

## Diagnóstico y tratamiento de la aciduria metilmalónica: a propósito de un caso.

Antonieta Mahfoud<sup>1</sup>, Carmen L. Domínguez<sup>1</sup>, Analy Pérez<sup>2</sup>, Cristiano Rizzo<sup>3</sup>,  
Begoña Merinero<sup>4</sup> y Belén Pérez<sup>4</sup>.

<sup>1</sup>Centro de Biociencias y Medicina Molecular, Instituto de Estudios Avanzados (IDEA),  
<sup>2</sup>Policlínica Metropolitana, Caracas, Venezuela, <sup>3</sup>Ospedale Pediatrico Bambino Gesù,  
Laboratorio Analisi, Sezione di Biochimica, Roma, Italia y <sup>4</sup>Universidad Autónoma  
de Madrid, Centro de Diagnóstico de Enfermedades Metabólicas (CEDEM), España.  
Correo electrónico: amahfoud@idea.org.ve

**Palabras clave:** Aciduria metilmalónica, ácidos orgánicos, Deficiencia de metilmalonil CoA-mutasa.

**Resumen.** La aciduria metilmalónica es una acidemia orgánica, autosómica recesiva, causada por la deficiencia de la metilmalonil CoA-mutasa, o por defectos en la biosíntesis del cofactor adenosilcobalamina. Del defecto enzimático, existen dos formas: mut(o) sin actividad enzimática y mut(-) con actividad reducida. Su presentación clínica puede variar desde una forma neonatal grave con acidosis y muerte, hasta una forma crónica progresiva. A continuación se describe el caso de un niño de 4 años de edad, con deficiencia de metilmalonil-CoA mutasa tipo mut(-), que se presentó en forma aguda. El estudio molecular del gen MUT mostró 2 mutaciones c.607G>A (G203R) y c.2080C > T(R694W), confirmadas posteriormente en los padres. El objetivo de este reporte es destacar la importancia de indicar el análisis de ácidos orgánicos en orina entre los estudios de primera línea, en todo niño con un cuadro clínico de presentación aguda y severamente enfermo, sin etiología definida. Por otra parte, se desea resaltar que el diagnóstico oportuno y definitivo es importante ya que permite iniciar un tratamiento específico, lograr una evolución favorable y prevenir las secuelas.

## Diagnosis and treatment of methylmalonic aciduria: a case report.

*Invest Clín 2007; 48(1): 99 - 105*

**Key words:** Methylmalonic aciduria, organic acids, methylmalonyl-CoA mutase deficiency.

**Abstract.** The methylmalonic aciduria is an organic acidemia, inherited as autosomic recessive trait, caused by a deficiency of the methylmalonyl-CoA mutase, or by defects in the biosynthesis of the cofactor adenosylcobalamin. Regarding the enzymatic defect, there are two forms: mut(o) with no detectable enzymatic activity and mut(-) with reduced activity. Its clinical presentation may vary from a severe neonatal form with acidosis and death, up to a progressive chronic form. Here we describe the case of a four year-old boy, with diagnosis of methylmalonyl-CoA mutase deficiency type mut(-) with an acute presentation. Molecular analysis of MUT gene identified two mutations c.607G>A (G203R) and c.2080C>T (R694W), later confirmed in the parents. The aim of this report is to highlight the importance of including the organic acid analysis in urine among the first line exams in acutely and severely ill children with undefined etiology. The definitive diagnosis is important because it may allow a specific treatment and a favorable evolution to prevent the secuelae.

*Recibido: 02-02-2006. Aceptado: 28-06-2006.*

### INTRODUCCIÓN

La aciduria metilmalónica (AM) (OMIM 251000) es un error innato del metabolismo relativamente raro, que se caracteriza por el acúmulo de ácido metilmalónico en fluidos fisiológicos. Es causada por la deficiencia de la enzima mitocondrial metilmalonil-CoA-mutasa (MCM), la cual interviene en el catabolismo de los aminoácidos valina, isoleucina, treonina y metionina; o bien por defectos en la biosíntesis de su cofactor adenosilcobalamina (AdoCbl). Se han descrito dos formas de deficiencia de MCM: mut(o) con actividad enzimática indetectable, y mut(-) con actividad reducida y respuesta in vitro a hidroxicobalamina. La enfermedad tiene una herencia autosómica recesiva, y ocurre en 1 de cada 50.000 a 80.000 recién nacidos. El gen de la mutasa

ha sido clonado y se ha localizado en el cromosoma 6 p12- p21.2 (1-3).

Hasta el momento, se han identificado y caracterizado numerosas mutaciones patogénicas (4, 5) y algunas de ellas se han asociado a un fenotipo mut (-); la mayoría de las cuales se localiza en el extremo carboxilo terminal de la proteína el cual es responsable de la unión a la cobalamina (4-7).

Su presentación clínica puede variar desde una forma neonatal grave con acidosis y muerte, hasta una forma crónica progresiva. La forma neonatal grave, está caracterizada clínicamente por rechazo al alimento, vómitos, deshidratación y deterioro progresivo del estado de conciencia hasta el coma; frecuentemente estos síntomas se han interpretado como sepsis neonatal (1, 2). La forma tardía intermitente, se manifiesta después de los 12 meses con episo-

dios agudos intermitentes precipitados por un cuadro infeccioso o después de la ingesta abundante de proteínas, y se presenta con somnolencia, vómitos, anorexia, hipotonía y ataxia, además se ha reportado retardo pondo-estatural y psicomotor. En la forma crónica progresiva se describe anorexia persistente, retardo del crecimiento, osteoporosis, hipotonía, convulsiones y retardo en el desarrollo neuromotor. Los análisis de laboratorio reportan anemia, neutropenia, trombocitopenia, pancitopenia, hipoglucemia, hiperamonemia, hiperlactacidemia, hiperglicinemia y cetoacidosis (1, 2, 8-10).

El diagnóstico se realiza a través de la determinación de ácidos orgánicos en orina y de las acilcarnitinas en sangre, analizados por cromatografía de gases-espectrometría de masa (CG-EM) y por espectrometría de masas en tandem, respectivamente. En orina se elevan los ácidos metilmalónico, 3-hidroxipropiónico y metilcítrico y en sangre, la propionilcarnitina y en algunos casos la metilmalonilcarnitina. La confirmación del diagnóstico se lleva a cabo mediante la determinación de la actividad enzimática y el análisis molecular del gen MUT (1, 4, 5).

El tratamiento de la AM se basa en prevenir la formación y disminuir las concentraciones de los metabolitos acumulados. A tal fin se debe restringir la ingesta de proteínas y suplementar con precursores libres de aminoácidos de cadena ramificada (1, 9). Además debe administrarse L-carnitina a dosis de 100 mg/kg/día y vitamina B12 de 1 a 2 mg/día. Por otra parte, la flora bacteriana intestinal puede producir altas cantidades de ácido propiónico, precursor directo del ácido metilmalónico (AMM), por lo cual la descontaminación con Metronidazol a 20 mg/kg/día durante 10 a 15 días, con frecuencia mensual, representa una opción terapéutica (1, 8, 9).

El objetivo de esta presentación es describir la historia clínica de un paciente, cuyo diagnóstico se realizó ante una prime-

ra crisis aguda, durante la cual se ejecutó un manejo intensivo adecuado que permitió la estabilización del niño, quien además con el seguimiento de las pautas terapéuticas actuales, ha presentado un desarrollo pondo-estatural, motor y cognitivo acorde.

### CASO CLÍNICO

Preescolar masculino de 4 años de edad, producto de tercera gestación y embarazo bivitelino (fertilización in vitro), con antecedente materno de 2 abortos previos, uno de ellos con múltiples malformaciones. Hijo de padres no consanguíneos, nacidos en el estado Táchira, Venezuela, al igual que los abuelos (líneas materna y paterna), quien a los 22 meses consultó por vómitos persistentes refractarios al tratamiento, durante dos días y somnolencia, seguidos de falla hemodinámica, disfunción hepática y acidosis metabólica severa. Al ingreso presentaba malas condiciones generales con signos de deshidratación grave, que evolucionó con deterioro progresivo del estado de conciencia hasta el coma. Los estudios paraclínicos reportaron: leucopenia, trombocitopenia, hipoglucemia, e hiperamonemia. Hemocultivo, urocultivo y cultivo de LCR: negativos. El electroencefalograma mostró un trazado anormal lento y difuso y la resonancia magnética nuclear cerebral reveló atrofia cortical y subcortical. El análisis de ácidos orgánicos evidenció concentraciones aumentadas de los ácidos metilmalónico 12.604 mmol/mol creatinina (Valor de Referencia-VR: < 2), 3-hidroxipropiónico 90,6 mmol/mol creatinina (VR: 1-36), 2-metilcítrico 57,7 mmol/mol de creatinina (VR: 3-10) en orina (Fig. 1). En suero: ácido metilmalónico 6.160  $\mu$ mol/L (VR: ND), 3-OH-propiónico 29,89  $\mu$ mol/L (VR: ND-4) y 2-metilcítrico (VR: ND) (Fig. 2), determinados por cromatografía de gases/espectrometría de masas (CG/EM). Prueba de Cistina-Homocistina en orina ne-

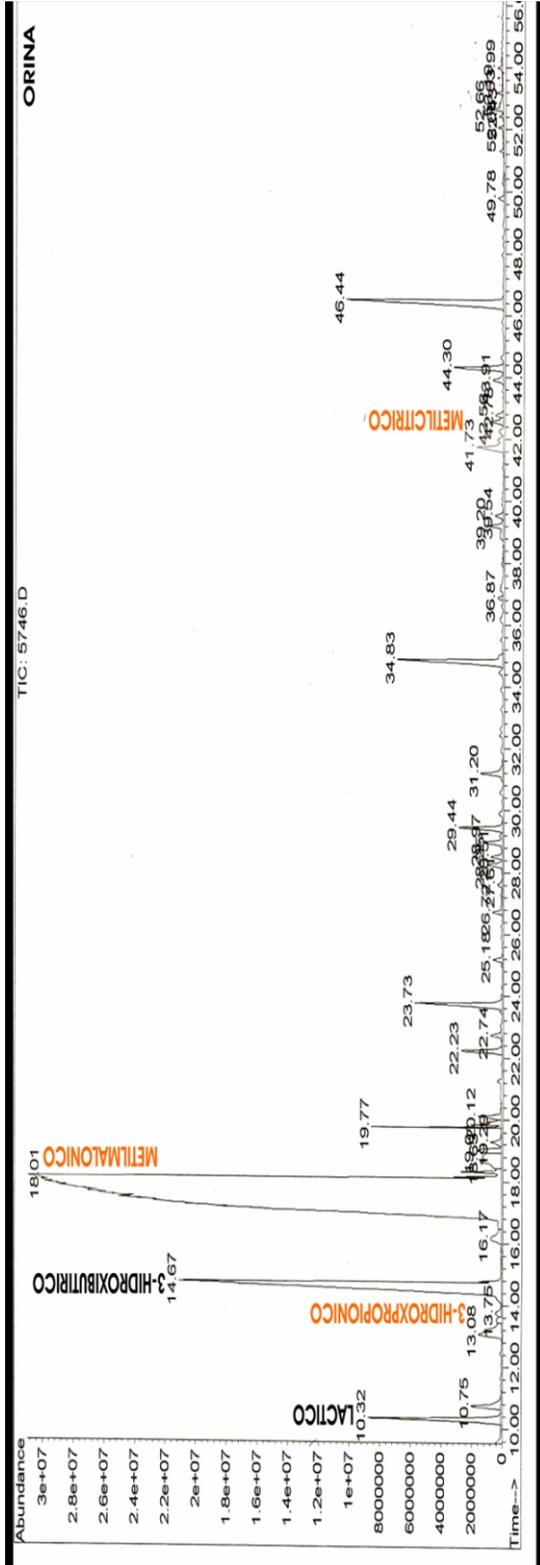


Fig. 1. Cromatografía de ácidos orgánicos en orina (CG/EM).

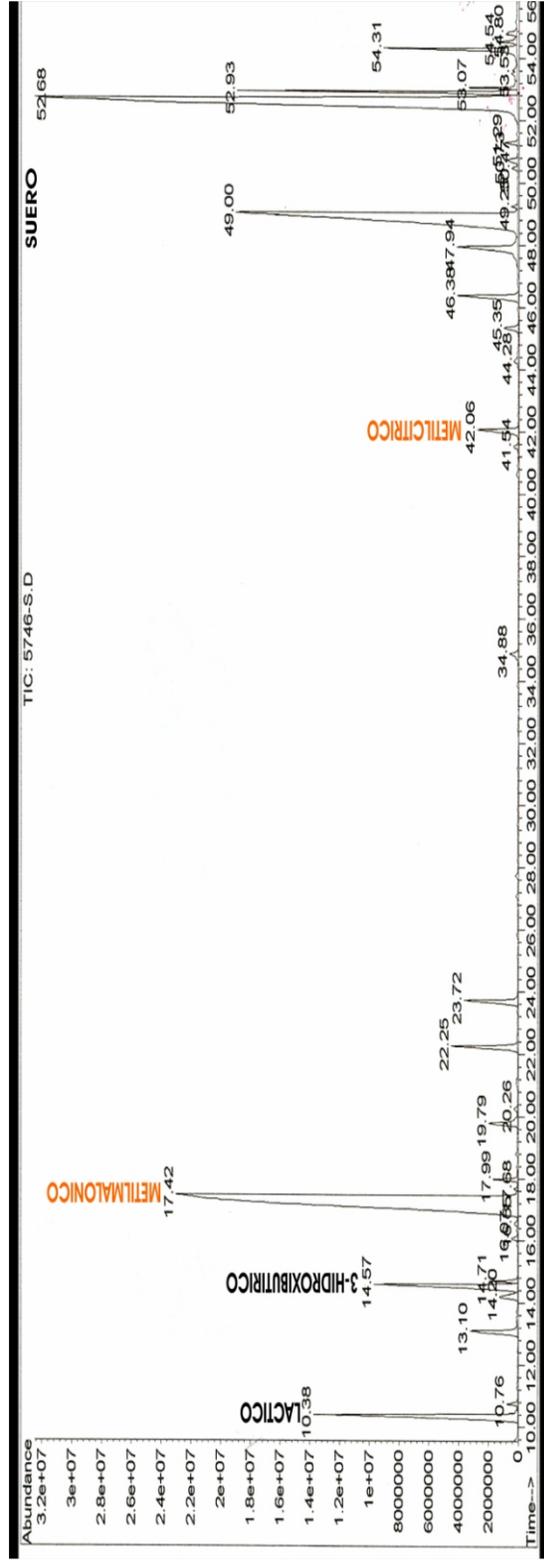


Fig. 2. Cromatografía de ácidos orgánicos en suero (CG/EM).

gativa. Acilcarnitinas: carnitina libre 208  $\mu\text{mol/L}$  (VR: 9-56), propionilcarnitina: 25,2  $\mu\text{mol/L}$  (VR:0-2,25), propionilcarnitina/palmitoilcarnitina: 22,9 (VR: < 1,6). La actividad de metilmalonil-CoA mutasa en fibroblastos no fue detectable. El estudio de la incorporación de [1- $^{14}\text{C}$ ] propionato en fibroblastos crecidos en medio basal y en medio suplementado con hidroxicobalamina dio como resultado una incorporación deficiente del propionato a proteínas en medio basal (9% respecto al control intraensayo); en presencia de hidroxicobalamina dicha incorporación se estimuló sin alcanzar niveles control, lo que permitió clasificar al paciente en el grupo mut(-). El estudio molecular del gen MUT mostró 2 mutaciones G203R (c.607G>A) y R694W (c.2080C>T), confirmadas en los padres. En el hermano que está sano, no se encontró ninguna de las dos mutaciones presentes en la familia.

El niño recibe dieta hipoproteica (0.5 a 1 g/kg/día), suplementada con vitamina B12 en forma de cianocobalamina 2 mg/día por vía oral dividida en dos dosis y carnitina 1 gramo diario (5cc vía oral cada 12 horas). En su evolución, durante dos años se ha mantenido libre de nuevas crisis metabólicas, con un desarrollo antropométrico, motor y cognitivo acorde a su edad. Actualmente no presenta complicaciones renales ni neurológicas.

## DISCUSIÓN

La aciduria metilmalónica (AM) constituye un grupo heterogéneo de errores innatos del metabolismo, que ocurre por defecto de la apoenzima mitocondrial metilmalonil CoA mutasa (MCM) o del procesamiento intracelular de cobalamina (Cbl) que conduce a la síntesis de adenosilcobalamina (AdoCbl), cofactor de la MCM, lo que produce la acumulación de AMM en la orina y en otros fluidos corporales (1, 9).

Así como se puede apreciar una etiología heterogénea, la presentación clínica de estos pacientes es similar, generalmente en la niñez temprana, con vómitos recurrentes, hepatomegalia, dificultad respiratoria, hipotonía muscular y alteración progresiva de la conciencia hasta el coma y la muerte. Cetoacidosis severa, hipo-, normo- o hiperglicemia, neutropenia e hiperamonemia son las alteraciones de laboratorio más frecuentemente descritas. En el paciente objeto de este reporte la presentación fue aguda, precipitada por un cuadro de emesis que llevó a deshidratación severa y deterioro del estado neurológico hasta el coma, con alteraciones en estudios de laboratorio similares a los reportados en la literatura (1, 8, 9). Por otra parte, es importante resaltar, que esta descompensación aguda del paciente sin causa aparente, suscitó la sospecha de un error innato del metabolismo, por lo que se indicó el análisis de ácidos orgánicos dentro del plan de estudio inicial, lo que permitió un diagnóstico precoz y la aplicación de medidas específicas de tratamiento con una evolución favorable.

El genotipo del paciente (G203R/R694W), corresponde a mutaciones puntuales ya reportadas, que producen cambio de aminoácido en la proteína MCM. La mutación G203R, donde cambia el aminoácido glicina(G) por arginina(R), se encuentra localizada en el exón 3 y se ha descrito en pacientes homocigotos con fenotipo mut(o) (5); mientras que la mutación R694W donde hay un cambio del aminoácido arginina(R) por triptófano(W), localizada en el dominio de unión de la cobalamina (6), se ha clasificado como mutación mut(-) y suele estar relacionada con fenotipos menos severos de la enfermedad (7).

Actualmente muchos niños sobreviven a las crisis agudas, pero las complicaciones a largo plazo son relevantes, entre estas: pobre estado nutricional con falla del crecimiento, osteoporosis, anemia crónica e hi-

potonía. Todos los pacientes tienen riesgo de presentar cardiomiopatía y pancreatitis de origen desconocido (10). Adicionalmente, algunos pacientes desarrollan falla renal progresiva en la adolescencia o en la adultez temprana, así como compromiso agudo o crónico de los ganglios basales, que resulta en desórdenes del movimiento como coreoatetosis, distonía, cuadriparesia e hipotonía (10-15). Además, se ha descrito neuropatía, miopatía y atrofia del nervio óptico (8). La observación del paciente durante 2 años, a través de un equipo multidisciplinario, no ha evidenciado lesiones neurológicas, renales u otras.

En los últimos años, la profundización en el conocimiento de las manifestaciones clínicas y paraclínicas de los errores innatos del metabolismo, así como el advenimiento de nuevas técnicas analíticas, han permitido a investigadores y clínicos, realizar diagnósticos más precoces de estas enfermedades, con un manejo basado en mejores opciones terapéuticas, previniendo las complicaciones y así ofrecer a los pacientes un mejor pronóstico y por ende una mejor calidad de vida.

Basado en el reporte de este caso, se concluye que: Considerando la elevada frecuencia de las acidurias orgánicas en niños críticamente enfermos, se justifica la inclusión del análisis de ácidos orgánicos entre los exámenes de primera línea, en el plan de diagnóstico de todo paciente que se presente con un cuadro clínico agudo y severo y/o estado comatoso de etiología no precisa. El diagnóstico precoz permite instaurar un tratamiento específico, que favorecerá la buena evolución del paciente y el diagnóstico definitivo (enzimático, molecular), permite ofrecer consejo genético a la pareja y diagnóstico prenatal para embarazos posteriores.

#### AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen a los licenciados Tania Rodríguez y Daniel Rodríguez por

la determinación de ácidos orgánicos, a las Licenciadas Katuska Araujo e Isabel Arias por el análisis de aminoácidos y Cistina-Homocistina; a la Dra. Marisel De Lucca y la Lic. Liliana Casique por realizar la extracción de ADN. y al Dr. Jorge Villegas, quien inició el Programa de Estudio de Errores Innatos del Metabolismo y Pesquisa Neonatal en Venezuela, y con su experiencia y apoyo ha colaborado en la formación de profesionales en esta área. Agradecemos también el financiamiento otorgado por la Fundación "Ramón Areces".

#### REFERENCIAS

1. **Scriver CH, Beaudet MD, Sly W, Valle D, Childs B, Kinzler K, Vogelstein B.** The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease. Vol. II. Parte 9. Disorders of Propionate and Methylmalonate Metabolism. Editorial McGraw-Hill, New York, 8<sup>th</sup> Edition 2001, 2165-2194.
2. **Colombo M, Cornejo M, Raimann E.** Errores Innatos del metabolismo. Segunda edición actualizada. 2003. Editorial Universitaria. Capítulo 3. pag. 92-98.
3. **Willard HF, Rosenberg LE.** Inherited deficiencies of human methylmalonyl CoA mutase activity: reduce affinity of mutant apoenzyme for adenosylcobalamin. *Biochem Biophys Res Commun* 1977; 78:927-934.
4. **Martinez MA, Rincon A, Desviat LR, Merinero B, Ugarte M, Perez B.** Genetic analysis of three genes causing isolated methylmalonic acidemia: identification of 21 novel allelic variants. *Mol Genet Metab* 2005; 84:317-325.
5. **Acquaviva C, Benoist JF, Pereira S, Callebaut I, Koskas T, Porquet D, Elion J.** Molecular Basics of Methylmalonyl CoA mutase apoenzyme defect in 40 European patients affected by mut (o) and mut (-) forms of methylmalonic acidemia: identification of 29 novel mutations in the MUT gene. *Hum Mutat* 2005; 25:167-176.
6. **Crane AM, Ledley FD.** Clustering of mutations in methylmalonyl CoA mutase associ-

- ate with mut- methylmalonic acidemia. *Am J Hum Genet* 1994; 55:42-50.
7. **Janata J, Kogekar N, Fenton W.** Expresión and kinetic characterization of methylmalonyl CoA mutase from patients with the mut- phenotype: evidence for naturally occurring interallelic complementation. *Hum Mol Genet* 1997; 6:1457-1464.
  8. **De Baulny HO, Benoist JF, Rigal O, Touati G, Rabier D, Saudubray JM.** Methylmalonic and propionic acidemias: management and outcome. *J Inherit Metab Dis* 2005; 28:415-423.
  9. **Horster F, Hoffmann GF.** Pathology, diagnosis, and treatment of methylmalonic aciduria - recent advances and new challenges. *Pediatr Nephrol* 2004; 19: 1071-1074.
  10. **Leonard JV.** The management and outcome of propionic and methylmalonic acidemia. *J. Inherit Metab Dis* 1995; 18:430-434.
  11. **Baumgartner ER, Viardot C.** Long term follow up of 77 patients with isolated methylmalonic acidemia. *J Inherit Dis.* 1995; 18: 138-142.
  12. **Al-Essa M, Bakheet S, Patay Z, Al Shamsan L, Al-Sonbul A, Al-Watban J, Powe J, Ozand PT.** Fluoro-2-deoxyglucose (<sup>18</sup>FDG) PET scan of the brain in propionic acidemia and MRI correlations. *Brain Dev* 1999; 21:312-317.
  13. **Burlina AP, Manara R, Calderone M, Catuogno S, Burlina AB.** Diffusion-weighted imaging in the assessment of neurological damage in patients with methylmalonic aciduria. *J Inherit Metab Dis* 2003; 26:417-422.
  14. **Nicolaidis P, Leonard JV, Surtees RAH.** Neurological outcome of methylmalonic acidemia. *Arch Dis Child* 1998; 78:508-512.
  15. **Nyhan WL, Bay C, Beyer E, Mazi M.** Neurologic nonmetabolic presentation of propionic acidemia. *Arch Neurol* 1999; 56: 1143-1147.
  16. **Shevell M, Matiaszuk N, Ledley FD, Rosenblatt DS.** Varying neurological phenotypes among mut<sup>0</sup> and mut<sup>-</sup> patients with methylmalonyl Co A mutase deficiency. *Am J Med Genet* 1993; 45:619-624.