

Deficiencia de succinil-CoA acetoacetato transferasa: reporte de un caso

Succinyl CoA:3 oxoacid CoA transferase
deficiency: A case report

Miguel Angel Jurado-Aguirre^{1a}, Ana Elena Pérez-Verdín^{1b}

Resumen

Introducción: la deficiencia de succinil-CoA acetoacetato transferasa (SCOT) es una enfermedad rara, autosómica recesiva, caracterizada por alteración en la utilización de cuerpos cetónicos, con episodios agudos de cetoacidosis.

Caso clínico: se presenta el caso de un paciente con deficiencia de SCOT, con un primer episodio atípico acompañado con hiperglucemia, con 4 episodios posteriores con manifestaciones clásicas de la enfermedad, que presentó patrón bioquímico de cetonuria permanente con marcada elevación de cuerpos cetónicos (acetoacetato, 3 beta-hidroxi-butilirato) en estudio de ácidos orgánicos urinarios por cromatografía de gases y espectrometría de masas, aunado a cuadro clínico que otorgó el diagnóstico. Se inició terapia de mantenimiento con plan de alimentación característico; se demostró una adecuada respuesta al tratamiento, y se infirió una ausencia de cetosis permanente.

Conclusiones: al ser una enfermedad rara, la categorización de estos pacientes como cetoacidosis diabética es frecuente. Se deben analizar de forma muy minuciosa las características clínicas y bioquímicas con cetosis o cetonuria persistente, sobre todo en pacientes que se presenten con hiperglucemia, que es una manifestación atípica de la enfermedad, para realizar un diagnóstico y tratamiento temprano que impacte de forma positiva el pronóstico de los pacientes.

Abstract

Background: Succinyl-CoA:3 oxoacid CoA transferase deficiency (SCOTD) is a rare autosomal recessive disease, characterized by altered utilization of ketone bodies, with acute episodes of ketoacidosis.

Clinical case: It is presented the case of a patient with SCOTD, with a first atypical episode accompanied by hyperglycemia, with 4 subsequent episodes with classic manifestations of the disease, presenting with a biochemical pattern of permanent ketonuria with marked elevation of ketone bodies (acetoacetate, 3 beta-hydroxybutyrate) in the study of urinary organic acids by gas chromatography and mass spectrometry, together with the clinical picture granting the diagnosis. It was started a maintenance therapy with a characteristic feeding plan; it was shown an adequate response to treatment, and the absence of permanent ketosis was surmised.

Conclusion: Being a rare disease, the categorization of these patients as diabetic ketoacidosis is frequent. The clinical and biochemical characteristics with ketosis or persistent ketonuria should be analyzed very carefully, especially in patients presenting with hyperglycemia, which is an atypical manifestation of the disease, in order to make an early diagnosis and treatment, positively impacting the prognosis of patients.

¹Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional de Occidente, Hospital de Especialidades "Lic. Ignacio García Téllez", Departamento de Endocrinología. Guadalajara, Jalisco, México

ORCID: 0000-0003-1799-7989^a, 0000-0002-8238-7688^b

Palabras clave

Cetoacidosis Diabética
Cuerpos Cetónicos
Acidosis
Succinato-CoA Ligasas

Keywords

Diabetic Ketoacidosis
Ketone Bodies
Acidosis
Succinate-CoA Ligases

Fecha de recibido: 07/01/2023

Fecha de aceptado: 21/03/2023

Comunicación con:

Miguel Angel Jurado Aguirre

✉ m.jurado.a@gmail.com

☎ 614 156 9925

.....
Cómo citar este artículo: Jurado-Aguirre MA, Pérez-Verdín AE.

Deficiencia de succinil-CoA acetoacetato transferasa: reporte de un caso. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2023;61(5):691-4. doi: [10.5281/zenodo.8316483](https://doi.org/10.5281/zenodo.8316483)

Introducción

La deficiencia de succinil-CoA acetoacetato transferasa (SCOT) es un trastorno de origen genético y poco frecuente del metabolismo de los cuerpos cetónicos, caracterizado por episodios intermitentes, graves y potencialmente mortales de cetoacidosis.¹

La prevalencia actual es desconocida, ya que se han reportado hasta la fecha poco más de 33 casos a nivel mundial, con una prevalencia estimada < 1 por millón.²

Presenta un patrón de herencia autosómico recesivo y es causada por mutaciones en el gen *OXCT1* (5p13), que codifica para la enzima mitocondrial SCOT, esencial para el metabolismo de los cuerpos cetónicos para obtener energía en el ciclo del ácido cítrico en todos los tejidos.^{3,4}

La deficiencia de dicha enzima (SCOT) conlleva al afectado al desarrollo de cetoacidosis durante estados de estrés y periodos de ayuno debido a la propensión de los cuerpos cetónicos a acumularse en el hígado y posteriormente en la sangre,⁵ por lo que es en una gran parte de los casos confundida inicialmente con un episodio de cetoacidosis diabética, debido a lo cual debe considerarse dentro de los casos raros de diagnóstico diferencial de acidosis metabólica del anión gap elevado.⁶

La enfermedad comienza en el periodo neonatal, con un primer ataque de cetoacidosis 2-4 días después del nacimiento. Los pacientes de inicio tardío se presentan con un episodio inicial entre los 6 y los 20 meses de edad. La presentación aguda y tardía en la infancia plantea un desafío diagnóstico.^{7,8,9}

Los pacientes son típicamente asintomáticos en los intervalos entre los episodios de acidosis severa y es difícil diagnosticar deficiencia de SCOT porque no hay metabolitos característicos aparte de un patrón inespecífico de acidosis metabólica con anión gap elevado y cuerpos cetónicos en pruebas de laboratorio.^{10,11}

Hay pocos reportes de pacientes que se han manifestado con episodios de cetoacidosis e hiperglucemia como primer evento.^{6,12,13}

La cetosis permanente o cetonuria es un rasgo característico de la deficiencia de SCOT. Es necesario un ensayo o análisis de mutación para confirmar el diagnóstico.^{14,15}

Se describe una deficiencia de SCOT en un paciente cuyo primer episodio simulaba cetoacidosis diabética debido a la hiperglucemia asociada.

Caso clínico

Paciente del sexo masculino de 19 años de edad actualmente, sin conocimiento de antecedentes heredofamiliares, ya que el paciente es adoptado.

A los 6 meses de edad lo llevaron a un servicio de urgencias por presentar cuadro de 48 horas de evolución, caracterizado por evacuaciones diarreicas, acompañadas de vómito de contenido gástrico. El paciente presentaba deshidratación severa a su ingreso.

Se realizaron estudios de laboratorio iniciales, los cuales denotaron un desequilibrio hidroelectrolítico, hiperglucemia, cetonuria (++++), y acidosis metabólica grave. Se inició tratamiento orientado a cetoacidosis diabética como principal sospecha diagnóstica. Asimismo, debido a la dificultad respiratoria fue necesario el manejo avanzado de la vía aérea, por lo que el paciente permaneció en la unidad de terapia intensiva durante 11 días. Posteriormente, se suspendió el tratamiento para cetoacidosis durante su estancia, debido a la sospecha de acidemia orgánica y no de cetoacidosis diabética como principal causa de su estado clínico. El paciente estuvo sin presentar nuevos episodios de hiperglucemia desde entonces, solo denotando que continuó con acidosis metabólica grave. Se realizaron reposiciones de bicarbonato hasta que presentó mejoría, lo cual permitió el egreso del paciente a domicilio, aunque no se pudo determinar la causa de la acidosis metabólica de anión gap elevado en esa ocasión.

A los 12 meses de edad, el paciente desarrolló un segundo episodio, con diagnóstico de laringotraqueítis como motivo de ingreso al servicio de urgencias, de similares características bioquímicas al episodio inicial, a excepción de la glucosa sérica, la cual se encontró dentro de parámetros normales.

Los estudios de laboratorio en dicho ingreso presentaron los siguientes resultados: glucosa sérica 79 mg/dL; creatinina sérica 0.2 mg/dL; calcio sérico 8.7 mg/dL; fósforo sérico 4.2 mg/dL; cloro sérico 100 mEq/L; sodio sérico 135 mEq/L; potasio sérico 1.9 mEq/L; magnesio sérico 1.1 mEq/L; gasometría venosa pH: 7.0; pCO₂ 27.1; pO₂ 52; bicarbonato sérico 7.9 mEq/L.

El paciente fue egresado por mejoría clínica en esa ocasión, pero se mantuvo la persistencia de la cetonuria (++++). Debido a esto, se inició abordaje de acidosis metabólica de anión gap elevado, con sospecha de error innato del metabolismo.

Se hizo estudio de ácidos orgánicos urinarios por cromatografía de gases y espectrometría de masas, cuyos

resultados mostraron una marcada elevación de cuerpos cetónicos (acetoacetato, 3 beta-hidroxibutirato), que aunado a la clínica del paciente resultó altamente sugestivo de deficiencia de succinil-CoA acetoacetato transferasa (SCOT).

Evolución

Una vez establecido el diagnóstico, se inició terapia de mantenimiento mediante un plan de alimentación alto en carbohidratos, bajo en proteínas (1.06 gramos/kilogramo de peso) y bajo en grasas, incluyendo 30 g de Maicena, un compuesto de aminoácidos modificados (Ketonex-2^R),^{16,17} equivalente a 90 g y 2 g de bicarbonato de sodio.

El paciente presentó 3 episodios más de acidosis metabólica de anión gap elevado leve-moderado, el último a los 18 años de edad, sin nuevos episodios desde entonces.

Sus últimos resultados de laboratorio fueron los siguientes: gasometría venosa pH 7.4; bicarbonato sérico 25.9 mEq/L; niveles de amonio y lactato normales; con cuerpos cetónicos en orina discretamente positivos (++) y clínicamente asintomático, lo cual demostró que el paciente

tenía una adecuada respuesta al tratamiento, por lo que inferimos una ausencia de cetosis permanente.

Discusión

En la mayoría de los casos la deficiencia de SCOT se presenta con episodios agudos de cetoacidosis, con un incremento inespecífico de 3 beta-hidroxibutirato y acetoacetato, acompañado de euglucemia/hipoglucemia, a diferencia de otras causas de alteraciones en la utilización de cuerpos cetónicos. Debido a esto, se requiere una alta sospecha de la enfermedad, ya que puede ser fácilmente confundida con una cetoacidosis diabética en el escenario de un paciente que se presenta con hiperglucemia.

Conclusiones

Al ser una enfermedad rara, con un reporte de alrededor de 33 casos a nivel mundial actualmente (el cuadro I expone algunos), la categorización de estos pacientes como cetoacidosis diabética u algún otro trastorno que curse con acidosis metabólica de anión gap elevado es frecuente.

Cuadro I Algunos casos de pacientes con deficiencia de succinil-CoA acetoacetato transferasa (SCOT)

País	Año	Sexo de los pacientes	Edad	Breve descripción del caso
Japón	2011	4 de sexo femenino y 1 masculino	2 años 6 meses 21 años 3 años 3 días	Descripción de 5 casos de pacientes con déficit de succinil-CoA acetoacetato transferasa: los pacientes GS07, GS13 y GS14 fueron homocigotos de S405P, L327P y R468C, respectivamente GS17 y GS18 fueron heterocigotos compuestos para S226N y A215V, y V404F y E273X Los principales efectos de estas mutaciones fueron la desestabilización de las moléculas SCOT, y algunas de ellas también afectaron la actividad catalítica Los 5 desarrollaron una primera crisis cetoacidótica grave con un pH de 7.1 y experimentaron múltiples descompensaciones. La cetosis permanente o cetonuria se considera un característica patognomónica ¹⁸
EEUU	1972	Masculino	6 meses	Paciente que ingresó a los 51 días de vida por enfermedad aguda asociada con anorexia, con una acidosis metabólica severa (pH de 6.93), acetona en suero y orina fuertemente positiva. Fue necesaria la administración de fluidos parenterales intensivos y terapia con bicarbonato de sodio durante 4 días El episodio de acidosis cetósica grave fue 1 de los 6 que se produjo a lo largo de su vida. Durante cada episodio, la glucosa y los hemogramas eran normales Los episodios de cetosis siguieron de infecciones, deshidratación leve y en dos ocasiones después del consumo de 1.5 g/kg de proteína de soya. El paciente falleció de falla respiratoria, y se determinó en estudios post mórtem la presencia de la deficiencia enzimática de SCOT ¹⁴
EEUU	1998	Femenino	Periodo neonatal	Se reportó inicio en el periodo neonatal La paciente ingresó al hospital a las 38 horas de edad con antecedentes de dificultades respiratorias desde el nacimiento. Estaba letárgica e hipotérmica. La determinación de gases en sangre arterial reveló un pH de 7.16, el bicarbonato era de 9.3 y había un déficit de bases de 217.4 A la alimentación con fórmula se volvió acidótica de forma recurrente. Se realizaron análisis de enzimas en fibroblastos de piel para determinar deficiencia de SCOT. La actividad en extractos de fibroblastos de piel fue solo el 8% de lo normal ¹⁹
EEUU	2001	Masculino	7 años	Niño de 7 años, afroamericano/blanco. A los 4 días de nacimiento la madre notó poca ingesta y dificultad respiratoria. Llega en estado de choque al departamento de urgencias, con nivel de glucosa indetectable, pH arterial de 6.9 y CO ₂ total de 3 mmol/L, con cetonas en orina fuertemente positivas a pesar de manejo con fluidos intravenosos, glucosa y bicarbonato de sodio. Posterior a la estabilización se hizo la cuantificación de ácidos orgánicos urinarios y se observaron cantidades masivas de beta-hidroxibutirato y acetoacetato ²⁰

EEUU: Estados Unidos

Se deben analizar de forma muy minuciosa las características clínicas y bioquímicas ante un paciente con dichas manifestaciones, sobre todo en pacientes que se presenten con hiperglucemia, la cual es una manifestación atípica de la enfermedad.

Una cetosis o cetonuria persistente e inespecífica a pesar de la resolución de una infección aguda o un periodo de estrés y que se presente con euglucemia en determinacio-

nes posteriores debería hacernos sospechar de esta enfermedad. Iniciar el tratamiento de forma temprana impacta de forma positiva el pronóstico de los pacientes.

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno que tuviera relación con este artículo.

Referencias

1. The Portal for Rare Diseases and Orphan Drugs. Succinyl-CoA:3-oxoacid CoA transferase deficiency. The Portal for Rare Diseases and Orphan Drugs; 2020. Disponible en: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=3298&MISSING%20CONTENT=Succinil-CoA-acetoacetato-transferasa--deficit-de&search=Disease_Search_Simple&title=Succinil-CoA-acetoacetato-transferasa--deficit-de
2. Federación Mexicana de Enfermedades Raras. Déficit de succinil-CoA: 3 cetoácido CoA transferasa. México: Federación Mexicana de Enfermedades Raras; 2013. Disponible en: <https://www.femexer.org/4466/deficit-de-succinil-coa-3-cetoacido-coa-transferasa/>
3. Zheng D, Hooper M, Spencer-Manzon M, et al. A Case of Succinyl-CoA:3-Oxoacid CoA Transferase Deficiency Presenting with Severe Acidosis in a 14-Month-Old Female: Evidence for Pathogenicity of a Point Mutation in the OXCT1 Gene. *J Pediatr Intensive Care*. 2018;7(1):62-6. doi: 10.1055/s-0037-1604270
4. Middleton B, Day R, Lombes A, et al. Infantile ketoacidosis associated with decreased activity of succinyl-CoA: 3-ketoacid CoA-transferase. *J Inherit Metab Dis*. 1987;10(2):273-5.
5. Fukao T, Ishii T, Amano N, et al. A neonatal-onset succinyl-CoA: 3-ketoacid CoA transferase (SCOT)-deficient patient with T435N and c.658-666dupAACGTGATT p.N220_I222dup mutations in the OXCT1 gene. *J Inherit Metab Dis*. 2010;33(S3):307-13. doi: 10.1007/s10545-010-9168-5
6. Erdol S, Ture M, Yakut T, et al. A Turkish Patient With Succinyl-CoA:3-Oxoacid CoA Transferase Deficiency Mimicking Diabetic Ketoacidosis. *J Inborn Errors Metab Screen*. 2016; 4:1-5. doi: 10.1177/2326409816651281
7. Spence M, Murphy M, Cook H, et al. SuccinylCoA: 3-ketoacid CoA-transferase deficiency: a "new phenotype." *Pediatr Res*. 1973;7:394
8. Fukao T, Mitchell G, Sass J, et al. Ketone body metabolism and its defects. *J Inhetir Metab Dis*. 2014;37(4):541-51. doi: 10.1007/s10545-014-9704-9
9. Fukao T, Song X, Mitchell G, et al. Enzymes of Ketone Body Utilization in Human Tissues: Protein and Messenger RNA Levels of Succinyl-Coenzyme A (CoA):3-Ketoacid CoA Transferase and Mitochondrial and Cytosolic Acetoacetyl-CoA Thiolases. *Pediatr Res*. 1997;42(4):498-502. doi: 10.1203/00006450-199710000-00013
10. Hori T, Yamaguchi S, Shinkaku H, et al. Inborn errors of ketone body utilization. *Pediatr Int*. 2015;57(1):41-8. doi: 10.1111/ped.12585
11. Sass JO. Inborn errors of ketogenesis and ketone body utilization. *J Inherit Metab Dis*. 2012;35(1):23-8. doi: 10.1007/s10545-011-9324-6
12. Malhotra A, Saini N, Chhabra S, et al. Methylmalonic acidemia mimicking diabetic ketoacidosis and septic shock in infants. *J Crit Care Med*. 2015;19(3):183-5. doi: 10.4103/0972-5229.152776
13. Dweikat I, Naser E, Abu-Libdeh A, et al. Propionic acidemia mimicking diabetic ketoacidosis. *Brain Dev*. 2011;33(5):428-31. doi: 10.1016/j.braindev.2010.06.016
14. Tildon J, Cornblath M. Succinyl-CoA: 3-Ketoacid CoA-Transferase Deficiency. A cause for ketoacidosis in infancy. *J Clin Invest*. 1972;51(3):493-8. doi: 10.1172/JCI106837
15. Guven A, Cebeci N, Dursun A, et al. Methylmalonic acidemia mimicking diabetic ketoacidosis in an infant. *Pediatr Diabetes*. 2011;13(6):e22-5. doi: 10.1111/j.1399-5448.2011.00784.x
16. Blackburn P, Gass J, Vairo FPE, et al. Maple syrup urine disease: mechanisms and management. *Appl Clin Genet*. 2017; 10:57-66. doi: 10.2147/TACG.S125962
17. Tildon JT. An alteration in glucose metabolism associated with a defect in ketone body metabolism. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1973;70(1):210-4. doi: 10.1073/pnas.70.1.210
18. Fukao T, Sass JO, Kursula P, et al. Clinical and molecular characterization of five patients with succinyl-CoA:3-ketoacid CoA transferase (SCOT) deficiency. *Biochim Biophys Acta*. 2011; 1812(5):619-24.
19. Snyderman SE, Sansaricq C, Middleton B. Succinyl-CoA:3-ketoacid CoA-transferase deficiency. *Pediatrics*. 1998;101(4 Pt 1):709-11. doi: 10.1542/peds.101.4.709
20. Berry GT, Fukao T, Mitchell GA, et al. Neonatal hypoglycaemia in severe succinyl-CoA:3-oxoacid CoA-transferase deficiency. *J Inherit Metab Dis*. 2001;24(5):587-95. doi: 10.1023/A:1012419911789