

## Hipertensión pulmonar grave como inicio de la enfermedad metabólica



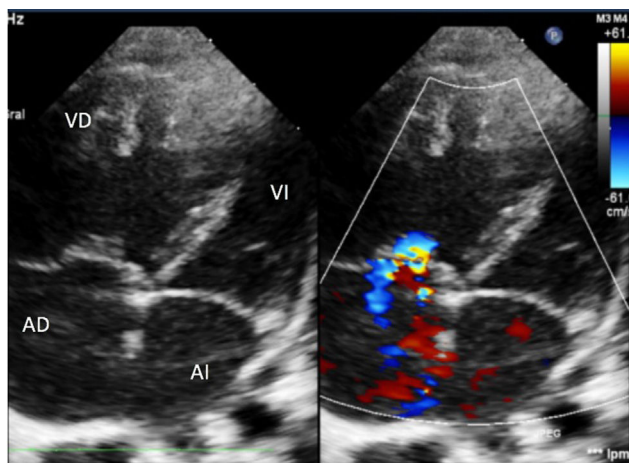
### Severe Pulmonary Hypertension as the Debut of Metabolic Disease

Estimado Director:

Presentamos el caso de un varón de 6 meses de edad con hipertensión pulmonar (HTP) grave que presentó empeoramiento clínico con edema agudo de pulmón (EAP) tras el inicio del tratamiento vasodilatador convencional. Acudió remitido de otro centro para una segunda opinión y para completar estudio de la HTP. Se obtuvo consentimiento de los padres para la publicación del caso y las imágenes.

Se trataba de un paciente fruto de gestación controlada, con serologías negativas y ecografías normales. Recién nacido a término con peso adecuado para la edad gestacional, sin incidencias perinatales. Como antecedentes familiares destacaba un aborto espontáneo y 2 hermanos vivos sanos de rama materna. A los 3 meses de edad comenzó con dificultad para la ingesta, fallo de medro e hipotonía con leve retraso psicomotor.

Ingresó en planta de hospitalización con oxigenoterapia, sildenafil oral y prostacilinas inhaladas. A los 5 días presentó empeoramiento súbito con desaturación y clínica de bajo gasto cardíaco, por lo que se trasladó a la UCI pediátrica. Preciso inicio de ventilación mecánica con  $FiO_2$  de 1, tratamiento con óxido nítrico hasta 20 ppm y soporte inotrópico con dopamina. En la radiografía se objetivaron líneas B de Kerley e infiltrados moteados perihiliares; en la ecografía torácica se objetivó aumento homogéneo de líneas B, sin condensaciones ni derrame pleural. La ecocardiografía mostró signos de HTP grave (fig. 1) con una estimación de la presión de la arteria pulmonar (PAP) de 70 mmHg (VN PAP < 20 mmHg). Se realizó cateterismo cardíaco que mostró: PAP sistólica/PAP diastólica (PAP media) de 53/24 (38) mmHg (VN PAPs < 35 mmHg, PAPm < 20 mmHg)<sup>1</sup>, resistencias pulmonares de 8,51 unidades de Wood/m<sup>2</sup> (VN < 3 UW/m<sup>2</sup>) y presión de enclavamiento pulmonar (PCP) de 10 mmHg (VN < 15 mmHg)<sup>1</sup>. Por ello se



**Figura 1.** Ecocardiografía. Eje de 4 cámaras. Cavidades derechas dilatadas con tabique interventricular desviado hacia la izquierda. Insuficiencia tricuspídea moderada con gradiente de 60 mmHg que permite estimar una PAP aproximada de 70 mmHg. Septo interauricular con foramen oval permeable de 5 mm. Válvulas de morfología normal.

excluyeron alteraciones del corazón izquierdo como etiología de la HTP.

Se amplió el estudio metabólico, en el que destacaba hiperlactacidemia con lactato de 8,1 mmol/l (VN < 2 mmol/l) sin acidosis metabólica ni cetosis, aumento de glicina en sangre de 1.599  $\mu$ mol/l (VN 109-293  $\mu$ mol/l) y en líquido cefalorraquídeo (LCR) de 83,1  $\mu$ mol (VN 3-13  $\mu$ mol). Ante la sospecha de hiperglicinemia no cetósica (HGNC) se inició tratamiento con tiamina, benzoato sódico, ácido lipoico y acetil-cisteína, y se realizó resonancia magnética (RM) cerebral (fig. 2) objetivando reducción de la sustancia blanca subcortical y profunda, así como alteración de la mielinización con pico de glicina en la sustancia blanca parietal derecha en la espectroscopia (fig. 2).

A pesar de todas las medidas instauradas persistió con HTP grave y falleció a los 28 días de ingreso. A las 2 semanas, se recibió el resultado del estudio genético que confirmó mutación en el gen NFU1 (c.565G>A, p.Gly189Arg), descrito en la literatura como patogénico, causante de disfunción mitocondrial en múltiples órganos.

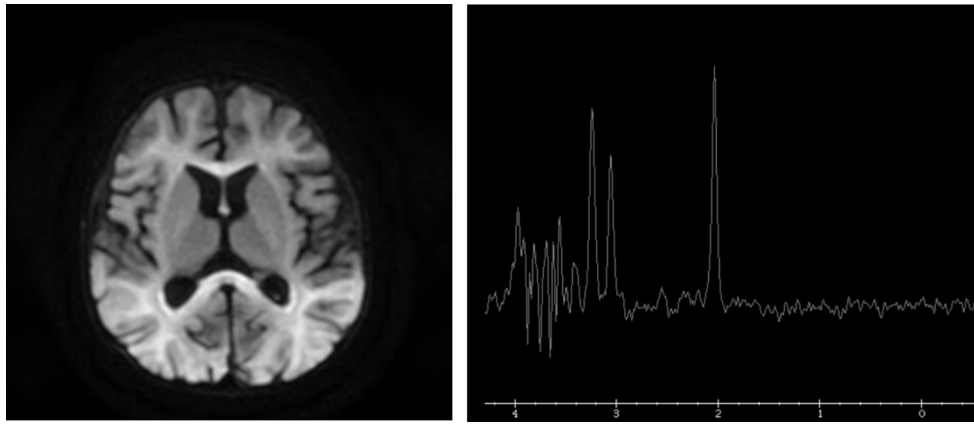
La HTP es poco frecuente en pediatría y más asociada a errores congénitos del metabolismo. Su pronóstico en estos casos es fatal<sup>1,2</sup>. En todos los lactantes con HTP se debería descartar la asociación a enfermedad metabólica, ya que puede aparecer antes que las manifestaciones neurológicas<sup>3</sup>. De forma específica, si el paciente asocia manifestaciones neurológicas, presenta datos de fallo multiorgánico, o bien, si desarrolla EAP con el tratamiento convencional<sup>2-7</sup>, se aconseja realizar estudio metabólico en busca de elevación de los niveles de glicina en plasma, LCR y orina, como se hizo en el caso que se describe<sup>2,4-6</sup>. Asimismo, se ha definido el defecto combinado de la actividad del complejo piruvato deshidrogenasa y de diferentes complejos de la cadena respiratoria en músculo esquelético, fibroblastos de piel e hígado<sup>2,4-6</sup>.

Hasta el momento se han descrito tres fenotipos en relación con la sintomatología neurológica y respiratoria exclusiva, o mixta<sup>2</sup>. En nuestro caso el paciente presentaba HTP con hipotonía y retraso leve del desarrollo psicomotor, por lo que se podría incluir en el tercer grupo. Al igual que en los casos descritos en la literatura, se objetivó leucoencefalopatía en la RM y pico de glicina en el lóbulo parietal derecho<sup>2,4-6</sup>.

En las series descritas hasta el momento, el comienzo de la HTP ocurre en los 6 primeros meses de vida, no responde al tratamiento habitual y el pronóstico es desfavorable, falleciendo en los primeros 15 meses de vida<sup>2,4</sup>. Además, el empeoramiento clínico tras el inicio del tratamiento vasodilatador se describe en todos los casos.

Invernizzi et al. y Nizon et al. publicaron el caso de 2 pacientes que fallecieron más tardíamente (a los 30 meses de edad)<sup>5,6</sup>, y ambos se relacionaron con la misma alteración alélica del gen NFU1 (c.565G>A, p.Gly189Arg). El resto de los pacientes descritos fallecen más precozmente y presentan otras mutaciones del gen NFU1.

En el estudio genético del caso que se presenta se detectaron dos mutaciones en el gen NFU1. Una de ellas fue previamente descrita como patogénica (p.Gly208Cys/c.622G>T)<sup>2,8-11</sup>, sin embargo, la segunda mutación secuenciada (p.Trp130Arg/c.388T>C) se clasificó como variante de significado incierto. Al tratarse de una mutación previamente no descrita en una enfermedad con herencia recesiva, se podría considerar su estudio en futuras investigaciones por si se tratara de una mutación patogénica. Las mutaciones en el gen NFU1 causan una disfunción mitocondrial de múltiples órganos con un patrón de herencia autosómico recesivo.



**Figura 2.** Izquierda: Resonancia magnética (RM) cerebral. Secuencia de difusión, corte axial. Se aprecia hiperseñal difusa de la sustancia blanca. Derecha: Espectroscopia de RM cerebral. Pico de glicina en sustancia blanca parietal derecha.

La alteración genética del gen *NFU1* disminuye o elimina la producción de la proteína implicada en la formación de complejos de sulfuro de hierro que se unen a ciertas proteínas para que estas realicen su función, como la producción de energía mitocondrial y la descomposición de la glicina. Este fenómeno explica los hallazgos de laboratorio y la clínica del paciente que se presenta<sup>2</sup>.

En conclusión, la HTP asociada a errores congénitos del metabolismo es poco frecuente y se asocia a un pronóstico sombrío. Se debe sospechar ante un lactante con HTP grave y sintomatología neurológica en algunas ocasiones, que presenta empeoramiento clínico con EAP tras el inicio del tratamiento convencional, e hiperlactacidemia sin acidosis metabólica. Por lo tanto, en todos los casos de HTP idiopática, se debe realizar estudio metabólico. La importancia de llegar al diagnóstico radica en el ofrecimiento de consejo genético por tratarse de una enfermedad mortal y sin tratamiento curativo descrito hasta el momento.

## Bibliografía

1. Del Cerro Marín MJ, Sabaté Rotés A, Rodríguez Orgando A, Mendoza Soto A, Quero Jiménez M, Gavilán Camacho JL, et al. Assessing pulmonary hypertensive vascular disease in childhood data from the Spanish Registry. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014;190:1421–9.
2. Navarro-Sastre A, Tort F, Stehling O, Uzarska MA, Arranz JA, del Toro M, et al. A fatal mitochondrial disease is associated with defective *NFU1* function in the maturation of a subset of mitochondrial Fe–S proteins. *Am J Hum Genet.* 2011;89:656–67. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajhg.2011.10.005>.
3. Menéndez Suso JJ, del Cerro Marín MJ, Dorao Martínez-Romillo P, Labrandero de Lera C, Fernández García-Moya L, Rodríguez González JI. Nonketotic hyperglycinemia presenting as pulmonary hypertensive vascular disease and fatal pulmonary edema in response to pulmonary vasodilator therapy. *J Pediatr.* 2012;161:557–9.
4. Ahting U, Mayr JA, Vanlander AV, Hardy SA, Santra S, Makowski C, et al. Clinical, biochemical, and genetic spectrum of seven patients with *NFU1* deficiency. *Front Genet.* 2015;6:123. <http://dx.doi.org/10.3389/fgene.2015.00123>.
5. Invernizzi F, Ardisson A, Lamantea E, Garavaglia B, Zeviani M, Farina L, et al. Cavitating leukoencephalopathy with multiple mitochondrial dysfunction syndrome and *NFU1* mutations. *Front Genet.* 2014;5:412. <http://dx.doi.org/10.3389/fgene.2014.00412>.
6. Nizon M, Boutron A, Boddaert N, Slama A, Delpech H, Sardet C, et al. Leukoencephalopathy with cysts and hyperglycinemia may result from *NFU1* deficiency. *Mitochondrion.* 2014;15:59–64. <http://dx.doi.org/10.1016/j.mito.2014.01.003>.
7. Barberà JA, Román A, Gómez-Sánchez MA, Blanco I, Otero R, López-Reyes R, et al. Guidelines on the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: summary of recommendations. *Arch Bronconeumol.* 2018;54:205–15.
8. Ferrer-Cortés X, Font A, Bujan N, Navarro-Sastre A, Matalonga L, Arranz JA. Protein expression profiles in patients carrying *NFU1* mutations. Contribution to the pathophysiology of the disease. *J Inher Metab Dis.* 2013;36:841–7.

9. Lebigot E, Gagnard P, Dorboz I, Slama A, Rio M, de Lonlay P. Impact of mutations within the [Fe–S] cluster or the lipoic acid biosynthesis pathways on mitochondrial protein expression profiles in fibroblasts from patients. *Mol Genet Metab.* 2017;122:85–94. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ymgme.2017.08.001>.
10. Wachnowsky C, Wesley NA, Fidai I, Cowan JA. Understanding the molecular basis of multiple mitochondrial dysfunctions syndrome 1 (MMDS1)-Impact of a disease-causing Gly208Cys substitution on structure and activity of *NFU1* in the Fe/S cluster biosynthetic pathway. *J Mol Biol.* 2017;429:790–807. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jmb.2017.01.021>.
11. De Souza PVS, Bortholin T, Burlin S, Naylor FGM, Pinto WBVR, Oliveira ASB. *NFU1*-related disorders as key differential diagnosis of cavitating leukoencephalopathy. *J Pediatr Genet.* 2018;7:40–2. <http://dx.doi.org/10.1055/s-0037-1606295>.

Lorena Estepa Pedregosa<sup>a</sup>, Carmina Guitart Pardellans<sup>b,\*</sup>, Benjamin Jaume Baucells Loker<sup>c</sup>, Fredy Hermógenes Prada Martínez<sup>d</sup>, Àngels García Cazorla<sup>e,f</sup>, Francisco José Cambra Lasasoa<sup>b</sup> y Susana Segura Matute<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos (UCIP), Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz, España

<sup>b</sup> Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos (UCIP), Hospital Sant Joan de Déu. Institut de Recerca H. Sant Joan de Déu, Barcelona, España

<sup>c</sup> Servicio de Pediatría, Hospital Sant Joan de Déu. Institut de Recerca H. Sant Joan de Déu, Barcelona, España

<sup>d</sup> Departamento de Cardiología, Hospital Sant Joan de Déu. Institut de Recerca H. Sant Joan de Déu, Barcelona, España

<sup>e</sup> Departamento de Genética y Medicina Molecular, Hospital Sant Joan de Déu y CIBERER, Barcelona, España

<sup>f</sup> Departamento de Neurología, Unidad de Enfermedades Neurometabólicas, Hospital Sant Joan de Déu y CIBERER, Barcelona, España

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [cguitart@sjdhospitalbarcelona.org](mailto:cguitart@sjdhospitalbarcelona.org) (C. Guitart Pardellans).

<https://doi.org/10.1016/j.arbres.2020.06.020>

0300-2896/ © 2020 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.