

Instituto de Investigación sanitaria del Hospital Gregorio Marañón, Madrid, España

<sup>c</sup> Departamento de Salud Pública y Maternoinfantil, Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, España

<sup>d</sup> Red de Salud Maternoinfantil y del Desarrollo (RedSAMID), RETICS financiada por el PN I+D+I 2008-2011, ISCIII - Subdirección General de Evaluación y Fomento de la Investigación y el Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER), ref. RD12/0026, Madrid, España

<sup>e</sup> Instituto Valenciano de Pediatría, Valencia, España

<sup>f</sup> Servicio de Pediatría, Hospital Peset, Valencia, España

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [pielvi@hotmail.com](mailto:pielvi@hotmail.com) (J. López-Herce).

<https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2020.06.011>

1695-4033/ © 2020 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Asociación Española de Pediatría. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Hipertensión pulmonar como forma de inicio del síndrome de disfunción mitocondrial múltiple



### Pulmonary hypertension as a sign of onset of multiple mitochondrial dysfunction syndrome

Sr. Editor:

La Hipertensión Pulmonar (HTP), aumento de presión media en arteria pulmonar > 25 mmHg en reposo, es poco frecuente y grave. Esta enfermedad se presenta en multitud de trastornos, incluyendo metabolopatías, como el síndrome de disfunción mitocondrial múltiple (SDMM, OMIM #605711) o grupo de defectos de la síntesis del ácido lipoico (DBAL, OMIM #614462), implicado en la descarboxilación oxidativa mitocondrial. Esta entidad se asocia con leucoencefalopatía, hipertensión pulmonar e hiperglicinemia sin cetosis, compartiendo características con la hiperglicinemia no cetósica (HNC, OMIM #605899). Esta última se trata de un trastorno autosómico recesivo del metabolismo de la glicina (Gly) que cursa con elevación de Gly sin cetoacidosis.

Con relación a estas metabolopatías, últimamente se ha descrito el SDMM. Se trata de un grupo poco frecuentes de errores congénitos del metabolismo energético debidos a defectos en la biosíntesis del clúster hierro-azufre (Fe-S) que conllevan una función anormal de las enzimas dependientes del ácido lipoico y de otras proteínas involucradas en el metabolismo intermediario y en la fosforilación oxidativa, que participan en reacciones de transferencia de electrones y en la función de los complejos I, II y III. Esto explica el síndrome de disfunción mitocondrial múltiple asociado a NFU1 (OMIM \*608100), BOLA3 (OMIM \*613183), LIAS (OMIM \*607031), ISCU (OMIM \*611911), IBA57 (OMIM \*615316) y LIPT1 (OMIM \*610284). El SDMM es una enfermedad autosómica recesiva grave, iniciándose en lactantes, y caracterizada por un trastorno sistémico del metabolismo energético que produce deterioro del desarrollo neurológico, hipotonía, insuficiencia respiratoria, acidosis láctica y muerte precoz.

Presentamos los casos de 2 pacientes con HTP diagnosticados de DBAL, uno descrito previamente<sup>1</sup>.

#### Caso 1

Varón de 2 meses. Inicia clínica de insuficiencia cardiaca con acidosis metabólica, hiperlactacidemia y cardiome-

galia. En ecocardiografía se objetiva HTP suprasistémica, septo interventricular tipo III, dilatación e hipertrofia del ventrículo derecho. Se descarta tromboembolismo pulmonar mediante angio-TC. Inicia milrinona, sildenafil y bosentán. Presenta inicialmente mala evolución con shock séptico y fallo multiorgánico, con mejoría posterior. Tras extubación, presenta episodios de coreoatetosis, chupeteo, fasciculaciones linguales, hipotonía y dificultad respiratoria, precisando reintubación. El EEG con actividad de base enlentecida con focalidad temporal. Se realiza resonancia magnética (RM) visualizando atrofia cerebral bifrontal, alteración sustancia blanca y retraso en mielinización. En estudio metabólico, presenta aumento Gly en plasma, orina y líquido cefalorraquídeo, relación Gly en líquido cefalorraquídeo (LCR)/plasma patológica, aumento de ácidos orgánicos en orina (tabla 1). Ante la sospecha de HNC, se inició benzoato sódico, dextrometorfano, L-carnitina y vitamina-B<sub>6</sub>. En biopsia muscular se observó aumento de lípidos en fibras musculares. El análisis genético detectó mutación del gen *NFU1* (homocigosis). Los padres eran heterocigotos y asintomáticos. Finalmente fallece tras 40 días por hipoxemia refractaria.

#### Caso 2

Varón de 3 meses, sin antecedentes, que es trasladado por shock cardiogénico. La ecocardiografía y cateterismo muestran HTP precapilar severa, con un angio-TC normal. Se inicia adrenalina, milrinona y óxido nítrico inhalado (NOi), pasando a sildenafil y bosentán. Sufre deterioro respiratorio e hipotonía progresiva que requieren reintubación, hiperlactacidemia y empeoramiento de hipertensión pulmonar con fallo diastólico de ventrículo derecho (VD).

Presenta aumento de ácidos orgánicos y Gly en plasma y orina compatible con DBAL, iniciándose dextrometorfano, benzoato sódico y vitaminas del complejo-B. Se solicita estudio del gen *NFU1* y biopsia de piel para cultivo de fibroblastos. Mala evolución decidiendo adecuación del esfuerzo terapéutico, falleciendo tras 27 días.

Históricamente se conoce la asociación entre HNC e HTP, pero últimamente se ha descrito el SDMM, grupo de enfermedades que pueden aparecer por DBAL<sup>2</sup>.

El ácido lipoico (AL) es cofactor en complejos multienzimáticos fundamentales en el metabolismo energético mitocondrial: complejo 2-oxoácido deshidrogenasa,  $\alpha$ -cetoglutarato deshidrogenasa y cetoácido-deshidrogenasa de cadena ramificada y la proteína H del sistema de degradación de Gly<sup>3</sup>. Se sintetiza en la mitocondria,

**Tabla 1** Resumen de las características clínico-analíticas de ambos pacientes afectados de DBAL

|   | Caso 1  | Caso 2   |
|---|---|--|
| Clínica al ingreso                        | Insuficiencia cardiaca aguda  | <i>Shock</i> cardiogénico  |
| Ecocardiografía                           | HTP suprasistémica dilatación e hipertrofia del VD  | HTP infrasistémica con hipertrofia VD y buena función ventricular  |
| Tratamiento al ingreso                    | Milrinona, sildenafilo y bosentán   | Adrenalina, milrinona y NOi  |
| Ácido láctico (sangre)                    | 11 mmol/l (VN: $\leq 2,1$ mmol/l)   | 6,7 mmol/l (VN: $\leq 2,1$ mmol/l)   |
| Glicina                                   | →Glicina en plasma 808 $\mu\text{mol/l}$ (VN: $220 \pm 64$ )<br>→Glicina en orina 2.381 mmol/mol creat. (VN: $\rightarrow 380 \pm 179$ )<br>→Glicina LCR 72 $\mu\text{mol/l}$ ( $7 \pm 3$ )<br>Relación Gly LCR/plasma = 0,08 | →Glicina en plasma 563 $\mu\text{mol/l}$ (VN: $220 \pm 64$ )<br>→Glicina en orina 4.652 mmol/mol creat. (VN: $380 \pm 179$ )<br>→Glicina LCR 20 $\mu\text{mol/l}$ ( $7 \pm 3$ )<br>→Relación Gly LCR/plasma = 0,03 |
| Biopsia muscular                          | Aumento de lípidos en fibras musculares   |  |
| Análisis del gen <i>NFU1</i>              | Homocigosis de la variante alélica c.622G>T en el exón 7 del gen: p.Gly208Cys   | Homocigosis de la variante alélica c.622G>T del gen: p.Gly208Cys   |
| Tratamiento iniciado ante sospecha de HNC | Benzoato sódico, dextrometorfano, L-carnitina y vitamina B <sub>6</sub>   | Dextrometorfano, benzoato sódico y vitaminas del complejo B  |
| Evolución                                 | <i>Shock</i> séptico y fallo multiorgánico --> hipoxemia refractaria y exitus   | Alta a planta --> Reingreso por edema pulmonar, deterioro neurológico con hipotonía progresiva --> hipoxemia refractaria y exitus  |
| Clínica neurológica                       | Apneas centrales, movimientos de chupeteo, atetosis de miembros superiores, <i>clonus</i> de miembros inferiores, hipotonía   | Rechazo de las tomas, irritabilidad e hipotonía en aumento   |
| RMN craneal                               | Aumento tamaño ventricular supratentorial y profundización de surcos en posible relación con atrofia inicial. Discreto retraso en la mielinización y mínima de rolándicos   | No realizada   |

DBAL: defectos de la síntesis del ácido lipoico; Gly: glicina; HNC: hiperglicinemia no cetósica; HTP: hipertensión pulmonar; LCR: líquido cefalorraquídeo; NOi: óxido nítrico inhalado; RMN: resonancia magnética nuclear; VD: ventrículo derecho; VN: valor normal

reacción catalizada por la AL sintetasa, requiriendo como cofactor un centro hierro-azufre (Fe-S) ensamblándose mediante una ruta compleja interviniendo proteínas como NFU1, ISCU, BOLA3 o IBA57<sup>4</sup>.

Tras describirse el SDMM se han identificado casos producidos por mutaciones en genes que codifican proteínas de la biosíntesis de grupos Fe-S, como el gen *NFU1*, BOLA3, IBA57, ISCA2 (MIM\*615317) o la síntesis del AL<sup>5</sup>. Suelen presentarse en neonatos/lactantes, con síntomas neurológicos (hipotonía, leucoencefalopatía, regresión psicomotriz) y manifestaciones extraneurológicas como hipertensión pulmonar. Analíticamente muestran acidosis láctica, elevación de Gly y alteraciones en la cadena mitocondrial<sup>6</sup>.

El DBAL comparte características con la HNC clásica como encefalopatía, muerte prematura, alteraciones de sustancia blanca, HTP y elevación de Gly. Sin embargo, los niveles suelen ser más bajos que en HNC, y asocia acidosis láctica y elevación urinarias de 2-cetoglutárico o 2-cetoadípico.

Nuestros pacientes presentaban la mutación c.622G>T en exón 7 del gen de la proteína NFU1, implicada en la síntesis de grupos Fe-S que supone cambio de Gly en posición 208 por cisteína (p.Gly208Cys). Es una de las mutaciones más

frecuentes, especialmente en sur de Europa, pensándose en un efecto fundador<sup>5</sup>.

La HTP es frecuente en pacientes con dicha mutación. En la serie de Navarro Sastre et al. se realizó biopsia pulmonar en 2 pacientes, mostrando vasculopatía obstructiva con afectación de arterias proximales y acinares<sup>5</sup>. Existen distintas hipótesis explicando esta asociación (aumento del estrés oxidativo por disminución de síntesis de AL o disminución de síntesis del grupo hemo), aunque ninguna demostrada. La suplementación con AL no ha demostrado beneficio, restringiéndose el tratamiento a sintomático.

Como conclusión, la presencia de HTP junto con hiperlactacidemia debe hacer sospechar trastornos mitocondriales. Así mismo, ante la asociación de hiperglicinemia con hiperglicinorraquia y acidosis láctica habría que vigilar la aparición de HTP.

## Bibliografía

1. Lacasa Maseri A, Yun Castilla C, Mota Ybancos JL, Rodríguez-Pombo P. Severe pulmonary hypertension: Initial manifestation of

- a new deficiency of the lipoic acid metabolism. *Med Clin (Barc)*. 2014;143:423–5.
2. Invernizzi F, Ardissonne A, Lamantea E, Garavaglia B, Zeviani M, Farina L, et al. Cavitating leukoencephalopathy with multiple mitochondrial dysfunction syndrome and NFU1 mutations. *Front Genet*. 2014;5:412.
  3. Tort F, Ferrer-Cortés X, Ribes A. Differential diagnosis of lipoic acid synthesis defects. *J Inher Metab Dis*. 2016;39:781–93.
  4. Ferrer-Cortés X, Narbona J, Bujan N, Matalonga L, del Toro M, Arranz JA, et al. A leaky splicing mutation in NFU1 is associated with a particular biochemical phenotype. Consequences for the diagnosis. *Mitochondrion*. 2016;26:72–80.
  5. Navarro-Sastre A, Tort F, Stehling O, Uzarska MA, Arranz JA, del Toro M, et al. A Fatal Mitochondrial Disease Is Associated with Defective NFU1 Function in the Maturation of a Subset of Mitochondrial Fe-S Proteins. *Am J Hum Genet*. 2011;89:656–67.
  6. Ahting U, Mayr JA, Vanlander AV, Hardy SA, Santra S, Makowski C, et al. Clinical, biochemical, and genetic spectrum of seven patients with NFU1 deficiency. *Front Genet*. 2015;6:123.
- <sup>b</sup> *Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos, Unidad de Gestión Clínica de Cuidados Críticos y Urgencias Pediátricas, Hospital Materno-Infantil, Hospital Regional Universitario de Málaga, Málaga, España*
- <sup>c</sup> *Servicio de Neurología Pediátrica, Unidad de Gestión Clínica de Pediatría, Hospital Materno-Infantil, Hospital Regional Universitario de Málaga, Málaga, España*
- <sup>d</sup> *Laboratorio de Metabolopatías, Instituto de Investigación Biomédica de Málaga-IBIMA, Hospital Materno-Infantil, Hospital Regional Universitario de Málaga, Málaga, España*
- \* Autor para correspondencia.  
Correo electrónico: [zaira915@gmail.com](mailto:zaira915@gmail.com) (Z. Cubiles Arillo).
- <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2020.03.018>  
1695-4033/ © 2020 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Asociación Española de Pediatría. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Zaira Cubiles Arillo<sup>a,\*</sup>, Cristina Yun Castilla<sup>b</sup>,  
José Miguel Ramos Fernández<sup>c</sup>, Raquel Yahyaoui Macías<sup>d</sup>  
y Antonio Morales Martínez<sup>b</sup>

<sup>a</sup> *Unidad de Gestión Clínica de Pediatría, Hospital Materno-Infantil, Hospital Regional Universitario de Málaga, Málaga, España*