

# Odisea diagnóstica de una enfermedad rara en un programa de rehabilitación pediátrica: a propósito del caso clínico más longevo reportado de encefalopatía etilmalónica

*Diagnostic odyssey of a rare disease in a pediatric rehabilitation program: the longest-living reported case of ethylmalonic encephalopathy*

Elsa María Ivon Pérez-Flores,\* Ivón Romero-Valenzuela<sup>‡</sup>

**Palabras clave:**

enfermedades raras,  
enfermedades mitocondriales,  
rehabilitación,  
longevidad, genética.

**Keywords:**

rare diseases, mitochondrial  
diseases, rehabilitation,  
longevity, genetics.

\* Médico Especialista en Medicina de Rehabilitación Pediátrica. Directora de Neuror rehabilitación Pediátrica. La Paz, Baja California Sur. México. ORCID: 0000-0002-6284-4853  
<sup>‡</sup> Médico Especialista en Genética Médica.

**Correspondencia:**

**Dra. Elsa María Ivon Pérez-Flores**  
**E-mail:** dra.elsaperez@outlook.com

Recibido: 28 de septiembre de 2025  
Aceptado: 15 de enero de 2026



**Resumen**

**Introducción:** la encefalopatía etilmalónica (EEM) es una enfermedad metabólica rara, autosómica recesiva, caracterizada por alteraciones mitocondriales que producen acumulación de sulfuro de hidrógeno y metabolitos tóxicos. Sus manifestaciones clínicas incluyen retraso global del desarrollo, crisis convulsivas, hipotonía y síntomas multisistémicos que pueden simular parálisis cerebral, lo que dificulta el diagnóstico temprano. **Objetivo:** describir el caso clínico de un paciente con EEM, enfatizando el desafío diagnóstico, el abordaje terapéutico y la importancia del soporte rehabilitador multidisciplinario. **Caso clínico:** hombre de 25 años diagnosticado inicialmente con parálisis cerebral espástica y discapacidad intelectual moderada. Presentó diarrea crónica, Petequias, acrocianosis, espasticidad, poliposis intestinal y vejiga neurogénica. Tras múltiples valoraciones médicas, el diagnóstico de EEM se confirmó a los 22 años mediante secuenciación genética (ETHE1 c.488G>A, homocigoto). El tratamiento farmacológico específico se inició de manera tardía; sin embargo, el paciente alcanzó una longevidad sin precedentes gracias al acompañamiento familiar y un programa de rehabilitación pediátrica integral durante casi dos décadas. La literatura describe una supervivencia máxima cercana a los 11 años en la mayoría de los casos de EEM. Este reporte constituye el caso más longevo documentado hasta la fecha, lo que resalta el impacto positivo del manejo rehabilitador y la red de apoyo. **Conclusiones:** la EEM debe considerarse en diagnósticos diferenciales de parálisis cerebral, especialmente ante síntomas como diarrea crónica, acrocianosis y manifestaciones hemorrágicas. Este caso subraya la relevancia de la rehabilitación multidisciplinaria y el soporte crónico como factores determinantes en la calidad de vida y supervivencia de personas con discapacidad por enfermedades metabólicas raras.

**Abstract**

**Introduction:** ethylmalonic encephalopathy (EE) is a rare autosomal recessive metabolic disorder caused by mitochondrial dysfunction and accumulation of hydrogen sulfide and toxic metabolites. Clinical features include global developmental delay, seizures, hypotonia, and multisystem involvement

**Citar como:** Pérez-Flores EMI, Romero-Valenzuela I. Odisea diagnóstica de una enfermedad rara en un programa de rehabilitación pediátrica: a propósito del caso clínico más longevo reportado de encefalopatía etilmalónica. Invest Discapacidad. 2025; 11 (3): 109-113. <https://dx.doi.org/10.35366/123223>



that may mimic cerebral palsy, leading to delayed diagnosis. **Objective:** to present a clinical case of EE, emphasizing diagnostic challenges, therapeutic strategies, and the critical role of multidisciplinary rehabilitation. **Case report:** a 25-year-old male was initially diagnosed with spastic cerebral palsy and moderate intellectual disability. He exhibited chronic diarrhea, petechiae, acrocyanosis, spasticity, intestinal polyposis, and neurogenic bladder. After multiple evaluations, EE was confirmed at age 22 by genetic sequencing (ETHE1 c.488G>A, homozygous). Although specific pharmacological therapy began late, the patient achieved the longest survival ever reported, primarily due to long-term family support and an intensive pediatric rehabilitation program spanning nearly two decades. **Results:** published literature reports a maximum survival of approximately 11 years in most EE cases. This report documents the oldest patient with EE, highlighting the decisive impact of rehabilitation and sustained supportive care. **Conclusions:** EE should be considered in the differential diagnosis of atypical cerebral palsy, particularly when chronic diarrhea, acrocyanosis, or hemorrhagic manifestations are present. This case emphasizes the essential role of multidisciplinary rehabilitation and chronic care in improving quality of life and extending survival in individuals with disability due to rare metabolic disorders.

#### Abreviaturas:

EEM = encefalopatía etilmalónica  
PC = parálisis cerebral

## INTRODUCCIÓN

La encefalopatía etilmalónica (EEM) es una enfermedad metabólica rara, caracterizada por la acumulación de etilmalonato, un metabolito que resulta de la disfunción en el metabolismo de los ácidos orgánicos. Esta condición se manifiesta clínicamente a través de una variedad de síntomas neurológicos, que pueden incluir retraso en el desarrollo, crisis convulsivas y alteraciones del comportamiento que pueden mimetizar a la parálisis cerebral (PC).

El objetivo de esta presentación de caso clínico es describir la historia clínica de un paciente diagnosticado con EEM, analizando los síntomas, las pruebas diagnósticas realizadas, el enfoque terapéutico y rehabilitatorio y el seguimiento a largo plazo. A través de este caso, se busca aumentar la comprensión sobre esta enfermedad poco frecuente, destacar el interés de contemplar la importancia dentro de los diagnósticos diferenciales para facilitar la detección temprana y, principalmente, subrayar las implicaciones del manejo de rehabilitación y soporte crónico como factores determinantes en la excepcional longevidad de este paciente.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se han seguido los protocolos sobre la publicación de datos de pacientes, respetando la privacidad y contamos con la autorización de los padres del paciente bajo firma de consentimiento informado para su publicación.

## CASO CLÍNICO

Hombre de 25 años de edad, hijo de padres aparentemente no consanguíneos. En los antecedentes familiares destaca madre con diabetes mellitus tipo 2 e hipertensión arterial esencial, hermana con crisis convulsivas desde los 15 días de vida y hermano con hemivértebra no especificada, infecciones recurrentes óticas con hipoacusia bilateral y *pectus excavatum* (Figura 1). Es importante señalar que, al momento de la publicación, estos familiares no han sido estudiados genéticamente para la variante ETHE1 (Material complementario 1).

El paciente es producto de una tercera gesta, embarazo normoevolutivo, obtenido por cesárea, de 39 semanas de gestación, con un peso al nacimiento de 4,280 g (p97), talla 50 cm (p50), no se cuenta con datos de perímetro cefálico. No requirió ningún tipo de apoyo ventilatorio y fue dado de alta con su madre. Se le detectó luxación congénita de cadera y comenzó con evacuaciones líquidas persistentes, así como irritabilidad, presentando equimosis o petequias al mínimo contacto en la piel.

Se diagnosticó con retraso global del desarrollo e hipotonía de origen central a los ocho meses de edad, logrando deambulación claudicante y de puntillas a un año y seis meses, consigue decir frases, para comunicarse señala los objetos.

A los 18 meses de edad, se estableció el diagnóstico de PC, lo que marcó el inicio de un programa de rehabilitación pediátrico con manejo multidisciplinario con los objetivos de mejorar estado general, facilitar movilidad, reforzar alineación de segmentos, prevención y corrección de contracturas, reforzar control de cuello y tronco, movilidad asistida con silla de ruedas por medio de terapia física, ocupacional y de lenguaje,

así como orientación nutricional y manejo emocional reforzando redes de apoyo y acompañamiento psicológico con manejo por psicología, trabajo social y médico por rehabilitación pediátrica, pediatría, neuropediatría, audiología, genética, nutrición y ortopedia pediátrica. Se realizan estudios de audición reportados como normales. A pesar de la intervención, persistieron síntomas atípicos para la PC, como periodos de evacuaciones diarreicas (hasta 4-5 deposiciones al día) e irritabilidad. A los cuatro años se refiere estrabismo divergente con sacadas del ojo izquierdo, sin ptosis palpebral.

Según reporta la madre, el paciente ha presentado periódicamente episodios de hipoglucemia asociados a eventos de estrés metabólico como enfermedades infecciosas (al menos un episodio cada dos meses), ayunos prolongados y durante el sueño. A los cinco años, la madre comienza a notar acrocianosis ortostática en zonas de declive acompañadas de petequias y equimosis, gingivorragia durante el cepillado de dientes, epistaxis y fragilidad capilar. A esta edad, se agregó el diagnóstico de discapacidad intelectual moderada.

Se realizó tenotomía de isquiotibiales, después de la cual el paciente no pudo recuperar la marcha, dejando la silla de ruedas como principal método de movilidad. Asimismo, se observó progresión de la hipotrofia muscular desde los nueve años y complicaciones relacionadas con la espasticidad como coxalgia y *clonus* en tobillo que limitaba posicionamiento en silla de ruedas, las cuáles fueron manejadas con toxina botulínica. Se realiza interconsulta por genética médica sin integrar diagnóstico. En investigación por gastroenterología debido a diarrea crónica, una colonoscopia evidenció poliposis crónica. Se deriva a urología, realizando ultrasonido renal con datos de sedimentos indicativos de cistitis crónica, el uretrocistograma confirma retención urinaria, con manejo con cateterismo intermitente o por periodos por sonda urinaria a permanencia. A los 17 años se procede a valoración urodinámica evidenciándose vejiga neurogénica con presencia y litiasis renal, se inicia oxibutinina. Presenta también problemas de deglución con derrame anterior descartando disfagia a líquidos. Sólo se ha referido una crisis convulsiva a los 19 años durante el sueño, generalizada, tónico-clónica con una duración de 10 minutos, alcanzando el estatus epiléptico, sin perder el control de esfínteres con estado postictal, se realizó EEG normal, pero posterior a dicho evento continuaron crisis parciales con espasmos en cabeza, de una duración de 3 minutos; la actividad epiléptica fue tratada con valproato de magnesio, actualmente suspendido y debido a irritabilidad por neuropediatría se inició risperidona 2 mg cada 12 horas. Se da de alta de rehabilitación pediátrica después de siete años a los 17 años seis meses, tras haber tomado 696 servicios, egresa con evaluación final de *Gross Motor Function Measure* 88 con total de 27.11%, a) decúbito y volteo 74.51%, b) sentado 53.33%, c) gateo y posición de rodillas 0%, d) bipedestación 7.69%, y e) caminar, correr y saltar 0%, con WeeFIM inicial de 36, final de 64 de 126. Fue graduado de escolarización en educación especial en centro de atención múltiple en secundaria. Se ajusta con la familia un plan de manejo para casa con programa de terapia física, tratamiento electroanalgésico por coxalgia con equipo de TENS y medios físicos, e integración en actividades de inclusión en comunidad (equinoterapia), se integró a un programa de capacitación laboral, se adecuó dispositivo de asistencias tecnológicas con silla de ruedas (no fue candidato a andadera con soporte), se remodeló baño en su casa para facilitar traslados



**Figura 1:**

Se observa postura de paciente con escoliosis severa en silla de ruedas de traslado.



**Figura 2:**

Detalle del brazo del paciente, evidenciando petequias tras contacto mínimo y pies con acrocianosis ortostática.

e higiene y acompañamiento psicológico. Egresó con diagnóstico de parálisis cerebral espástica bilateral, nivel del sistema de la clasificación de la función motora gruesa IV, luxación de caderas bilateral, escoliosis, coxalgia, discapacidad intelectual moderada con trastorno de conducta asociado, diarrea crónica, poliposis intestinal, vejiga neurogénica, enfermedad ácido péptica y posible vasculitis (fenómeno de Reynaud, xerodermia, petequias y dermatografismo).

Después de cinco años del alta de centro de rehabilitación pediátrico tras una actualización médica en metabolopatías que afectan el sistema nervioso central, el rehabilitador pediátrico a cargo vuelve a contactar a la familia por sospecha diagnóstica ya dirigida ante posible encefalopatía etilmalónica, derivando a interconsulta con médico especialista en genética en medio privado a los 22 años de edad.

El soporte nutricional reportado por la madre se basa en un régimen de comidas cocidas y caldos, con una variedad de proteínas (pollo, pescado a la plancha y carne guisada) y carbohidratos complejos como arroz con verduras (chayote, zanahoria y brócoli). Se incluyen jugos de guayaba, manzana, licuados nutritivos, «licuado de plátano con nueces» y preparaciones tradicionales. Destaca el uso de agua de arroz con canela, empleada específicamente para el manejo de los episodios recurrentes de diarrea crónica, lo que demuestra la continuidad y el meticuloso cuidado sintomático provisto por la red familiar.

En la exploración física se describen facies estrecha y alargada, ojos de apariencia hundida, cejas pobladas, puente nasal estrecho y alto, fisuras palpebrales oblicuas hacia arriba, lipodistrofia generalizada, narinas cortas, columela colgante, macrostomia

aparente, *filtrum* corto, pabellón auricular derecho con rotación posterior, hélices desdoblados e hipoplásicos bilaterales, petequias en región periférica a pabellones, incisivos grandes, sobremordida superior, escoliosis en región lumbar severa, *pectus excavatum*, equimosis y petequias generalizadas en tórax y extremidades, xerodermia generalizada con zonas de descamación, manos de apariencia larga, uñas cóncavas en manos y pies, línea Sidney bilateral, hipoplasia tenar bilateral, acrocianosis en lechos ungueales y en ambos pies, pulsos pedios presentes pero débiles, *hallux valgus* bilateral, reflejos osteotendinosos rotulianos aumentados y signo Babinski positivo de predominio en pie izquierdo. Campos pulmonares hipoventilados, precordio sin soplo (*Figura 2*).

No se cuenta con análisis bioquímico actual. Se comentó a los padres la sospecha y se realizó secuenciación Sanger de panel multigenes con el siguiente resultado: variante en gen *ETHE1* c.488G>A (p.Arg163Gln) en estado homocigoto, el cual se encuentra asociado a encefalopatía etilmalónica, cuyo cuadro clínico es correspondiente al de nuestro paciente. El tratamiento específico para EEM se implementó después del diagnóstico genético, lo que suma un periodo de tres años hasta diciembre de 2025, e incluyó: rivoftavina 100 mg/día, L-carnitina 500 mg/tres veces al día, coenzima Q10 100 mg/dos veces al día, N-acetilcisteína 20 mg/kg/día y vitamina E 400 IU por día, reportando mejoría parcial de la sintomatología.

## DISCUSIÓN

La EEM es una enfermedad rara, autosómica recesiva, causada por variantes patogénicas en el gen *ETHE1*,

que codifica la proteína mitocondrial Ethe1. Su deficiencia provoca acumulación de sulfuro de hidrógeno y tiosulfato, con manifestaciones neurológicas y multisistémicas graves.<sup>1,2</sup>

Nuestro paciente presentó desde la infancia signos expuestos con frecuencia en la literatura: retraso global del desarrollo, discapacidad intelectual, Petequias, diarrea crónica, hipotonía, convulsiones, acrocianosis ortostática y espasticidad, además de hallazgos menos descritos como poliposis intestinal y vejiga neurogénica. En la revisión de 64 casos publicados, los síntomas más comunes fueron retraso del desarrollo/discapacidad intelectual (89%), hipotonía (82.8%), Petequias (78.1%), diarrea crónica (75%) y acrocianosis (65.6%).<sup>2-5</sup>

La longevidad de 25 años en este caso es excepcional, ya que la mayoría de pacientes reportados fallecen en la primera década. El genotipo c.488G>A (p.Arg163Gln) ha sido descrito previamente con un fenotipo comparable, aunque en uno de esos reportes la paciente falleció a los seis años. Otras series documentan supervivencia prolongada únicamente en casos con trasplante hepático exitoso.<sup>6-10</sup>

En nuestro paciente, el tratamiento farmacológico específico se inició de manera tardía, por lo que el factor más relevante en su supervivencia parece ser el programa integral de rehabilitación y soporte crónico de su familia, que incluyó fisioterapia, terapia ocupacional, manejo de espasticidad y apoyos tecnológicos. Esto subraya que la atención no farmacológica de calidad puede influir decisivamente en la evolución clínica.

## CONCLUSIONES

Este caso clínico representa la supervivencia más prolongada reportada en EEM y enfatiza la importancia del abordaje rehabilitador multidisciplinario como modulador de la calidad de vida y la longevidad. La experiencia destaca la necesidad de considerar la EEM en pacientes con parálisis cerebral atípica y síntomas de alarma como diarrea crónica, acrocianosis o manifestaciones hemorrágicas. Asimismo, refuerza la relevancia del diagnóstico temprano, la integración de cuidados de rehabilitación y la importancia del manejo familiar.

## AGRADECIMIENTOS

A la familia del paciente por su colaboración y confianza en compartir la información clínica.

## Referencias

1. Kashima DT, Sloan-Heggen CM, Gottlieb-Smith RJ, Barone Pritchard A. An atypically mild case of ethylmalonic encephalopathy with pathogenic ETHE1 variant. *Am J Med Genet A*. 2023; 191 (6): 1614-1618.
2. Burlina AB, Dionisi-Vici C, Bennett MJ, Gibson KM, Servidei S, Bertini E et al. A new syndrome with ethylmalonic aciduria and normal fatty acid oxidation in fibroblasts. *J Pediatr*. 1994; 124 (1): 79-86.
3. Grosso S, Mostardini R, Farnetani MA, Molinelli M, Berardi R, Dionisi-Vici C et al. Ethylmalonic encephalopathy: further clinical and neuroradiological characterization. *J Neurol*. 2002; 249 (10): 1446-1450.
4. Pigeon N, Campeau PM, Cyr D, Lemieux B, Clarke JT. Clinical heterogeneity in ethylmalonic encephalopathy. *J Child Neurol*. 2009; 24 (8): 991-996.
5. Ersoy M, Tiranti V, Zeviani M. Ethylmalonic encephalopathy: Clinical course and therapy response in an uncommon mild case with a severe ETHE1 mutation. *Mol Genet Metab Rep*. 2020; 25: 100641.
6. Dionisi-Vici C, Diodato D, Torre G, Picca S, Pariante R, Picardo SG et al. Liver transplant in ethylmalonic encephalopathy: a new treatment for an otherwise fatal disease. *Brain*. 2016; 139 (Pt 4): 1045-1051.
7. Tam A, Aldhaheeri NS, Mysore K, Tessier ME, Goss J, Fernandez LA et al. Improved clinical outcome following liver transplant in patients with ethylmalonic encephalopathy. *Am J Med Genet A*. 2019; 179 (6): 1015-1019.
8. Lim J, Shayota BJ, Lay E, Elsea SH, Bekheirnia MR, Tessier MEM, et al. Acute stroke-like presentation and long-term evolution of diffusion restriction pattern in ethylmalonic encephalopathy. *J Child Neurol*. 2021; 36 (10): 841-852.
9. Bijarnia-Mahay S, Gupta D, Shigematsu Y, Yamaguchi S, Saxena R, Verma IC. Ethylmalonic encephalopathy in an Indian boy. *Indian Pediatr*. 2016; 53 (10): 914-916.
10. Satapathy AK, Correa A, Kabra M, Eichler S, Rolfs A, Jana M, et al. Ethylmalonic encephalopathy masquerading as malabsorption syndrome: a case report. *Meta Gene*. 2017; 13: 115-118.

**Declaración de financiamiento:** el presente estudio no recibió apoyo financiero de entidades gubernamentales, académicas, comerciales ni de ningún otro tipo.

**Conflicto de intereses:** las autoras declaran no tener conflicto de intereses.

**Uso de inteligencia artificial:** se empleó ChatGPT (GPT-5, OpenAI, 2025) para apoyo en la revisión de redacción y en la verificación de cumplimiento de normas editoriales. Las autoras revisaron y validaron todo el contenido final.

**Consentimiento informado:** se obtuvo consentimiento informado por escrito de los padres para la publicación del caso, manteniéndose la confidencialidad del paciente.