

Hipoglicemia hipocetósica por deficiencia de carnitina en un niño

Hypoketotic hypoglycemia due to carnitine deficiency in a child

Manuel André Virú-Loza^{1,a}

¹ Unidad de Revisiones Sistemáticas y Meta-análisis, Vicerrectorado de Investigación, Universidad San Ignacio de Loyola, Lima, Perú.

^a Maestro en Ciencias en Investigación Epidemiológica. ORCID: 0000-0001-6637-6463

An Fac med. 2023;84(4):471-475./ DOI: <https://doi.org/10.15381/anales.v84i4.26211>.

Correspondencia:

Manuel André Virú-Loza
 mviru@usil.edu.pe

Recibido: 16 de septiembre 2023

Aprobado: 18 de noviembre 2023

Publicación en línea: 18 de diciembre 2023

Conflicto de intereses: El autor declara no tener conflicto de interés

Fuente de financiamiento: Autofinanciado

Citar como: Virú-Loza M. Hipoglicemia hipocetósica por deficiencia de carnitina en un niño. An Fac med. 2023; 84(4):471-475. DOI: <https://doi.org/10.15381/anales.v84i4.26211>.

Resumen

Durante el ayuno, la oxidación de ácidos grasos y la formación de cuerpos cetónicos son necesarios para la producción de energía. La carnitina es esencial para que los ácidos grasos de cadena larga se transfieran a la mitocondria para la oxidación de ácidos grasos. La deficiencia primaria de carnitina es un defecto recesivo que se expresa con un espectro clínico amplio que incluye descompensación metabólica, hipoglicemia hipocetósica o cardiomiopatía en la niñez, fatigabilidad en la adultez o ausencia de síntomas. En nuestro país no hay publicaciones sobre el tema, por lo que en el presente artículo se reporta el caso de un niño que presentó una deficiencia de carnitina expresada como hipoglicemia hipocetósica y se analiza sus hallazgos clínicos, bioquímicos e histopatológicos.

Palabras clave: Hipoglicemia; Carnitina; Errores Innatos del Metabolismo; Niño (fuente: DeCS BIREME).

Abstract

During fasting, the oxidation of fatty acids and the formation of ketone bodies are necessary for energy production. Carnitine is essential for long-chain fatty acids to be transferred to the mitochondria for fatty acid oxidation. Primary carnitine deficiency is a recessive defect that is expressed with a broad clinical spectrum that includes metabolic decompensation, hypoketotic hypoglycemia or cardiomyopathy in childhood, fatiguability in adulthood or absence of symptoms. In our country there are no publications on the subject, so this article reports the case of a child who had carnitine deficiency expressed as hypoketotic hypoglycemia and its clinical, biochemical and histopathological findings are analyzed.

Keywords: Hypoglycemia; Carnitine; Metabolism, Inborn Errors; Child (source: MeSH NLM).

INTRODUCCIÓN

Durante el ayuno, la oxidación de ácidos grasos y la formación de cuerpos cetónicos son necesarios para la producción de energía⁽¹⁾. La carnitina es esencial para que los ácidos grasos de cadena larga se transfieran a la mitocondria para la oxidación de ácidos grasos⁽¹⁾.

La deficiencia primaria de carnitina es un defecto recesivo en el simportador de carnitina de la membrana plasmática dependiente de sodio del músculo y el riñón⁽¹⁾. Se ha estimado que la incidencia es de 1 en 120 000 neonatos en los Estados Unidos⁽²⁾. Es más común en Japón con una incidencia estimada de 1 en 40 000⁽²⁾. Se expresa con cardiomiopatía o hipoglicemia hipocetósica en la infancia⁽¹⁾.

Las manifestaciones clínicas de un defecto de transporte de carnitina pueden variar con respecto a la edad de inicio, compromiso de órgano y severidad de los síntomas⁽³⁾. Los fenotipos abarcan un espectro que incluye descompensación metabólica en la infancia, cardiomiopatía en la niñez, fatigabilidad en la adultez o ausencia de síntomas⁽³⁾.

En nuestro país no hay publicaciones sobre el tema. A continuación, se describe y analiza el caso de un niño peruano con deficiencia de carnitina. Se cumplieron los requerimientos éticos de preservación de la confidencialidad de los datos y el derecho a la privacidad, así como la obtención del consentimiento informado de la madre para el reporte del caso con fines científico – académicos.

REPORTE DE CASO

Un infante varón de 1 año y 3 meses fue llevado a un servicio de urgencias por haber presentado durante una semana: hiporexia, irritabilidad, deposiciones líquidas y fiebre. Al ingreso mostró un marcado trastorno del sensorio y fue trasladado a la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos (UCIP), donde se le administró vancomicina a 150 mg EV c/6 h y ceftriaxona a 500 mg EV c/12 h, por sospecha de infección del sistema nervioso central (la madre no autorizó realizar una punción lumbar). Horas más tarde el infante presentó dos episodios de hipo-

glucemia (valores de glucosa capilar [GC]: 67,52 y 61,4 mg/dL).

El segundo día el paciente tuvo acidosis metabólica severa, otro episodio de hipoglucemia (GC: 42 mg/dL) y un nivel de amonio en 95,2 $\mu\text{mol/L}$ (Valores normales [VN]: 15 – 70). El tercer día la fiebre persistió y ocurrieron dos convulsiones. El cuarto día el paciente tuvo que recibir ventilación mecánica; además, se evidenció hepatomegalia y transaminasas altas (TGO 242,58 U/L [VN: 17 – 59] y TGP 119 U/L [VN < 50 U/L]).

Debido a una sospecha de error innato del metabolismo de las proteínas, el quinto día inició nutrición enteral con restricción proteica y L-carnitina a 300 mg VO c/8 h. El noveno día se incrementó la dosis de L-carnitina a 750 mg c/8 h. El décimo día dejó de recibir antimicrobianos (luego de 24 h afebril) y una biopsia hepática mostró esteatosis pura, hepatocitos balonados, núcleos glucogenados y fibrosis perisinusoidal. El décimo cuarto día inició benzoato de sodio 1 g VO c/8 h. Cinco días después el nivel de amonio estuvo en 45,9 $\mu\text{mol/L}$ (VN: 15 – 70) y según la madre el paciente estaba significa-

tivamente más activo. El vigésimo primer día fue dado de alta.

Siete semanas después el paciente volvió a ser hospitalizado por deposiciones líquidas de dos semanas de duración y fiebre de dos días de evolución. Recibió meropenem durante doce días y tuvo en dos días hipoglucemia (GC: 59 mg/dL). Debido a esto recibió dextrosa endovenosa por tres días, pero el día siguiente a la suspensión de esta tuvo hipoglucemia a las 06:30 h (GC: 57 mg/dL), 08:00 h (GC: 67 mg/dL) y 11:55 h (GC: 50 mg/dL). Por este motivo recibió dextrosa endovenosa por tres días más y luego le realizaron una prueba de ayuno, en la que se obtuvo una muestra crítica con una glucosa sérica en 44,5 mg/dL (Tablas 1, 2 y 3). Seis después, le realizaron una segunda prueba de ayuno, en la cual se obtuvo: glucosa 44 mg/dL, pH 7,197, lactato 2,9, HCO₃ 14,2, insulina 1,0 $\mu\text{UI/mL}$ (2,5 – 25,0) y resultados de ácidos orgánicos en orina recolectada post-hipoglucemia (Tabla 4).

Finalmente, el paciente tuvo una recuperación progresiva aparentemente espontánea y fue dado de alta, luego de lo cual acabó siendo aparentemente asintomático sin necesidad de restricciones

Tabla 1. Resultados iniciales de la primera muestra crítica.

Parámetro de laboratorio	Resultado	Valores de referencia
Glucosa	44,5 mg/dL	70 – 110
ACTH	153,0 pg/mL	5,0 – 63,0
Cortisol	28,9 $\mu\text{g/dL}$	4,46 – 22,7
Hormona de crecimiento	6,6 $\mu\text{g/L}$	0,0 – 10,0
Insulina	1,4 $\mu\text{UI/mL}$	2,5 – 25,0
β -hidroxibutirato	0,34 mmol/L	0,04 – 0,18
Piruvato	0,07 mmol/L	0,03 – 0,08
Amonio	87 $\mu\text{mol/L}$	15 – 70
Transaminasa glutámico-pirúvica	62,7 U/L	0 – 35
Transaminasa glutámico-oxalacética	184,6 U/L	14 – 36
Fosfatasa alcalina	234 U/L	38 – 126
Gamma-glutamyl transpeptidasa	181,6 U/L	12 – 43
Creatina-fosfocinasa	137,1 U/L	55 – 170
Sodio	140,7 mEq/L	137 – 145
Potasio	4,6 mEq/L	3,5 – 5,5
Ácido úrico	5,2 mg/dL	3,5 – 8,5
Triglicéridos	191,2 mg/dL	< 150
Colesterol total	136,6 mg/dL	< 200

Tabla 2. Perfil de acilcarnitinas en plasma de la primera muestra crítica.

Parámetro de laboratorio	Resultado ($\mu\text{mol/L}$)	Valores de referencia ($\mu\text{mol/L}$)
Carnitina libre (C0)	1,21	17,6 – 49,12
Acetil carnitina (C2)	2,51	3,99 – 15,67
Propionil carnitina (C3)	0,05	0,23 – 0,92
Butiril carnitina (C4)	0,07	0,09 – 0,35
Valeril carnitina (C5)	0,02	0,04 – 0,20
Glutaril carnitina (C5DC)	0,03	0,02 – 0,09
Hexanoil carnitina (C6)	0,06	0,02 – 0,08
Octanoil carnitina (C8)	0,03	0,04 – 0,20
Decanoil carnitina (C10)	0,04	0,06 – 0,36
Lauroil carnitina (C12)	0,03	0,02 – 0,13
Miristoil carnitina (C14)	0,05	0,01 – 0,06
Palmitoil carnitina (C16)	0,09	0,05 – 0,19
Octadecanoil carnitina (C18)	0,06	0,02 – 0,06

Tabla 3. Perfil de aminoácidos en suero de la primera muestra crítica.

Parámetro de laboratorio	Resultado ($\mu\text{mol/L}$)	Valores de referencia ($\mu\text{mol/L}$)
Taurina	82	15 – 175
Hidroxilisina	< 1	0 – 5
Ornitina	34	20 – 160
Histidina	70	40 – 150
Metilhistidina	< 1	0 – 33
Lisina	62	80 – 270
Arginina	44	20 – 160
Anserina	< 1	0 – 2
Cistina	< 1	3 – 125
Cistationina	< 1	0 – 50
Asparagina	5	20 – 130
Glutamina	92	410 – 900
Serina	70	60 – 200
Glicina	267	120 – 450
Citrulina	4	10 – 60
Sarcosina	< 1	0 – 12
Hidroxiprolina	9	0 – 200
Treonina	87	60 – 200
β -alanina	< 1	0 – 20
Alanina	258	150 – 570
Metionina sulfona	< 1	0 – 2
Ácido glutámico	35	10 – 190
Prolina	71	80 – 400
Homocistina	< 1	0 – 2
Ácido α -aminobutírico	2	0 – 40
Ácido α -aminoadípico	< 1	0 – 5
Valina	61	100 – 300
Metionina	20	14 – 50
Tirosina	22	30 – 130
Isoleucina	15	30 – 130
Leucina	48	60 – 230
Fenilalanina	87	30 – 125
Triptófano	10	20 – 115
Ácido aspártico	5	0 – 35

alimentarias o medicación. Lamentablemente, la madre no volvió al hospital para continuar los controles y estudio del niño.

DISCUSIÓN

El paciente tuvo dos episodios de diarrea asociada a hipoglucemia. Durante el segundo episodio tuvo hipoglucemia tres veces a lo largo de 7 horas, a pesar de no haber tenido intolerancia oral o empeoramiento de la diarrea. Por este motivo, se decidió estudiar a fondo la hipoglucemia del paciente.

Normalmente, el nivel de insulina en una muestra crítica (muestra tomada con una glucosa sérica < 50 mg/dL) debe ser menor a los límites de detección del laboratorio ^(4,5). Sin embargo, un valor detectable pero $\leq 1 \mu\text{UI/mL}$ también puede ser normal ^(4,6). El valor de insulina hallado en las dos muestras críticas del paciente fue $\leq 1 \mu\text{UI/mL}$, lo cual descarta una secreción anormalmente alta de insulina (hiperinsulinismo) como causa de la hipoglucemia.

Un nivel de β -hidroxibutirato $\leq 2 \text{ mmol/L}$ en una muestra crítica es bajo ⁽⁶⁾, como el caso del paciente. Esto ocurre en un hiperinsulinismo o un defecto de la oxidación de ácidos grasos ⁽¹⁾. En el paciente esto sugiere la segunda opción. El paciente tuvo un nivel bajo de carnitina libre en plasma en la primera muestra crítica. La carnitina es importante en la oxidación de ácidos grasos ⁽¹⁾. La deficiencia de carnitina puede ser primaria, causada por un desorden en el transportador OCTN2 (Organic Carnitine Transporter Novel Type 2) ⁽⁷⁾; o secundaria, causada por acidemias orgánicas y defectos de la β -oxidación de ácidos grasos ⁽¹⁾. Un nivel extremadamente bajo de carnitina como el del paciente (<5 $\mu\text{mol/L}$) es característico de una deficiencia primaria ^(2,3,7,8).

Otro hallazgo fue un nivel marcadamente alto de ácido 3-metilglutámico (3MG) en la orina de la segunda muestra crítica. Se cree que en una deficiencia leve de carnitina (ej.: “portadores” de defectos del transportador de carnitina) existe una deficiencia energética lo suficientemente leve como para permitir parcialmente la producción de acetil-CoA ⁽⁹⁾. Además, se piensa que en ciertos desórdenes asociados a deficiencia energética como los

Tabla 4. Ácidos orgánicos en orina (mmol/mol de creatinina) de la segunda muestra crítica.

Ácido orgánico	Resultado (mmol/mol de creatinina)	Valores de referencia (mmol/mol de creatinina)
Láctico	66	2,6 – 48
Succínico	74	≤ 23
2-oxo-glutárico	144	≤ 96
3-metilglutárico	4,3	0,01 – 0,97
3-hidroxibutírico	7,7	≤ 4,8
Adípico	74	0,19 – 6,5
Subérico	22	≤ 7,0
Sebácico	6,5	≤ 0,61
3-hidroxi-glutárico	18	≤ 16
3-metilglutacónico	7,8	≤ 6,9
Fumárico	2,6	≤ 1,8
Málico	3,0	≤ 2,3
2-oxo-4-metilbutírico	2,2	≤ 2,0
Pirúvico	0,69	0,32 – 8,8
Aconítico	5,1	9,8 – 39
Cítrico	176	≤ 597
Acetoacético	9,0	≤ 10
Etilmalónico	2,7	0,06 – 4,8
Metilsuccínico	1,6	≤ 4,0
2-hidroxisovalérico	0,36	≤ 2,0
2-oxoisovalérico	0,74	≤ 2,5
3-metil-2-oxovalérico	0,02	≤ 2,0
2-hidroxisocapróico	0,01	≤ 2,0
2-oxoisocapróico	0,01	≤ 2,0
Mandélico	0,25	≤ 2,0
Feniláctico	0,19	≤ 2,0
Fenilpirúvico	0,93	≤ 4,0
Homogenístico	0,03	≤ 2,0
4-hidroxifeniláctico	0,95	≤ 2,0
N-acetil-aspartico	2,4	≤ 38
Malónico	0,90	≤ 18
4-hidroxibutírico	0	≤ 4,7

defectos en la cadena de transporte de electrones, la acetil-CoA se acumula en la matriz mitocondrial y a partir de esta se sintetiza 3MG⁽¹⁰⁾. Por tanto, la producción parcial de acetil-CoA y su acumulación explicarían la elevación de ácido 3MG en una deficiencia de carnitina.

También se encontró elevación del ácido 3-hidroxibutírico en la orina y disminución de β-hidroxibutirato en el suero de la segunda y primera muestra crítica, respectivamente. Esto ya se ha reportado en la deficiencia primaria de carnitina⁽¹⁾. Las cetonas (ej.: ácido 3-hidroxibutírico) en orina pueden ser falsamente positivas si hay un aumento en la densidad urinaria⁽¹⁾.

Los ácidos succínico, 2-oxo-glutárico (alfa-cetoglutárico), adípico, subérico y

sebácico son marcadores de ayuno^(11,12), lo que explica su elevación luego de la segunda prueba de ayuno. La elevación discreta de los ácidos 3-hidroxi-glutárico, 3-metilglutacónico, fumárico, málico y 2-oxo-4-metilbutírico y la disminución de ácido aconítico probablemente no tengan relevancia clínica a diferencia de los demás ácidos con elevaciones marcadas.

La carnitina sirve para usar la grasa como fuente de energía en periodos de estrés; por tanto, si no se da suplementos de carnitina oportunamente, los pacientes con deficiencia primaria de carnitina pueden presentar descompensación metabólica aguda en las primeras etapas de la vida, o en etapas posteriores pueden

tener miopatía esquelética o cardíaca, así como también muerte súbita por arritmia⁽¹³⁾. Sin embargo, hay casos asintomáticos, con leve retraso del desarrollo o sólo con fatiga en la adultez y son frecuentemente diagnosticados luego de hallar la deficiencia en el tamizaje neonatal de sus hijos o en un hermano^(8,14).

La mayoría de los «portadores» o heterocigotos son asintomáticos⁽⁹⁾. Los pacientes con deficiencia primaria de carnitina pierden casi toda la carnitina filtrada en la orina, mientras que sus padres heterocigotos pierden menos y tienen sólo una leve deficiencia de carnitina⁽¹³⁾. En padres heterocigotos hay una disminución del transporte de carnitina en fibroblastos de sólo el 50%⁽¹⁵⁾. Es decir, una

actividad residual del transporte de carnitina explicaría por qué los portadores no tienen expresión clínica significativa. De forma similar, los casos de deficiencia primaria de carnitina asintomáticos y oligosintomáticos podrían deberse a una actividad residual del transportador OCTN2.

El tratamiento consiste en la suplementación con carnitina. Sin embargo, algunos individuos asintomáticos u oligosintomáticos abandonan el tratamiento luego de un periodo de terapia exitosa durante la niñez, y esto puede conllevar a una falla cardíaca severa incluso décadas después^{(16)c}. En el caso del paciente, al recuperarse acabó siendo aparentemente asintomático, y no volvió al hospital para continuar sus controles.

En conclusión, si bien la deficiencia primaria de carnitina es infrecuente, debe pensarse en casos de hipoglicemia hipocetósica no compatible con hiperinsulinismo. Es probable que haya en Perú otros casos de presentación subclínica y potencial repercusión a largo plazo, por lo que a futuro el programa de tamizaje neonatal debería detectar más enfermedades.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Jun JS, Lee EJ, Park HD, Kim HS. Systemic primary carnitine deficiency with hypoglycemic encephalopathy. *Ann Pediatr Endocrinol Metab.* 2016;21(4):226. DOI: 10.6065/apem.2016.21.4.226.
2. Almannaï M, Alfadhel M, El-Hattab AW. Carnitine Inborn Errors of Metabolism. *Molecules*. 2019;24(18):3251. DOI: 10.3390/molecules24183251.
3. El-Hattab AW, Scaglia F. Disorders of carnitine biosynthesis and transport. *Mol Genet Metab.* 2015;116(3):107-12. DOI: 10.1016/j.ymgme.2015.09.004.
4. De León DD, Stanley CA. Determination of insulin for the diagnosis of hyperinsulinemic hypoglycemia. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2013;27(6):763-9. DOI: 10.1016/j.beem.2013.06.005.
5. Güemes M, Rahman SA, Kapoor RR, Flanagan S, Houghton JAL, Misra S, *et al.* Hyperinsulinemic hypoglycemia in children and adolescents: Recent advances in understanding of pathophysiology and management. *Rev Endocr Metab Disord.* 2020;21(4):577-97. DOI: 10.1007/s11154-020-09548-7.
6. Yorifuji T, Horikawa R, Hasegawa T, Adachi M, Soneda S, Minagawa M, *et al.* Clinical practice guidelines for congenital hyperinsulinism. *Clin Pediatr Endocrinol.* 2017;26(3):127-52. DOI: 10.1297/cpe.26.127.
7. Dahash BA, Sankararaman S. Carnitine Deficiency. En: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [citado 13 de septiembre de 2023]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559041/>
8. El-Hattab AW. Systemic Primary Carnitine Deficiency. En: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJ, Gripp KW, *et al.*, editores. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993 [citado 13 de septiembre de 2023]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK84551/>
9. Ziats CA, Burns WB, Tedder ML, Pollard L, Wood T, Champaigne NL. 3-Methylglutaconic aciduria in carriers of primary carnitine deficiency. *Eur J Med Genet.* 2021;64(12):104365. DOI: 10.1016/j.ejmg.2021.104365.
10. Jones DE, Perez L, Ryan RO. 3-Methylglutaric acid in energy metabolism. *Clin Chim Acta.* 2020;502:233-9. DOI: 10.1016/j.cca.2019.11.006.
11. Henderson MJ, Dear PR. Dicarboxylic aciduria and medium chain triglyceride supplemented milk. *Arch Dis Child.* 1986;61(6):610-1. DOI: 10.1136/adc.61.6.610.
12. Teruya T, Chaleckis R, Takada J, Yanagida M, Kondoh H. Diverse metabolic reactions activated during 58-hr fasting are revealed by non-targeted metabolomic analysis of human blood. *Sci Rep.* 2019;9(1):854. DOI: 10.1038/s41598-018-36674-9.
13. Frigeni M, Balakrishnan B, Yin X, Calderon FRO, Mao R, Pasquali M, *et al.* Functional and molecular studies in primary carnitine deficiency. *Hum Mutat.* 2017;38(12):1684-99. DOI: 10.1002/humu.23315.
14. Longo N, Amat Di San Filippo C, Pasquali M. Disorders of carnitine transport and the carnitine cycle. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2006;142C(2):77-85. DOI: 10.1002/ajmg.c.30087.
15. Longo N, Frigeni M, Pasquali M. Carnitine transport and fatty acid oxidation. *Biochim Biophys Acta.* 2016;1863(10):2422-35. DOI: 10.1016/j.bbamcr.2016.01.023.
16. Crefcoeur LL, Melles MC, Bruning TA, Pereira RR, Langendonk JG. Primary carnitine deficiency is a life-long disease. *JIMD Rep.* 2022;63(6):524-8. DOI: 10.1002/jmd2.12319.