



Aciduria piroglutámica en un neonato con anemia hemolítica

Yolanda Cifuentes C. Profesor Asistente, Departamento de Pediatría, Unidad de Neonatología, Instituto Materno Infantil. Martha Bermúdez, Bióloga, Docente Universidad Colegio Mayor de Cundinamarca, Unidad de Biología de la Procreación, Instituto Materno Infantil

SUMMARY

It is informed the first case in Colombia and the seventh in the medical world literature about a newborn with pyroglutamic aciduria. The newborn was sent to the Intensive Unit Care at 19 hours, with jaundice and respiratory distress. During the hospitalization the patient presented hemolytic anemia and persistent metabolic acidosis. The impression was inborn error of metabolism. The diagnosis of pyroglutamic aciduria was confirmed by gas chromatography-mass spectrometry.

INTRODUCCION

Los errores innatos del metabolismo en la época neonatal son de difícil diagnóstico por el amplio espectro del cuadro clínico que va desde asintomáticos o con presentación de síntomas como apnea, alteraciones neurológicas (convulsiones, encefalopatía, alteración de la conciencia o del tono muscular), dificultad en la alimentación, asfixia perinatal severa sin causa evidente, acidosis metabólica persistente, infección a repetición o falta de respuesta al tratamiento antibiótico, hipoglicemia persistente o recurrente, ictericia persistente y hepatoesplenomegalia. Los antecedentes pueden incluir historia familiar de abortos, mortinatos, muerte neonatal sin diagnóstico y consanguinidad entre los padres.

La aciduria piroglutámica (5 oxoprolinuria) es un error innato del metabolismo, transmitido por herencia autosómica recesiva,

resultado de una deficiencia generalizada de glutatión sintetasa o de una deficiencia de 5 oxoprolinasa, con acumulación de 5 oxoprolina en los líquidos corporales. El diagnóstico se puede hacer por demostración de la acumulación del metabolito anormal (5 oxoprolina o ácido piroglutámico), por demostración de la deficiencia enzimática (glutatión sintetasa, 5 oxoprolinasa) o por demostración de la deficiencia del producto (glutatión).

Abreviaciones usadas.

GS: glutatión
CF: cloruro férrico
GSH-S: glutatión sintetasa
DNPH: dinitrofenilhidracina
GC-S: gama glutamilcisteína sintetasa
NN: nitrosonaftol
NP: nitroprusíato

CASO CLINICO

Recién nacido femenino de 19 horas de vida, 37 semanas de edad gestacional, 2800 gr de peso, Apgar 8/10 al primer minuto y 10/10 a los cinco minutos. Fruto de la tercera gestación, nacimiento por vía vaginal. Hay consanguinidad de los padres (son primos hermanos). Ingresa a la UCINI taquicárdico, hipotérmico, con respiración acidótica, ictericia, anemia, hepatoesplenomegalia e hipoactividad. El cuadro hemático mostró 9.3 g de Hb,

27.8% de hematocrito, leucocitos 38900 x mm³, reticulocitos 33.8% Plaquetas 210.000 x mm³, 0+, Coombs directo negativo, Bilirrubina total 16.2 mg%, Indirecta 14.82 mg% VDRL no reactiva, PCR negativa, LCR normal. gases sanguíneos pH 7.11 pCO₂ 19.3 pO₂ 116 HCO₃ 6.2 BE -23 Densidad urinaria 1030 Amonio arterial 81.75 micrg/dl, osmolaridad sérica 290 mmol/l. Hemocultivo negativo. Na 148 mEq/l, K 4.22 mEq/l, Ca 8.99 mg%, Cl 119 mg%, ventana aniónica 27.

El neonato continuó con acidosis metabólica severa a pesar de la infusión IV de bicarbonato de Na y la administración de megadosis de vitaminas. Recibió transfusión de glóbulos rojos. Posteriormente presentó sepsis por Klebsiella pneumoniae que originó coagulación intravascular diseminada y falleció a los doce días de vida.

METODOS

Se tomaron muestras de sangre y orina para realizar: pruebas cualitativas (CF, DNPH, NN, NP, Benedict) negativas, cromatografía de aminoácidos en plasma y orina normales. La cromatografía de gases acoplada a detector de masas realizada en la Unidad de Bioquímica de la Universidad de los Andes mostró excreción aumentada de un ácido orgánico confirmado por espectrometría de masas como 5 oxoprolina o ácido piroglutámico.

DISCUSIÓN

La aciduria piroglutámica fue descrita por Jellum en 1970 (1) en un hombre noruego de 19 años con acidosis metabólica, retardo mental y cuadriparesia espástica. El cuadro clínico no es constante, no siempre hay compromiso neurológico y la edad de diagnóstico de los pacientes varía entre 1 día y 19 años..

El glutation con la glutation peroxidasa y la glutation reductasa juegan un importante papel en la capacidad de las células para resistir la exposición a drogas oxidativas y a la infección. En los polimorfonucleares incapaces de sintetizar glutation, la membrana celular y los constituyentes microtubulares son vulnerables a los agentes oxidantes y de esto resulta, un daño en la función fagocítica. En los glóbulos rojos la incapacidad para reducir adecuadamente el glutation o para sintetizarlo conlleva anemia hemolítica..

Anemia hemolítica con marcada deficiencia de glutation reducido (GSH) de los glóbulos rojos fue descrita por Oort y y col en 1961 (2). La causa de este desorden es la deficiencia de cualquiera de las dos enzimas necesarias para la síntesis de glutation: la gamaglutamylcisteína sintetasa (GC-S) o la glutation sintetasa (GSH-S).

La deficiencia de GC-S es rara, ha sido descrita por Konrad (1972) (3) y Beutler (1990) (4). Akira en 1996 (5) describe tres pacientes japoneses con anemia hemolítica crónica no esferocítica sin oxoprolinuria en quienes se encontró marcada deficiencia de glutation causada por deficiencia de GC-S y de GSH-S.

El defecto más frecuente es la deficiencia de GSH-S y se han reportado más de 20 casos. Existen dos tipos de deficiencia de GSH-S con diferentes cuadros clínicos: en uno el defecto enzimático es de los glóbulos rojos y el cuadro clínico es de anemia hemolítica; en el otro el defecto se encuentra en

otros tejidos y en los glóbulos rojos, los pacientes no solamente muestran anemia hemolítica sino también acidosis con 5 oxoprolinuria (aciduria piroglutámica), síntomas neurológicos, incluso retardo mental, y alteración de la función de los leucocitos. (5,7,8,12).

Los hallazgos bioquímicos que resultan de una deficiencia generalizada de glutation sintetasa son marcada disminución de los niveles de glutation y excesiva producción y excreción de 5 oxoprolina, que originan en los pacientes acidosis metabólica y anemia hemolítica. Si la deficiencia es de 5 oxoprolinasa no hay acidosis(14) Henderson (17) describe un caso de deficiencia de 5 oxoprolinasa que fue diagnosticado en el período neonatal, en el que se demostró concentraciones elevadas de 5 oxoprolina en orina sin evidencia clínica de hemólisis ni de acidosis. Los niveles de glutation sintetasa, gama glutamil ciclotransferasa y gama glutamil cisteína sintetasa estaban normales. Este paciente fue visto a los dos años de vida y estaba sano. Excreción aumentada de 5 oxoprolina puede ocurrir en infantes con diarrea que reciben alimentación con fórmulas como Nutramigen; estos niños no muestran signos de toxicidad y los niveles de 5 oxoprolina en plasma y orina disminuyen rápidamente al suspender la fórmula. Esta situación constituye un falso positivo al hacer tamizaje para 5 oxoprolinuria (7).

Los pacientes con compromiso neurológico presentaban déficit progresivo y el caso reportado por Robertson (14) presentaba episodios psicóticos y daño retiniano.

No hay evidencia que la 5 oxoprolina tenga efectos tóxicos y no está clara la patogénesis de la alteración neurológica, se ha postulado daño en las neuronas como resultado de una excesiva oxidación de los grupos sulfhidrilos (14).

Pocos casos de los reportados han sido de presentación neonatal: Larson et al 1976, Spielberg et al 1977, Mendelson

et al 1983, Carpenter et al 1990, Divry et al 1991, Pejaver y Watson 1993. En todos los casos neonatales, el principal hallazgo fue la acidosis y tres de ellos fallecieron en los primeros días de vida. En algunos casos (8,14) se planteó el diagnóstico de acidosis tubular renal y sólo cuando se presentaron síntomas neurológicos se sospechó el error innato. Spielberg (7) informa de un neonato que presentó ictericia, irritabilidad, vómito, síndrome de dificultad respiratoria en el que el diagnóstico inicial fue sepsis. Posteriormente presenta anemia hemolítica y acidosis metabólica, los cultivos son negativos y el diagnóstico de error innato se plantea.

El caso que se informa corresponde a uno similar, en el que el neonato presenta un cuadro que sugiere sepsis y que evoluciona con anemia hemolítica y acidosis metabólica persistente. En la tabla Casos reportados de deficiencia generalizada de glutation sintetasa, modificado Divry et al, 1991, siete casos corresponden a neonatos: todos presentaban 5 oxoprolinuria y acidosis metabólica, seis presentaron hemólisis, en el otro se ignora, en seis casos se demostró deficiencia de GSH-S y en cinco de ellos se demostró también la deficiencia de GSH.

En el segundo trimestre de la gestación el líquido amniótico está constituido en su mayor parte por orina fetal, el diagnóstico prenatal de la deficiencia severa de glutation puede hacerse por la cuantificación de los niveles de 5 oxoprolina en líquido amniótico por cromatografía de gases/espectrometría de masas. En el primer trimestre el diagnóstico se hace por examen de la vellosidad corial (13).

Erasmus et al (16) informaron de una familia afectada por deficiencia de glutation sintetasa. El primer hijo de esta familia, en las primeras horas de vida presentó dificultad respiratoria, acidosis metabólica, anemia hemolítica y eczema. Evolucionó con disturbios electrolíticos, hipoalbuminemia y an-

Casos	Sexo	Periodo neonatal		Edad del DX	Compromiso Neurologico	Hallazgos Bioquimicos		
		Acidosis	Hemólisis			5 oxoprolinuria	Deficiencia de GSH	Deficiencia de GSH-S
Jellum (1979)	M	?	?	19 años	++	+	+	+
Larsson (1974)	F	+	?	14 meses	+-	+	+	+
Larsson (1976)	F	+	?	1 día	+-	+	+	+
	M	+	+	muere a los 6 m	+	?	?	?
Nuyts	F	+	+	5 años	+-	+	+	+
Boivin (1975)	M	+	-	9 meses	-	+	+	+
Spielberg (1977)	M	+	+	13 meses	-	+	+	+
Boivin (1978)	M	-	+	1 día	-	+	+	+
	M	-	+	10 años	-	+	+	+
Prchal (1983)	M	+	+	8 años	-	+	+	+
Mendelson (1983)	M	+	+	3 meses	++	+	+	+
Caruso (1990)	M	+	+	2 días	+	+	+	+
Carpenter (1990)	F	+	+	16 días	-	+	?	?
Divry (1991)	M	+	+	5 días	?	+	?	+
Robertson (1991)	F	+	?	1 día	++	+	+	+
Pejaver (1993)	F	+	+	12 a, 9m	++	+	+	+
Akira (1996)	M	-	+	14 días	-	+	+	+
	F	-	+	10 años	-	-	+	-
	M	-	+	17 años	-	-	+	-
	M	-	+	4 años	-	-	+	+
Caso col (2000)	F	+	+	12 días	-	+	?	?

Modificado Divry et al , 1991.

mia hemolítica recurrente, trombocitopenia, acidosis metabólica persistente y septicemia por Gram negativo. El diagnóstico se sospechó por cromatografía de gases y se confirmó por espectrometría de masas. El niño murió a las seis semanas de vida.

El diagnóstico prenatal se realizó en las dos siguientes gestaciones, por amniocentesis a la semana 16 y 17 respectivamente. En la segunda gestación la concentración de 5 oxoprolina fue más baja que el control, nació una niña sana a quien la determinación de la concentración de 5 oxoprolina en orina confirmó la ausencia del trastorno, esta niña fue vista a los tres años de vida y estaba sana. En la tercera gestación, los niveles de 5 oxoprolina en líquido amniótico estaban dentro del rango normal, nació un niño sano a término, los resultados de la concentración de 5 oxoprolina en orina también demostraron la ausencia de la enfermedad.

Manning y col (13) presentan a una mujer de 30 años, con cuatro gestaciones del mismo padre; el primer hijo, una niña que murió a los cinco días de vida, en quien se encontró 5 oxoprolinuria y se le demostró deficiencia de glutatión sintetasa en cultivo de fibroblastos (Carpenter 1990). La segunda gestación terminó en aborto espontáneo, los análisis de líquido amniótico y vellosidad corial, mostraron cariotipo 45X, la concentración de 5 oxoprolina en líquido amniótico estaba dentro del rango normal. En la tercera gestación, el diagnóstico prenatal podía hacerse por examen de vellosidad corial en el primer trimestre o amniocentesis en el segundo trimestre. La pareja optó por esta última opción y el análisis del líquido amniótico reveló que los niveles de 5 oxoprolina estaban muy aumentados; con estos hallazgos la pareja decidió la interrupción de la gestación. Seis meses más tarde, se presentó la cuarta gestación, la pareja solicitó diagnóstico prenatal, se practicó amniocentesis en el

segundo trimestre; esta gestación también estaba afectada y decidieron interrumpirla.

El primer paso del tratamiento consiste en corregir la acidosis metabólica con infusión endovenosa de bicarbonato de sodio.

Un estudio (15) mostró que la suplementación con N acetilcisteína aumentó la concentración de GSH en los leucocitos; como los bajos niveles de GSH a nivel celular pueden tener importancia en la génesis del daño cerebral, la terapia a largo plazo con N acetilcisteína podría ser útil en la prevención del daño neurológico..

Boxer y col (12) informaron de un paciente con deficiencia de glutatión sintetasa asociada a 5 oxoprolinuria que en el período neonatal presentó acidosis y anemia y en quien la administración diaria de 400 unidades de vitamina E durante tres meses, mejoró la actividad de los polimorfonucleares.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. **Jellum E et al**: Pyroglutamic aciduria A new inborn error of metabolism. *Scand J Clin Lab Invest* 26: 327, 1970
2. **Oort M et al**: Hereditary absence of reduced glutathione in the erythrocytes A new clinical and biochemical entity? *Vox sang* 6:370, 1961
3. **Konrad PN et al**: Gamma glutamyl-cysteine synthetase deficiency . *N. Engl J Med* 286: 557, 1972
4. **Beutler E et al**: Gamma glutamyl cysteine synthetase deficiency and hemolytic anemia . *Blood* 75: 271, 1990.
5. **Akira H et al**: Three cases of hereditary nonspherocytic hemolytic anemia associated with red blood cell glutathione deficiency . *Blood* 87: 2071, 1996
6. **Larsson A et al**: Erythrocyte glutathione synthetase in 5 oxoprolinuria. Kinetic studies of the mutant enzyme and detection of heterozygotes. *Clin Chim Acta* 73, 19-23, 1976.
7. **Spielberg S P et al**: 5 oxoprolinuria: biochemical observations and case report. *J Ped* 91, 237-241, 1977
8. **Mendelsson I S et al** : Neonatal 5 oxoprolinuria : difficult to diagnose? *J Inher Metab Dis* 6, 44-48, 1983
9. **Carpenter K et al** : Fatal neonatal pyroglutamic aciduria. *Abstr of 28 th Symposium of SSIEM Birmingham*, 28, 1990
10. **Divry P et al**: 5 oxoprolinuria: a case with neonatal presentation and rapid fatal outcome *J Inher Metab Dis* 14, 341-344, 1991
11. **Pejaver R K and Watson A H** : 5 oxoprolinuria due to glutathione synthetase deficiency . *J Inher Metab Dis* 16, 937-938, 1993
12. **Boxer L et al** : protection of granulocytes by vit E in glutathione synthetase deficiency *N Engl Jour of Med* 301, 901-905, 1979
13. **Manning N P et al** : Prenatal diagnosis of glutathione synthase deficiency *Pren Diag*, 14: 475-478, 1994
14. **Robertson P et al** : 5 oxoprolinuria in an adolescent with chronic metabolic acidosis, mental retardation and psychosis *The Jour of Ped* 118: 92, 1991.
15. **Martensson J et al**: A therapeutic trial with N acetylcysteine in subjects with hereditary glutathione synthetase deficiency (5 oxoprolinuria) . *J Inher Metab Dis* 12:120, 1989.
16. **Erasmus E et al**: Prenatal analysis in two suspected cases of glutathione synthetase deficiency *J Inher Metab Dis* 16: 837,1993.
17. **Henderson M. J. et al** : 5-oxoprolinuria associated with 5-oxoprolinase deficiency; further evidence that this is a benign disorder.. *J Inher Metab Dis* 1051-1052 (1993).