



## Acidemia metilmalónica: diagnóstico temprano y oportuno.

### Presentación de un caso

Dra. Claudia Berenice Rodríguez,\* Dr. Alejandro Young-Sarmiento,\* Dra. Cristina Ceballos-Vela,\*\* Dr. Carlos López-Candiani,\*\* M.C. Isabel Ibarra-González,<sup>^</sup> Dra. Marcela Vela-Amieva\*\*\*

#### RESUMEN

Los errores innatos del metabolismo son enfermedades genéticas que alteran la función metabólica normal; son muy raras; sus manifestaciones clínicas son muy similares a las de otras enfermedades en el período neonatal. El neonatólogo siempre debe tener presente la posibilidad de un error innato del metabolismo en cualquier recién nacido enfermo y debe solicitar estudios especiales para descartarlo o confirmarlo<sup>1</sup>. Se presenta un paciente con acidemia metilmalónica diagnosticado oportunamente; esto permitió brindarle tratamiento temprano, lo que evitará secuelas neurológicas e incluso la muerte.

**Palabras clave:** Acidemia metilmalónica, secuelas neurológicas, enfermedades genéticas, errores innatos del metabolismo.

#### ABSTRACT

Inborn errors of metabolism are genetic diseases that alter normal metabolic function. These diseases are extremely rare and their clinical manifestations are very similar to those of other diseases of the neonatal period. Neonatologists must always have present the possibility of an inborn error of metabolism in any sick newborn and must request specialized laboratory tests to confirm or discard it. We present a case of methylmalonic acidemia who was diagnosed early and received timely treatment. This prevented neurologic complications and possibly even the risk of death.

**Key words:** Inborn errors of metabolism, methylmalonic acidemia, neurologic sequelae, genetic diseases.

Los errores innatos del metabolismo (ECM) son enfermedades genéticas que alteran la función metabólica normal; son poco frecuentes. Sus manifestaciones clínicas son muy similares a otras enfermedades neonatales. El neonatólogo siempre debe tener presente la posibilidad de un trastorno congénito del metabolismo en cualquier recién nacido enfermo y debe realizar estudios para descartarlo o confirmarlo<sup>1</sup>.

Oberholzer y colaboradores (1967), describieron una enfermedad en niños muy graves caracterizada por cetoacidosis metabólica profunda, retraso psicomotor y cantidades elevadas de ácido metilmalónico en sangre y orina, fueron los primeros casos de acidemia metilmalónica (AMM)<sup>2</sup>.

La AMM es un error innato del metabolismo del propionato, que pertenece al grupo de las acidemias orgánicas<sup>3</sup>. Esta patología junto con la acidemia propiónica, son los desórdenes más comunes del metabolismo de los ácidos orgánicos<sup>4</sup>.

Una característica de la AMM es que se hereda de forma autosómica recesiva. Es un defecto en la conversión de metilmalonil CoA a succinil CoA; esta reacción es catalizada por la enzima metilmalonil-CoA mutasa, la cual requiere un cofactor que es la vitamina 5-desoxiadensilcobalamina (B12). Los pacientes con AMM aislada se clasifican en tres formas: a) los que presentan un defecto que ocasiona una actividad reducida de la apoenzima (mut-); b) los que carecen totalmente de actividad (mut 0); c) los que tienen un

\* Residente de Neonatología.

\*\* Médico Adscrito al servicio de Neonatología.

\*\*\* Médico Adscrito al servicio de Genética de la Nutrición.

<sup>^</sup> Maestra en Ciencias Adscrita al servicio de Genética de la Nutrición.

Instituto Nacional de Pediatría (INP)-Instituto de Investigaciones Biomédicas (IIB-UNAM).

Correspondencia: Dra. Claudia Berenice Rodríguez. Instituto Nacional de Pediatría. Insurgentes Sur 3700-C. Col. Insurgentes Cuicuilco. México 04530 D.F.

Recibido: abril, 2006. Aceptado: agosto, 2006.

La versión completa de este artículo también está disponible en internet: [www.revistasmedicasmexicanas.com.mx](http://www.revistasmedicasmexicanas.com.mx)

defecto en el metabolismo de la vitamina B12 (cblA o cblB) <sup>5</sup>. Los pacientes con un defecto en la síntesis de B12 frecuentemente responden al tratamiento con dosis farmacológicas de hidroxicobalamina (1-2 mg/día por 2 semanas), lo que reduce la excreción de ácido metilmalónico.

Los defectos del metabolismo de la cobalamina que afectan la síntesis de ambos, del desoxiadenosil y de la metilcobalamina (cblC, cblD y cblF) se caracterizan por cursar con acidemia metilmalónica y homocistinemia <sup>6</sup>. Los aminoácidos de cadena ramificada como la leucina, la isoleucina y la valina así como la metionina, la treonina, la timina y los ácidos grasos de cadena impar, son precursores del propionil-CoA, que es el sustrato que origina al ácido metilmalónico, por lo cual el tratamiento fundamental de la AMM consiste en la restricción de dichos precursores en la alimentación (Figura 1).

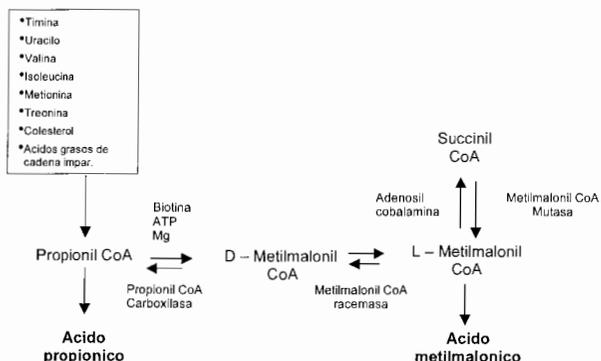


Figura 1. Metabolismo del propionato.

El ácido metilmalónico se produce dentro de la célula y es captado por difusión a nivel extracelular, por lo que el exceso se puede detectar en la sangre, el líquido cefalorraquídeo y la orina <sup>7</sup>. Cuando esta enfermedad se presenta en el período neonatal suele originar un fenotipo severo, generalmente catastrófico en la primera semana de vida y en una gran proporción, en el segundo día de vida. Los síntomas más frecuentes en este período son: rechazo al alimento, retraso del desarrollo, vómito recurrente, dificultad respiratoria, hipotonía muscular, letargia, hepatomegalia y deshidratación. Entre las alteraciones bioquímicas se encuentran: hipoglucemia, acidosis metabólica, hiperamonemia, hiperglicinemia y glicinuria;

en la biometría hemática, leucopenia, anemia y trombocitopenia <sup>2</sup>. El diagnóstico puede realizarse rápidamente con el análisis de ácidos orgánicos urinarios por cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas (CGEM); ésta mostrará un perfil característico, con elevación del ácido metilmalónico y del ácido metilcítrico. Este último estudio se realiza en una muestra de 20 mL de orina congelada. También sustentan el diagnóstico el estudio de los aminoácidos plasmáticos (HPLC), que revelarán elevación de la glicina, debido a que la acumulación de propionil-CoA bloquea el sistema enzimático de degradación de dicho aminoácido.

El diagnóstico de certeza se hace cuantificando la actividad de la enzima L-metilmaloniil CoA mutasa en cultivos de fibroblastos de la piel o en leucocitos, así como los estudios de biología molecular que definan la mutación específica.

En la actualidad el diagnóstico se puede realizar en forma presintomática, mediante el tamiz neonatal ampliado que incluya estudio de acilcarnitinas mediante espectrometría de masas en tándem <sup>8</sup>. La detección y el tratamiento oportuno y temprano de la AMM puede evitar secuelas importantes como el retardo mental y la muerte.

## PRESENTACIÓN DE UN CASO

Nombre: JGCS. Fecha de nacimiento: 25 de noviembre 2005

### Antecedentes:

Diabetes mellitus en la rama materna y paterna. Enfermedad psiquiátrica por parte de abuelo paterno. Madre de 37 años de edad, aparentemente sana, de origen mexicano, grupo O rh (-), G: 5 P: 4 C: 1 A: 0. Padre de 37 años de edad, aparentemente sano. Dos hijos fallecidos: Una niña de tres días de vida con peso de 2,500 g, se ignora causa del fallecimiento. Un niño de nueve meses que pesaba 2,700 g, falleció en nuestra institución con un cuadro de acidosis metabólica de difícil control, infecciones recurrentes, desnutrición, vómito e historia de múltiples internamientos; un estudio de cromatografía de gases permitió diagnosticar acidemia metilmalónica. Por la naturaleza autosómica recesiva de este padecimiento, la pareja recibió consejo genético: se le informó el riesgo de 25% de tener otro

hijo afectado; la pareja optó por un método de planificación familiar temporal (dispositivo intrauterino). La pareja tiene otros dos hijos (masculino y femenino) aparentemente sanos.

El presente caso fue producto de un embarazo no planeado, pero deseado. La madre recibió control prenatal inicialmente en Estados Unidos, de donde fue referida para su atención en México por su calidad migratoria y por considerar su embarazo de alto riesgo. Acudió al Instituto Nacional de Perinatología a las 36.3 semanas de gestación. Tuvo una infección de vías urinarias en el segundo trimestre; fue tratada con óvulos por una semana; la infección remitió clínicamente y por datos de laboratorio. El trabajo de parto espontáneo se inició a las 39.1 semanas de gestación con ayuda de oxitocina. Se detectaron variaciones de la frecuencia cardíaca fetal que hicieron terminar el parto por cesárea. El producto pesó 2640 g, tuvo un Apgar de 9/9; midió 47 cm. Por el antecedente del hermano con diagnóstico de un error innato del metabolismo, se sospechó el diagnóstico de acidemia metilmalónica; se refirió al INP para manejo y seguimiento.

#### Exploración Física

El paciente llegó en incubadora sin oxígeno; su coloración era adecuada, tinte icterico Kramer II. Exploración física normal. Por la sospecha de acidemia metilmalónica, se hizo el estudio de ácidos orgánicos urinarios mediante cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas (CGEM). Hubo elevación acentuada de ácido metilmalónico y ácido metilcítrico (Figura 2). Se analizaron los aminoácidos séricos mediante cromatografía líquida de alta resolución (HPLC); se halló elevación de homocisteína: 37  $\mu\text{mol}$  (valores normales: 0 – 6.4). Estos resultados son característicos de la acidemia metilmalónica por defecto en el metabolismo de la cobalamina. El paciente recibió 2 mg de hidroxibalamina (vitamina B12), por vía intramuscular, seguido de 1 mg cada 24 horas. Se le dio alimentación especial con una fórmula libre de metionina y valina y baja en isoleucina y treonina (Propimex® Ross-Abbott), Nan 1® (Nestlé), Fórmula 80056® (Mead Johnson), agua y leche materna. Inicialmente tuvo acidosis metabólica leve compensada, que requirió manejo con bicarbonato a 2 mEq/kg/d

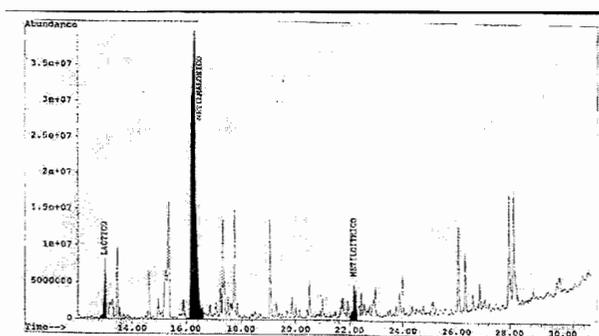


Figura 2. Cromatograma del paciente en donde se observa la elevación de los ácidos metilcítrico y metilmalónico.

por 48 horas. Ha tenido buena evolución clínica y desarrollo psicomotor normal para la edad.

#### DISCUSIÓN

Este caso es interesante porque resalta la importancia de los antecedentes heredofamiliares en las enfermedades neonatales. En ocasiones, dichos antecedentes no se valoran o no se interrogan de manera intencionada. El diagnóstico de este paciente se pudo realizar de manera muy temprana -a los seis días-, debido a que se conocía el antecedente del hermano fallecido con el diagnóstico corroborado de acidemia metilmalónica.

Aunque el paciente que se presenta estaba prácticamente asintomático (sólo tuvo discreta acidosis metabólica), el motivo de su ingreso a nuestra institución fue saber si tenía o no la enfermedad y en caso de tenerla iniciar tratamiento oportuno. Se vigilaron en forma muy estrecha la glucosa y el amonio; no fueron anormales.

La acidemia metilmalónica es una de las enfermedades metabólicas con la que hay más experiencia en el INP. Siempre hay que ser muy cauto en los antecedentes personales patológicos del paciente, de sus familiares o de ambos, así como con los perinatales, ya que existen casos de presentación clínica tardía, lo que retrasa el diagnóstico. El pediatra debe contar con esos elementos para tener una sospecha temprana de la enfermedad. En todo paciente que presente acidosis metabólica sin otra explicación, es obligado realizar tamiz metabólico

## Laboratorio:

## GASOMETRIAS

Fecha	Tipo	PH	PCO <sub>2</sub>	PO <sub>2</sub>	HCO <sub>3</sub>	EB	SAT	LAC
02.12.05	Venosa	7.45	24.1	33.4	16.4	-7.5	77.4	62
02.12.05	Capilar	7.42	33	40	21	-3.2	81	24
03.12.05	Capilar	7.50	28	49	22	-1.3	92	
04.12.05	Capilar	7.46	30	44	21.7	-1.6	90.5	
05.12.05	Capilar	7.45	33.6	47	22.2	-1.5	89	38
07.12.05	Capilar	7.46	27	45.4	20.3	-3	89.7	25

Fecha	Glucosa Dextrostix	Fecha	Amonio
		02.12.05	96
02.12.05	78 mg/dL	04.12.05	57
03.12.05	90 mg/dL	06.12.05	84
04.12.05	74 mg/dL	07.12.05	84
05.12.05	90 mg/dL		
06.12.05	103 mg/dL		
07.12.05	90 mg/dL		

• las determinaciones de glucosa se realizaron con vigilancia de tira reactiva.

ampliado y estudio de ácidos orgánicos en orina. Una vez confirmado el diagnóstico habrá que definir el tipo de mutación subyacente que condiciona el grado de actividad residual de la enzima, ya que de ello dependerán la severidad y el pronóstico de la enfermedad.

El tratamiento que debe iniciarse en la primera semana de vida va encaminado a reducir las complicaciones neurológicas. En este paciente, el tratamiento se inició temprano y a los cuatro meses su crecimiento y neurodesarrollo eran normales.

Es importante que los pediatras involucrados en la atención neonatal, tengan en mente los errores innatos del metabolismo y en particular la AMM cuya detección en otros países se hace en edades muy tempranas, mediante el tamiz neonatal ampliado que incluye estudio de acilcarnitinas por espectrometría de masas en tándem.

## CONCLUSIONES

Los antecedentes son muy importantes porque permiten realizar diagnóstico temprano de errores innatos del metabolismo y por lo tanto, iniciar el tratamiento oportuno para prevenir complicaciones graves.

Ante un antecedente de hermano con error innato del metabolismo o muerte no explicada es obligado estudiar esta posibilidad en el paciente sobre todo si presenta acidosis metabólica.

Hay que hacer énfasis en la toma de tamiz metabólico ampliado, que incluya el perfil de acilcarnitinas a todo recién nacido como política de pesquisa.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Rogido M. Errores Congénitos del Metabolismo. En: Sola A, Rogido M: Cuidados Especiales del Feto y del Recién Nacido. Científica Interamericana, Buenos Aires, Argentina, 2002;pp1601-13.
2. Oberholzer VG, Levin B, Burgess FA, Young WF. Methylmalonic aciduria. An inborn error of metabolism leading to chronic metabolic acidosis. Arch Dis Child 1967;42(225):492-504.
3. Vela AM, Ibarra GI, Olivares SZ, Méndez CS, Arnold AK, Pérez AM, Ortiz CJ, et al. Características clínicas y bioquímicas de pacientes mexicanos con acidemia metilmalónica. Bol Med Hosp Infant 2003;60:380-7.
4. Fentom WA, Rosenberg LE. Disorders of propionate and methylmalonate metabolism. In Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, et al (eds). The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease, 7<sup>th</sup> ed. McGraw-Hill, New York, 1995;p1423.
5. Mahoney MJ, Bick D. Recent advances in the inherited methylmalonic acidemias. Acta Paediatr Scand 1987;76:689-96.
6. Nicolaidis P, Leonard J, Surtees R. Neurological outcome of methylmalonic acidemia. Arch Dis Child 1998;78:508-12.
7. Berry GT. Inborn Errors of Carbohydrate, Ammonia, Amino Acid and Organic Acid Metabolism. En: Taeusch H, Ballard R, Gleason C.(eds): Avery 's Diseases of the Newborn. 8va ed. Elsevier Saunders, Pennsylvania, 2004;p217.
8. Sweetman L. Newborn Screening by tandem mass spectrometry. Clin Chem 1996;42:345-6.

