

Uso de la eritropoyetina en el manejo de la anemia de los pacientes con aciduria piroglutámica

Use of erythropoietin in the management of anaemia in patients with pyroglutamic aciduria

Sr. Editor:

La aciduria piroglutámica (OMIM 266130) es una entidad poco frecuente en cuya forma sistémica hay que corregir la acidosis y administrar precozmente vitamina C y E para disminuir la hemólisis, pudiendo ser ésta de difícil manejo terapéutico^{1,2}.

Presentamos el caso de una niña que presenta a las 16 horas de vida ictericia generalizada y taquipnea.

En los estudios iniciales destaca: hemoglobina 9,8 g/dL, bilirrubina total 18,6 mg/dL, indirecta 18,2 mg/dL, grupo sanguíneo 0 (-), Coombs directo (-), acidosis metabólica con anión GAP elevado.

Inicialmente se sospechó de un cuadro de sepsis, instaurándose antibioterapia empírica, fototerapia y bicarbonato.

Presenta reticulocitosis, haptoglobina indetectable. En ecografía fontanelar se visualizan septos en ventrículos laterales con calcificaciones lineales en tálamos.

La paciente continúa anemizándose, precisa exanguinotransfusión total. Persiste la acidosis metabólica.

Estos datos hacen sospechar de una aciduria piroglutámica. El estudio enzimático confirma el diagnóstico.

Se mantiene el tratamiento con bicarbonato y se añade vitamina C y E, pese a ello precisó 10 transfusiones sanguíneas, en relación a: ingesta de habas, procesos infecciosos intercurrentes, anemia crónica.

A los 3 años y 10 meses se instaura, previo consentimiento informado, tratamiento con EPO (100 U/kg dos veces por semana) con suplemento de hierro, vitamina B₁₂

y ácido fólico. Este tratamiento se mantiene dos años, sus valores de hemoglobina ($9,65 \pm 0,30$ g/dL) y hematocrito ($29,06 \pm 1,11\%$) son significativamente más elevados ($p < 0,0001$ y $p < 0,002$ respectivamente por *t* Student) (tabla 1) y sólo ha requerido dos transfusiones en el contexto de infecciones agudas. Los niveles de EPO estaban en rango normal pre tratamiento (27 mU/mL) y elevados durante su administración (71,9 mU/mL).

Existen escasas publicaciones sobre el tratamiento de la anemia en la aciduria piroglutámica^{3,4}. Sólo se ha descrito un caso similar que recibió EPO para el manejo de la anemia persistente que presentaba, con buena respuesta⁵.

Se comprobó en estos pacientes disminución de la agregación plaquetaria⁶. También alteración en la fagocitosis, con afectación de la capacidad bactericida⁷. Estos datos podrían apoyar que, aunque la anemia sea de origen hemolítico, la respuesta a eritropoyetina puede estar en relación a un aumento de la eritropoyesis medular que compense la hemólisis crónica, pero no sea capaz de compensar la hemólisis aguda, por ello la paciente precisa transfusión cuando presenta infecciones intercurrentes y justificaría el empleo de EPO aún con niveles normales.

Después de dos años se inició la retirada de EPO con buena evolución, sin precisar más transfusiones en el año siguiente. Aunque la disminución de la hemólisis a medida que los pacientes se hacen mayores podría explicarse por una menor peroxidación de los lípidos de membrana de los hematíes, así como el aumento de la actividad de otras enzimas edad dependiente que intervienen en la destrucción del peróxido de hidrógeno como la catalasa⁸, hemos observado un mejor control de la hemoglobina desde la introducción de EPO.

Pretendemos destacar, que los pacientes con aciduria piroglutámica podrían beneficiarse de la EPO. Parecen necesarios más estudios para establecer el pronóstico de estos pacientes una vez se incluya este tratamiento, si no en todos ellos, al menos en los que presenten una clínica de anemia de difícil control, sobre todo en edades precoces.

Tabla 1 Valores medios y desviaciones estándar anuales de hemoglobina y hematocrito (se excluyen en el cálculo los valores de ingresos)

Edad	N.º de determinaciones/año	Hb (X ± DE) en pacientes	Hb ^a valor normal	Hto (X ± DE) en pacientes	Hto ^a valor normal
<i>Sin eritropoyetina</i>					
1º año	16	8,62 ± 0,92	11,5-17,5	26,68 ± 2,92	35-54
2º año	15	9,21 ± 0,34	12	29,04 ± 0,73	36
3º año	14	9,13 ± 0,35	12,5	28,37 ± 1,03	34
3 a-3 a-9 m	15	8,82 ± 0,63	12,5	27,39 ± 2,12	34
<i>Con eritropoyetina</i>					
3 a 10 m-5años	14	9,61 ± 0,29	12,5	28,96 ± 1,38	34
6º año	10	9,7 ± 0,32	12,5	29,16 ± 0,85	34

DE: desviación estándar; Hb: hemoglobina; Hto: hematocrito; N.º determ/año: número de determinaciones al año; X: media.

^a Valores medios normales de hemoglobina y hematocrito. Datos tomados de: Muñoz A. Clasificación y diagnóstico de las anemias durante la infancia. En: Hematología y Oncología pediátricas, 2ª ed, Madrid: Ergón; 2005.

Bibliografía

1. Ristoff E, Mayatepek E, Larsson A. Long-term clinical outcome in patients with glutathione synthetase deficiency. *J Pediatr*. 2001;139:79–84.
2. Martín-Hernández E, Quijada P, García MT. Trastornos congénitos del metabolismo del glutatión. En: Sanjurjo P, Baldellou A, editors. *Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias*. 3ed Madrid: Ergon; 2010. p. 773–84.
3. Corrons JL, Álvarez R, Pujades A, Zarza R, Oliva E, Lasheras G, et al. Hereditary non-spherocytic haemolytic anaemia due to red blood cell glutathione synthetase deficiency in four unrelated patients from Spain: clinical and molecular studies. *Br J Haematol*. 2001;11:475–82.
4. Hirono A, Lyori H, Sekine I, Ueyama Y, Chiva H, Kanno H, et al. Three cases of hereditary nonspherocytic hemolytic anemia associated with red blood cell glutathione deficiency. *Blood*. 1996;87:2071–4.
5. Sykut-Cegielska J, Jurecka A, Taybert J, Gradowska W, Pajdowska M, Pronicka E. Trial of erythropoietin treatment in a boy with glutathione synthetase deficiency. *J Inher Metab Dis*. 2005;28:1153–4.
6. McKenna R, Ahmad T, Tsao C-H, Fischer H. Glutathione reductase deficiency and platelet dysfunction induced by 1,3-bis(2chloroethyl)-1-nitrosurea. *J Lab Clin Med*. 1983;102:102–15.
7. Spielberg SP, Boxer LA, Oliver JM, Allen JM, Schulman JD. Oxidative damage to neutrophils in glutathione synthetase deficiency. *Br J Haematol*. 1979;42:215–23.
8. Al-Jishi E, Meyer BF, Rashed MS, Al-Essa M, Al-Hamed MH, Sakati N, et al. Clinical, biochemical, and molecular characterization of patients with glutathione synthetase deficiency. *Clin Genet*. 1999;55:444–9.

M.L. Couce^{a,*}, J. Moure^a, A. Pérez-Muñuzuri^a,
L. Aldamiz-Echevarría^b y J.M. Fraga^a

^a Unidad de Diagnóstico y Tratamiento de Enfermedades Metabólicas, Servicio de Neonatología, Departamento de Pediatría, Hospital Clínico Universitario, Santiago de Compostela, España

^b Unidad de Metabolismo Hospital de Cruces Bilbao España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: maria.luz.couce.pico@sergas.es
(M.L. Couce).

doi:10.1016/j.anpedi.2010.09.028

Dismorfias faciales asociadas a aciduria cetoglutárica

Facial dysmorphism associated with ketoglutaric acid

Sr. Editor:

La aciduria cetoglutárica ha sido asociada con enfermedad neurológica con retraso del desarrollo psicomotor, convulsiones, ventriculomegalia, atrofia de corteza cerebral frontal y biparietal anterior, cisura de Silvio amplia, pero no con dismorfias faciales. Presentamos un paciente masculino con diagnóstico bioquímico de aciduria cetoglutárica por la presencia de hiperlactinemia y excreción urinaria de 2-cetoglutárico en dos oportunidades. Igualmente presentaba dismorfias faciales no reportadas como dolicocefalia, frente prominente, fontanela anterior abierta, epicanto bilateral, nariz pequeña, puente nasal ancho y deprimido, columela corta, *filtrum* largo y pabellones auriculares dismórficos de implantación baja (fig. 1). Además, presentó criptorquidia derecha, hipotonía troncal, convulsiones, ventriculomegalia, atrofia de corteza cerebral frontal y biparietal anterior, cisuras de Silvio amplias (fig. 2); Cariotipo en sangre periférica (950 bandas) 46,XY y hormonas tiroideas normales. Las manifestaciones neurológicas, neuroimágenes y bioquímicas sugieren el diagnóstico aciduria cetoglutárica debido a deficiencia del complejo 2- α -cetoglutarato deshidrogenasa. Las dismorfias faciales descritas no han sido reportadas previamente.

El complejo de la 2- α -cetoglutarato deshidrogenasa pertenece al grupo de los complejos de α -cetoácidos deshidrogenasas y se ubica en el metabolismo del ciclo de

Krebs; está constituido por tres subunidades polipeptídicas: oxoglutarato deshidrogenasa (E1k), dihidrolipoil succiniltransferasa (E2k) y dihidrolipoil deshidrogenasa (E3). La deficiencia de alguno de sus componentes bloquea la actividad enzimática del complejo en el ciclo de Krebs con disminución en la producción de energía y acumulación de componentes tóxicos y en consecuencia desarrollo de enfermedad neurológica. Las manifestaciones neurológicas asociadas son ampliamente variables: retardo mental y convulsiones¹, opistótonos, hipertonia troncal, hiperexcitabilidad², hipotonía axial, comportamiento sicótico y síntomas piramidales³.

Las dismorfias craneo-faciales observadas, tales como dolicocefalia, frente prominente, fontanela anterior abierta, epicanto bilateral, nariz corta, puente nasal ancho y deprimido, columela corta, *filtrum* largo y pabellones auriculares dismórficos y de baja implantación, no han sido reportadas en la aciduria α -cetoglutárica por deficiencia enzimática del complejo de la α -cetoglutárica deshidrogenasa; éste es el primer caso que se publica, pero son similares a las reportadas en la deficiencia del complejo de la piruvato deshidrogenasa^{4–8}, donde el 35% de los pacientes pueden presentar estas dismorfias faciales^{4–6}.

Los diagnósticos diferenciales planteados son las deficiencias de los complejos de la piruvato deshidrogenasa, el complejo de la α -cetoácidos de cadena ramificada deshidrogenasa o la deficiencia combinada de los complejos de α -cetoácidos deshidrogenasas, ya que la dihidrolipoamida deshidrogenasa (E3) es común a los tres complejos. La deficiencia combinada de estos complejos es infrecuente⁹ y se detectan excreción de lactato, piruvato, α -hidroxibutirato, α -hidroxiisovalerato y α -cetoglutarato¹⁰. De la misma manera, nuestro paciente no mostró excreción urinaria de metabolitos por deficiencia del complejo