

# Error innat del metabolisme diagnosticat després d'encefalopatia hiperamonièmica induïda per valproat

Susana Zambrano Pey<sup>1</sup>, Guillem Jiménez Vila<sup>1</sup>, Miquel Raspall Chaure<sup>2</sup>, José Antonio Arranz Amo<sup>3</sup>, Mireia del Toro Riera<sup>2</sup>, Ana Felipe-Rucián<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Servei de Pediatria, <sup>2</sup> Unitat de Neuropediatria i <sup>3</sup> Laboratori de Metabolopaties. Hospital Universitari Infantil i de la Dona Vall d'Hebron. Universitat Autònoma de Barcelona. Barcelona

## RESUM

**Introducció.** L'àcid valproic és un fàrmac antiepilèptic utilitzat àmpliament, tant per tractar l'epilèpsia com en patologia psiquiàtrica o migranya. Tot i que els seus efectes secundaris més freqüents són lleus i coneguts, determinats pacients poden presentar reaccions idiosincràtiques menys conegudes i potencialment greus.

**Cas clínic.** Pacient de 10 anys amb antecedent d'epilèpsia, en el moment actual sense tractament. En el context de nova crisi i administració d'àcid valproic, presenta un quadre d'instauració gradual caracteritzat per somnolència, vòmits i alteració conductual amb agressivitat verbal i física. Davant la sospita de reacció adversa farmacològica, se sol·liciten nivells plasmàtics de valproat (normals), nivells d'amoni (elevats) i funció hepàtica i renal (normals). L'electroencefalograma evidencia un alentiment generalitzat compatible amb encefalopatia. L'estudi metabòlic en sang i orina identifica alteracions compatibles amb un trastorn de la  $\beta$ -oxidació dels àcids grassos de cadena mitjana. L'estat clínic del pacient millora al cap de 48 hores de l'ingrés amb la retirada del fàrmac, dieta absoluta amb seroteràpia i administració de carnitina i àcid carglúmic.

**Comentaris.** Per la seva simptomatologia inespecífica, l'encefalopatia per àcid valproic es pot confondre amb altres patologies, per la qual cosa és important tenir un elevat índex de sospita i fer estudis bioquímics complets, tant per confirmar el diagnòstic com per excloure altres malalties de base.

**Paraules clau:** Àcid valproic. Encefalopatia. Hiperamonièmia. Errors innats del metabolisme.

## ERROR INNATO DEL METABOLISMO DIAGNOSTICADO TRAS ENCEFALOPATÍA HIPERAMONIÉMICA INDUCIDA POR VALPROATO

**Introducción.** El ácido valproico es un antiepileptico muy empleado para el tratamiento de distintas formas de epilepsia, además de para patología psiquiátrica o migraña. Aunque sus efectos adversos son en su mayoría leves y bien conocidos, algunos pacientes pueden presentar reacciones idiosincráticas menos conocidas y potencialmente graves.

**Caso clínico.** Paciente de 10 años, con antecedentes de epilepsia, actualmente sin tratamiento. Tras una nueva crisis y en tratamiento con ácido valproico, presenta un cuadro de instauración

gradual con somnolencia, vómitos y alteración conductual con agresividad verbal y física. Ante la sospecha de una reacción farmacológica adversa, se solicitan niveles plasmáticos de valproato (normales), niveles de amonio (elevados) y función hepatorenal (normal). El electroencefalograma evidencia un entecimiento generalizado compatible con encefalopatia. El estudio metabólico en sangre y orina identifica alteraciones compatibles con un defecto en la  $\beta$ -oxidación de los ácidos grasos de cadena media. El estado clínico del paciente mejoró a las 48 horas del ingreso con la retirada del fármaco, dieta absoluta y sueroterapia, administración de carnitina endovenosa y ácido carglúmic.

**Comentarios.** Por su sintomatología inespecífica, la encefalopatia por ácido valproico puede confundirse con otras entidades, por lo que es importante tener un alto índice de sospecha y realizar estudios bioquímicos completos tanto para la confirmación del diagnóstico como para excluir otras enfermedades de base.

**Palabras clave:** Ácido valproico. Encefalopatia. Hiperamoniemia. Errores innatos del metabolismo.

## INBORN ERROR OF METABOLISM DIAGNOSED AFTER VALPROATE-INDUCED HYPERAMMONEMIC ENCEPHALOPATHY

**Introduction.** Valproic acid is an antiepileptic drug that is commonly used not only to treat epilepsy, but also for several psychiatric conditions and migraine. Most of its side effects are mild and well known. However, some patients may present less known idiosyncratic, potentially life-threatening side effects.

**Case report.** A 10-year-old boy with history of epilepsy, currently off treatment, presented with a new seizure. After treatment with valproic acid was initiated, the patient progressively developed altered consciousness with drowsiness, vomiting and physical and verbal aggressiveness. Valproate plasma levels and liver and renal function were within normal limits, but ammonia levels were elevated. An electroencephalogram showed diffuse slow wave activity, suggestive of encephalopathy. Metabolic studies, in blood and urine, identified alterations on  $\beta$ -oxidation of medium chain fatty acid pathways. The patient's clinical condition improved within 48 hours after discontinuation of valproic acid, fasting, and administration of intravenous fluids, carnitine and carnitine.

**Comments.** Because of its unspecific symptoms, hyperammonemic encephalopathy induced by valproate can be confused with other illnesses. For this reason, it is important to have a high level of suspicion and perform a comprehensive laboratory evaluation to confirm the diagnosis and rule out other conditions.

**Key words:** Valproic acid. Encephalopathy. Hyperammonemia. Inborn error of metabolism.

Correspondència: Susana Zambrano Pey  
Servei de Pediatria. Hospital Universitari Infantil i de la Dona Vall d'Hebron  
Pg. Vall d'Hebron, 119-129. 08035 Barcelona  
szambrano@vhebron.net

Treball rebut: 12.11.2021  
Treball acceptat: 08.06.2021

Zambrano-Pey S, Jiménez-Vila G, Raspall-Chaure M, Arranz-Amo JA, del Toro-Riera M, Felipe-Rucián A.  
Error innat del metabolisme diagnosticat després d'encefalopatia hiperamonièmica induïda per valproat.  
Pediátr Catalana. 2021;81(4):179-82.

## Introducció

L'àcid valproic (AV) és un fàrmac antiepilèptic àmpliament utilitzat en el tractament de diferents tipus d'epilèpsia, patologia psiquiàtrica i migranya. El seu mecanisme d'acció rau en el bloqueig dels canals de sodi dependents de voltatge i en l'increment dels nivells d'àcid gamma-aminobutíric (GABA), un neurotransmissor amb efecte inhibidor<sup>1</sup>.

L'encefalopatia hiperamonièmica secundària a valproat és un efecte secundari poc freqüent (<1/10.000), però potencialment greu<sup>2-3</sup>. El mecanisme implicat en la seva instauració és principalment un augment dels nivells d'amoni en plasma i una disfunció del metabolisme mitocondrial, sense relació amb alteracions de la funció hepàtica ni amb els nivells plasmàtics de valproat. D'altra banda, també s'han descrit casos amb nivells normals d'amoni. La simptomatologia principal consisteix en vòmits, alteració del nivell de consciència amb somnolència que pot progressar al coma, dèficits neurològics focals i crisis epilèptiques<sup>4</sup>. Certs factors poden afavorir-ne l'aparició, com ara la politeràpia amb altres antiepilèptics o els errors del metabolisme intermediari, principalment els trastorns del cicle de la urea o els trastorns de la  $\beta$ -oxidació.

Per la seva infreqüència i alhora gran transcendència, és important que els pediatres tinguem un elevat índex de sospita d'aquesta entitat, atès el seu caràcter reversible si s'interromp ràpidament el tractament amb AV i es disminueixen els nivells d'amoni en plasma. També cal que siguem conscients que, en aquests casos, cal descartar patologia metabòlica de base.

A continuació presentem un cas representatiu d'encefalopatia secundària a AV que va permetre diagnosticar un error innat del metabolisme fins aleshores desconegut del pacient.

## Cas clínic

Pacient de 10 anys, fill de pares no consanguinis d'ètnia romaní. No consten antecedents patològics familiars ni personals perinatals rellevants i el seu cribratge neonatal va ser normal (es va fer abans de la instauració de l'actual cribratge metabòlic ampliat). Com a antecedents patològics neurològics trobem crisis febrils fins als 3 anys i, posteriorment, crisis epilèptiques no provocades tant focals com tonicoclòniques generalitzades. Per aquest motiu va ser seguit per neurologia, amb un electroencefalograma (EEG) suggestiu d'epilèpsia parcial benigna de la infància i una neuroimatge que descartava anomalies estructurals. A més, havia rebut amb anterioritat tractament antiepilèptic amb àcid valproic (a dosis de 20 mg/kg) amb un compliment irregular del tractament, fins a l'abandó uns anys abans; no s'havia repetit cap crisi fins al moment.

És derivat al nostre centre per quadre consistent en vòmits de repetició, alteració de la consciència amb somnolència i verbalitzacions incoherents. La simptomatologia s'inicia després de l'administració d'àcid valproic pel tractament d'una crisi epilèptica convulsiva per la qual havia estat ingressat feia 24 hores en un altre centre. En la valoració inicial, el pacient mostra una alteració del l'estat de vigília amb somnolència que alterna amb períodes d'agitació i conducta violenta, sense cap altra focalitat neurològica. Amb la sospita de possible encefalopatia per valproat, s'interromp l'administració del fàrmac i s'extreu anàlítica sanguínia que mostra uns nivells d'àcid valproic de 93,3  $\mu\text{g/mL}$  (en rang terapèutic), amb xifres d'amoni màximes de 198  $\mu\text{mol/L}$  (elevats), funció hepàtica normal, sense altres alteracions. En l'EEG s'aprecia un alentiment generalitzat de l'activitat encefàlica amb anomalies epileptiformes centretemporals (ja presents en anteriors EEG del pacient). Davant la sospita diagnòstica, es deixa el pacient a dieta absoluta amb seroteràpia amb aportacions de glucosa i s'inicia tractament amb carnitina endovenosa (100 mg/kg/dia) i àcid carglúmic (10 mg/kg/dia). Presenta una evolució favorable amb normalització clinicoanalítica i d'EEG a les 48 hores de l'ingrés, i es reintrodueix la dieta sense complicacions.

Davant la singularitat de l'episodi, es decideix ampliar l'estudi amb un cribratge metabòlic en sang i orina, en el qual destaca un descens de la carnitina lliure i total, juntament amb una acidúria dicarboxílica de cadena mitjana hipocetòsica, presència d'acilglícines de cadena mitjana i un perfil d'aminoàcids plasmàtics normal (incloent-hi la glutamina). Aquestes troballes són altament suggestives d'una deficiència d'acil-CoA deshidrogenasa de cadena mitjana (MCAD per l'abreviació en anglès), que posteriorment es confirma genèticament (variant c.985A>G:p.K329E del gen ACADM en homozigosi).

Actualment el pacient es troba sense seqüeles, estable a nivell metabòlic i amb bon control de les crisis sota tractament antiepilèptic amb lamotrigina.

## Discussió

L'encefalopatia hiperamonièmica per AV és una reacció idiosincràtica, fet que implica que és impossible predir-ne l'aparició<sup>2</sup>. Es pot desencadenar amb exposicions breus al fàrmac i en dosis habituals, així com en pacients prèviament tractats, com en el nostre cas. No es correlaciona ni amb alteracions de la funció hepàtica (que típicament és normal), ni amb les concentracions plasmàtiques d'AV, per la qual cosa uns nivells plasmàtics dins del rang terapèutic, o fins i tot infraterapèutics, no descarten l'entitat<sup>2-3</sup>. El diagnòstic és bàsicament clínic i bioquímic, pels nivells elevats d'amoni en la gran majoria dels casos i per la resposta a la retirada del tractament amb AV. L'EEG pot mostrar un patró

d'alentiment difús habitualment inespecífic.

El metabolisme d'aquest fàrmac és fonamentalment hepàtic, mitjançant reaccions de glucuronoconjugació i  $\beta$ -oxidació principalment, i reaccions  $\beta$ -oxidació de forma residual (10%) en les quals es produeixen metabòlits tòxics<sup>2-4</sup>. De fet, un dels trets més característics de la toxicitat per AV és l'esteatosi microvesicular, fet que suggereix un paper important de la  $\beta$ -oxidació i la funció mitocondrial en el metabolisme d'aquest fàrmac<sup>5</sup>. El mecanisme exacte pel qual l'AV és capaç d'induir l'encefalopatia no és del tot ben conegut, però se sap que hi estan implicades diverses rutes metabòliques que actuen a nivell del cicle de la urea i de la  $\beta$ -oxidació mitocondrial dels àcids grassos<sup>2-4</sup>. El resultat final és un increment dels nivells d'amoni en plasma, a causa d'una inhibició del primer enzim del cicle de la urea, la carbamil-fosfat sintasa (CPS-1) per inhibició del seu precursor, la N-acetilglutamat sintasa (NAGS) i indirectament per un consum de carnitina (Fig. 1). Per tal de disminuir la toxicitat de l'amoni lliure, l'organisme sintetitza glutamina, un aminoàcid capaç de penetrar al compartiment intracel·lular, augmentant l'osmolaritat i afavorint l'entrada d'aigua. A nivell del sistema nerviós central, aquest fenomen té lloc als astròcits, i provoca edema cerebral. Aquest edema cerebral pot causar un descens del nivell de consciència i, en casos molt greus, resultar en herniació cerebral si no es corregeix la situació<sup>2-4</sup>. A més, les concentracions elevades de glutamina cerebral provoquen disfuncions de la neurotransmissió que empitjoren la situació neurològica. Cal destacar que alguns pacients en tractament amb AV presenten elevacions lleus dels nivells d'amoni i, en la

gran majoria de vegades, es mantenen asimptomàtics<sup>5</sup>. Per tant, no és necessari fer de forma seriada determinacions d'amoni en tots els pacients en tractament amb AV, només en els que manifesten clínica neurològica suggestiva d'encefalopatia, sigui quina sigui la durada o les dosis de tractament rebudes<sup>2-5</sup>.

Certes circumstàncies augmenten el risc de presentar una encefalopatia per AV, com ara la immaduresa de la funció hepàtica relacionada amb l'edat, la politeràpia amb altres antiepilèptics (especialment el topiramà, la carbamazepina, la fenitoïna o el fenobarbital) o altres fàrmacs (risperidona)<sup>2-3</sup>. Altres factors predisposants són els errors innats del metabolisme que afecten el cicle de la urea, els trastorns de la  $\beta$ -oxidació, algunes malalties mitocondrials i el dèficit de carnitina tant genètic com exogen (exemple: dietes veganes estrictes)<sup>2-3, 5</sup>.

Pel que fa a la instauració del quadre, tal com va passar al pacient presentat, l'inici sol ser subagut o agut amb una alteració del nivell de consciència amb somnolència que pot progressar fins al coma, vòmits de repetició, canvis conductuals amb discurs incoherent o dèficits neurològics focals. En alguns casos també podem observar un augment de les crisis epilèptiques<sup>3-4</sup>. La resolució sol ser completa si es detecta de forma precoç, se suspèn el fàrmac i es disminueixen els nivells d'amoni en sang. En tots els casos, la primera mesura que cal prendre és la suspensió del tractament amb AV<sup>1, 6</sup>. Igualment, una dieta normocalòrica i hipoproteica permetrà disminuir l'aportació d'aminoàcids evitant el catabolisme proteic i disminuirà la producció d'amoni<sup>2</sup>. L'administració de carnitina s'ha mostrat beneficiosa, ja que disminueix l'efecte inhibitor dels metabòlits de l'AV sobre la NAGS i restitueix el dèficit<sup>2-3</sup>. D'altra banda, l'àcid carglúmic és un fàrmac que actua com a activador al·lostèric de la NAGS i també s'ha postulat com una opció de tractament en aquests casos<sup>2</sup>. Igual que en altres hiperamonièmies, es podrien emprar els quelants d'amoni, tot i que se solen reservar per als casos greus en què els valors d'amoni en plasma són molt elevats o l'estat clínic del pacient necessita que baixin de manera ràpida.

Com s'ha vist, l'encefalopatia per AV és una entitat que cal conèixer i tenir present davant qualsevol pacient en tractament amb AV que inicia una simptomatologia compatible. Tenint en compte la seva potencial gravetat i el seu caràcter reversible, és important el diagnòstic per poder establir un tractament precoç. Cal sol·licitar analítica amb nivells d'amoni en sang, així com nivells plasmàtics d'AV i funció hepàtica per tal de diferenciar amb una intoxicació pel mateix. També és recomanable descartar sempre la presència d'un error innat del metabolisme associat, tot i l'absència de simptomatologia prèvia.

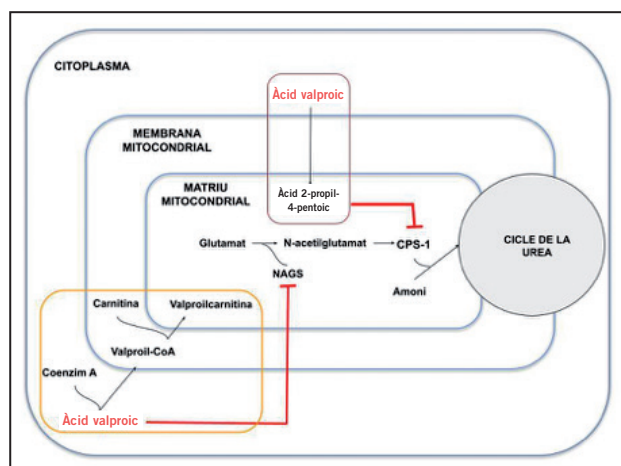


Fig. 1. Vies metabòliques implicades en el metabolisme de l'àcid valproic i en l'encefalopatia hiperamonièmica secundària al fàrmac. NAGS: N-acetilglutamat sintasa. CPS-1: carbamil-fosfat sintasa. L'àcid valproic té una estructura similar a la d'un àcid orgànic, de manera que s'uneix al coenzim A i a la carnitina (disminuint els nivells d'ambdós) per poder entrar en la  $\beta$ -oxidació mitocondrial (en taronja). A més, a causa de la seva estructura química, és capaç d'inhibir de forma directa la NAGS i impedir la gènesi de N-acetilglutamat per l'activació de la CPS-1, primer enzim del cicle de la urea. Una part de l'àcid valproic es metabolitza per  $\beta$ -oxidació (en vermell) i genera un metabòlit tòxic, l'àcid 2-propil-4-pentóic, que bloca de forma directa la carbamil-fosfat sintasa. Són dues accions, indirecta i directa, sobre aquest enzim. Com a resultat es produeix una acumulació d'amoni<sup>7</sup>.

## Bibliografía

1. Gayam V, Mandal AK, Khalid M, Shrestha B, Garlapati P, Khalid M. Valproic acid induced acute liver injury resulting in hepatic encephalopathy: a case report and literature review. *J Community Hosp Intern Med Perspect.* 2018;8(5):311-4.
2. Nava-Mateos JJ, Roiz-Rey P, Díaz Álvarez-Mediavilla J, Cebrián-Novella D, Gómez del Olmo V, Cebeiro-Hualde L. Tratamiento de la encefalopatía por ácido valproico con ácido carbaglúmico: descripción de dos casos y revisión de la bibliografía. *Rev Neurol.* 2017;65(9):409-14.
3. Fernández Colomer B, Rekarte García S, García López J, Pérez González C, Montes Granda M, Coto Cotallo G. Encefalopatía hiperamoniémica inducida por ácido valproico en un neonato. Tratamiento con ácido carglúmico. *An Pediatr (Barc).* 2014;81(4):251-5.
4. Farooq F, Sahib Din J, Khan AM, Naqvi S, Shagufta S, Mohit A. Valproate-induced hyperammonemic encephalopathy. *Cureus.* 2017;9(8):e1593.
5. Mehta S, Tayabali S, Lachmann R. Valproate-induced hyperammonemia - uncovering an underlying inherited metabolic disorder: a case report. *J Med Case Rep.* 2018;12(1):134.
6. Izadi Firouzabadi L, Geer K, Mead P. Severe hyperammonaemic encephalopathy resulting from the overlap between hepatic and valproate encephalopathy. *Postgrad Med J.* 2018;94(1117):664.
7. Lewis C, Deshpande A, Tesar GE, Dale R. Valproate-induced hyperammonemic encephalopathy: a brief review. *Curr Med Res Opin.* 2012;28(6):1039-42.