

# Aciduria L-2-hidroxiglutarica. A propósito de un caso

## L-2-hydroxyglutaric aciduria. A case report

Valentina Múnera<sup>1</sup>  
 Carlos Alberto Hinestroza Perea<sup>1</sup>  
 Stephanie Sánchez Villa<sup>2</sup>  
 Angélica Arteaga Arteaga<sup>3</sup>  
 Ana Carolina Sierra Montoya<sup>3</sup>  
 Santiago Vargas Arango<sup>4</sup>  
 Sergio Vargas<sup>5</sup>

DOI: <https://doi.org/10.53903/01212095.121>



### Palabras clave (DeCS)

Imagen por resonancia magnética  
 Pediatría  
 Neurología  
 Encéfalo  
 Enfermedades raras  
 Encefalopatías metabólicas

### Key words (MeSH)

Magnetic resonance imaging  
 Pediatrics  
 Neurology  
 Brain  
 Rare diseases  
 Brain diseases metabolic

### Resumen

La aciduria L-2-hidroxiglutarica (AL2HG) es un raro trastorno neurometabólico de tipo autosómico recesivo. Se caracteriza por niveles elevados de L-2-hidroxiglutarato y lisina en orina, líquido cefalorraquídeo y plasma. Los pacientes suelen tener manifestaciones neurológicas que incluyen retraso en el desarrollo psicomotor de leve a moderado, ataxia cerebelosa, macrocefalia y epilepsia. En resonancia magnética (RM) se han descrito anomalías en la intensidad de señal de la sustancia blanca cerebral subcortical, el putamen y el núcleo dentado. En este artículo se presenta un caso para demostrar los hallazgos por imagen que se describen clásicamente.

### Summary

L-2-hydroxyglutaric aciduria (AL2HG) is a rare autosomal recessive neurometabolic disorder. It is characterized by elevated of L-2-hydroxyglutarate and lysine in urine, cerebrospinal fluid and plasma. Patients usually have neurological manifestations including mild to moderate psychomotor developmental delay, cerebellar ataxia, macrocephaly and epilepsy. Magnetic resonance imaging (MRI) has shown abnormalities in the signal intensity of the subcortical cerebral white matter, putamen and dentate nucleus. This article reports a case to demonstrate the classically described imaging findings.

### Introducción

La aciduria 2-hidroxiglutarica (A2HG) es un raro trastorno metabólico, hereditario, que incluye la aciduria D2-hidroxiglutarica (AD2HG), la aciduria L2-hidroxiglutarica (AL2HG) y la combinada AD-2HG/AL2HG (figura 1). La AL2HG es un trastorno autosómico recesivo causado por mutaciones del gen L2HGDH en el cromosoma 14q22. El gen codifica una proteína mitocondrial, que se ha denominado *duranina* con homología a oxidorreductasas dependientes de FAD (Flavin Adenin Dinucleotide) (1,2). Se informó por primera vez en 1980 en un niño marroquí con retraso psicomotor; desde ese momento se han descrito aproximadamente 90 casos en el mundo (3).

Los pacientes con este trastorno cursan con retraso motor leve-moderado (que se presenta principalmente como ataxia), macrocefalia y, a veces, convulsiones febriles durante el primer año de vida. El retardo del neurodesarrollo (de gravedad variable) generalmente se manifiesta durante el segundo año de vida, a veces seguido de distonía y signos piramidales. En raras ocasiones la enfermedad puede resultar en muerte infantil.

El análisis patológico de los cerebros que cursan con esta patología muestra una degeneración espongiiforme de la sustancia blanca cerebral y cerebelosa con gliosis y vacuolización del neurópilo. La sustancia blanca subcortical contiene numerosos astrocitos hiperplásicos y está gravemente desmielinizada con cavidades quísticas. Los ganglios basales y el cerebelo se ven menos afectados, con espongiosis, pero con pérdida neuronal leve y sin cavitación (1-3).

Los hallazgos de la resonancia magnética (RM) son prácticamente patognomónicos para la enfermedad. Existe prolongación de los tiempos de relajación visible en secuencias con información T1 y T2 en ganglios basales y en el núcleo dentado cerebeloso. La anomalía de la sustancia blanca cerebral exhibe un gradiente centripeto y anteroposterior muy característico (con compromiso inicial frontoparietal); la sustancia blanca subcortical se ve más afectada y se afectan también los ganglios basales, especialmente el putamen y el núcleo dentado del cerebelo; mientras que la sustancia blanca periventricular y, particularmente, los tractos corticoespinales centrales (cápsula interna) y el cuerpo calloso se conservan. Las cápsulas extremas y externas son anormales (figura 2).

<sup>1</sup>Residente de Radiología e Imágenes Diagnósticas de la Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia.

<sup>2</sup>Residente de Pediatría de la Universidad de Antioquia, Medellín, Antioquia.

<sup>3</sup>Neuróloga infantil, Clínica León XIII-IPS Universitaria. Profesor de Neurología infantil, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

<sup>4</sup>Médico Universidad CES, Medellín, Colombia.

<sup>5</sup>Neurorradiólogo CediMed. Profesor de Neurorradiología, Universidad de Antioquia, CES, Bolivariana, Medellín, Colombia.

La sustancia blanca cerebelosa por lo general no presenta alteraciones. Los tálamos son normales, pero los núcleos dentados cerebelosos son siempre anormales. Con el transcurrir del tiempo, se observa un compromiso mucho más extenso de la sustancia blanca y las zonas afectadas suelen atrofiarse, pero aún en estadios avanzados se preservan la sustancia blanca periventricular, la cápsula interna y el cuerpo calloso. En los recién nacidos, las imágenes potenciadas en T2 pueden mostrar alta señal cerebelosa en los primeros días de vida. Eventualmente, esto puede evolucionar a atrofia cerebelosa de leve a grave, que particularmente involucra el vermis. En la fase aguda ocurre restricción de la difusión de agua en ganglios basales y sustancia blanca subcortical, de forma asimétrica. En la espectroscopia se describe que el NAA (N-acetil aspartato) se encuentra ligeramente disminuido por pérdida axonal secundaria a espongiosis. Se ha documentado aumento del mioinositol, de la colina, del pico de lactato-lípidos y del glutamato/L2HG, pero estas alteraciones no son consistentes en las diferentes series publicadas, por lo cual son inespecíficas y cambian en estadio agudo y crónico (1-6).

Respecto a los marcadores diagnósticos de laboratorio, se consideran cuando hay aumento en los niveles de lisina en plasma, orina y líquido cefalorraquídeo (1).

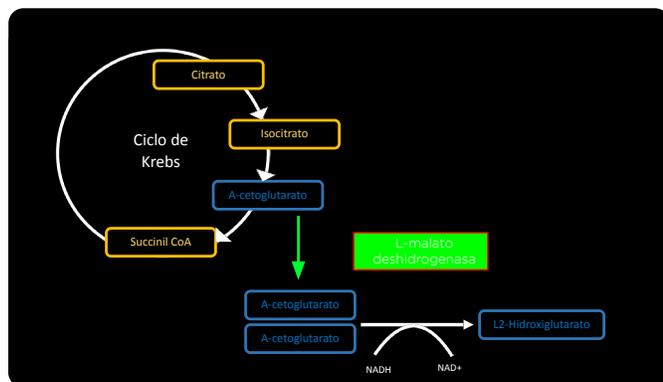


Figura 1. Reacción secundaria no deseada de la L-malato deshidrogenasa en el ciclo de Krebs (ciclo del ácido tricarboxílico). Una elevación moderada de la lisina, probablemente refleja una baja disponibilidad mitocondrial de 2- $\alpha$ -cetoglutarato. La patogenia exacta de la leucodistrofia es poco conocida, aunque el estrés oxidativo podría desempeñar un papel importante.

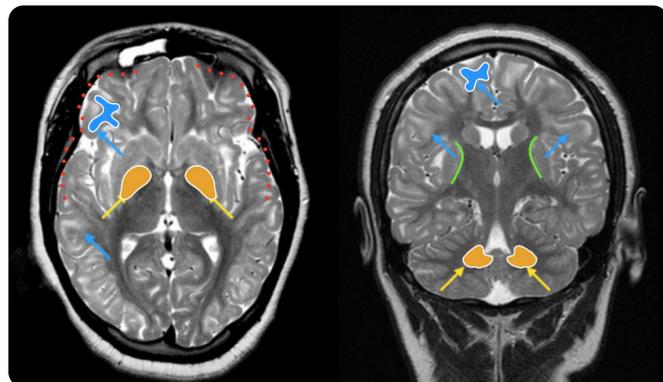


Figura 2. Representación gráfica del compromiso patognomónico de la aciduria hidroxiglutarática, con compromiso de la sustancia blanca subcortical (azul) con gradiente anteroposterior (predominio frontotemporal: rojo), alteración de ganglios basales y núcleo dentado (amarillo) y afectación de la cápsula externa y extrema (verde).

## Caso clínico

Paciente femenina de 14 años de edad, hija de padres no consanguíneos, sin antecedentes de importancia, quien a los 7 meses de vida inició un cuadro clínico de eventos paroxísticos caracterizados por paro de la actividad, desviación ocular hacia la derecha, cianosis y pérdida del tono. Estos síntomas se hicieron repetitivos. Se le practicaron un electroencefalograma, con resultado de lentificación cortical *theta* difusa —lentificación por daño de la sustancia blanca, por desconexión entre corteza y subcorteza o pérdida de coherencia corticosubcortical—, y una RM cerebral simple, que mostró alta señal en secuencias con información T2 subcortical en la región supratentorial. Se diagnosticó epilepsia focal y se inició tratamiento con ácido valproico, 250 mg cada 12 horas. Estuvo sin recurrencia de crisis durante cinco años y se suspendió el antiepiléptico, pero dos años después de la suspensión tuvo recaída, por lo que fue necesario volverlo a usar.

A la edad de 12 años (llevaba dos años asintomática), se evaluó nuevamente con los siguientes resultados: retraso en el neurodesarrollo y compromiso cognitivo, no sabía leer ni escribir, no reconocía las vocales ni las partes del cuerpo y contaba números solo hasta el 20. En el examen físico se observó hemiparesia izquierda, temblor de intención y marcha levemente espástica. Se realizó nueva RM en la que se describió leucoencefalopatía con compromiso de fibras en U que respetaba la sustancia blanca central, compromiso de globo pálido y de los núcleos dentados. Con estos hallazgos se suspendió el ácido valproico y se inició carbamazepina.

Ante la sospecha de aciduria orgánica se solicitó examen de ácidos orgánicos en orina, con resultado de aumento significativo de L2-hidroxiglutarico. En 2019 y la edad de 14 años, se encontró hemiparesia izquierda leve, hiperreflexia generalizada, marcha independiente con temblor y dismetría, y comportamiento y lenguaje pueriles. En RM se observó aumento en la señal en secuencias con información T2 del globo pálido bilateral y simétrica y alta señal en la sustancia blanca subcortical (figura 3), de las fibras en U y de ambos núcleos dentados en secuencias con información T2 (figura 3 y figura 4) (figura 5).

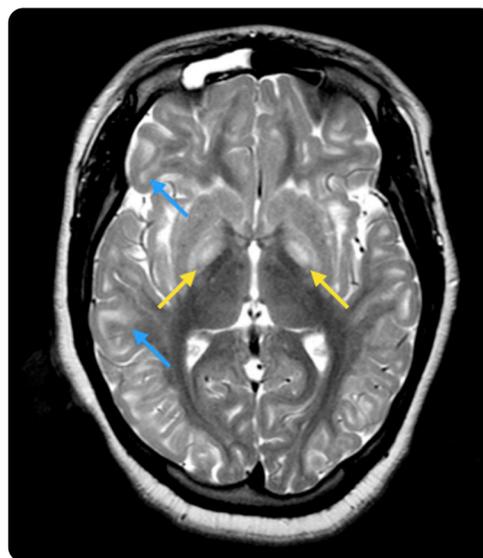


Figura 3. RM, imagen axial con información T2: aumento de señal del globo pálido bilateral y simétrica (flechas amarillas). Alta señal de la sustancia blanca subcortical (flechas azules), de morfología quística.

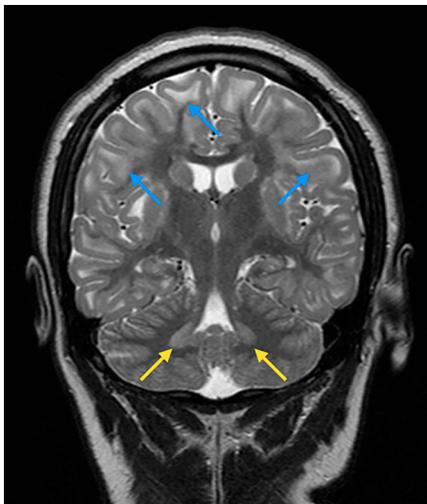


Figura 4. RM, imagen coronal con información T2: alta señal de la sustancia blanca subcortical supratentorial que afecta las fibras en U de aspecto quístico (flechas azules). Alta señal de ambos núcleos dentados (flechas amarillas).

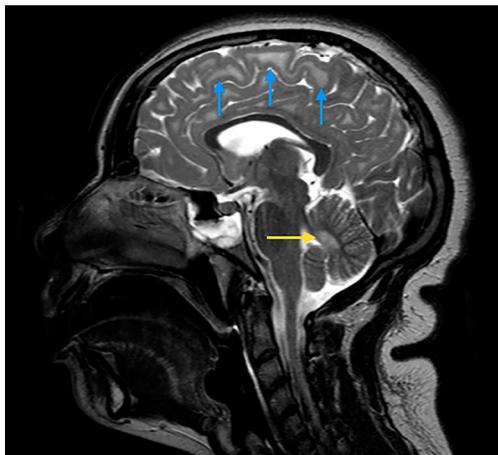


Figura 5. RM, imagen sagital con información T2: afectación del núcleo dentado del cerebelo (flecha amarilla). Alta señal de la sustancia blanca subcortical de apariencia quística (flechas azules). Hallazgos patognomónicos de la enfermedad.

## Discusión

Las enfermedades de la sustancia blanca corresponden a un enorme grupo de trastornos, entre los cuales la AL2HG es una rara aciduria orgánica con un curso clínico gradual y hallazgos patognomónicos por imagen (2,6). Se observan característicamente las altas señales frontales subcorticales de sustancia blanca con preservación de la sustancia blanca periventricular, comisural, del tronco encefálico y cerebelosa (6). Los ganglios basales y el núcleo dentado están involucrados en casi todos los pacientes, mientras que el tálamo generalmente se respeta (1,6). La pérdida de volumen cerebeloso es común. Clínicamente, se manifiesta con retardo en el neurodesarrollo, convulsiones, ataxia progresiva, espasticidad y signos piramidales. El tratamiento con riboflavina (vitamina B2), puede disminuir los niveles de ácido L-2-hidroxi-glutámico (4).

Varios autores han demostrado aumento en el riesgo de tumores malignos cerebrales, hablando de oncometabolitos (2-hidroxi-glutarato,

succinato y fumarato), como astrocitomas, oligodendrogliomas, ependimomas, meduloblastomas y tumor de Wilms (7,8).

Es necesario tener en cuenta los principales diagnósticos diferenciales con otros trastornos que puedan simular el compromiso dado por la AL2HG (5,6). Estos incluyen las enfermedades que cursan con macrocraneas: la enfermedad de Canavan, que muestra compromiso difuso y confluyente de la sustancia blanca subcortical, afectación del globo pálido y del tálamo, pero se respetan el núcleo caudado, el putamen y el núcleo dentado, con un característico aumento del NAA en la espectroscopia. En el síndrome Kearns-Sayre, en el que las lesiones se localizan también en la sustancia blanca subcortical, el globo pálido y el núcleo caudado, pero comprometen además los tálamos y el tallo cerebral. La deficiencia de succinil semialdehído deshidrogenasa compromete el globo pálido y el núcleo dentado solamente, respetando la sustancia blanca subcortical. La deficiencia de HMG-CoA Lyasa donde hay mayor afectación de la sustancia blanca posterior, y puede afectarse la sustancia blanca periatrinal, con anomalías en la señal de los núcleos caudados y de los núcleos dentados (3,6).

En conclusión, la AL2HG es una aciduria que ocurre en ambos sexos, que tiene un patrón característico por imágenes que abarcan un espectro de alteraciones: afectación predominantemente de la sustancia blanca subcortical supratentorial con gradiente anteroposterior, del núcleo caudado, del globo pálido y putamen y de los núcleo dentados del cerebelo (1,5). Con el curso progresivo, estas anomalías aumentan y se manifiestan con mayor intensidad de la señal en secuencias con información T2 de RM y su evolución final será la atrofia difusa de la sustancia blanca cerebral (1,3,6).

## Referencias

1. Topçu M, Erdem G, Saatçi I, Aktan G, Simsek A, Renda Y, et al. Clinical and magnetic resonance imaging features of l-2-hydroxyglutaric acidemia: Report of three cases in comparison with canavan disease. *J Child Neurol*. 1996;11(5):373-7.
2. Barkovich A, Raybaud C. *Pediatric neuroimaging*. 6th ed. Lippincott Williams & Wilkins; 2019. Chapter 3, p. 294-8.
3. Steenweg M, Salomons G, Yapici Z, Uziel G, Scalais E, Zafeiriou D, et al. l-2-hydroxyglutaric aciduria: Pattern of MR imaging abnormalities in 56 patients. *Radiology*. 2009;251(3):856-65.
4. Kular S. Findings on serial MRI in a childhood case of L2-hydroxyglutaric aciduria. *Radiology Case Reports*. 2020;15(1):59-64.
5. Fourati H, Ellouze E, Ahmadi M, Chaari D, Kamoun F, Hsairi I, et al. MRI features in 17 patients with l2 hydroxyglutaric aciduria. *Eur J Radiol Open*. 2016;3:245-50.
6. Muthusamy K, Sudhakar S, Christudass C, Chandran M, Thomas M, Gibikote S. Clinicoradiological spectrum of l-2-hydroxy glutaric aciduria: Typical and atypical findings in an Indian cohort. *J Clin Imag Sci*. 2019;9:3.
7. Zoltan P, Orr B, Shulkin B, Hwang S, Ying Y, Broniscer A, Boop F, Ellison D. Successive distinct high-grade gliomas in l-2-hydroxyglutaric aciduria. *J Inherit Metab Dis*. 2015;38(2):273-7.
8. London F. Gliomatosis cerebri in l-2-hydroxyglutaric aciduria. *Acta Neurol Belg*. 2015;115(4):749-51.

## Correspondencia

Valentina Múnera Orozco  
CediMed Centro de Imágenes Diagnósticas  
Medellín, Colombia  
valentina.muneraorozco@gmail.com

Recibido para evaluación: 15 de agosto de 2021

Aceptado para publicación: 15 de enero de 2022