

## Resumen de la Reunión de la Associació Catalana PKU-OTM (Aciduria glutàrica tipo 1)

El día 20 de noviembre se celebró la reunión de la **Associació Catalana PKU – OTM**, específicamente los grupos de **ciclo de la urea, aciduria glutàrica y PKU**.

Por la mañana tuvo lugar la asamblea de la asociación, donde se entregaron las **tarjetas personalizadas** con el objetivo de facilitar la entrada de comida especial y suplementos en parques temáticos, aeropuertos y otros lugares que lo requieran, iniciativa de la Asociación muy esperada y celebrada por todos sus miembros.

A continuación los niños fueron obsequiados con una fantástica **Comida Especial de contenido bajo en proteínas**, obra de las **Sras. Teresa Nonnato y Alicia Chacón, asesoradas por el equipo de Nutrición**. Felicitamos especialmente a las artistas implicadas que lograron una comida magnífica, de gran calidad e inmejorable aspecto y sabor.





A las 15:30 comenzaron las **Reuniones Científicas de los grupos de ciclo de la urea, aciduria glutárica y PKU**. A continuación os ofrecemos un amplio resumen de la reunión de Aciduria glutárica tipo 1.

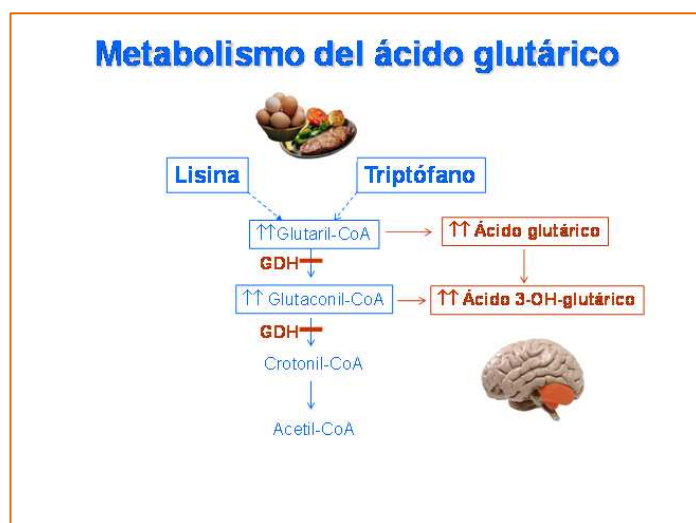
### Aciduria glutárica tipo 1

*Drs. Àngels García-Cazorla y Rafael Artuch, Unidad de Metabólicas, HSJD*

#### ¿Qué es la aciduria glutárica tipo 1?

La aciduria glutárica tipo 1 (AG1) es una enfermedad minoritaria que afecta a 1:100.000 recién nacidos. El primer paciente fue descrito por Goodman en 1975 y desde entonces se han diagnosticado más de 500 pacientes en todo el mundo y más de 200 mutaciones genéticas causantes de la enfermedad.

Se origina por la deficiencia de glutaril-CoA deshidrogenasa, que causa una acumulación de ácidos glutárico y 3-hidroxiglutarico, tóxicos para el cerebro, pero no para otros tejidos.



#### ¿Por qué los ácidos glutárico y 3-hidroxiglutarico son neurotóxicos?

**LA AGI AFECTA AL SISTEMA NERVIOSO**

•Primer paciente: Goodman et al, 1975  
•Desde entonces >500 pacientes en el mundo, >200 mutaciones genéticas

Acumulación de **ACIDOS GLUTÁRICO y 3-OH-GLUTÁRICO:**  
↓  
"TÓXICOS" para el cerebro y no para otros tejidos

•Niveles altos o bajos de estos ácidos pueden lesionar de modo ser similar



La AG1 afecta especialmente a la sustancia gris (núcleos de la base, córtex) y a la sustancia blanca. Los ácidos orgánicos tóxicos no pueden pasar la barrera hematoencefálica y se quedan atrapados en el cerebro.

Esto ya sucede durante el período fetal, lo cual interfiere en la formación

correcta de la corteza fronto-temporal y en la maduración de la sustancia blanca. Durante el período post-natal, se puede producir un daño estriatal agudo en un contexto de fiebre, gastroenteritis, infección durante los tres primeros años de la vida. Fuera de este período es muy difícil que se produzca este daño.

Existen diversas hipótesis para explicar esto, aunque ninguna está del todo clara. Parece que existen unos receptores (NMDA) en los núcleos de la base, que son más vulnerables a los ácidos tóxicos especialmente entre los 6-18 meses de edad.

### ¿Cuál es la afectación clínica en la AG1?

La AG1 causa diversos grados de afectación clínica: desde pacientes asintomáticos, con macrocefalia aislada, torpeza motriz, retraso motor leve, temblor, discinesias leves, hasta una afectación grave, con una imposibilidad para mantener el tono postural y movimientos anómalos frecuentes. Produce, sobre todo distonías.

**SÍNTOMAS:**  
**LA AGI PRODUCE DIFERENTES GRADOS DE AFECTACIÓN CLÍNICA**



ASINTOMÁTICO: NORMALIDAD

MACROCEFALIA AISLADA

TORPEZA MOTRIZ

RETRASO MOTOR LEVE

TEMBLOR, DISCINESIAS LEVES

GRAVE AFECTACIÓN : IMPOSIBILIDAD PARA MANTENER EL TONO POSTURAL Y MOVIMIENTOS ANÓMALOS FRECUENTES

### ¿Por qué se producen diferentes fenotipos unos más leves y otros más graves?

No está relacionado con el tipo de mutación en el gen de la glutaril-CoA deshidrogenasa ni con el grado de acumulación de ácidos glutámico y 3-hidroxiglutámico. En tejido cerebral las concentraciones de estos ácidos son similares, independientemente de que sean altos o bajos excretorios.

### ¿Cuál es el tratamiento de la AG1?

En primer lugar, debemos considerar la dieta de mantenimiento, restringida en lisina.

Debe ser más estricta en descompensaciones: episodios febriles o infecciones.

En segundo lugar, la carnitina, para mejorar la eliminación del ácido glutárico.

Finalmente, debemos tratar los síntomas neurológicos.

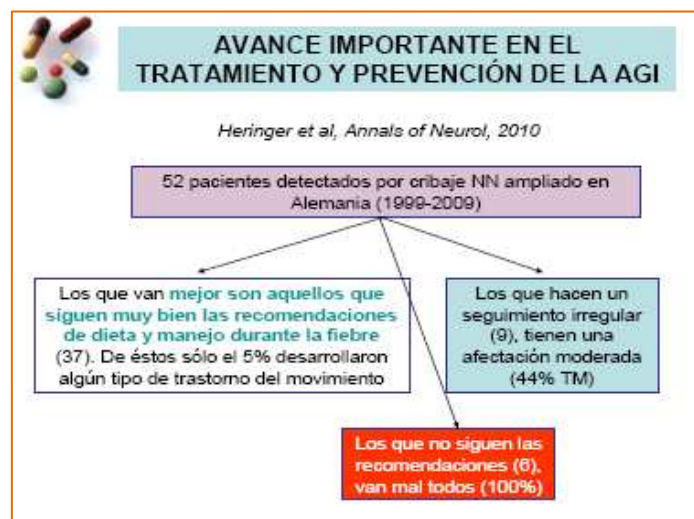


### ¿El diagnóstico precoz mejora el pronóstico?

El diagnóstico precoz (cribado neonatal expandido a muchas enfermedades metabólicas) permite saber si el recién nacido tiene una AG1, introducir la dieta de forma inmediata y el seguimiento médico especializado del niño. Es importante la dieta de urgencias en caso de fiebre o infecciones, sobre todo en niños pequeños.

### ¿Existen estudios que demuestran el beneficio del tratamiento y prevención de la AG1?

Existen estudios recientemente publicados:



### ¿Cuál es el tratamiento de los síntomas neurológicos?

Una vez establecidos, los síntomas neurológicos son muy difíciles de tratar. El tratamiento se resume en las dos figuras siguientes:



### TRATAMIENTO DE LOS SÍNTOMAS NEUROLÓGICOS

Una vez establecidos, los síntomas neurológicos, en general, son muy difíciles de tratar

**BACLOFENO** (relajante muscular, actúa a nivel de las motoneuronas de la médula espinal): oral o intratecal. No siempre eficaz para las distonias




### TRATAMIENTO DE LOS SÍNTOMAS NEUROLÓGICOS

**BENZODIACEPINAS:** diazepam u otros

**ANTICOLINÉRGICOS:** trihexifenidilo

**L-DOPA:** probablemente más eficaz en niños pequeños

**TOXINA BOTULÍNICA** en distonias muy localizadas y para evitar retracciones



## ¿Existen avances en la investigación?

Se resumen en las siguientes figuras:



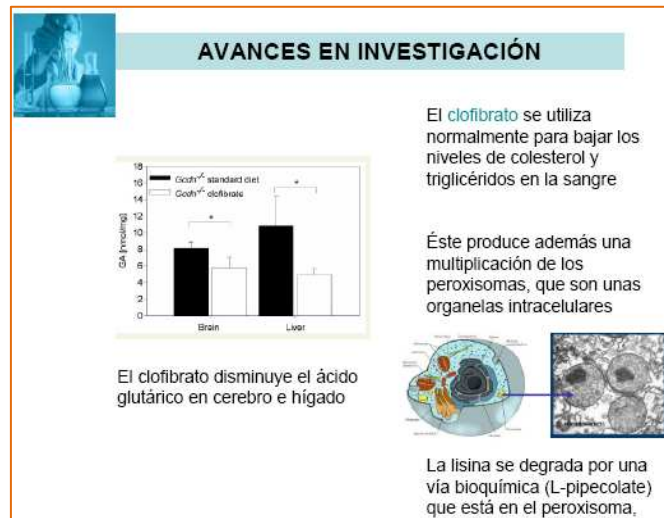
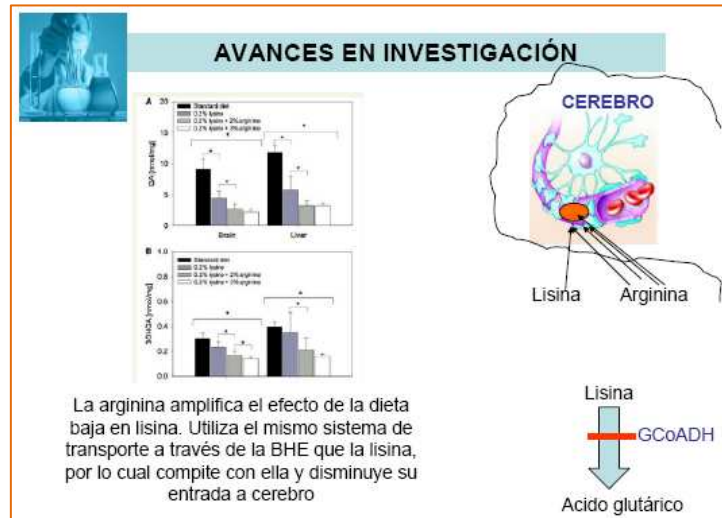
### AVANCES EN INVESTIGACIÓN

Muy recientemente se ha publicado un estudio sobre un modelo de ratón con AGI (artificialmente les provocan un déficit de glutaril-CoA-DH) que ayuda a entender qué pasa en el cerebro y posibles alternativas terapéuticas (Sauer et al, Brain, Octubre 2010)



De aquí podrían derivarse dos posibilidades de tratamiento:

- Arginina
- Clofibrato



## Conclusiones

- La AG1 es una enfermedad con repercusión variable del sistema nervioso.
- La aplicación y el cumplimiento estricto de unas guías estandarizadas de diagnóstico precoz y tratamiento mejoran considerablemente el pronóstico de la enfermedad.
- Existen trabajos de investigación muy recientes que apuntan hacia nuevas aproximaciones dietéticas y de tratamiento para disminuir los ácidos tóxicos en el cerebro.
- Es necesario seguir investigando, no solo en aspectos de prevención sino para mejorar los síntomas y la calidad de vida de los pacientes que ya presentan daño neuronal establecido y síntomas serios de disfunción del sistema nervioso.

Finalizadas las reuniones científicas destacamos la celebración de mesa redonda sobre **Adolescencia y enfermedades metabólicas**, moderada por el Dr.FJ. Cambra y en la que intervinieron 4 adolescentes con ECM: galactosemia, defecto del ciclo de la urea, leucinosis y PKU.

Se comentó especialmente cómo afecta un ECM a la vida del adolescente, a su relación familiar (sobreprotección o estímulo a la responsabilización), a su entorno social (amigos, estudios, trabajo, viajes y salidas) y a su interés en conocer mejor y estar al día de las novedades relacionadas con su enfermedad. La participación activa de los adolescentes y sus padres ayudaron a comprender el impacto y las repercusiones de un ECM en el adolescente y su familia.

Agradecemos la **colaboración especial de los Voluntarios** que nos ayudaron durante todo el día en la atención a los niños PKU y OTM que asistieron a la reunión.