive White Matter in an Adult

Female Caused by 3-Hydroxy-3-methylglutaryl-CoA Lyase Deficiency. *Diagnostics* 2021;11:1561. <https://doi.org/10.3390/diagnostics11091561>

6. Reimao S, *et al.* 3-Hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A lyase deficiency: Initial presentation in a young adult. *J Inherit Metab Dis.* 2009;32 (Suppl 1):S49-S52.
7. Bischof F, *et al.* 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-CoA Lyase Deficiency in an Adult with Leukoencephalopathy. *Ann Neurol.* 2004;56:727-30.