

Coma en adulto joven de causa inusual

María Ángeles Aranda-Calleja¹ , Vicente Paraíso-Cuevas² , Montserrat Morales-Conejo³ , Bernardo Andy Castro-Fernández¹  y Óscar Toldos-González⁴ 

¹Servicio de Neurología, Hospital del Henares, Coslada, Madrid, España

²Servicio de Nefrología, Hospital del Henares, Coslada, Madrid, España

³Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid. National Reference Center for Congenital Errors of Metabolism (CSUR) an European Reference Center for Inherited Metabolic Disease (MetabERN). CIBERER. Spanish Network for Biomedical Research in Rare Diseases. Madrid, España

⁴Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España

Recibido: 05/11/2022

Aceptado: 10/03/2023

En línea: 30/04/2023

Citar como: Aranda-Calleja MA, Paraíso-Cuevas V, Morales-Conejo M, Castro-Fernández BA, Toldos-González O. Coma en adulto joven de causa inusual. Rev Esp Casos Clin Med Intern (RECCMI). 2023 (abril); 8 (1): 35-38. doi: <https://doi.org/10.32818/reccmi.a8n1a12>.

Cite this as: Aranda-Calleja MA, Paraíso-Cuevas V, Morales-Conejo M, Castro-Fernández BA, Toldos-González O. Unusual cause of coma in a young adult. Rev Esp Casos Clin Med Intern (RECCMI). 2023 (April); 8 (1): 35-38. doi: <https://doi.org/10.32818/reccmi.a8n1a12>.

Autor para correspondencia: María Ángeles Aranda Calleja. maracal0@hotmail.com

Palabras clave

- Coma
- Síndrome de Fanconi
- 3-Hidroxi-3-metilglutaril-CoA Liasa
- Errores congénitos del metabolismo

Keywords

- Coma
- Fanconi syndrome
- 3-Hydroxy-3-methylglutaryl-CoA lyase
- Inborn errors of metabolism

Resumen

Actualmente disponemos de la prueba del talón en el recién nacido para despistaje de los principales errores congénitos del metabolismo entre otras patologías que incluyen el déficit de 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA (HMG-CoA) liasa. En este caso, la ausencia de un diagnóstico previo o de antecedentes familiares de esta enfermedad supuso un reto diagnóstico en un adulto joven con una presentación clínica grave. La colaboración de distintos especialistas y el estudio exhaustivo con diversas pruebas complementarias condujo al diagnóstico de la enfermedad por déficit de 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA (HMG-CoA) liasa.

Abstract

Nowadays, we count on the heel prick test in newborns to diagnose main congenital disorders of metabolism, which include the 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA lyase deficiency and other pathologies. This case involved a young adult with a serious clinical presentation that entailed a diagnostic challenge because there was no previous identification of this disease nor a family health history that would indicate so. The collaboration of different specialists and the exhaustive study with various complementary tests led us to the diagnosis of this rare disease, the 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA lyase deficiency.

Puntos destacados

- Destacar la complejidad del caso y la necesidad de mantener la mente abierta a diagnósticos alternativos, distintos de las principales causas de coma en adulto joven.
- Enfatizar el enriquecimiento que supone colaborar entre especialistas para el diagnóstico de pacientes complejos.

Introducción

Los errores congénitos del metabolismo son inusuales y difíciles de diagnosticar en el paciente adulto, especialmente si no hay antecedentes familiares. Queremos describir un caso de coma en adulto joven y sano, de causa inusual, en el que las lesiones de sustancia blanca junto a las alteraciones metabólicas condujeron al diagnóstico final.

Caso clínico

Varón de 24 años que acude a Urgencias con bajo nivel de conciencia y trastorno del comportamiento. El día previo había presentado un cuadro de vómitos y sus padres describían un olor intenso en la orina, debilidad generalizada y somnolencia. Seis días antes el joven había comenzado un trabajo como mozo de almacén.

Antecedentes

Sus antecedentes comienzan a los 7 meses de vida, con un episodio de coma e hipotonía habiendo presentado el día previo 2 vómitos y 2 deposiciones blandas. La analítica mostraba una glucosa de 13 mg/dL con un pH 7,2.

Tras corregir la hipoglucemia con dextrosa los síntomas mejoraron rápidamente y fue dado de alta con un análisis básico y un TAC (Tomografía Axial

Computarizada) craneal normal. El diagnóstico fue de coma hipoglucémico no cetósico con déficit relativo de insulina y péptido C. En adelante, presentó otros episodios de intolerancia alimentaria, algunos de los cuales se asociaron a acidosis. A partir de los 8 años comienza a tener episodios recurrentes migraña-like con vómitos, aura prolongada y confusión. A los 11 años se realiza una Resonancia Magnética (RM) cerebral que muestra lesiones hiperintensas de sustancia blanca inespecíficas, que se mantienen sin cambios en controles sucesivos. Algunos de los episodios posteriores se manifestaron con déficit neurológico focal en forma de hemiparesia y disartria. Entre los antecedentes familiares destacan madre con migrañas con aura y hermana fallecida a los 8 meses de una meningitis meningocócica, a pesar de vacunación correcta, mostrando sus análisis acidosis láctica.

Enfermedad actual

El paciente ingresa en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) con cuadro de confusión, agitación y bajo nivel de conciencia, así como debilidad ge-

neralizada. En la exploración neurológica destaca midriasis reactiva y datos de piramidismo (hiperreflexia con *clonus*, Hoffmann bilateral y Babinski bilateral).

En los análisis de sangre presentaba glucosa normal hiperlactacidemia y acidosis metabólica (gasometría arterial: pH 7.20, pCO₂ 29.3 mmHg, pO₂ 31.7, HCO₃ 11.1 mmol/L) con escasos cuerpos cetónicos, amonio elevado (53 μmol/L, Valores de Normalidad (VN) < 50), coagulopatía (Índice Internacional Normalizado-INR de 2) e insuficiencia renal (creatinina 1.26 mg/dL).

Tras correcta hidratación, la función renal y la lactacidemia se normalizaron, persistiendo acidosis metabólica con hipercloremia. El estudio completo de función tubular renal mostró hipofosfatemia, hiperfosfaturia, hipouricemia, hiperglucosuria, hipokalemia, hipermagnesuria, proteinuria, acidosis metabólica hiperclorémica con pH urinario de 5 y carga neta urinaria negativa, aminoaciduria con pérdida urinaria de valina, leucina y α-aminodipídico, todo ellos sugestivo de síndrome de Fanconi (**tabla 1**).

Hallazgos bioquímica	Antes del tratamiento	Después del tratamiento
Sangre		
Sodio (mmol/l)	141	138
Potasio(mmol/l)	3,2	4,9
Cloro (mmol/l)	112	103
Fosfato (mg/dl)	1,8	4
Calcio (mg/dl)	9,1	10
Ácido úrico(mg/dl)	2,3	5,9
Bicarbonato (mmol/L)	13,6	28
Glucosa (mg/dl)	98	92
Anión gap (mmol/l)	14	7
Magnesio (mg/dl)	2,9	2,2
Osmolaridad (mosm/kg)	290	285
PTH (pg/ml)	No disponible	47
Orina		
Fosfato(mg/24 h)	1262,5	1470
Calcio(mg/24 h)	100	20
Ácido úrico (mg/24 h)	1.800	400
Glucosa (mg/24 h)	500	0
Aminoácidos: • Valina (μmol/g Cr) • Leucina (μmol/g Cr) • α-aminoadípico (μmol/g Cr)	144 (VN :10-73) 180 (VN: 7-50) 629 (VN:7-57)	No disponible
Proteinuria (g/24 h)	2,3	0
Magnesio (mg/24 h)	300 mg/24 h	40
Urinary net charge (mmol/l)	-20	61
pH	5	6,5
Osmolaridad (mosm/kg)	352	617
Citrato (mg/24 h)	107	252
RTF %	66 %	80
Aclaramiento de fosfato (ml/min)	48,7	25
Aclaramiento de creatinina (ml/min)	142	123
RTF: reabsorción tubular de fosfato. PTH: <i>parathormona</i>		

Tabla 1. Estudio de la función tubular renal.

Evolución

Una vez corregida la acidosis metabólica hiperclorémica se resolvieron los síntomas neurológicos y fue extubado sin complicaciones. Tras la corrección de la malnutrición y retomar dieta oral, presentó hipoglucemias nocturnas (glucemia 45mg/gL a las 6 a.m.), que requirieron suplementos intravenosos de dextrosa al 5 %.

Bajo la sospecha de un error congénito del metabolismo versus enfermedad mitocondrial, el paciente fue remitido para evaluación en la Unidad de enfermedades Metabólico-Mitocondriales de otro centro. Allí un análisis dirigido mostró resultados compatibles con déficit de 3-hydroxi-3-metilglutaril-CoA liasa (**tabla 2**).

	Excrección urinaria	Niveles sanguíneos
Ac.3-OH-isovalérico	302 (VN: 2-40) ↑	
Ac.3-Me-glutarico	71 (VN: 0-2) ↑	
Ac.3-Me-glutaconico	3061 (VN:1-14) ↑	
AC.3 Me-crotonil glicina	3 (VN: no detectable) ↑	
Ac.3-OH-3-Me-glutarico	2041 (VN:0-30) ↑	0.64 (VN: 0.01 - 0.05) ↑
C5-OH [3-OH-isovaleril-carnitina]		0.24 (VN: 0.00 - 0.04) ↑
C6-DC [methylglutaril-carnitina]		16.54 (VN: 21-64) ↓
Carnitina		

VN: Valores Normales

Tabla 2. Panel metabólico ampliado.

En el estudio metabólico de control se habían recuperado todos los parámetros que caracterizan el Síndrome de Fanconi, presumiblemente causado por un daño funcional en el túbulo proximal. Por tanto, la recuperación del sustrato energético utilizado por este segmento del túbulo renal, produjo la resolución del síndrome de Fanconi, quedando únicamente una leve disminución de la reabsorción tubular de fosfato. Tras recibir las recomendaciones de la dieta, no tuvo nuevas crisis metabólicas y se encontraba asintomático.

Pruebas complementarias

Se solicitó un análisis extenso que mostró elevación de *Creatin Kinasa* (>1885U/L), mioglobina (6444ng/ml) y aldolasa (19.7 U/L); punción lumbar con proteinorraquia (71.1mg/dL; VN 5-40) y láctico elevado (3.6 mmol/L; VN<3). RM cerebral (**figura 1**) con hallazgos de enfermedad de sustancia blanca difusa subcortical bilateral, más pronunciada en secuencias T2Weighted, con hiperseñal en difusión y sin restricción en mapa de coeficiente de difusión aparente (ADC); electromiograma compatible con miopatía moderada-grave de distribución generalizada y biopsia percutánea mínimamente invasiva de cuádriceps con hallazgo de acúmulo de lípidos leve a moderado. En la **figura 2A** se observan dos fibras musculares con múltiples vacuolas de pequeño tamaño, repartidas por toda la fibra, que se tiñen de manera intensa con azul de toluidina. La imagen de la **figura 2B** corresponde a una fibra muscular, en la se identifican sarcómeros bien estructurados, y en la que hay un aumento del número y tamaño de gotas lipídicas.

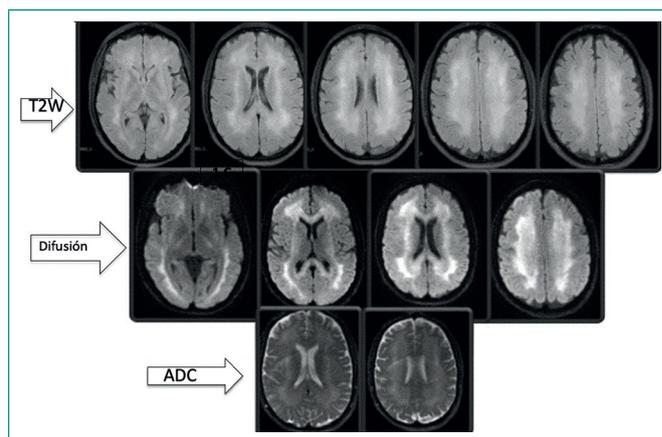


Figura 1. RM cerebral.

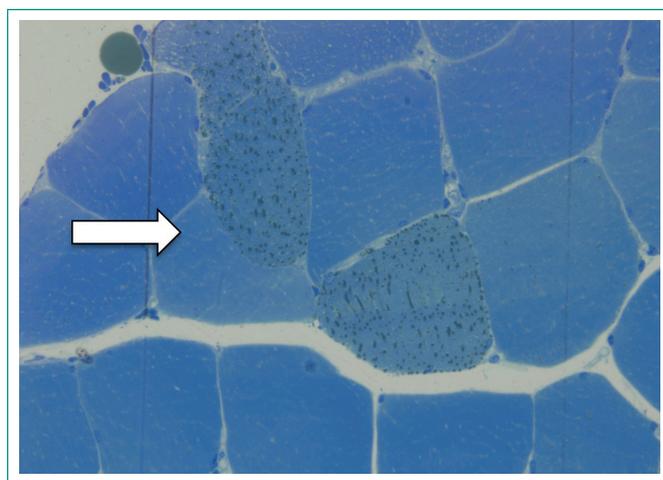


Figura 2A. Corte semifino teñido con azul de toluidina (400x).

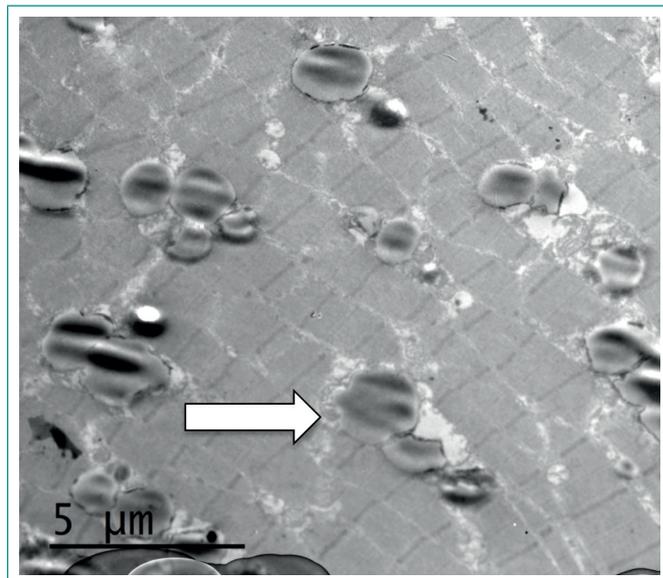


Figura 2B. Estudio ultraestructural.

Diagnóstico

Déficit de 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA (HMG-CoA) liasa.

Discusión y conclusiones

El déficit de 3-HMGL es un error congénito del metabolismo de la leucina y la cetogénesis producido por mutaciones en el gen HMGCL (Hidroximetilglutaril-CoA liasa) localizado en el cromosoma 1p36.11⁶. El diagnóstico puede establecerse por el análisis de ácidos orgánicos en orina (elevación de 3-Hidroxi-3-Metilglutárico, 3-Metilglutárico, 3-MetilGlutaconico y 3 hidroxilsovalérico) y acilcarnitina en suero (niveles elevados de 3-hidroxi-isovalerilcarnitina y disminución de la concentración de carnitina libre)^{1-5,8}. Más del 60 % de los casos son diagnosticados antes del primer año de vida^{1,3,4,6}. Generalmente se presenta con episodios recurrentes de hipoglucemia grave¹⁻⁴. Los episodios pueden desencadenarse por ayuno, infección, vacunaciones, ejercicio físico excesivo u otra enfermedad intercurrente^{1,5,6,8}. Los síntomas incluyen: vómitos, diarrea, letargia, coma, temblor, hipotonía, crisis epilépticas, hepatomegalia y cardiomiopatía y los hallazgos de laboratorio: elevación de transaminasas, anemia, acidosis metabólica e hipoglucemia hipocetósica^{1,2,5,7,8}.

Además, el déficit de 3-HMGL se asocia a daño neurológico y hay varios casos reportados de anomalías en la sustancia blanca^{1,2,4,6-8}. Muy pocos casos se diagnostican en adultos^{1,4,7,8}.

Los episodios previos presentados por el paciente de hipoglucemia relacionada con el ayuno o ejercicio físico, la acidosis metabólica y la hiperamonemia junto con los hallazgos de la RM cerebral nos orientaron hacia un error congénito del metabolismo. Por otro lado, los resultados de la biopsia muscular son atípicos para el déficit de 3-HMGL. La presencia de una miopatía lipídica nos hizo pensar inicialmente en un error de la beta-oxidación de los ácidos grasos que también podría justificar estos síntomas. Finalmente, el análisis de los ácidos orgánicos en orina y acilcarnitina en sangre evidenciaron resultados compatibles con el déficit de 3-HMGL.

Consideramos que se deben tener en cuenta las enfermedades metabólicas en el diagnóstico diferencial del coma en adulto joven, ya que si no se tratan adecuadamente pueden tener consecuencias catastróficas.

Bibliografía

1. Boutouchent N, Bourilhon J, Sudrié-Arnaud B. An Atypical Case of Head Tremor and Extensive White Matter in an Adult Female Caused by 3-Hydroxy-3-methylglutaryl-CoA Lyase Deficiency. *Diagnostics* (Basel). 2021; 11(9): 1561. doi: <https://doi.org/10.3390/diagnostics11091561> (último acceso marzo 2023).
2. Grünert SC, Sass JO. 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A lyase deficiency: one disease - many faces. *Orphanet J Rare Dis*. 2020; 15(1): 48. doi: <https://doi.org/10.1186/s13023-020-1319-7> (último acceso marzo 2023).
3. Václavík J, Mádrová L, Kouřil Š, de Sousa J, Brumarová R, Janečková H. A newborn screening approach to diagnose 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA lyase deficiency. *JIMD Rep*. 2020;14; 54(1): 79-86. doi: <https://doi.org/10.1002/jmd2.12118> (último acceso marzo 2023).
4. Reimão S, Morgado C, Almeida IT, Silva M, Corte Real H, Campos J. 3-Hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A lyase deficiency: initial presentation in a young adult. *J Inher Metab Dis*. 2009; 32(suppl1): S49-52. doi: <https://doi.org/10.1007/s10545-009-1048-5> (último acceso marzo 2023).
5. Yılmaz O, Kitchen S, Pinto A, Daly A, Gerrard A, Hoban R. 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA lyase deficiency: a case report and literature review. *Nutr Hosp*. 2018; 35(1): 237-244. doi: <https://doi.org/10.20960/nh.1329> (último acceso marzo 2023).
6. Muñoz-Bonet JI, Ortega-Sánchez MD, León Guijarro JL. Management and long-term evolution of a patient with 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A lyase deficiency. *Ital J Pediatr*. 2017; 43(1): 12. doi: <https://doi.org/10.1186/s13052-017-0333-4> (último acceso marzo 2023).
7. Santosa D, Donner MG, Vom Dahl S, Fleisch M, Hoehn T, Mayatepek E. Favourable Outcome in Two Pregnancies in a Patient with 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-CoA Lyase Deficiency. *JIMD Rep*. 2017; 37: 1-5. doi: https://doi.org/10.1007/8904_2017_7 (último acceso marzo 2023).
8. Grünert SC, Schlatter SM, Schmitt RN. 3-Hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A lyase deficiency: Clinical presentation and outcome in a series of 37 patients. *Mol Genet Metab*. 2017; 121(3): 206-215. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2017.05.014> (último acceso marzo 2023).