

ACIDURIAS 3-METILGLUTACÓNICAS

¿QUÉ SON LAS ACIDURIAS 3-METILGLUTACÓNICAS (3-MGA-URIA)?

Las 3-MGA-uria comprenden un grupo heterogéneo de enfermedades metabólicas hereditarias caracterizadas por un aumento significativo y mantenido de la excreción urinaria de ácido 3-metilglutacónico (3-MGA). En ellas, la 3-MGA-uria es un marcador del perfil bioquímico y a menudo, la clave para el diagnóstico.

¿QUÉ ES EL ÁCIDO 3-METILGLUTACÓNIC (3-MGA)?

Es un ácido orgánico de cadena ramificada, que es un metabolito intermediario del catabolismo de la leucina.

En la orina de un individuo sano se detectan solo trazas de 3-MGA (<10 mmol/mol creat.), pero en muchas enfermedades metabólicas (acidurias orgánicas, enfermedades mitocondriales o neuromusculares) ya se puede excretar en concentraciones discretamente elevadas (20-40 mmol/mol creat.), a veces asociadas al ácido 3-metilglutárico, en las situaciones de descompensación metabólica.

relación entre la excreción de 3-MGA y la causa de los demás tipos de 3-MGA-urias.

¿CÓMO SE CLASIFICAN LAS 3-MGA-URIAS?

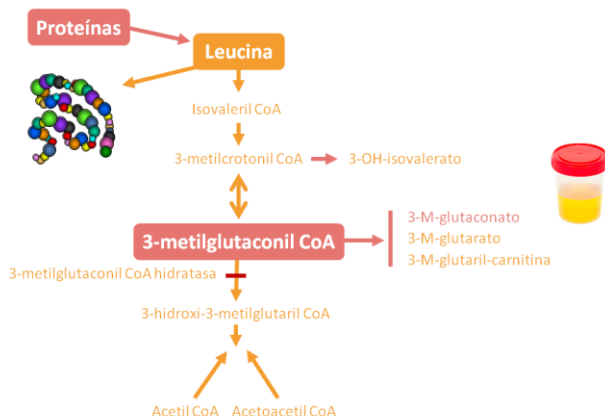
Este conjunto de enfermedades se habían clasificado tradicionalmente con números romanos (I-V), sin considerar los mecanismos por los que se producían (patogenia). No obstante, a medida que se ha ido conociendo su base genética se ha creído oportuno basar su clasificación en la genética, aunque su origen metabólico sea en algunos casos aún no del todo conocido.

En la tabla adjunta (modificada de Wortmann y col, J Inherit Metab Dis 2013; 36:923–928) se resume la clasificación de las 3-MGA-urias, su base genética y su mecanismo de patogenia.

| Grupo | Mecanismo de patogenia | Enfermedad | Tipo (antiguo) | Gen | Proteína y función |
|-----------------------|---|--------------------------------|----------------|---|---|
| 3-MGA-uria primaria | Aciduria orgánica | Deficiencia 3-MG-CoA hidratasa | I | AUH | 3-MG-CoA hidratasa, Catabolismo leucina |
| 3-MGA-uria secundaria | Defecto de remodelado de fosfolípidos | Def. TAZ, síndrome de Barth | II | TAZ | Tafazzina, remodelación de cardiolipina |
| | | Def. SERAC1, síndrome MEGDEL | IV | SERAC1 | SERAC1, remodelación fosfatidil-glicerol, composición de cardiolipina |
| | Trastorno asociado a la membrana mitocondrial | Def. OPA3, Síndrome Costeff | III | OPA3 | OPA3, función protectora de la cadena respiratoria |
| | | Def. DNAJC19s, síndrome DCMA | V | DNAJC19 | DNAJC19, importe de proteínas mitocondriales |
| | Def. TMEM70 | IV | TMEM70 | TMEM70, ensamblaje complejo V, inserción en membrana mitocondrial | |
| Desconocido | NOS 3-MGA-uria | IV | Desconocido | Desconocido | |

Tal como se señala en la tabla adjunta, se considera únicamente **3-MGA-uria primaria a la deficiencia de 3-metilglutaconil-Coenzima A-hidratasa**, que es un defecto del catabolismo de la leucina.

Metabolismo del ácido 3-metilglutacónico



En las llamadas 3-MGA-urias se encuentra 3-MGA, generalmente, en unas concentraciones superiores a 40mmol/mol creat., de una forma permanente, independientemente de la gravedad clínica. La causa de esta excreción solo se conoce en la deficiencia de 3-MG-CoA-hidratasa o 3-MGA-uria tipo I, siendo desconocida la

Entre las **3-MGAurias secundarias** debemos considerar las que constituyen:

- Defectos de remodelado de los fosfolípidos:
 - Deficiencia de TAZ o síndrome de Barth.
 - Deficiencia de SERAC1 o síndrome de MEGDEL.
- Trastornos asociados a la membrana mitocondrial:
 - Deficiencia de OPA3 o síndrome de Costeff
 - Deficiencia de DNAJC19 o síndrome de DCMA
 - Deficiencia de TMEM70

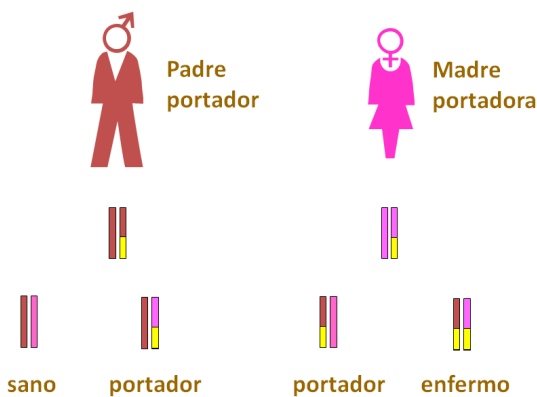
Las demás 3-MGAurias se consideran de origen desconocido (NOS: not otherwise specified origen) y están pendientes de nuevos estudios para su correcta clasificación.

¿POR QUÉ SE PRODUCEN LAS 3-MGA-URIAS?

Se producen debido a **mutaciones** (cambios estables y hereditarios) en los **genes AUH, TAZ, SERAC1, OPA3, DNAJC19, TMEM70** y otros aún desconocidos, que codifican para las proteínas correspondientes señaladas en la tabla anterior.

Todos estas enfermedades se transmiten de forma **autosómica recesiva** a excepción del síndrome de Barth, en que la herencia es ligada al cromosoma X.

Herencia autosómica recesiva



En el tipo de herencia autosómica recesiva ambos padres son portadores de una mutación en los genes respectivos, aunque no padecen ninguna manifestación clínica por ello. Si ambos padres pasan al hijo un alelo

mutado de este gen, el niño sufrirá una de las **3-MGAurias** (la correspondiente al gen mutado).

¿CUÁLES SON LAS MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LAS 3-MGA-URIAS?

Las manifestaciones clínicas se resumen en la tabla adjunta (modificada de Wortmann y col, J Inherit Metab Dis 2013; 36:923–928).

| Enfermedad | Manifestaciones clínicas |
|-----------------------------------|--|
| Deficiencia de 3-MG-CoA hidratasa | Leucoencefalopatía de inicio en la edad adulta, demencia y espasticidad progresiva |
| Def. TAZ , síndrome de Barth | (Cardio)miopatía, baja estatura, neutropenia, disfunción de OXPHOS, hipocolesterolemia, fenotipo cognitivo, dismorfia leve |
| Def. SERAC1 , síndrome MEGDEL | Espasticidad progresiva, distonía, sordera, neuroimagen Leigh-like, retraso psicomotor grave, hipocolesterolemia, disfunción OXPHOS |
| Def.OPA3, Síndrome Costeff | Ataxia /disfunción extrapiramidal, atrofia óptica |
| Def.DNAJC19síndrome DCMA | Cardiomiopatía dilatada, anomalías del ECG, ataxia cerebelosa no progresiva, disgenesia testicular, fallo de medro, anemia, esteatosis hepática |
| Def. TMEM70 | Fenotipo variable, cardiomiopatía hipertrófica, deficiencia de ATPasa, miopatía, dismorfia, cataratas, retraso psicomotor, acidosis láctica, hiperamonemia |
| NOS 3-MGA-uria | Variable, en general enfermedad neurológica progresiva |

La **deficiencia de 3-MG-CoA hidratasa o 3-MGA-uria tipo I** se consideraba que se presentaba en la infancia con síntomas inespecíficos (discapacidad intelectual y crisis epilépticas). Recientemente se han descrito pacientes adultos que han desarrollado una leucoencefalopatía (afectación de la sustancia blanca del cerebro) lentamente progresiva. Algún paciente adulto ha desarrollado demencia y espasticidad progresiva, mientras que otros manifestaban disartria (trastorno en la articulación de las palabras) y ataxia (disminución de la capacidad de coordinar los movimientos musculares voluntarios). Se considera que los síntomas observados en la infancia son las primeras etapas de un trastorno degenerativo progresivo, en el que influye la acumulación neurotóxica de metabolitos anómalos (3-MGA y 3-hidroxiisovalerato), que causarían disfunción celular y finalmente, muerte celular. Esto sugiere la importancia del tratamiento con dieta restringida en leucina (aminoácido precursor) en esta enfermedad.

El **síndrome de Barth o 3-MGA-uria tipo II** se manifiesta con miopatía cardíaca y esquelética, baja estatura, neutropenia, disfunción cognitiva y rasgos dismórficos. Existe una disfunción de la cadena respiratoria mitocondrial e hipocolesterolemia (bajo nivel de colesterol en sangre).

El **síndrome de Costeff o 3-MGA-uria tipo III** se presenta en la infancia con atrofia óptica bilateral, signos extrapiramidales, espasticidad, ataxia, disartria y discapacidad intelectual, en un orden decreciente de frecuencia. Aunque la mayoría de pacientes muestran una herencia autosómica recesiva, se han descrito algunos con mutaciones dominantes en el gen *OPA3*, que presentan atrofia óptica, cataratas y signos extrapiramidales, sin 3-MGA-uria.

El **síndrome de MEGDEL o 3-MGA-uria tipo IV** se presenta con cardiomiopatía, que en algunos casos de manifestación precoz puede ser hipertrófica y grave. Muestran además cataratas, hipotonía y retraso en el desarrollo, así como acidosis láctica. Se ha descrito un grupo de pacientes con imágenes de resonancia magnética cerebral similar al síndrome de Leigh, sordera neurosensorial, acidemia láctica recurrente, infecciones neonatales graves e hipoglucemia (baja concentración de glucosa en sangre). El espectro clínico de este síndrome se va ampliando a medida que se describen pacientes, asociándose frecuentemente a un deterioro neurológico progresivo, disfunción orgánica variable, disfunción del metabolismo energético mitocondrial (OXPHOS) y excreción aumentada de 3-MGA.

El **síndrome de DCMA o 3-MGA-uria tipo V** se caracteriza por cardiomiopatía dilatada, ataxia no progresiva, disgenesia (desarrollo defectuoso de una parte del cuerpo durante la vida intrauterina) testicular, fallo de medro, anemia y esteatosis (acumulación anormal de grasas) hepática.

El **defecto de TMEM70** se presenta en general en el período neonatal con hipotonía, cardiomiopatía hipertrófica, retraso psicomotor, 3-MGA-uria, acidosis láctica e hiperamonemia. Los pacientes muestran una deficiencia del complejo V de la cadena respiratoria mitocondrial, la ATPasa.

¿CÓMO SE DIAGNOSTICAN LAS 3-MGA-URIAS?

El diagnóstico se puede basar en la clínica del paciente o en el hallazgo de una elevación de la excreción de 3-MGA, lo que se produce especialmente en niños a los que se ha realizado el cribado neonatal ampliado para las acidurias orgánicas.

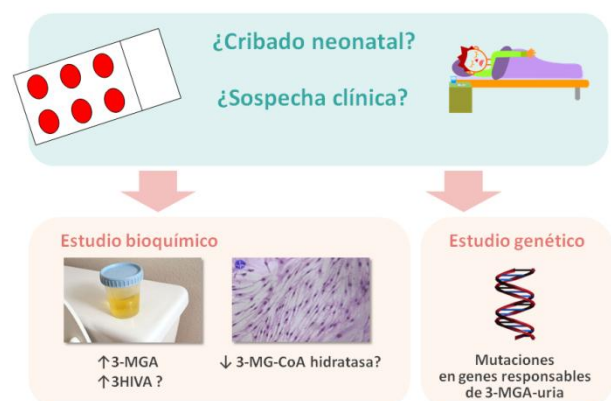
El hallazgo de una **discreta elevación de la excreción de 3-MGA puede ir acompañado de otros metabolitos**, como ácidos orgánicos (metabolitos de la β -oxidación de ácidos grasos, ácido metilmalónico, propiónico), puede ser secundario a una glucogenosis, a un defecto del ciclo de la urea. En estos casos el estudio metabólico llevará al diagnóstico definitivo.

En otros casos, el **3-MGA se puede hallar aislado, pero solo ligeramente u ocasionalmente elevado**, pudiendo ser sugestivo de una enfermedad mitocondrial, hematológica, neuromuscular o a un síndrome genético de otro tipo.

Cuando el **3-MGA se halla significativamente y permanentemente elevado** (>40mmol/mol creat) y considerando el cuadro clínico del paciente, existen diversas posibilidades:

- Se acompaña de **ácido 3-hidroxi-isovalérico**: se trata de una **3-MGA-uria primaria, causada por un defecto de 3-MG-CoA hidratasa**. Se puede analizar el defecto enzimático de AUH o las mutaciones en el gen *AUH*.
- **Ausencia de ácido 3-OH-isovalérico**, en base a la clínica, se puede realizar el **estudio mutacional de los demás genes** conocidos hasta ahora.
- En caso de no hallar mutaciones en ninguno de ellos, se cataloga como **3-MGA-uria-NOS** (del inglés: not otherwise specified) o **inespecífica**, pendiente de clasificación definitiva cuando se conozca el gen causante de la enfermedad.

Diagnóstico de las acidurias 3-metilglutacónicas



¿TIENEN TRATAMIENTO LAS 3-MGA-URIAS?

En la **3-MGA-uria primaria por defecto de 3-MG-CoA hidratasa** se produce una acumulación de 3-MGA que, igual que ocurre en otras acidurias orgánicas, puede tener un efecto neurotóxico y causar la muerte celular. En este caso, la **dieta restringida en leucina**, el aminoácido precursor de la vía metabólica interferida, puede tener un efecto terapéutico, aunque el número de casos diagnosticados y tratados es pequeño para sacar conclusiones definitivas.

En los otros tipos de 3-MGA-uria, la excreción de 3-MGA es secundaria y no parece estar relacionada con el origen metabólico de las mismas. Por ello, el tratamiento de estas enfermedades no se puede basar en disminuir la formación de 3-MGA, sino que consiste en un **tratamiento sintomático y de soporte**.



Passeig Sant Joan de Déu, 2
08950 Esplugues de Llobregat
Barcelona, España
Tel: +34 93 203 39 59

www.hsjdbcn.org / www.guiametabolica.org

© Hospital Sant Joan de Déu. Todos los derechos reservados.