

HOSPITAL PEDIATRICO DOCENTE  
"GENERAL PEDRO AGUSTIN PEREZ  
GUANTANAMO

**ACIDEMIA METILMALONICA.  
INFORME DE UN CASO**

*Dra. Bárbara Pichardo Portuondo<sup>1</sup>, Dra. Elixandra Cabrera Núñez<sup>2</sup>,  
Dra. Elvia Elena Barja de la Fuente<sup>3</sup>, Dra. Ana Emilia Sánchez Hernández<sup>3</sup>,  
Dr. Héctor Raymond Lobaina<sup>3</sup>, Dr. Secundino Ortega Félix<sup>3</sup>, Celia H. Correa  
Pichardo.<sup>4</sup>*

**RESUMEN**

Se realiza el informe del caso clínico de un preescolar de un año de edad con historia de ingresos frecuentes desde la edad de dos meses, con sintomatología dada por: dificultad respiratoria severa, vómitos, diarreas, trastornos hidroelectrolíticos, toma de conciencia y aparentes estados de infecciones repetitivas. Se sospecha el diagnóstico de un defecto innato del metabolismo de los aminoácidos. Se remite del Hospital Pediátrico "Pedro A. Pérez" de Guantánamo para completar estudios y confirmar diagnóstico en el Centro Nacional de Genética. Se realiza una revisión bibliográfica de la literatura y se exponen las principales características clínicas, exámenes complementarios y tratamiento.

*Palabras clave:* ACIDO METILMALONICO; ERRORES INNATOS DEL METABOLISMO DE LOS AMINOACIDOS.

**INTRODUCCION**

Las acidemias orgánicas son errores innatos del metabolismo de los aminoácidos: metionina, trionina, valina, isoleucina, leucina, de ácidos grasos de cadena impar y otros metabolitos. En general, se constituyen como entidades poco comunes, y son las más frecuentes la acidemia propiónica y la acidemia metilmalónica.<sup>1-4</sup>

---

<sup>1</sup> Especialista de II Grado en Pediatría. Asistente.

<sup>2</sup> Máster en Nutrición. Especialista de II Grado en Pediatría.

<sup>3</sup> Especialista de I Grado en Pediatría. Instructor.

<sup>4</sup> Estudiante de 6to Año de Medicina.

Normalmente, el ácido metilmalónico se forma a partir de la malonil -CoA, que es el producto de una reacción catalizada por la propinil -CoA-carboxilasa, en la que la molécula del ácido propiónico fija dióxido de carbono. El metilmalonil-CoA existe en dos formas isómeras que son interconvertibles por acción de la metilmalonil-CoA-mutasa, e ingresa a continuación en el ciclo del ácido cítrico. Esta vía constituye una ramificación del metabolismo de los aminoácidos, de las grasas y de los hidratos de carbono. Los aminoácidos isoleucina, valina, metionina y triptofano son catabolizados por esta vía, y todos ellos son precursores del ácido metilmalónico de la especie humana.<sup>2-6</sup>

Actualmente, se conoce que la acidemia metilmalónica corresponde, por lo menos, a tres enfermedades distintas:

- Acidemia metilmalónica (mut). La existencia del ácido metilmalónico en la orina sugiere la presencia de una alteración de la metilmalonil -CoA - isomerasa. Al parecer los pacientes que no responden a la vitamina B12 presentan una alteración de la apoenzima de la mutasa.<sup>7-11</sup>
- Acidemia metilmalónica (cblA). Los pacientes que responden a la vitamina B12 presentan una alteración de la síntesis de la coenzima activa 5-desoxiadenosil cobalamina a partir de la vitamina B12.
- Acidemia metilmalónica (cblB). En la que se presenta una alteración de la actividad de la tetrahidrofolato metiltransferasa.<sup>1,12,13</sup>

Este caso ha sido el primero, hasta el momento, del cual tenemos información en el que se haya logrado establecer un diagnóstico de esta entidad poco frecuente en nuestra provincia, por lo que decidimos hacer la presentación del caso de un preescolar diagnosticado con acidemia metilmalónica, en el Hospital Pediátrico "Pedro A. Pérez".

## INFORME DEL CASO

D.C.P, preescolar de un año de edad, del sexo masculino, con la siguiente historia de la enfermedad actual:

Antecedentes prenatales: G2 P2 A0

APF. Hermano anterior con bajo peso y pretérmino.

Madre adolescente                      Edad gestacional: 36 semanas

Parto eutócico                              Peso al nacer: 2 300 g

1er ingreso: 2 meses                      Motivo de ingreso: Dificultad respiratoria

Diagnóstico definitivo: Bronquiolitis ligera

2do ingreso: 8 meses

Motivo de ingreso: Dificultad respiratoria grave, signos de deshidratación severa y toma sensorial.

Diagnóstico definitivo: Posible intoxicación exógena.

3er ingreso: 8 meses

Motivo de ingreso: Convulsiones

Diagnóstico definitivo: Epilepsia

4to ingreso: 9 meses

Motivo de ingreso: Fiebre, vómitos y diarrea

Diagnóstico definitivo: Estomatitis

Enfermedad diarreica aguda: viral

5to ingreso: 11 meses.

Motivo de ingreso: Vómitos y diarrea

Se sospecha presencia de enfermedad metabólica; se realiza coordinación con el Centro Nacional de Genética, al que se envía para realizar estudios especializados.

Datos positivos del examen físico:

Fascie: No característica del proceso patológico.  
Fuerza muscular: Ligeramente disminuida.

Retardo del desarrollo psicomotor: Dice palabras bisílabas. Da pasos con apoyo.

Evaluación nutricional: Peso: 9kg. Talla: 74 cm. Estado nutricional: 25-50 percentil

En general, muestra aspecto de niño eutrófico.

Exámenes complementarios:

Hemograma: Hb 102 g/l

Htto. : 0,31 l/l

Eritrosedimentación: 35 ml/h

Leucograma:  $6,9 \times 10^9$

Diferencial: Polimorfonucleares: 0,86

Linfocitos: 0,14.

Lámina periférica: Hipocromía, leucocitosis con linfocitosis, algunos megaloblastos.

Glicemia: Múltiples cifras muy bajas.

Creatinina: 80 mmol/l. Proteínas totales: 50,2 g/l.

Cituria: negativa.

Gasometría: Acidosis metabólica descompensada.

Líquido céfalorraquídeo citoquímico: Normal.

Perfiles cromatográficos: Orina, negativa.

Sangre: Incremento del ácido metilmalónico, 3 hidroxipropiónico, 2 metil 3 hidroxibutírico y tiolilglicina.

Rayos X de tórax: Signos de atrapamiento aéreo.

VIH: Negativo.

Serología: Negativa.

## DISCUSION DEL CASO

Muchas enfermedades se originan al producirse una mutación genética; si estos cambios se producen en los procesos bioquímicos adquieren el nombre, dados por Garrod, de errores congénitos del metabolismo.<sup>1,5,14-16</sup>

La acidemia metilmalónica se debe al déficit o ausencia de la enzima metilmalónica CoA mutasa (Formas  $mut^0$  y  $mut^-$ ) o por defectos de cobalaminas (cblA y cblB) o vitamina B12. El gen que codifica la enzima se ubica en el cromosoma 6 p21 y se han descrito, por lo menos, 20 mutaciones diferentes.

La incidencia de la aminoacidemia metilmalónica es de 1: 50 000 recién nacidos. En la población caucásica en nuestro país no hemos podido corroborar información.<sup>17,18</sup>

Si el proceso afectado por un error congénito del metabolismo es esencial para la salud, y si la intensidad del trastorno es suficiente para afectar a un sistema orgánico pueden producirse consecuencias clínicas.

Los niños que padecen de una de estas enfermedades muestran manifestaciones clínicas que pueden exteriorizarse (o ser descubiertas) en el recién nacido o poco tiempo después. En la actualidad de estos procesos pueden diagnosticarse antes del nacimiento.

Las manifestaciones clínicas se caracterizan por: Acidosis metabólica, vómitos persistentes, fallo de medro, alteraciones del desarrollo, niveles elevados en sangre y orina de determinados metabolitos o cambios físicos.

Nuestro paciente comienza a presentar síntomas importantes a partir de los 8 meses: vómitos, deshidratación, hipotonía, convulsiones, hipoglicemia, cetoacidosis, dificultad respiratoria y coma, en lo que coincide con el estudio de Cornejo, en Chile.

Según Rezvani y Rosenblatt, los errores congénitos del metabolismo en los niños que han rebasado el período neonatal, las primeras manifestaciones aparecen de forma inespecífica y el diagnóstico puede retrasarse en meses e

incluso en años. Esto coincide con otros autores que hablan a favor de manifestaciones tardías a los 8,3 meses (rango de 5 a 22 meses).

La clínica y los complementarios hacen que, en ocasiones, se confunda el cuadro con una sepsis, pues pueden presentar trombopenia, leucopenia y, ocasionalmente, anemia. La infección por *Monilia* suele ser frecuente (este paciente, a los 9 meses de edad, sufrió una estomatitis herpética y diarrea).<sup>17</sup>

Si estas enfermedades no son tratadas adecuadamente durante los cuadros agudos se pueden presentar graves secuelas neurales (el paciente del estudio comenzó a evidenciar un retardo del neurodesarrollo a partir de los 8 meses, cuando presentó hipotonía generalizada y convulsiones tonicoclónicas generalizadas un mes después. En estudio realizados en el Instituto Nacional de Nutrición y Tecnología de los Alimentos de la Universidad de Chile, de 23 niños diagnosticados con acidurias orgánicas desde 1980, estos fueron los síntomas clínicos de mayor concurrencia).<sup>17,13</sup>

Los complementarios hematológicos en este paciente no mostraron ninguna alteración significativa, aunque puede haber signos en esta entidad con anemia megaloblástica.<sup>18,19</sup>

El 90 % de la forma cblA y en menor porcentaje los mult<sup>(-)</sup> cblB, responden a megadosis de B<sub>12</sub>, al aumentar la actividad de la enzima y mejorar el pronóstico.

Los niños con acidurias orgánicas, especialmente las formas neonatales, evolucionan con mal incremento ponderal por anorexia, según registra la literatura; no ha sido así en nuestro caso, el que mantuvo adecuada evaluación nutricional.<sup>1,2,13</sup>

Dados los sucesivos cuadros de gravedad del paciente con trastornos metabólicos severos (hipoglicemias y acidosis metabólicas descompensadas) y toma neural, se coordina con el Centro Nacional de Genética para confirmar el diagnóstico.<sup>11,13,20-22</sup>

Este niño permaneció casi toda su vida de lactante ingresado en el servicio de nutrición de nuestro hospital, recibió tratamiento dietético con dieta baja en fenilalanina, fórmula láctea en adecuada cantidad de vitamina B<sub>12</sub>, y carbamacepina. Los cuadros graves de descompensación se trataron en el momento oportuno y con la terapia requerida.

Falleció a los 16 meses de edad, diagnosticado con acidemia metilmalónica.

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Nelson W.E., Colaboradores. Tratado de Pediatría. Volumen I, Enfermedades Metabólicas Cap.70 I Introducción a los errores congénitos del metabolismo pag 411 edición.
2. Fenton W. Rosemberg L. Disorders and Methylmalonate Metabolism. En Senver C., Valle D., Beaudet A. Sly W., eds The Metabolic and Molecular Base of inherited Disease. Nueva York: Editorial Mc.Graw Hill. Inc. Health Professions. 1995, 1423-9.
3. Leonar I. The management and outcome of propionic and methylmalonic acidemia J. Inher Matab Di, 1995; 18: 430-4.
4. Matsui SM, Mahoney MJ, Rosemberg LE. The natural history of the inherited methylmalonic acidemia. N Engl J Med 1983; 14:857-61.
5. Rodriguez P, Hoenika J, Muros, Perez B, Perez-Cerda C, Richard E, et al Human propionyl - Co A carboxylase B subunit gene : exon -intro definition and mutation spectrum in Spanish and latin American propionic acidemia patients. Am J Hum Genet 1998; 63:360-9.
6. Ohura T, Narisawa K, Tada K. Propionic Acidemia : sequence analysis of mutant mRNAs from japan B Subunit -deficient patients . J Inher Matab Dis 1993 ; 16: 863-7.
7. Naylor EW, Chace DH. Automated tandem mass spectrometry for mass newborn screening for disorder in fatty acid, organic and amino acid metabolism . J Child Neurol 1999;14:54-8.
8. Lamhowah AM, Troxel CE, Scuter S, Graef RA. Two distinct mutations at the same site the PCC gene in propionic acidemia . Genomics 1990;63:249-54.
9. Choupkova M, Ravn K, Schwartz M, Kraus JP. Changes in the carboxyl terminus of the beta subunit human propionyl - CoA Carboxylase affect the oligomer assembly and catalysis : expression and characterization of seven patient -derived mutant forms of PCC in Escherichia coli . Mol Genet Metab 2000-71:623-32.
10. Ravn K, Choupkova M, Chistensen E, Simonense H et al. High incidence of propionic acidemia in Greenland is due to a prevalent mutation 1540ins CCC, in the gene for the B - subunit of propionyl CoA carboxylase . Am J Hum Genet 2000; 67 16 :863-7.
11. Ninam TK, Thom H, Russell G. Oral vitamin B12 treatment of cobalamin - responsive methylmalonic aciduria . J Inher Metab Dis 1992; 15:932-40.
12. Choupkova TK, Ravn K, Schwartz M, Kraus JP. Changes in the carboxyl terminus of the beta subunit human propionyl-CoA carboxylase affect the oligomer assembly and

- catalysis: Expression and characterization of seven patient mutant of PCC in *Escherichia coli* .*Mol Genet Metab* 2000;71:623-32.
13. Comejo V, Raiman E .Errores innatos del metabolismo de los aminoácidos. En: Colombo M, Comejo Raimznn E .eds innatod del metabolismo del niño. Santiago de Chile. Editorial: Universitaria, 1999:59-112.
  14. Thomas E . Dietary man ag ement of inborn errors of amino acid metabolism with protein-modified diet .*Child Neurol* 1992;7:S92-111.
  15. Thompson GN, Walter Jh , Breson JL , Ford GC Lyonnet JV et al .Sources of propion in inborn en of propionate metabolism. *Metabolism* 1999;39:1133.
  16. Baumgarten E , Virado C . long - term follow -up of 77 patients with insolated methylmalonic acidaemia .*Inher Metab Dis* 1995;18:138-42.
  17. Del Valle JA , Merinero B , Jiménez A, García M , Ugarte M , Ditary Treatment and bio chemical studie on neonatal case of propionyl -CoA carboxylase deficiency . *J Inher Metab Dis* 1982; 1-22.
  18. Van Der Meer SB , Poggi F , Spada M , Bonnefont JP , Ogier H , et al .Clinical outcome of long -term mana g ement of patients with vitamin B12-unresponsive mwthylmalonic academia . *J Pediatr* 1994; 125:908.
  19. Comejo V. tratamiento nutricional en algunos errores congénitos del metabolismo. En: Men aghello J, ed Diálogos en pediatría XII Santiago Chile. Editorial: Mediterráneo, 1997; 197-210.
  20. Levy H .Nutritional therapy in inborn of metabolism En : Desnick R .*Treatm of genetics diseases* .New York , London .Editorial : Chrchill Livingstone Ins .1991:1-22.
  21. Barrera G. Estandares antropometricos para evaluacion del estado nutritivo. Instituto de nutricion y tecnologia de los alimentos .Universidad de Chile ,1999.
  22. Roce CH , Millington D , Maltby D , Bohan T . L-camitine excretion of propionyl co enzyme. A Propionyl camitine in propionic academia .*J ClinInvest* 1984;73:1785-8.