

ACIDÚRIA 3-METILGLUTACÒNICA

QUÈ ÉS L'ACIDÚRIA 3-METILGLUTACÒNICA (3-MGA-URIA)?

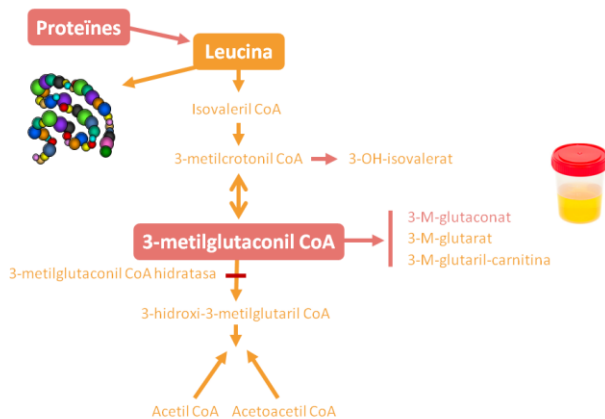
La 3-MGA-uria comprèn un grup heterogeni de malalties metabòliques hereditàries caracteritzades per un augment significatiu i mantingut de l'excreció urinària d'àcid 3-metilglutacònic (3-MGA). En elles, la 3-MGA-uria és un marcador del perfil bioquímic i sovint, la clau per al diagnòstic.

QUÈ ÉS L'ÀCID 3-METILGLUTACÒNIC (3-MGA)?

És un àcid orgànic de cadena ramificada, que és un metabòlit intermediari del catabolisme de la leucina.

En l'orina d'un individu sa es detecten només traces de 3-MGA (<10 mmol/mol creat.). Però en moltes malalties metabòliques (acidúries orgàniques, malalties mitocondrials o neuromusculars) ja es pot excretar en concentracions discretament elevades (20-40 mmol/mol creat.), de vegades associades a l'àcid 3-metilglutàric, en les situacions de descompensació metabòlica.

Metabolisme de l'àcid 3-metilglutacònic



En les anomenades 3-MGA-uries es troba 3-MGA, generalment, en unes concentracions superiors a 40mmol/mol creat., d'una forma permanent, independentment de la gravetat clínica. La causa

d'aquesta excreció només es coneix en la deficiència de 3-MG-CoA-hidratasa o 3-MGA-uria tipus I, sent desconeguda la relació entre l'excreció de 3-MGA i la causa dels altres tipus de 3-MGA-uries.

COM ES CLASSIFIQUEN LES 3-MGA-URIES?

Aquest conjunt de malalties s'havien classificat tradicionalment amb nombres romans (I-V), sense considerar els mecanismes pels quals es produïen (patogènia). No obstant això, a mesura que s'ha anat coneixent la seva base genètica s'ha cregut oportú basar la seva classificació en la genètica, encara que el seu origen metabòlic sigui en alguns casos encara no del tot conegut.

A la taula adjunta (modificada de Wortmann i col, J Inherit Metab Dis 2013; 36:923-928) es resumeix la classificació de les 3-MGA-uries, la seva base genètica i metabòlica i el seu mecanisme de patogènia.

Grup	Mecanisme de patogènia	Malaltia	Tipus (antic)	Gen	Proteïna i funció
3-MGA-uria primària	Acidúria orgànica	Deficiència 3-MG-CoA hidrataza	I	AUH	3-MG-CoA hidrataza, Catabolisme leucina
3-MGA-uria secundària	Defecte de remodelació de fosfolípids	Def. TAZ, síndrome de Barth	II	TAZ	Tafazzina, remodelació de cardiolipina
		Def. SERAC1, síndrome MEGDEL	IV	SERAC1	SERAC1, remodelació fosfatidil-glicerol, composició de cardiolipina
	Trastorn associat a la membrana mitocondrial	Def. OPA3, Síndrome Costeff	III	OPA3	OPA3, funció protectora de la cadena respiratòria
		Def. DNAJC19 síndrome DCMA	V	DNAJC19	DNAJC19, import de proteïnes mitocondrials
	Def. TMEM70	IV	TMEM70	TMEM70, acoblament complexo V, inserció en membrana mitocondrial	
Desconegut	NOS 3-MGA-uria	IV	Desconegut	Desconegut	

Tal com s'assenyala en la taula adjunta, es considera únicament **3-MGA-uria primària a la deficiència de 3-metilglutaconil-Coenzim A-hidratasa**, que és un defecte del catabolisme de la leucina.

QUINES SÓN LES MANIFESTACIONS CLÍNiques DE LES 3-MGA-URIES?

Entre les **3-MGA-uries secundàries** hem de considerar les que constitueixen:

- **Defectes de remodelat dels fosfolípids:**
 - Deficiència de TAZ o síndrome de Barth.
 - Deficiència de SERAC1 o síndrome de MEGDEL.
- **Trastorns associats a la membrana mitocondrial:**
 - Deficiència de OPA3 o síndrome de Costeff.
 - Deficiència de DNAJC19 o síndrome de DCMA.
 - Deficiència de TMEM70.

Les altres 3-MGA-uries es consideren d'origen desconegut (NOS: not otherwise specified origen) i estan pendents de nous estudis per a la correcta classificació.

PER QUÈ ES PRODUEIXEN LES 3-MGA-URIES?

Es produeixen a causa de **mutacions** (canvis estables i hereditaris) en els **gens AUH, TAZ, SERAC1, OPA3, DNAJC19, TMEM70** i altres encara desconeguts, que codifiquen per a les proteïnes corresponents assenyalades en la taula anterior.

Totes aquestes malalties es transmeten de forma **autosòmica recessiva** a excepció de la **síndrome de Barth**, en què l'herència és lligada al cromosoma X.

En el tipus d'herència autosòmica recessiva ambdós pares són portadors d'una mutació en els gens respectius, encara que no pateixen cap manifestació clínica per això. Si ambdós pares passen al fill un al·lel mutat d'aquest gen, el nen patirà una de les 3-MGA-uries (la corresponent al gen mutat).

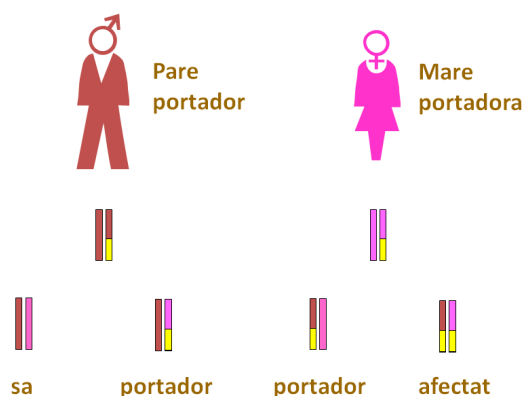
Les manifestacions clíniques es resumeixen en la taula adjunta (modificada de Wortmann i col, J Inherit Metab Dis 2013; 36:923-928)

Malaltia	Manifestacions clíniques
Deficiència de 3-MG-CoA hidratasa	Leucoencefalopatia d'inici en l'edat adulta, demència i espasticitat progressiva
Def. TAZ, síndrome de Barth	(Cardio)miopatia, talla baixa, neutropènia, disfunció d'OXPHOS, hipocolèsterolèmia, fenotip cognitiu, dismorfia lleu
Def. SERAC1, síndrome MEGDEL	Espasticitat progressiva, distonia, sordesa, neuroimatge Leigh-like, retard psicomotor greu, hipocolèsterolèmia, disfunció OXPHOS
Def. OPA3, síndrome Costeff	Atàxia /disfunció extrapiràmida, atròfia òptica
Def. DNAJC19 síndrome DCMA	Cardiomiopatia dilatada, anomalies del ECG, atàxia cerebel·losa no progressiva, disgenèsia testicular, fallada de creixença, anèmia, esteatosis hepàtica
Def. TMEM70	Fenotip variable, cardiomiopatia hipertròfica, deficiència d'ATPasa, miopatia, dismorfia, cataractes, retard psicomotor, acidosis làctica, hiperamonèmia
NOS 3-MGA-uria	Variable, en general afectació neurològica progressiva

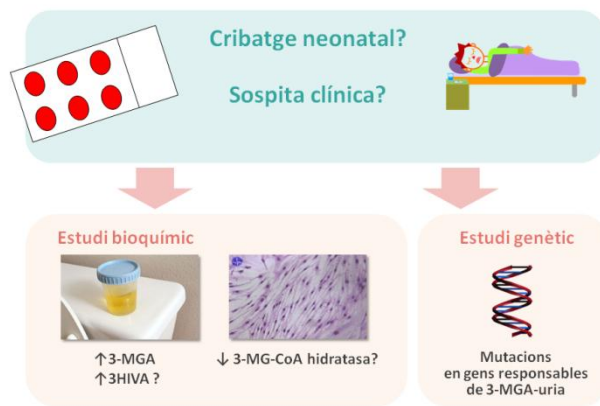
La **deficiència de 3-MG-CoA hidratasa o 3-MGA-uria tipus I** es considerava que es presentava a la infància amb símptomes inespecífics (discapacitat intel·lectual i crisis epilèptiques). Recentment s'han descrit pacients adults que han desenvolupat una leucoencefalopatia (afectació de la substància blanca del cervell) lentament progressiva. Algun pacient adult ha desenvolupat demència i espasticitat progressiva, mentre que altres manifestaven disàrtria (trastorn en l'articulació de les paraules) i atàxia (disminució de la capacitat de coordinar els moviments musculars voluntaris). Es considera que els símptomes observats en la infància són les primeres etapes d'un trastorn degeneratiu progressiu, en el qual influeix l'acumulació neurotòxica de metabòlits anòmals (3-MGA i 3-hidroxiisovalerat), que causarien disfunció cel·lular i finalment, mort cel·lular. Això suggereix la importància del tractament amb dieta restringida en leucina (aminoàcid precursor) en aquesta malaltia.

La **síndrome de Barth o 3-MGA-uria tipus II** es manifesta amb miopatia cardíaca i esquelètica, baixa estatura, neutropènia, disfunció cognitiva i trets dismòrfics. Hi ha una disfunció de la cadena respiratòria mitocondrial i hipercolèsterolèmia (baix nivell de colesterol en sang).

Herència autosòmica recessiva



Diagnòstic d'aciduria 3-metilglutacònica



La **síndrome de Costeff o 3-MGA-uria tipus III** es presenta a la infància amb atròfia òptica bilateral, signes extrapiramidals, espasticitat, atàxia, disàrtria i discapacitat intel·lectual, en un ordre decreixent de freqüència. Encara que la majoria de pacients mostren una herència autosòmica recessiva, s'han descrit alguns amb mutacions dominants en el gen *OPA3*, que presenten atròfia òptica, cataractes i signes extrapiramidals, sense 3-MGA-uria.

La **síndrome de MEGDEL o 3-MGA-uria tipus IV** es presenta amb cardiomiopatia, que en alguns casos de manifestació precoç pot ser hipertròfica i greu. Mostren a més cataractes, hipotonia i retard en el desenvolupament, així com acidosi làctica. S'ha descrit un grup de pacients amb imatges de ressonància magnètica cerebral similar a la síndrome de Leigh, sordesa neurosensorial, acidèmia làctica recurrent, infeccions neonatals greus i hipoglucèmia (baixa concentració de glucosa en sang). L'espectre clínic d'aquesta síndrome es va ampliant a mesura que es descriuen pacients, associant sovint a un deteriorament neurològic progressiu, disfunció orgànica variable, disfunció del metabolisme energètic mitocondrial (OXPHOS) i excreció augmentada de 3-MGA.

La **síndrome de DCMA o 3-MGA-uria tipus V** es caracteritza per cardiomiopatia dilatada, atàxia no progressiva, disgenèsia (desenvolupament defectuós d'una part del cos durant la vida intrauterina) testicular, fallada de creixença, anèmia i esteatosi (acumulació anormal de greixos) hepàtica.

El **defecte de TMEM70** es presenta en general en el període neonatal amb hipotonia, cardiomiopatia hipertròfica, retard psicomotor, 3-MGA-uria, acidosi làctica i hiperamonèmia. Els pacients mostren una

deficiència del complex V de la cadena respiratòria mitocondrial, la ATPasa.

COM ES DIAGNOSTIQUEN LES 3-MGA-URIES?

El diagnòstic es pot basar en la **clínica** del pacient o en la troballa d'una **elevació de l'excreció de 3-MGA**, la qual cosa es produeix especialment en nens als s'ha realitzat el cribratge neonatal ampliat per a les acidúries orgàniques.

La troballa d'una discreta elevació de l'excreció de 3-MGA pot anar acompanyada d'altres metabòlits, com àcids orgànics (metabòlits de la β -oxidació d'àcids grassos, àcid metilmalònic, propiònic), pot ser secundari a una glucogenosi, a un defecte del cicle de la urea. En aquests casos l'estudi metabòlic portarà al diagnòstic definitiu.

En altres casos, el 3-MGA es pot trobar aïllat, però només lleugerament o ocasionalment elevat, i pot ser suggestiu d'una malaltia mitocondrial, hematològica, neuromuscular o una síndrome genètica d'un altre tipus.

Quan el 3-MGA es troba significativament i permanentment elevat ($> 40\text{mmol/mol creat}$) i considerant el quadre clínic del pacient, hi ha diverses possibilitats:

- S'acompanya d'àcid **3-hidroxi-isovalèric**: es tracta d'una 3-MGA-uria primària, causada per un defecte de **3-MG-CoA** hidratasa. Es pot analitzar el defecte enzimàtic de AUH o les mutacions en el gen *AUH*.
- Absència d'àcid **3-OH-isovalèric**, sobre la base de la clínica, es pot realitzar l'estudi mutacional dels altres gens coneguts fins ara.
- En cas de no trobar mutacions en cap d'ells, es cataloga com **3-MGA-uria-NOS** (de l'anglès: not otherwise specified) o inespecífica, pendent de classificació definitiva quan es conegui el gen causant de la malaltia.

TENEN TRACTAMENT LES 3-MGA-URIES?

En la 3-MGA-uria primària per **defecte de 3-MG-CoA hidratasa** es produeix una acumulació de 3-MGA que, igual que passa en altres acidúries orgàniques, pot tenir un efecte neurotòxic i causar la mort cel·lular. En aquest

cas, la **dieta restringida en leucina**, l'aminoàcid precursor de la via metabòlica interferida, pot tenir un efecte terapèutic, tot i que el nombre de casos diagnosticats i tractats és petit per treure conclusions definitives.

En els altres tipus de 3-MGA-uria, l'excreció de 3-MGA és secundària i no sembla estar relacionada amb l'origen metabòlic de les mateixes. Per això, el tractament d'aquestes malalties no es pot basar en disminuir la formació de 3-MGA, sinó que consisteix en un tractament simptomàtic i de suport.



Passeig Sant Joan de Déu, 2
08950 Esplugues de Llobregat
Barcelona

Tel: +34 93 203 39 59

www.hsjdbcn.org / www.guiametabolica.org

© Hospital Sant Joan de Déu. Tots els drets reservats.