

Mutación en el gen *TMEM70*: una forma de aciduria 3-metilglutacónica con fenotipo variable. Presentación de dos casos clínicos

Mutation in the TMEM70 gene: a form of 3-methylglutaconic aciduria with variable phenotype. Presentation of two clinical cases

Gonzalo Armani

Médico Pediatra, Servicio de Errores Congénitos del Metabolismo, Hospital de Pediatría SAMIC Prof. Dr. Juan P. Garrahan, Ciudad de Buenos Aires, Argentina

María Cruz Tubio

Médica Pediatra, Servicio de Errores Congénitos del Metabolismo, Hospital de Pediatría SAMIC Prof. Dr. Juan P. Garrahan, Ciudad de Buenos Aires, Argentina

Ana Clara Bernal

Médica Pediatra, Servicio de Errores Congénitos del Metabolismo, Hospital de Pediatría SAMIC Prof. Dr. Juan P. Garrahan, Ciudad de Buenos Aires, Argentina

Hernán Diego Eiroa

Médico Pediatra, Jefe del Servicio de Errores Congénitos del Metabolismo, Hospital de Pediatría SAMIC Prof. Dr. Juan P. Garrahan, Ciudad de Buenos Aires, Argentina

Abstract

The urinary excretion of 3-methylglutaconic acid is the hallmark of a series of clinical entities whose mitochondrial dysfunction is the physiopathological cardinal sign. Over the years, in teaching, many nomenclatures have been used to group, in a phenotypic, genetic or biochemical manner, an increasing number of patients in whom 3-methylglutaconic acid can be found in urinary organic acid tests. Pediatricians, neurologists, geneticists and specialists in inborn errors of metabolism can better characterize the different subgroups that comprise these pathologies when they identify the different phenotypic and biochemical patterns. Within these subgroups, the *TMEM70* gene variant belongs to a subtype with phenotypic and biochemical characteristics that are constantly being discovered. We will contribute the experience of two patients with 3-methylglutaconic aciduria with a *TMEM70* gene variant, followed in the Hospital Juan P. Garrahan, in order to spread the knowledge of this type of diseases, and therefore enhance its clinical detection in the health community.

Resumen

La excreción urinaria de ácido 3-metilglutacónico es el sello distintivo de un conjunto de entidades en las que la disfunción mitocondrial es el eje cardinal fisiopatológico. A lo largo de los años, a modo didáctico, se han utilizado distintas nomenclaturas para agrupar fenotípica, genética o bioquímicamente un creciente número de pacientes en los que el ácido 3-metilglutacónico se pone de manifiesto en la corrida de ácidos orgánicos urinarios. Al reconocer dichos patrones fenotípicos y bioquímicos, los pediatras, neurólogos, genetistas y especialistas en enfermedades metabólicas pueden caracterizar de manera más certera los distintos subgrupos que componen estas enfermedades, entre los cuales las mutaciones en el gen *TMEM70* pertenecen a un subtipo de características fenotípicas y bioquímicas en constante descubrimiento. Es nuestra intención aportar la experiencia de dos pacientes con diagnóstico de aciduria 3-metilglutacónica con mutación en el gen *TMEM70*, seguidos en el Hospital Juan P. Garrahan con el fin de poder difundir el conocimiento de este tipo de enfermedades, para, de esta forma, aumentar su sospecha clínica entre la comunidad médica.

Acceda a este artículo en siicsalud

www.siicsalud.com/dato/casiic.php/157864



Especialidades médicas relacionadas, producción bibliográfica y referencias profesionales de los autores.



www.dx.doi.org/10.21840/siic/157864

■ Introducción

La aciduria 3-metilglutacónica (3MGA-uria) es un grupo heterogéneo de afecciones que incluye distintos errores congénitos del metabolismo, bioquímicamente caracterizados por la excreción de ácido 3-metilglutacónico (3MGA) y ácido 3-metilglutárico (3MG).¹ El 3-metilglutaconil CoA (3MG-CoA), precursor del 3MGA, es un intermediario que se forma durante el catabolismo de la leucina, un aminoácido ramificado.^{1,2} En la orina de individuos sanos, el ácido 3MGA puede encontrarse en forma de trazas (menos de 20 mmol/mol creatinina), mientras que en los pacientes con 3MGA-uria las concentraciones pueden elevarse (aun en forma intermitente) por encima de 1000 mmol/mol creatinina.^{1,3} El catabolismo completo de la leucina en la mitocondria produce acetil-CoA, que luego se oxida en el ciclo del ácido cítrico para la formación de adenosín trifosfato (ATP) generando, de esta manera, energía.² Es interesante destacar que el 3-metilglutaconil CoA se encuen-

tra asociado de manera creciente con un número de errores congénitos en los que se presenta un compromiso del metabolismo energético mitocondrial.²

Solo en la deficiencia de la 3-metilglutaconil CoA hidratasa es conocido el origen del 3MGA, por lo que puede ser considerada como una 3MGA-uria primaria. En contraste con los restantes fenotipos en los que se manifiesta la 3MGA-uria, la patogenia de la excreción del 3MGA no está del todo clara. Existen distintos modelos que intentan explicar su formación: vía "shunt del mevalonato", en el cual está involucrada la síntesis de colesterol, o secundario a un desequilibrio energético a nivel mitocondrial, donde la acumulación de acetil-CoA finaliza en la producción de niveles aumentados de 3MGA.²

La 3MGA-uria es el sello de un grupo de enfermedades fenotípicamente heterogéneas que han sido históricamente catalogadas con números romanos: I (aciduria primaria OMIM ID: #250950), II (síndrome de Barth, TAZ, OMIM ID: #302060), III (síndrome de Costeff, OPA3, OMIM ID: #258501) y V (síndrome de miocardiopatía dilatada con ataxia (DCMA, por su sigla en inglés), DNAJC19 OMIM ID: #610198).³ Además de estos síndromes bien definidos, existe un creciente grupo de pacientes "sin clasificar" que presentan una marcada excreción de 3MGA y que se han englobado en el grupo IV (OMIM ID: #25951), es en este subgrupo en el cual las mutaciones del gen *TMEM70* se encuentran incluidas. El gen *TMEM70* codifica para la proteína encargada de la estabilidad y el ensamblaje de la denominada ATP sintasa, también conocida como complejo V de la cadena de fosforilación oxidativa, cuya función final es

Tabla 1. Clasificación de los errores congénitos del metabolismo con aciduria 3-metilglutacónica como hallazgo primordial (*Inborn errors of metabolism with 3-methylglutaconic aciduria as discriminative feature: proper classification and nomenclature. Swortmann, Duran M, Anikster Y, et al. [2013]*).

Grupo	Fisiopatología	Nombre de la enfermedad	Nomenclatura clásica	Hallazgos fenotípicos	Gen afectado, proteína, localización subcelular, función propuesta
Aciduria primaria	Aciduria orgánica	Deficiencia de 3-metilglutaconil-Coa hidratasa o defecto de AUH	I	Leucoencefalopatía de inicio en la adultez, demencia y espasticidad progresiva	AUH, 3-metilglutaconil-CoA hidrasa, matriz mitocondrial, catabolismo de la leucina
Acidurias secundarias	Defecto de la remodelación de fosfolípidos	Defecto de TAZ o síndrome de Barth	II	Ligada al X, cardiomiopatía/miopatía, baja talla, neutropenia, disfunción de OXPHOS, hipocolesterolemia, fenotipo cognitivo, (?) dismorfia moderada	TAZ, Tafazzin, membrana mitocondrial interna, remodelación de la cardiolipina
		Defecto de SERAC1 o síndrome MEDGEL	IV	Espasticidad progresiva, distonía, sordera, RMN <i>Leigh like</i> , retraso psicomotor grave, hipocolesterolemia, disfunción de OXPHOS	SERAC1, fracción asociada con la membrana mitocondrial, remodelación del fosfatidil glicerol, composición de la cardiolipina
	Trastorno asociado con la membrana mitocondrial	Defecto de OPA3 o síndrome de Costeff	III	Ataxia/disfunción extrapiramidal, atrofia óptica	OPA3, membrana mitocondrial externa, protección de la función de la cadena respiratoria
		Defecto de DNAJC19 o síndrome DCMA	V	Cardiomiopatía dilatada, alteraciones del ECG, ataxia cerebelosa no progresiva, disgenesia testicular, falla de medro, anemia y esteatosis hepática	DNAJC19, membrana mitocondrial interna, proteína de importación mitocondrial
		Defecto de TMEM70	IV	Amplia variedad fenotípica, cardiomiopatía hipertrófica, déficit de ATP sintasa, miopatía, hallazgos dismórficos, cataratas, retraso psicomotor, acidosis láctica	TMEM70, membrana mitocondrial interna, ensamble e inserción del complejo V en la membrana mitocondrial
	Desconocido	Aciduria inespecífica	IV	Variable, la mayoría con enfermedad neurológica variable	Desconocida

la producción de energía en forma de ATP.⁴⁻⁶ La mutación del gen *TMEM70* es a su vez el defecto más común codificado por el ADN nuclear que afecta la ATP sintasa.⁶ Actualmente, y según una nueva clasificación, los pacientes son agrupados desde un punto de vista genético³ (Tabla 1). Como se puede observar en la Tabla 1, diversas características fenotípicas hacen posible el encuadre de los distintos subtipos, es así que la presentación de inicio en la adultez (grupo I), la asociación de cardiopatía y neutropenia (grupo II), la atrofia óptica (grupo III) y la ataxia cerebelosa no progresiva (grupo V) son hallazgos distintivos que permitirán al equipo médico establecer un diagnóstico clínico. En contraste, las anomalías fenotípicas y bioquímicas del grupo IV son mucho más variables respecto de los otros subgrupos, dificultando de esta manera su encuadre. Teniendo en cuenta que la descripción más grande de casos de mutación en el gen *TMEM70* comunicada hasta el momento no supera los 48 pacientes,⁶ consideramos importante contribuir con dos casos que, con mutaciones en este gen, han demostrado una evolución diferente en algunos aspectos clásicamente descritos hasta el momento.

■ **Caso 1**

Se trata de una niña de 9 años, de origen romaní, nacida de 34 semanas con un peso de 1410 g (por debajo del percentil

3 de peso para la edad), con diagnóstico prenatal de restricción del crecimiento intrauterino (RCIU), secundario a hipertensión arterial materna. Hija de padres consanguíneos (Figura 1). El puntaje de Apgar fue 6/8. Tanto la pesquisa neonatal y el fondo de ojo, como también las otoemisiones acústicas fueron normales. La niña permaneció ocho semanas internada en neonatología por presentar hiperbilirrubinemia (tratada con luminoterapia por dos días), dificultad respiratoria y sepsis intrahospitalaria sin rescate de germen patógeno. Durante esta internación se realiza ecografía abdominal y cerebral, ambas normales.

A los 5 meses de vida presenta una intercurencia infecciosa con *shock* y deshidratación, por lo que requiere internación en unidad de cuidados intensivos (UCI) por 16 días. Al año de vida se evalúa su antropometría y su desarrollo neuromaturo, con los siguientes puntajes Z: peso -3.9, talla -3.4 y perímetro cefálico -4, con retraso madurativo pronunciado. Por este motivo se realiza una valoración multidisciplinaria y se determina que la paciente, además de los hallazgos clínicos antes mencionados, presenta: acidosis metabólica con anión gap aumentado, hiperuricemia (9.7 mg/dl) e hiperlactacidemia (11.3 mmol/l); se realiza ecografía abdominal en la que se identifican riñones disminuidos de tamaño. El ecocardiograma informa: aorta bicúspide, insuficiencia aórtica leve a moderada, leve hipertrofia de ventrículo izquierdo, sin dilatación de cavidades.

A los 13 meses es derivada al Hospital Juan P. Garrahan para completar estudios. Dado que la paciente persiste con hiperuricemia (10.2 mg/dl) e hiperlactacidemia (59.6 mg/dl) es evaluada por el Servicio de Errores Congénitos del Metabolismo. La niña presenta un fenotipo peculiar similar a los ya descritos en este subgrupo, con paladar ojival, frente amplia, epícano con telecanto, pelo ralo, mentón triangular, *pectus excavatum*, pie bot y hernia inguinal^{1,5} (Figura 1), como también un retraso de crecien-

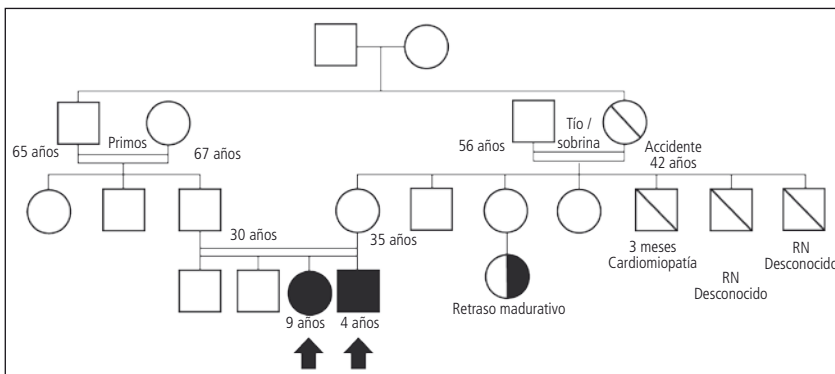


Figura 1. Antecedentes familiares.

to grave, caracterizado por puntajes Z de peso -3.53, talla -3.21 y perímetro cefálico -3.8.

Como parte de la valoración se solicitan ácidos orgánicos urinarios que ponen de manifiesto excreción leve de 3MG y moderada de 3MGA. En el análisis de aminoácidos plasmáticos se observa una elevación de los niveles de alanina: 68 $\mu\text{mol/dl}$ (valores normales [VN] 14 a 45 $\mu\text{mol/dl}$) y de glicina 43 $\mu\text{mol/dl}$ (VN 10 a 34.3 $\mu\text{mol/dl}$).

Con estos hallazgos se sospecha el diagnóstico de 3MGA-uria con fuerte sospecha del subtipo tipo IV con mutación en el gen *TMEM70*, dada la asociación de excreción en orina de 3MG y 3MGA, hiperlactacidemia, dismorfias, miocardiopatía, retraso madurativo y de crecimiento. Dicho diagnóstico se confirma a sus 8 años mediante la realización de la secuenciación del gen *TMEM70*, realizada en el *Istituto Neurologico Carlo Besta*, de Milán, Italia, por la Dra. Eleonora Lamantea, en la que se halla la mutación homocigota c.317-2A>G en el intrón 2.

Respecto de la función renal, la paciente evoluciona hacia enfermedad renal crónica en estadio II, asociada con tubulopatía perdedora de bicarbonato, con necesidad de suplementación. A sus 8 años y 3 meses se realiza una ecografía abdominorrenal que informa riñones con aumento de ecogenicidad, sin diferenciación corticomedular. La paciente presenta, a lo largo de su evolución, un claro retraso en la adquisición de pautas motoras: sostén cefálico a los ocho meses, se sienta al año, gatea al año y dos meses y deambula a los dos años y dos meses. A los 7 años se realizó evaluación formal del desarrollo y se constata nivel cognitivo disminuido según lo esperado para la edad, correspondiente a una discapacidad intelectual no especificada (escala de inteligencia Stanford-Binet: puntaje fuera de tabla), y a los 8 años comienza a asistir a una escuela de educación especial de manera intermitente.

A los 9 años y tres meses logra deambular sola, dice palabras aisladas, responde a su nombre, no controla esfínteres y no logra tomar objetos. Se alimenta con sonda nasogástrica (SNG) por presentar trastornos deglutorios y manifestar aversión alimentaria.

En lo concerniente al aspecto oftalmológico, presenta esotropía intermitente, ptosis leve de ojo derecho, con motilidad y fondo de ojo normales.



Figura 2. Caso 1; paciente de 9 años.



Figura 3. Caso 2; paciente de 4 años.

En cuanto al tratamiento, entre los 2 y 7 años, ante la sospecha de mitocondriopatía recibió biotina, cinc, coenzima Q y vitaminas A, D y C; dicho tratamiento no demostró mejoría alguna en su evolución y fue suspendido tras la confirmación molecular. Hasta su último control la paciente, de 9 años y 3 meses, continúa presentando hiperlactacidemia pronunciada (media 44.52 mg/dl; rango 25 mg/dl a 111.5mg/dl). Cabe destacar que no ha presentado cuadros de descompensación metabólica, como tampoco hiperamonemia, cuadros ampliamente descritos en esta afección.⁶

■ Caso 2

Se trata de un niño de 4 años de origen romaní, hermano de la paciente del caso 1. Se informa diagnóstico prenatal de RCIU. Nace a las 39 semanas, peso de 1200 g (por debajo del percentil 3 para la edad) y perímetro cefálico de 26 cm (por debajo del percentil 3 para la edad), presenta criptorquidia con ambos testículos en orificio inguinal interno bilateral. Puntaje de Apgar 8/9. Pesquisa neonatal normal. Permaneció internado dos meses en neonatología para recuperación nutricional, durante la cual presentó hipoglucemia, acidosis metabólica e hiperlactacidemia. Desde ese momento se encuentra suplementado con bicarbonato.

Por los antecedentes familiares, a los tres meses de vida se solicita análisis de ácidos orgánicos urinarios, que solo muestran excreción moderada de ácido láctico, sin detectarse 3MGA. En la determinación de aminoácidos que encuentran niveles de alanina de 412 $\mu\text{mol/l}$ (VN < 345 $\mu\text{mol/l}$). Presenta hiperlactacidemia persistente (media: 68.6 mg/dl; rango 36 mg/dl a 105 mg/dl) e hiperuricemia secundaria.

Desde el punto de vista cardiológico, tiene un ecocardiograma realizado en el período neonatal donde se manifiesta hipertrofia ventricular izquierda con buena función ventricular. Dicho estudio se repite a los 11 meses de vida y se agrega estenosis supraavicular aórtica, con aorta bicúspide y dilatación de la aorta descendente. En su última evaluación, a los 3 años de vida, evolucionó a insuficiencia aórtica leve.

El paciente presenta enfermedad renal crónica en estadio II desde los 21 meses de vida, con proteinuria de 0.397 g/l (VN < 0.12 g/l), asociada con una ecografía renal que muestra discreta disminución de la diferenciación corticomedular. En lo concerniente al fondo de ojo se observó disminución del brillo macular y dispersión pigmentaria a los 9 meses de vida.

Respecto del neurodesarrollo, a los tres meses el paciente manifestaba un aumento del tono global, ángulo poplíteo de 90 grados bilateral y reflejo coceleopalpebral negativo. A los 2 años y 3 meses presentaba temblor fino generalizado, daba pasos con apoyo y decía cuatro palabras. Se realiza evaluación formal del desarrollo a los 2 años y 11 meses, en la que se informa: *Clinical Adaptive Test* (CAT) 11.5 meses, cociente 50 y *Clinical Linguistic and Auditory Milestone Scale* (CLAMS) 13 meses, cociente de 56. A los 3 años y 3 meses el paciente es capaz de deambular sin apoyo y no controla esfínteres. Presenta, a su vez, hipoacusia moderada con probable compromiso neurosensorial; al igual que su hermana, tiene un notorio retraso crónico de crecimiento.

El paciente se alimenta con SNG por tener videodeglución patológica para líquidos desde los 9 meses, y para sólidos desde los 15 meses.

Dada la gran similitud de hallazgos entre el paciente y su hermana, a pesar de no haber presentado en los ácidos orgánicos urinarios excreción de 3MGA, se decide secuenciar el gen *TMEM70* y se encuentra la misma mutación homocigota c.317-2A>G en el intrón 2 (Figura 3).

■ Discusión

La 3MGA-uria, tanto primaria como secundaria, agrupa en sí misma un creciente y variado grupo de fenotipos clínicos que pueden remedar otras entidades genéticas, pero que presentan como sello distintivo la excreción de 3MGA en la corrida de ácidos orgánicos urinarios, que puede ser intermitente o estar pre-

sente solo en algún momento de la evolución del paciente.^{1,3} Es importante destacar que, independientemente del subgrupo en el cual se encuadre este tipo de pacientes, la asociación de cardiomiopatía, retraso psicomotor, dismorfías faciales, hiperlactacidemia, hiperamoniemia y compromiso renal deben hacer sospechar al pediatra clínico una enfermedad metabólica. Si bien en primer lugar esta podrá ser englobada como enfermedad con compromiso mitocondrial, y como tal, sometida al puntaje de Nijmegen;⁷ entre los estudios a realizar de forma obligatoria se encuentra la corrida de ácidos orgánicos urinarios. Teniendo en cuenta que la incidencia particular de cada una de las distintas afecciones de índole mitocondrial es baja, la prevalencia global de algún tipo de mitocondriopatía se encuentra en una relación 1/5000 en la población general,⁸ razón por la cual el conocimiento de la existencia de estas entidades es importante a la hora de considerar los diagnósticos diferenciales de síndromes multisistémicos. La presencia de 3MGA en la orina será tanto un biomarcador de disfunción mitocondrial, como también una clave para el encuadre clínico y posterior estudio molecular de este grupo de trastornos.

Desde la descripción de las mutaciones en el gen *TMEM70* la asociación ha sido establecida con la etnia romaní,⁴ en la cual, por motivos culturales, la consanguineidad tiene una alta incidencia, por lo que, según un modelo mendeliano de herencia génica, aumenta la probabilidad de que una enfermedad de carácter recesivo se manifieste. Aun así, cabe destacar también que se han comunicado casos de pacientes de etnia no romaní, por lo que actualmente esta enfermedad se considera panétnica.^{5,6,9}

La existencia de crisis metabólicas acompañadas de hiperamoniemia, las cuales pueden generar y agravar el estado neurológico de los pacientes, se encuentran en la bibliografía.⁶ Se ha postulado como causa secundaria de la hiperamoniemia una disminución en la síntesis de carbamoilfosfato y de ácido arginino succínico, ambos componentes del ciclo de la urea, secundarios a la disfunción mitocondrial propia de la enfermedad.⁴ Es interesante resaltar que entre las manifestaciones que se pueden describir en la descompensación metabólica, distintas de la hiperamoniemia, podemos encontrar un empeoramiento de los parámetros bioquímicos (hiperlactacidemia, hiperalaninemia, hiponatremia e hiperuricemia) sin un aumento significativo de la excreción de 3MGA.⁶

En nuestra descripción solo el caso índice manifestó una descompensación a los 5 meses de vida, que llevó a la realización de los estudios diagnósticos; aun así, la niña no ha presentado ningún episodio de hiperamoniemia hasta la actualidad.

El compromiso renal, descrito en hasta un 34% de los pacientes con mutaciones en el gen *TMEM70*,⁶ arroja algo de luz en la aún desconocida prevalencia del compromiso renal en las citopatías mitocondriales.⁸ Particularmente en el caso de las mutaciones del gen *TMEM70*, la afección renal puede manifestarse como acidosis tubular, hidronefrosis o insuficiencia renal aguda/crónica. No es de sorprender que el compromiso renal se manifieste en este tipo de enfermedades, dada la riqueza de mitocondrias que presentan ciertas áreas del riñón, como el túbulo contorneado proximal.¹⁰

Los pacientes presentados han manifestado, a lo largo de su evolución, distintos grados de compromiso nefrológico, hasta llegar a una enfermedad renal crónica de tipo II sin que medien otros indicadores diferenciales para asociar sus componentes nefrológicos con peor resultado evolutivo.

En cuanto al tratamiento de este grupo de enfermedades, en particular la asociada con la mutación del gen *TMEM70*, la ausencia de una terapia curativa hace que el objetivo de las medidas terapéuticas sea el sostén clínico del paciente, asegurando una correcta alimentación para evitar las descompensaciones metabólicas.⁶

■ Conclusión

Las 3MGA-urias son enfermedades multisistémicas y engloban un gran número de pacientes que pueden presentarse con manifestaciones clínicas heterogéneas, muchas de las cuales son frecuentes y conocidas por los pediatras. En la era de los estudios genéticos creemos que una evaluación clínica completa por parte del pediatra y un análisis riguroso por parte del equipo de laboratorio podrá orientar a las familias hacia la mejor opción de estudios moleculares, evitando prácticas que podrían no ser necesarias (por ejemplo, biopsia muscular) para el encuadre del paciente.

Nuestro objetivo es destacar la posibilidad de diagnosticar adecuadamente las enfermedades metabólicas en pacientes que se presenten con afección de múltiples órganos asociada con alteraciones bioquímicas y características fenotípicas compatibles.

Consideramos fundamental el trabajo interdisciplinario entre las distintas áreas, las más relevantes de las cuales son: nefrología, neurología, cardiología, especialistas en metabolismo y bioquímicos.

Esperamos que estas descripciones fenotípicas ayuden, en el futuro, al diagnóstico de otros casos y que abran un nuevo grupo de posibilidades en el diagnóstico diferencial de un no menor número de pacientes sin diagnóstico etiológico.

Los autores no manifiestan conflictos de interés.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2018
www.siic.salud.com

Bibliografía

1. Wortmann S, Kluijtmans L, Engelke U, et al. The 3-methylglutaconic acidurias: what's new? *J Inherit Metab Dis* 35:13-22, 2010.
2. Ikon N, Ryan R. On the origin of 3 methylglutaconic acid in disorders of mitochondrial energy metabolism. *J Inherit Metab Dis* 39:749-756, 2016.
3. Wortmann S, Duran M, Anikster Y, et al. Inborn errors of metabolism with 3-methylglutaconic aciduria as discriminative feature: proper classification and nomenclature. *J Inherit Metab Dis*, 2013. DOI 10.1007/s10545-012-9580-0.
4. Shchelochkov O, Li F, Wang J, et al. Milder clinical course of type IV 3-methylglutaconic aciduria due a novel mutation in *TMEM70*. *Mol Genet Metab* 101:282-285, 2010.
5. Torraco A, Verrigni D, Rizza T, et al. *TMEM70*: a mutational hot spot in nuclear ATP synthase deficiency with a pivotal role in complex V biogenesis. *Neurogenetics*, 2012. DOI 10.1007/s10048-012-0343-8.
6. Magner M, Dvorakova V, Tesarova M. *TMEM70* deficiency: Long-term outcome of 48 patients. *J Inherit Metab Dis*, 2014. DOI: 10.1007/s10545-014-9774-8.
7. Wolf N, Smeitink J. Mitochondrial disorders: a proposal for consensus diagnostic criteria in infants and children. *Neurology* 59(9):1402-1405, 2002.
8. Emma F, Montini G, Parikh S, et al. Mitochondrial dysfunction in inherited renal disease and acute kidney injury. *Nature Reviews*, 2016. DOI:10.1038/nrneph.2015.214.
9. Atay Z, Bereket A, Turan S, et al. A novel homozygous *TMEM70* mutation results in congenital cataract and neonatal mitochondrial encephalo-cardiomyopathy. *Gene* 515:197-199, 2013.
10. Emma F, Montini G, Salvati L, et al. Renal mitochondrial cytopathies. *Internat J Nephro*, 2011. DOI: 10.4061/2011/609213.

Información relevante**Mutación en el gen *TMEM70*: una forma de aciduria 3-metilglutacónica con fenotipo variable. Presentación de dos casos clínicos****Respecto al autor**

Gonzalo Armani. Médico, Universidad de Buenos Aires (UBA), Ciudad de Buenos Aires, Argentina (2014). Especialista en Pediatría, UBA (2015). Jefe de Residentes (2015); Becario, Servicio de Errores Congénitos del Metabolismo, Hospital Prof. Dr. Juan P. Garrahan, Ciudad de Buenos Aires, Argentina. Miembro de la Sociedad Argentina de Pediatría (2015-).

**Respecto al artículo**

Es nuestra intención aportar la experiencia de dos pacientes con diagnóstico de aciduria 3-metilglutacónica con mutación en el gen *TMEM70*, seguidos en el Hospital Juan P. Garrahan, con el fin de poder difundir el conocimiento de este tipo de enfermedades para, de esta forma, aumentar su sospecha clínica entre la comunidad médica.

El autor pregunta

La aciduria 3-metilglutacónica es un grupo heterogéneo de enfermedades que incluye distintos errores congénitos del metabolismo, bioquímicamente caracterizados por la excreción de ácido 3-metilglutacónico y ácido 3-metilglutárico.

¿Cuál de las siguientes formas de aciduria 3-metilglutacónica es más probable que se relacione con la neutropenia?

- A) Aciduria 3-metilglutacónica primaria.
- B) Síndrome de Barth.
- C) Síndrome de Costeff.
- D) Aciduria 3-metilglutacónica tipo IV.
- E) Síndrome DCMA.

Corrobore su respuesta: www.siicsalud.com/dato/evaluaciones.php/157864

Palabras clave

TMEM70, aciduria 3-metilglutacónica, ATP sintasa, romaní

Key words

TMEM70, 3-methylglutaconic aciduria, ATP synthase, romani

Lista de abreviaturas y siglas

3MGA-uria, aciduria 3-metilglutacónica; 3MGA, ácido 3-metilglutacónico; 3MG, ácido 3-metilglutárico; ATP, adenosín trifosfato; DCMA, síndrome de miocardiopatía dilatada con ataxia; RCIU, restricción del crecimiento intrauterino; UCI, unidad de cuidados intensivos; SNG, sonda nasogástrica; VN, valores normales, CAT, *Clinical Adaptive Test*; CLAMS, *Clinical Linguistic and Auditory Milestone Scale*.

Cómo citar

Armani G, Tubio MC, Bernal AC, Eiroa H. Mutación en el gen *TMEM70*: una forma de aciduria 3-metilglutacónica con fenotipo variable. Presentación de dos casos clínicos. *Salud i Ciencia* 23(1):55-9, May-Jun 2018.

How to cite

Armani G, Tubio MC, Bernal AC, Eiroa H. Mutation in the *TMEM70* gene: a form of 3-methylglutaconic aciduria with variable phenotype. Presentation of two clinical cases. *Salud i Ciencia* 23(1):55-9, May-Jun 2018.

Orientación

Clínica, Diagnóstico

Conexiones temáticas

Los informes de *Salud(i)Ciencia* se conectan de manera estricta (i) o amplia (▶) con diversas especialidades.

