

# Acidúria L-2-Hidroxi-glutárica – A Propósito de um Caso Clínico

RUTE GONÇALVES, HENRIQUE LEITÃO, CONCEIÇÃO FREITAS, RUI VASCONCELOS

Unidade de Neuropediatria  
Serviço de Pediatria – Centro Hospitalar do Funchal

## Resumo

A acidúria L-2-hidroxi-glutárica é um raro erro inato do metabolismo, autossómico recessivo e com características neurodegenerativas.

Os autores apresentam o caso clínico de uma criança do sexo feminino, actualmente com nove anos de idade, em quem são notados sinais sugestivos de disfunção cerebelosa (ataxia, dismetria, tremor e discurso lento).

O diagnóstico é estabelecido pela presença de níveis elevados no soro e urina de ácido L-2-hidroxi-glutárico, detectado por cromatografia dos ácidos orgânicos com espectrometria de massa. Na ressonância magnética nuclear são visíveis alterações típicas desta patologia e compatíveis com doença degenerativa do sistema nervoso central. A lisina sérica encontra-se também elevada.

Não há tratamento disponível para esta doença. Discute-se o prognóstico.

Na presença de ataxia é importante a distinção entre ataxia aguda ou progressiva contudo, uma ataxia aguda pode ser a apresentação inicial de um processo crónico e progressivo.

**Palavras-chave:** acidúria L-2-hidroxi-glutárica; ataxia; atraso mental; disfunção cerebelosa; ressonância magnética nuclear

## Summary

### L-2-hydroxyglutaric Aciduria – A Case Report

L-2-hydroxyglutaric aciduria is an unusual inborn metabolism disorder, autosomal recessive and with neurodegenerative characteristics.

The authors present a case of a female child at nine years of age in whom signs that suggest a cerebellar disorder (ataxia, dysmetria, tremor, scanning speech) were observed.

Abnormal amounts of L-2-hydroxyglutaric acid in urine and plasma, amino acid chromatography and nuclear magnetic resonance, led us to a diagnosis.

Treatment possibilities and prognosis are discussed.

In presence of an ataxia it is important to distinguish between an acute or progressive ataxia. An acute ataxia can be an initial presentation of a chronic process.

**Key-words:** L-2-hydroxyglutaric aciduria; ataxia; mental retardation; cerebellar dysfunction; Magnetic resonance image.

## Introdução

A acidúria L-2-hidroxi-glutárica é um raro erro inato do metabolismo (acidúria orgânica) que foi descrito pela primeira vez em 1980<sup>1</sup>. É uma doença autossómica recessiva, neurodegenerativa que se caracteriza por atraso psicomotor e sinais de disfunção cerebelosa, nomeadamente ataxia progressiva, dismetria, entre outros. Pode também existir macrocefalia, sintomas piramidais, extrapiramidais e convulsões<sup>1,3,4</sup>.

A doença pode apresentar-se raramente no período neonatal, forma normalmente mais severa, com hipotonia, apneia com necessidade de ventilação e convulsões, levando rapidamente à morte<sup>3,7</sup>. Pode ter um aparecimento mais tardio e surgir de uma forma insidiosa, com atraso motor moderado e por vezes com ocorrência de convulsões e macrocefalia. Não parece haver diferenças de incidência entre o sexo feminino e masculino.

O mecanismo fisiopatológico é desconhecido.

O diagnóstico é feito na presença de níveis elevados de ácido L-2-hidroxi-glutárico na urina, plasma e líquido cefalorraquidiano (LCR)<sup>4,6,12</sup>. Duas formas distintas do ácido 2-hidroxi-glutárico são conhecidas, o L-2 e o D-2-

-hidroxi-glutárico, que constituem duas doenças distintas quando elevados no plasma, urina e LCR<sup>11</sup>.

O nível sérico e no LCR de lisina está elevado na maior parte dos casos<sup>1,11</sup>. Ao contrário de outras acidúrias orgânicas, não existem episódios agudos de descompensação metabólica.

Na ressonância magnética nuclear são encontradas áreas de leucoencefalopatia subcortical e atrofia cerebelosa e, em alguns doentes alterações de sinal nos núcleos da base<sup>1,13</sup>.

Não há tratamento específico para esta doença metabólica<sup>1,4,11</sup>.

### Caso clínico

M.I.F., sexo feminino, raça caucasiana, nove anos de idade.

Em relação aos antecedentes pessoais, é de salientar que foi um recém-nascido de termo, sem intercorrências no período neonatal. Desenvolvimento psicomotor aparentemente normal até aos quatro anos de idade. Os antecedentes familiares são irrelevantes.

Trata-se de uma criança aparentemente saudável até aos quatro anos de idade, altura em que é notado pela mãe um tremor mais intenso nos membros superiores principalmente quando segura objectos, deixando-os cair facilmente. Referida também dificuldade na marcha, fala escandida e sobressaltos frequentes. Sem história de infecções recentes, ingestão medicamentosa ou tóxica, traumatismo crânioencefálico ou convulsões.

Foi enviada pelo médico assistente, à consulta de Neuropediatria do Centro Hospitalar do Funchal (Dezembro de 96) sendo relevante no exame objectivo a presença de macrocefalia, disdiadococinésia, dismetria, marcha atáxica, tremor intencional e disartria. Os reflexos osteotendinosos estavam presentes e simétricos, sem hiperreflexia. A avaliação dos pares craneanos não mostrou alterações. O restante exame neurológico era normal. A fundoscopia não revelou alterações. Sem distorções aparentes.

Apresentava também atraso no desenvolvimento psicomotor.

Dos exames analíticos realizados, tendo como hipótese de diagnóstico uma doença metabólica, há a referir que o hemograma, ureia, creatinina, função hepática, glicémia, lactato e piruvato séricos, não apresentavam alterações.

A gasimetria arterial revelou-se dentro dos parâmetros normais.

A determinação de proteínas no LCR era 20 mg/dl (normal).

As enzimas arilsulfatase A e B e  $\beta$ -galactosidase séricas estavam normais.

A cromatografia dos aminoácidos séricos e urinários,

realizados pela Faculdade de Farmácia de Lisboa, mostrou aumento dos níveis séricos de lisina e tirosina (335.7 uM e 208.3 uM, respectivamente). Na cromatografia dos ácidos orgânicos séricos e urinários foi evidente o aumento da excreção urinária de ácido 2-hidroxi-glutárico, que através de GC-MS (gas chromatography-mass spectrometry) mostrou ser a forma L (ácido L-2-hidroxi-glutárico).

Este resultado foi confirmado pelo Prof. Jakobs do Hospital Universitário VU em Amesterdão:

Na urina (Mmol/molcreat.)

- ácido L-2-hidroxi-glutárico – 2351.0 (1.3-18.99)

- ácido D-2-hidroxi-glutárico – normal

No plasma (Umol/l)

- ácido L-2-hidroxi-glutárico – 42.0 (0.45-1.04)

- ácido D-2-hidroxi-glutárico – 1.05 (0.28-0.93)

Podemos verificar que os níveis de ácido L-2-hidroxi-glutárico encontram-se muito aumentados quer no plasma quer na urina, o que permitiu confirmar o diagnóstico. Não foi realizada a determinação deste ácido orgânico no LCR. Alteração de outros ácidos orgânicos não foi encontrada.

Dos exames imagiológicos efectuados, a tomografia axial computadorizada (TAC) revelou múltiplas áreas hipodensas localizadas na substância branca subcortical, bilateralmente, com provável atingimento da substância cinzenta, simétricas e sem efeito de massa.

A ressonância magnética nuclear (RMN) mostrou lesões típicas desta doença metabólica, ou seja, múltiplas áreas de hiposinal em T1 e hipersinal em T2, localizadas na substância branca subcortical e profunda, bilateralmente e de modo simétrico. Estas lesões atingem também o cerebelo e os núcleos pálidos. Estas imagens são compatíveis com doença degenerativa do sistema nervoso central (Fig.1,2,3).

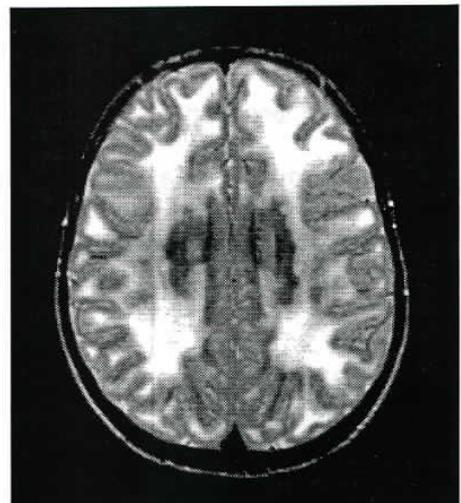


Fig. 1 - RMN- Áreas de hipersinal em T2, atingindo de modo simétrico a substância branca. As áreas claras são zonas de degenerescência da substância branca.



Fig. 2 - RMN-Áreas de hiposinal em T1, atingindo todos os lobos cerebrais.



Fig. 3 - RMN-Áreas de hiposinal em T1 que mostra alterações da substância branca, principalmente no lobo frontal e cerebelo.

Iniciou terapêutica com L-carnitina, riboflavina e dieta isenta de lisina.

No seu seguimento verificou-se que não houve grande melhoria dos sinais de disfunção cerebelosa, embora não tenha sido notado qualquer agravamento em cinco anos de evolução. Tem havido aquisição de algumas funções.

O diagnóstico pré-natal para a acidúria L-2-hidroxiglutarica foi realizado numa segunda gestação da mãe da criança do caso descrito, o qual foi negativo.

### Discussão

A acidúria L-2-hidroxiglutarica é como já foi referido, uma acidúria orgânica rara com alterações neurológicas significativas, particularmente cerebelosas.

Perante a presença de níveis elevados de ácido 2-hidro-

xiglutarico no plasma, urina ou LCR, é necessário determinar a sua configuração pois duas doenças distintas, com fenótipos diferentes podem ser reconhecidas de acordo com o ácido orgânico acumulado (D-2 ou L-2-hidroxiglutarico) 6. Um trabalho recentemente publicado descreve três casos de encefalopatia metabólica de início neonatal nos quais existe uma acumulação combinada dos ácidos D-2 e L-2-hidroxiglutarico e 2-oxoglutarico, sugerindo assim os autores uma terceira variante de acidúria 2-hidroxiglutarica<sup>7</sup>.

Apesar desta doença ser rara, deve fazer parte do diagnóstico diferencial quando estamos perante uma criança com ataxia crónica e progressiva. As causas de ataxia progressiva variam desde tumores cerebrais a uma variedade de doenças metabólicas<sup>2</sup>.

O espectro clínico da acidúria L-2-hidroxiglutarica é variável mas a ataxia progressiva é um sinal dominante<sup>2</sup>. No nosso caso não parece haver um atraso na aquisição da marcha, embora um atraso ligeiro no desenvolvimento motor no primeiro ano de vida possa existir, mas frequentemente não detectado pela família. A presença de sinais piramidais não é obrigatória. Num estudo de seis casos portugueses de acidúria L-2-hidroxiglutarica (todos a viver no norte do país) apenas três deles apresentavam sinais piramidais<sup>1</sup>. O caso clínico por nós descrito é o único conhecido na Região Autónoma da Madeira.

O mecanismo fisiopatológico é ainda desconhecido, embora seja sugerido que possa estar relacionado com o catabolismo da lisina, uma vez que os seus níveis séricos e no LCR estão aumentados na grande maioria dos doentes<sup>11</sup>. Testes de sobrecarga oral com lisina falharam em evidenciar um aumento da concentração de ácido L-2-hidroxiglutarico<sup>9</sup>. A concentração elevada de ácido L-2-hidroxiglutarico no LCR com níveis mais elevados ou iguais aos do plasma sugere que a patogénese está directamente relacionada com o SNC. Em 1993 foi identificada uma nova enzima, ácido L-2-hidroxiglutarico desidrogenase apenas com expressão hepática, mas ainda sem confirmação se será o seu bloqueio o mecanismo responsável pela doença<sup>11</sup>.

As lesões observadas na RMN são típicas mas o diagnóstico definitivo, como foi observado no nosso caso, é feito pela presença de níveis elevados de ácido L-2-hidroxiglutarico na urina, plasma ou LCR. Não parece haver correlação entre a severidade das manifestações clínicas e o nível de ácido L-2-hidroxiglutarico na urina, mas sim com a extensão das alterações neuroimagingológicas<sup>1,10</sup>.

O prognóstico é variável mas parece que a acidúria D-2-hidroxiglutarica tem uma evolução mais severa que acidúria L-2-hidroxiglutarica<sup>8</sup>.

### Bibliografia

1. Barbot C, Fineza I, Diogo L, Maia M, Melo J, Guimarães A, *et al.* L-2-hydroxyglutaric aciduria: clinical, biochemical and magnetic re-

- sonance imaging in six portuguese pediatric patients. *Brain Development* 1997; 19: 268-73.
2. Dinolfo E, Adam H. Evaluation of ataxia. *Pediatrics Rev* 2001; 22: 177-8.
  3. Menkes JH. Metabolic diseases of the nervous system. *Textbook of Child Neurology* 1998 5<sup>th</sup> edition; 29-32.
  4. Nelson W, Behrman R, Khiegan R, Arvin A. *Tratado de Pediatria* 1997 15<sup>a</sup> edição; 381-428.
  5. Muntau AC, Roschinger W, Merckenschlager A, Van der Knaap MS, Jacobs C, Duran M *et al.* Combined D-2 and L-2 hydroxyglutaric aciduria with neonatal onset encephalopathy: a third biochemical variant of 2-hydroxyglutaric aciduria? *Neuropediatrics*, 2000; 31(3): 137-40.
  6. Rashed MS, AlAmoudi M, Aboul-Enein HY. Chiral liquid chromatography tandem mass spectrometry in the determination of de configuration of 2-hydroxyglutaric acid in urine. *Biomed-Chromatog* 2000; 14(5): 317-20.
  7. Chen E, Nyhan WL, Jakobs C, Greco CM, Barkovich AJ, Cox VA. L-2-Hydroxyglutaric aciduria: neuropathological correlations and first report of severe neurodegenerative disease and neonatal death. *J Inherit Metab Dis* 1996; 19(3): 335-43.
  8. Geerts Y, Renier W0, Bakkeren J, Jong J. 2-Hydroxyglutaric aciduria: a case report on an infant with the D-isomeric form with review of literature. *J Neurol Sci* 1996; 143: 166-71.
  9. Barth PG, Hoffman GF, Jaeken J, Lehnert W, Hanefeld F, Van Gennep AH *et al.* L-2 hydroxyglutaric acidemia: a novel inherited neurometabolic disease. *Ann Neurol* 1992; 32(1): 66-71.
  10. Klerk JB, Huijman JC, Stroink H, Robben SG, Jakobs C, Duran M. L-2-hydroxyglutaric aciduria: clinical heterogeneity versus biochemical homogeneity in a sibship. *Neuropediatrics* 1997, 28 (6): 314-7.
  11. Nyhan WL, Ozand PT. L-2-hydroxyglutaric aciduria. *Atlas of Metabolic Diseases* 1998 1<sup>st</sup> edition; 73-8.
  12. Blau N, Duran M, Blaskovics ME, Gibson KM. Various organic acidurias. *Physician's Guide to the Laboratory Diagnosis of Metabolic Disease* 1996 2<sup>nd</sup> edition; 217-30.