

Universidad de Ciencias Médicas “Mariana Grajales Coello”. Holguín. Holguín

## LA ACIDURIA METILMALÓNICA: A PROPÓSITO DE UN CASO. EVOLUCIÓN CLÍNICA, NUTRICIONAL Y METABÓLICA DURANTE LOS PRIMEROS 7 AÑOS DE VIDA

Yanexy Pérez González<sup>1¶</sup>, Victor Tamayo Chang<sup>2\*</sup>, Galina Galcerán Chacón<sup>3¶</sup>, Aracelis Hernández García<sup>4§</sup>, Indira Espinosa Matos<sup>4§</sup>.

### RESUMEN

La aciduria metilmalónica (AMM) es una acidemia orgánica de tipo autosómica recesiva causada por la deficiencia de la actividad metilmalonil CoA mutasa (MMCM): enzima que interviene en el catabolismo de los aminoácidos de cadena ramificada valina e isoleucina, y de la treonina y la metionina. La AMM también puede ser causada por defectos de la biosíntesis del cofactor adenosilcobalamina de la MMCM. El defecto enzimático puede recorrer desde ausencia de la enzima hasta la actividad reducida de la misma. La expresión clínica de la AMM varía desde una forma neonatal grave con acidosis metabólica y muerte, hasta una forma crónica progresiva. Se describe el caso de una niña de 11 meses de vida extrauterina que fue atendida en las instituciones del Sistema de Salud de la provincia Holguín (Cuba) con un debut tardío de AMM. El diagnóstico definitivo se estableció mediante cromatografía gaseosa acoplada a espectrometría de masa en el Laboratorio de Errores Innatos del Metabolismo del Centro Nacional de Genética Médica (La Habana, Cuba). La instauración inmediata de los tratamientos dietoterapéutico y medicamentoso específicos una vez realizado el diagnóstico, así como su mantenimiento y seguimiento en los 7 años transcurridos, han hecho posible la supervivencia de la paciente, la recuperación progresiva y exitosa de funciones neurológicas, y el control metabólico y nutricional adecuado. *Pérez González Y, Tamayo Chang V, Galcerán Chacón G, Hernández García A, Espinosa Matos I. La aciduria metilmalónica: A propósito de un caso. Evolución clínica, nutricional y metabólica. RCAN Rev Cubana Aliment Nutr 29(2):499-513. RNPS: 2221. ISSN: 1561-2929.*

Palabras clave: *Errores congénitos del metabolismo / Aciduria metilmalónica / Nutrición / Alimentación.*

---

<sup>1</sup> Médico. Especialista de Segundo Grado en Pediatría. Máster en Atención Integral al Niño. Profesor Asistente.

<sup>2</sup> Médico. Especialista de Segundo Grado en Genética Clínica. Máster en Ciencias en Atención Integral al Niño. Profesor Auxiliar. <sup>3</sup> Médico. Especialista de Segundo Grado en Pediatría. Máster en Nutrición en Salud Pública. Rectora de la Universidad de Ciencias Médicas de Holguín. <sup>4</sup> Médico. Especialista de Primer Grado en Pediatría.

<sup>¶</sup> Universidad de Ciencias Médicas “Mariana Grajales Coello”. <sup>\*</sup> Centro Provincial de Genética Médica. <sup>§</sup> Hospital Pediátrico Provincial “Octavio de la Concepción de la Pedraja”.

## INTRODUCCIÓN

Los errores innatos del metabolismo (EIM) agrupan varias enfermedades genéticamente determinadas en las que las alteraciones de la estructura y/o función de una enzima originan defectos a tipo reacción en cadena.<sup>1-2</sup> Las anomalías enzimáticas provocarán eventualmente un aumento de la concentración del sustrato a metabolizar por la enzima deficiente en estructura/función, la disminución de la tasa de formación del producto de la reacción catalizada por la enzima; y la activación de vías metabólicas alternativas a fin de lidiar con las concentraciones aumentadas del sustrato, pero con la posibilidad de producir colateralmente metabolitos de alta toxicidad celular.

En los últimos años se ha producido en Cuba un incremento relativo en la incidencia de las enfermedades genéticas,<sup>3</sup> debido en parte al progreso alcanzado en el control de las enfermedades infecciosas y nutricionales de la infancia, y en parte por el avance logrado en el conocimiento de las causas genéticas de las enfermedades, y con ello, la posibilidad de la aplicación de métodos novedosos para la prevención, control y tratamiento de las mismas.

El tratamiento dietoterapéutico de los EIM, a la espera del desarrollo de futuras terapias etiológicas, constituye hoy día el tratamiento de elección de estos pacientes.<sup>4-5</sup> Mediante manipulaciones dietéticas se trata de limitar (e incluso suprimir) el nutriente involucrado en la ruta metabólica dañada por un lado, mientras se administra el producto deficitario o se aportan las coenzimas necesarias para la utilización celular del mismo, por el otro. Por consiguiente, la dieta del niño afectado sufrirá alteraciones cuantitativas y cualitativas que obligará al seguimiento constante. La actuación dietoterapéutica, junto con el diagnóstico precoz y la disponibilidad creciente de productos industriales químicamente

definidos para situaciones metabólicas, se han trasladado a un mejor pronóstico de los EIM y la prolongación de la supervivencia de los niños afectados.

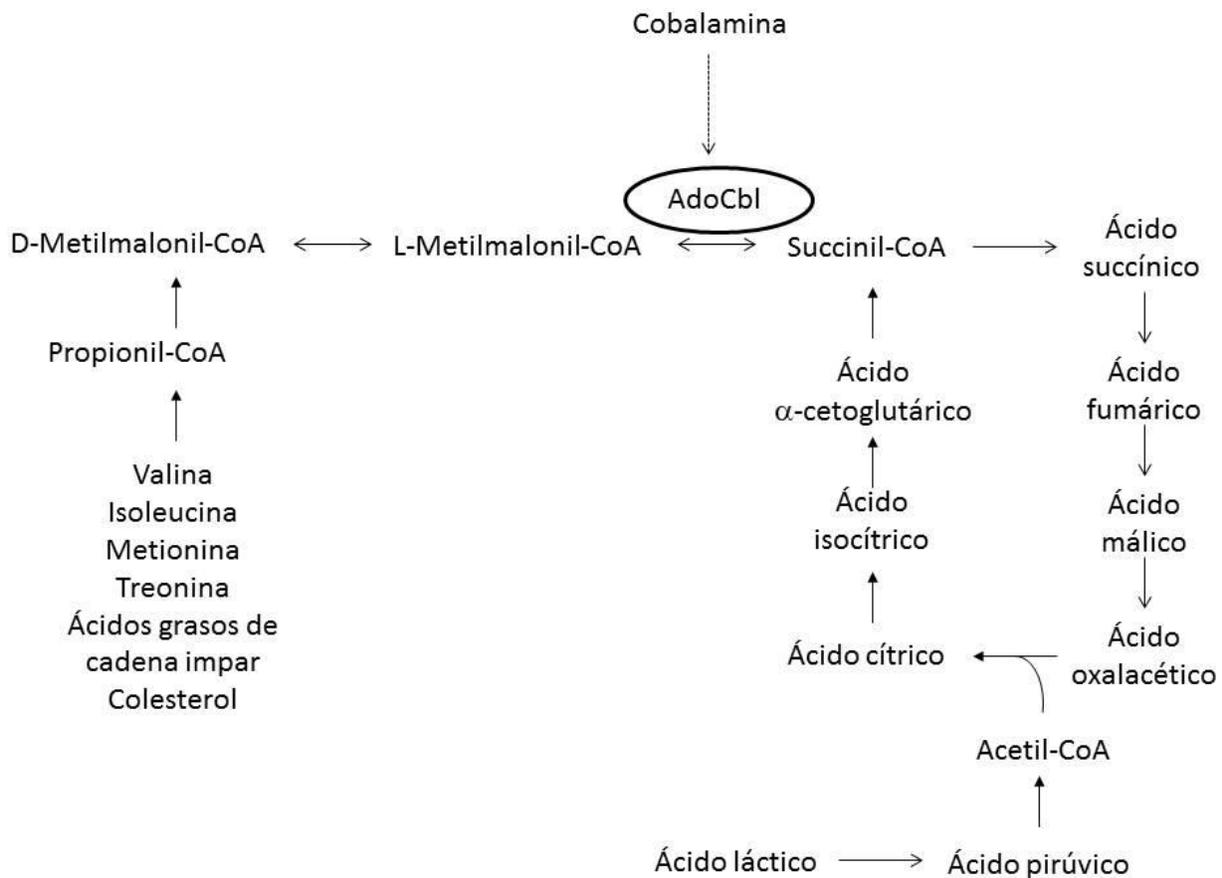
Las acidemias orgánicas se incluyen dentro de los errores congénitos del metabolismo intermediario a tipo intoxicación.<sup>6-7</sup> Globalmente, las acidemias orgánicas se consideran muy raras en su presentación. No obstante, se estima que la incidencia aproximada de las acidemias orgánicas en su conjunto es de 1:50,000 a 1:100,000 neonatos.

La acidemia metilmalónica (AMM) se considera como la más común de las acidemias orgánicas que se diagnostican en los programas de pesquijaje neonatal tanto masivos como selectivos.<sup>8-10</sup> La AMM es un EIM que se hereda con un patrón autosómico recesivo, y que se expresa por el acúmulo de ácido metilmalónico en los fluidos fisiológicos.

La AMM es causada por la deficiencia de la enzima mitocondrial metilmalonil-CoA mutasa (MMCM) que interviene en el catabolismo de los aminoácidos de cadena ramificada valina e isoleucina; y de la treonina y la metionina.<sup>11-14</sup> La MMCM cataliza la interconversión de la metilmalonil-CoA en succinil-CoA como paso previo a la entrada del sustrato en el ciclo de Krebs. La AMM también puede ser causada por defectos de la biosíntesis del cofactor adenosilcobalamina (derivado de la vitamina B<sub>12</sub>) de la MMCM. La interrupción de este paso provoca la acumulación en la sangre del ácido metilmalónico y la aparición incrementada del mismo en la orina del niño.

Se han descrito dos formas de la deficiencia de la actividad MMCM: la forma *mut(o)* en la que la actividad enzimática es indetectable; y la *mut(-)* con actividad enzimática reducida y respuesta *in vitro* a la administración de hidroxilcobalamina.<sup>15-17</sup> El gen codificante de la MMCM ha sido localizado en el cromosoma 6 p12-p21.2.

Figura 1. Vías metabólicas para la utilización de los aminoácidos de cadena ramificada, metionina y treonina. El aminoácido se convierte en L-metil-malonil-CoA mediante sucesivas reacciones de oxidación e isomerización. La enzima mitocondrial metilmalonil-CoA mutasa se ocupa de la interconversión entre la L-metilmalonil-CoA y el succinil-CoA: el punto de entrada al ciclo de Krebs. Los ácidos grasos de cadena impar y el colesterol también pueden ser utilizados mediante esta vía. La adenosilcobalamina (derivada de la vitamina B<sub>12</sub>) actúa como cofactor de la actividad mutasa.



Los aminoácidos de cadena ramificada como la leucina, la isoleucina y la valina; otros aminoácidos como la metionina y la treonina; así como la timina y los ácidos grasos de cadena impar, son todos precursores del propionil-CoA: el sustrato que origina el ácido metilmalónico.<sup>18-19</sup> Por ello, el tratamiento fundamental de la AMM consiste en la restricción de la presencia de

dichos precursores en la dieta regular del niño afectado.<sup>4</sup> Los pacientes con defectos de la síntesis de vitamina B<sub>12</sub>, así como con actividad reducida de la MMCM, responden frecuentemente a las altas dosis farmacológicas de hidroxicobalamina con la reducción de la excreción de ácido metilmalónico.

La AMM puede presentarse en el período neonatal o durante la infancia temprana a través de alteraciones en el crecimiento pondoestatural, acidosis metabólica, y retraso del neurodesarrollo, junto con síntomas neurológicos variados debido a la repercusión de la acidosis metabólica.<sup>11-14</sup> Existen formas menos graves de la AMM y de comienzo más tardío que se caracterizan por descompensaciones agudas intermitentes.<sup>20</sup> De forma general, el curso de la AMM se complica por crisis metabólicas agudas que son precipitadas por estados catabólicos; y el desenlace es fatal en los primeros años de vida.

Los hallazgos bioquímicos característicos de la AMM son la acidosis láctica, la hipoglucemia, la hipercetonemia, la hiperglicinemia, y la hiperamonemia. La elevación de la glicina en la sangre del probando también apunta hacia el diagnóstico de la AMM. El diagnóstico definitivo de la AMM se realiza mediante la determinación de la presencia en la orina del paciente de ácidos orgánicos. El perfil urinario muestra elevación de los ácidos metilmalónico y metilcítrico. Varios métodos han sido propuestos con estos fines, incluida la cromatografía de gases acoplada a la espectrometría de masas (CGEM).

El diagnóstico definitivo de la AMM se hace mediante la cuantificación de la actividad MMCM en cultivos de leucocitos y fibroblastos de la piel, así como gracias a los estudios de Biología molecular para definir la mutación enzimática específica.<sup>15-17</sup> El diagnóstico de la AMM también se puede realizar en forma presintomática mediante un tamiz neonatal ampliado que incluye la detección de acilcarnitinas mediante espectrometría de masas en tándem.

La detección y el tratamiento oportuno y temprano de la AMM pueden evitar secuelas invalidantes (como el retardo mental) y la muerte.<sup>21</sup> El tratamiento de la AMM se basa en la restricción de la presencia de proteínas naturales en la dieta

regular (a fin de limitar el aporte de los aminoácidos de cadena ramificada, azufrados e hidroxilados),<sup>4</sup> unida a la suplementación con fórmulas hidrolizadas con una composición químicamente de aminoácidos para mantener el crecimiento y la nutrición esperados.<sup>22-23</sup>

El tratamiento dietoterapéutico de la AMM incluye también la administración de L-carnitina a dosis de entre 100 – 300 mg.Kg<sup>-1</sup>.día<sup>-1</sup>, y de vitamina B<sub>12</sub> con 1 – 2 mg.día<sup>-1</sup>. Los suplementos de L-carnitina se administran para compensar estados secundarios de deficiencia debido a la excreción urinaria aumentada de ácidos orgánicos unidos a este compuesto.<sup>24</sup>

Por otra parte, la biota bacteriana intestinal puede producir cantidades elevadas de ácido propiónico: el precursor directo del ácido metilmalónico. La descontaminación intestinal consecuente con un antibiótico como el Metronidazol a 20 mg.Kg<sup>-1</sup>.día<sup>-1</sup> durante 10 – 15 días, repetida mensualmente, representa otra opción terapéutica. La diálisis podría ser necesaria en casos extremos de intoxicación metilmalónica.

Hasta el momento en Cuba se han diagnosticado muy pocos casos de AMM, pero todos han tenido una supervivencia muy corta. Este trabajo presenta el primer caso diagnosticado de AMM en la provincia Holguín, y con el cual se muestra la importancia de la instauración del tratamiento médico adecuado de forma inmediata después del diagnóstico, tratamiento que comprendió una además la intervención dietoterapéutica continua en el tiempo a fin de garantizar la supervivencia del paciente, y con ello, la recuperación progresiva y exitosa de las funciones neurológicas afectadas inicialmente, junto con el control metabólico y nutricional adecuado.

## PRESENTACIÓN DE CASO

El siguiente caso clínico se presenta una vez obtenido el consentimiento de los padres para la publicación de las características clínicas y genéticas de la niña afectada, y los resultados bioquímicos, siempre con fines científicos, de manera expresa y por escrito.

El caso se expone de una niña de 11 meses de vida extrauterina, hija de un matrimonio consanguíneo en el que los padres fueron reconocidos como primos en cuarta generación con edades de 34 años la madre y de 53 años el padre, respectivamente; y domiciliada en un área rural de la provincia Holguín. El padre refirió un matrimonio anterior también consanguíneo con 3 hijos libres de síntoma alguno. A su vez, la abuela materna es fruto de una unión consanguínea. Entre los antecedentes patológicos de los padres que fueron dignos de interés para la historia clínica del probando solo se recogió el padecimiento de la madre de hipotiroidismo.

La niña fue el producto de un embarazo a término. Se obtuvieron antecedentes en el segundo trimestre del embarazo de una infección del tracto urinario de la madre unida a una moniliasis vaginal que requirió antibioticoterapia con Ciprofloxacina (500 mg: 2 tabletas cada 12 horas) y Nistatina en óvulos; así como de anemia, que se corrigió con suplementación de ácido fólico (5 mg: 2 tabletas cada 8 horas), fumarato ferroso (65 mg: 1 tableta diaria) y vitamina C (500 mg: 1 tableta diaria).

El parto fue eutócico a las 41.2 semanas de gestación. El conteo Apgar fue de 8 – 9 a los 5 minutos de nacimiento. Las características antropométricas de la niña al nacer fueron: *Longitud supina*: 52 cm; *Peso*: 3,800 gramos.

Desde los 2 meses de edad de la niña, y en cada evolución médica hecha en el área de salud durante el primer año de vida, se

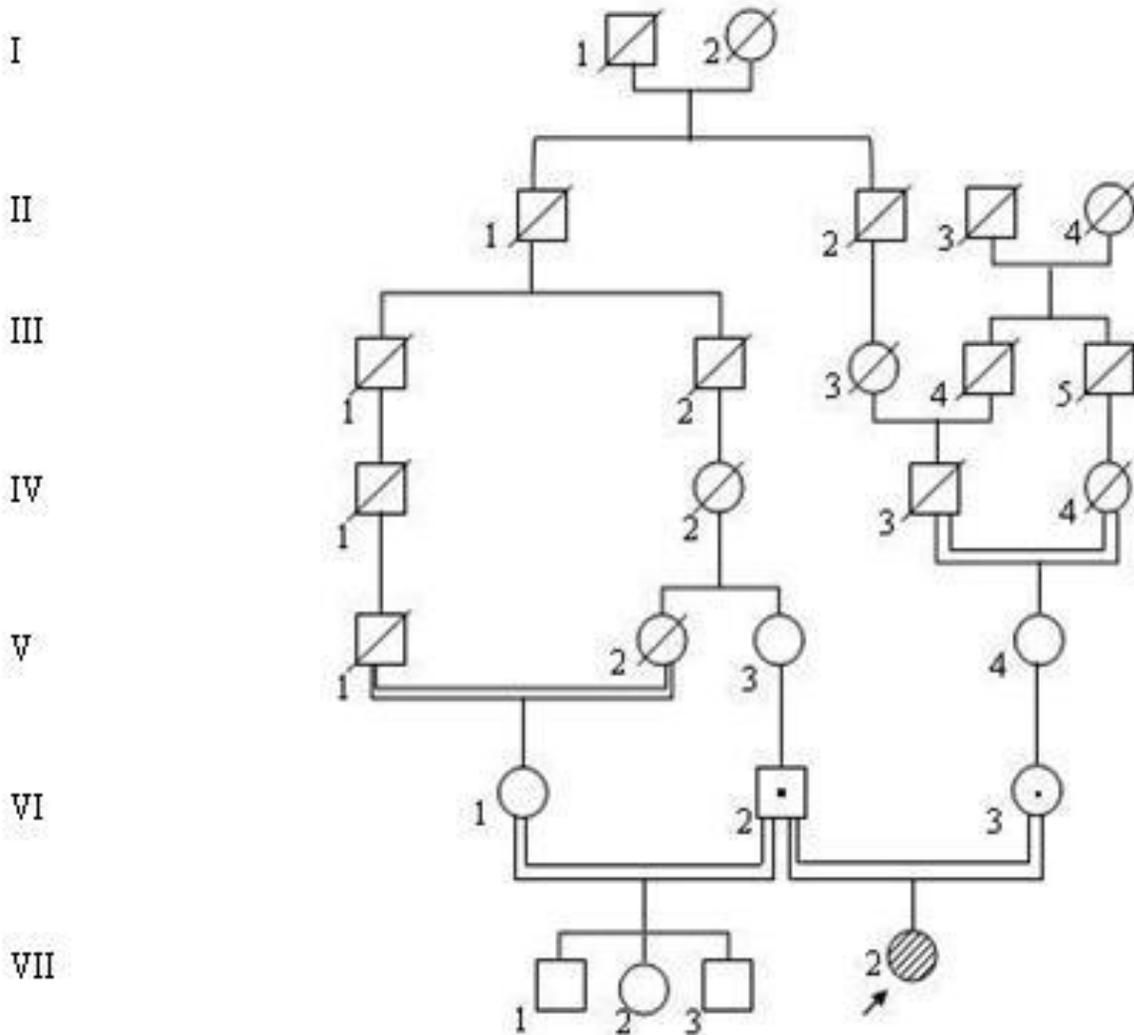
constató siempre retardo del desarrollo psicomotor, y la madre refería continuamente que la niña no adquiría las habilidades esperadas para la edad. A los 5 meses de edad se notó disminución del tono y la fuerza de los músculos paravertebrales, la cintura y las extremidades. A lo anterior se le sumó un cambio en la coloración del cabello desde un color oscuro hacia otro rubio claro.

La ganancia de peso durante los primeros 10 meses de vida extrauterina fue superior a la esperada para el sexo y la edad. Se avanzó el diagnóstico de una obesidad exógena a pesar de que la lactancia materna exclusiva era el régimen alimentario seguido en la niña.

A los 10 meses de vida extrauterina la niña es evaluada de forma integral debido a los antecedentes recogidos y la aparición ahora de estrabismo bilateral. La tomografía axial computarizada simple del cráneo de la niña reveló signos de atrofia generalizada de la corteza cerebral con ventriculomegalia, razón por la cual se diagnosticó una lesión estática del Sistema Nervioso Central (SNC). Por su parte, el examen radiográfico de la pelvis ósea no encontró signos de retraso óseo ni deformidades esqueléticas.

Cuando la niña contaba con 11 meses de edad desarrolló en su hogar un cuadro de dificultad respiratoria aguda con disnea, taquipnea, tiraje intercostal, bamboleo toracoabdominal, y reducción considerable de la fuerza de contracción de la musculatura respiratoria ancilar. La evolución del cuadro respiratorio fue rápida hacia el paro cardiorrespiratorio, razón por la cual requirió entubación endotraqueal y traslado urgente al Hospital Pediátrico Provincial “Octavio de la Concepción Pedraja” (Holguín), lugar donde fue ingresada en la unidad de cuidados intensivos.

Figura 2. Árbol genealógico de la niña probando. Leyenda: *Círculos claros:* Mujeres. *Cuadrados claros:* Hombres. *Raya diagonal:* Sujeto fallecido. *Flecha:* Niña probando. *Línea doble:* Unión consanguínea.



En el momento del ingreso se constataron en la niña palidez cutánea, aspecto terroso de la piel, frialdad corporal y lividez reticular. El pelo se apreció de color rubio claro, ralo y quebradizo. Se palpó una hepatomegalia de superficie lisa que rebasaba el reborde costal derecho en 2 cm (aproximadamente). El tono y el trofismo muscular estaban marcadamente disminuidos, y había pérdida de la conciencia. Un electroencefalograma (EEG)

completado a la admisión indicó la presencia de signos marcados de sufrimiento cortical global difuso junto con signos moderados de irritabilidad cortical bifrontal.

Los exámenes bioquímicos iniciales revelaron anemia (Hb: 81.0 g.L<sup>-1</sup>), leucocitosis con desviación hacia la izquierda y presencia de neutrófilos con granulaciones tóxicas, y una eritrosedimentación acelerada (valor obtenido: 66 mm.hora<sup>-1</sup>).

Tabla 1. Lista de problemas de salud de la niña hasta el momento del ingreso hospitalario con 11 meses de vida extrauterina

Pr1. Ganancia excesiva de peso durante el primer año de vida extrauterina

H1: Obesidad exógena

Pr2. Retardo del desarrollo neuropsicomotor

Pr3. Disminución del trofismo y la fuerza de contracción muscular

Pr4. Cambios en la coloración del cabello

Pr5. Estrabismo bilateral

→ TAC simple de cráneo: Atrofia generalizada de la corteza cerebral + Ventriculomegalia

H2: Lesión estática del sistema nervioso central

→ Rx Pelvis ósea: Nada a señalar

Pr6. Cuadro respiratorio agudo

sPr6.1 Disnea

sPr6.2 Taquipnea

sPr6.3 Tiraje intercostal

sPr6.4 Bamboleo toracoabdominal

sPr6.5 Reducción considerable de la fuerza de contracción de la musculatura respiratoria ancilar

Pr7. Insuficiencia respiratoria aguda

→ Intubación endotraqueal (+1)

→ Ingreso en el Servicio hospitalario de Cuidados Intensivos Pediátricos

→ Ventilación mecánica (+1)

→ Rx Tórax: Lesión inflamatoria de la base del pulmón derecho

H3: Neumonía aguda

→ Hemogasometría: Acidosis metabólica con hipoxemia que alternaba con alcalosis metabólica

→ Traqueostomía + Ventilación mecánica (+30)

→ Colocación de sonda nasogástrica (+1)

→ Gastrostomía con fines alimentarios (+60)

sPr7.1 Trastornos hidroelectrolíticos

sPr7.2 Trastornos ácido-básicos

H4: Acidosis metabólica

→ Reacción de la ninhidrina: Presencia de aminoácidos libres en la orina

→ Reacción del cloruro férrico: Positivo

→ Cromatografía gaseosa acoplada a espectrometría de masa: Aumento de la excreción urinaria del ácido metilmalónico

→ Cromatografía de capa delgada: Presencia de cistina, cisteína, ácido aspártico, asparagina y glicina en la muestra de orina

Un examen de Rayos X mostró una lesión inflamatoria de la base del pulmón derecho, y en virtud de ello (y tomando en cuenta el *status* hemoquímico) se instaló el diagnóstico de neumonía aguda. El análisis hemogasométrico reveló acidosis metabólica con hipoxemia que alternaba con alcalosis metabólica. También se detectó hiperamonemia  $> 83.2 \mu\text{g.dL}^{-1}$  ( $> 53.0 \mu\text{mol.L}^{-1}$ ).

La paciente evolucionó tórpidamente durante los siguientes 4 meses en el Servicio de Cuidados Intensivos, y desarrolló desequilibrios hidroelectrolítico y ácido-básico recurrentes, junto con infecciones recurrentes causadas por diferentes bacterias y hongos. Se registró una pérdida importante de peso durante esta etapa. El peso de la niña quedó comprendido entre los percentiles 10 – 25 de las tablas de referencia. Se ha de

destacar que la niña se mostraba obesa en el momento del ingreso hospitalario.

La situación clínica y bioquímica de la niña fue interconsultada con el Servicio hospitalario de Genética Clínica, quien avanzó el diagnóstico de un error congénito del metabolismo. La reacción de ninhidrina fue positiva a la presencia de aminoácidos libres en la orina de la niña. También se reportó la presencia en la orina de la niña de oxoácidos como los ácidos fenilpirúvico y fenilacético después de la conducción del *test* de coloración con cloruro férrico<sup>\*†</sup>.

Con estos hallazgos que afirmaban la presencia de una aciduria orgánica, la muestra de orina de la niña se remitió al Laboratorio de Errores Innatos del Metabolismo del Centro Nacional de Genética Médica (La Habana, Cuba) para pruebas bioquímicas especializadas. La cromatografía gaseosa acoplada a espectrometría de masa reveló la presencia del ácido metilmalónico, mientras que la cromatografía en capa delgada demostró la presencia de cistina, cisteína, ácido aspártico, asparagina y glicina. Todos los exámenes completados condujeron al asentamiento de la aciduria metilmalónica como el problema principal de salud de la niña cuyo caso se presenta en este ensayo.

Hecho el diagnóstico genético, se instauró el programa de intervención alimentaria, nutricional y metabólica correspondiente. La niña recibió un esquema parenteral construido con Dextrosa al 30%

(200 g.24 horas<sup>-1</sup> = 760 Kcal.24 horas<sup>-1</sup>) y Lípidos 10% (40 g.24 horas<sup>-1</sup> = 360 Kcal.24 horas<sup>-1</sup>) para la satisfacción de las necesidades nutricionales. La reposición de electrolitos y minerales se hizo según los estándares vigentes en el Servicio de Cuidados Intensivos. La gastrostomía fue empleada para la provisión de leche materna. El esquema de apoyo nutricional se suplementó con L-carnitina a razón de 1.5 g.día<sup>-1</sup> y Cianocobalamina en dosis de 1000 mg 3 veces a la semana por vía intramuscular (IM).

La mejoría clínica progresiva hizo posible que, tras 4 meses de hospitalización, la niña fuera trasladada al Servicio de Clínica Pediátrica. En este momento se reformuló el programa de intervención alimentaria, nutricional y metabólica. El contenido energético de la prescripción dietética se ajustó a 120 – 150 Kcal por cada kilogramo de peso corporal por día de evolución para sostener la recuperación clínica. Se hicieron las restricciones esperadas del aporte proteico de la dieta. Para ello, se preparó una fórmula láctea de composición proteica similar a la utilizada en la alimentación de los niños fenilcetonúricos.<sup>5</sup> Esta fórmula láctea se complementó con viandas licuadas para asegurar un aporte global de proteínas de 1.5 g.Kg<sup>-1</sup>.día<sup>-1</sup> a la vez que se restringía la presencia de aminoácidos azufrados, hidroxilados y de cadena ramificada. El programa DIETARAP (Instituto de Neurología y Neurocirugía de La Habana) se empleó en la construcción del régimen alimentario-dietético prescrito en la niña, a la vez que satisfacer las restricciones del contenido de aminoácidos de los alimentos-diana. Se mantuvieron los suplementos de cianocobalamina a razón de 100 mg IM dos veces en la semana, y de L-carnitina a razón de 1.2 gramos diarios por vía oral.

\* El test de coloración con cloruro férrico fue descrito por Folling en el diagnóstico de la fenilcetonuria. Para más detalles: Consulte: Folling A. The original detection of phenylketonuria. En: Phenylketonuria and some other inborn errors of amino-acid metabolism [Editores: Bickel H, Hudson FP, Woolf LJ]. Georg Thieme. Stuttgart: 1971.

† El *test* de coloración con cloruro férrico puede devolver resultados inespecíficos. Para más detalles: Consulte: Vela M, Cicerón I, Pérez M, Úrtiz J, Ibarra I, Ouvres Z; *et al.* Interpretación del tamiz metabólico. Generalidades (1 de IV partes). Acta Pediatr Méx 2001;22(6):432-40.

Figura 3. Momentos en la evolución clínica y nutricional de la niña. Panel superior: *Izquierda*: A los 11 meses de vida extrauterina, cuando fue ingresada en el Servicio pediátrico de Cuidados Intensivos. *Derecha*: A los 2 años de edad. Panel inferior: A los 7 años de edad.



La respuesta nutricional observada, y la compensación metabólica lograda, justificaron finalmente el egreso hospitalario de la niña, y la conducción de controles nutricionales y bioquímicos en el área de

salud de pertenencia de la familia para el seguimiento ulterior.

Cuando la niña cumplió los 2 años de edad se completó una evaluación nutricional integral. Las mediciones antropométricas fueron como sigue: *Talla/Edad*: 50 – 75

percentiles de las tablas de referencia; *Peso/Edad*: 20 – 50 percentiles; y *Peso/Talla*: 25 – 50 percentiles. Se comprobó la preservación del pH fisiológico de la sangre mediante gasometrías seriadas, indicando con ello la compensación de la AMM. Los valores séricos de amoníaco fueron de  $86 \mu\text{g.dL}^{-1}$  ( $\equiv 53.7 \mu\text{mol.L}^{-1}$ ). Por su parte, la excreción urinaria de ácido metilmalónico fue de 1,540 mmol/mol de creatinina: una reducción significativa desde los valores constatados en ocasión de la AMM. No se presentaron complicaciones renales.

Sin embargo, la niña mantenía retardo del desarrollo psicomotor e hipotonía muscular. Se instaló un tratamiento rehabilitador intensivo que logró que la niña alcanzara las habilidades psicomotoras esperadas. De resultas de ello, la niña logró sentarse sola, sin ayuda, y desarrolló el gorjeo y la sonrisa social como forma de relacionarse con el exterior.

El esquema dietoterapéutico fue revisado nuevamente, y las recomendaciones de energía se estimaron en esta ocasión en  $1,370 \text{ Kcal.}24 \text{ horas}^{-1}$ . La distribución energética se hizo como sigue: *Glúcidos*: 60 – 62%; *Grasas*: 28 – 30%; y *Proteínas*: 8 – 9%; respectivamente. El aporte de proteínas con la dieta se hizo con vegetales, cereales, y pastas alimenticias de contenido proteico restringido. La composición proteica de la fórmula láctea se reajustó otra vez en base a los requerimientos prescritos de las proteínas dietéticas.

## DISCUSIÓN

La concurrencia de hipotonía muscular, acidosis metabólica y alteraciones de la coloración del pelo, unido al antecedente genético de consanguinidad parental, fueron los datos clínicos que sugirieron el diagnóstico de un error congénito del metabolismo en esta niña del tipo de las acidemias orgánicas. La acidosis

metabólica sobreviene debido a la acumulación en cantidades tóxicas en la sangre de ácidos orgánicos derivados de la activación de rutas metabólicas alternativas para el catabolismo de los aminoácidos comprometidos por la actividad mutasa deficitaria/ausente.

La hipotonía muscular pudiera ser el resultado de la imposibilidad de la acreción proteica en las cantidades requeridas para el recambio estructural debido a la utilización deficitaria de aminoácidos esenciales para el metabolismo muscular como los aminoácidos de cadena ramificada. También la hipotonía muscular podría ser el resultado de la hipercatabolia desencadenada por el organismo para compensar los ingresos nutrimentales insuficientes. La atrofia por desuso podría ser una tercera contribución a la hipotonía muscular.

El cambio en la coloración del cabello de la niña apuntaría hacia estados deficitarios de aminoácidos azufrados que están involucrados en la síntesis de los pigmentos que se depositan en el folículo piloso. Tal mecanismo se ha propuesto también para explicar el signo de la bandera en niños carenciados nutricionalmente.<sup>25</sup> Los estados deficitarios de los aminoácidos azufrados se originarían de la imposibilidad de la utilización celular de los mismos que son ingeridos con los alimentos de la dieta y la leche materna.

Se debe recalcar la importancia de la consanguinidad parental como factor de riesgo de la aparición de enfermedades heredo-metabólicas en la provincia Holguín. Se tiene como consenso que las enfermedades con un patrón de herencia autosómica recesiva (como las acidemias orgánicas) son más comunes en aquellos grupos humanos donde la consanguinidad es común.<sup>26-27</sup> La antigua jurisdicción de Holguín nació con la llegada de familias españolas que se establecieron en la región que hoy ocupa la ciudad de ese nombre y las zonas aledañas, y quienes formaron una

comunidad que creció desde adentro. La endogamia se convirtió en una práctica social frecuente debido a que la actividad económica que sustentaba la comunidad en sus orígenes no requería del trabajo esclavo, y por lo tanto, evolucionó durante algún tiempo como un grupo cerrado.<sup>28</sup>

Todos los datos expuestos en los párrafos previos no deben escapar a la atención del equipo de asistencia en el momento de asistir a un niño en coma, o con trastornos de la conciencia en el que también existen alteraciones del equilibrio ácido-básico e hidro-electrolítico,<sup>12</sup> sobre todo en la provincia Holguín, que se destaca con el mayor número de pacientes aquejados de enfermedades heredometabólicas que son diagnosticadas en Cuba.

Se constató una ganancia excesiva de peso durante los primeros 10 meses de vida extrauterina de la niña, un hallazgo incongruente con la conducción de la lactancia materna como única práctica alimentaria en ella. No parece ser que esta ganancia excesiva de peso haya sido causada por estados de retención hídrica (como podría ocurrir en el *kwashiorkor*). Además, el equipo de salud que la atendió en ese momento avanzó el diagnóstico de obesidad exógena como la mejor causa de la ganancia excesiva de peso. Es probable entonces que los trastornos del metabolismo intermediario hayan activado rutas metabólicas alternativas para la utilización celular de ácidos grasos de cadena impar, y que éstos eventualmente se conviertan en triglicéridos y se depositen tanto en el tejido adiposo subcutáneo como el espesor de vísceras sólidas como el hígado. En tal caso, en esta niña se constató una hepatomegalia en el momento del ingreso hospitalario, lo que hablaría de un hígado graso no alcohólico.

La introducción de nuevas tecnologías diagnósticas en el Sistema Nacional de Salud permite el diagnóstico rápido y oportuno de enfermedades metabólicas en situación de debut agudo, de forma tal de asegurar un

tratamiento inmediato que evite un desenlace fatal. En este aspecto, la implementación de la cromatografía gaseosa acoplada a la espectrometría de masa hace posible separar e identificar varios marcadores de bajo peso molecular de características hidrosolubles que actúa como productos intermedios o finales del metabolito de los aminoácidos, carbohidratos, lípidos, y las aminas biógenas.

Son más de 250 los ácidos orgánicos que pueden estar presentes en la orina, y más de 65 los errores innatos del metabolismo que generan patrones característicos de ácidos orgánicos en la orina: elemento fundamental en el diagnóstico y seguimiento de los pacientes. Mediante la cromatografía gaseosa acoplada a la espectrometría de masa se han diagnosticado 3 casos de AMM en Cuba. El caso presentado en este ensayo fue el cuarto que se ha diagnosticado con AMM mediante esta tecnología, lo cual propició la instauración de un tratamiento médico y dietoterapéutico rápido y oportuno, lo que permitió la supervivencia de la niña.

Los pacientes aquejados con EIM son seguidos regularmente por grupos multidisciplinarios creados en las instituciones pediátricas del país, y que están constituido por genetistas, neurólogos, psicólogos, trabajadores sociales, pediatras, dietistas y nutricionistas. Estos últimos dos especialistas son los encargados del diseño, implementación, conducción y supervisión de los programas de intervención alimentaria, nutricional y metabólica que son esenciales para la recuperación clínica y nutricional de los enfermos.

En los EIM el tratamiento nutricional es de vital importancia para lograr un adecuado desarrollo físico-mental y, por ende, social; y la instauración precoz del mismo asegura estos objetivos. En la paciente expuesta en este caso clínico, con un debut tardío de la AMM y un deterioro psicomotor crónicamente acumulado, la enfermedad metabólica se intervino

nutricionalmente tan pronto fue diagnosticada, con lo que se recuperó el estado nutricional, a la vez que se aseguró el desarrollo motor y cognitivo.

La intervención alimentaria, nutricional y metabólica seguida en la niña examinada prescribió la restricción del aporte de las proteínas de origen natural, y la presencia preferente en la dieta de aquellas de origen vegetal. Las carnes son una fuente excelente de aminoácidos de cadena ramificada y azufrados, y por lo tanto, componentes indispensables de la dieta del niño llegado el momento de la alimentación complementaria. Sin embargo, en estos casos de AMM, el consumo de tales fuentes de proteínas puede aportar cantidades de sustratos que desbordan la capacidad de utilización de rutas metabólicas afectadas por la deficiencia enzimática. Se deben tomar las previsiones necesarias para que, por un lado, se puedan satisfacer los requerimientos de aminoácidos esenciales, mientras se contiene el aporte de aminoácidos considerados como tóxicos, por el otro.

La restricción de la presencia de las proteínas de origen animal en la dieta de la niña se debe acompañar de la administración de coenzimas como la vitamina B<sub>12</sub> que participan en el metabolismo de los sustratos comprometidos; así como de otras sustancias como la carnitina que se eliminan en la orina de forma acelerada en compañía de los derivados metabólicos de los sustratos no utilizados celularmente. De esta manera, se asegura un curso clínico de la enfermedad metabólica libre de descompensaciones y complicaciones, a la vez que el control metabólico y nutricional del enfermo.

La suplementación con betaína ha sido también considerada como una herramienta intervencionista en las acidurias metilmalónicas.<sup>29</sup> La betaína es un derivado trimetilado de la glicina, y puede actuar como un donante de grupos metilo para la

reconversión de la homocisteína en metionina.<sup>29</sup>

Se podría haber sumado al programa de intervención alimentaria, nutricional y metabólica un hidrolizado de proteínas libre de aquellos aminoácidos de cadena ramificada (entre otros) que deben ser restringidos en la dieta de los pacientes con AMM. Sin embargo, es probable que tales productos no abunden en el mercado internacional, lo que traería consigo discusiones adicionales sobre el costo de adquisición y de disponibilidad continua en el tiempo de los mismos; y con ello, el encarecimiento del tratamiento médico de tales enfermos, más allá de la voluntad y los buenos deseos de equidad y justicia de los equipos de salud.<sup>22-23</sup> Por propia definición, los EIM afectan a pocas personas, y por ello se incluyen dentro de la categoría de “enfermedades huérfanas”, muchas veces preteridas en el desarrollo de sistemas de diagnóstico y tratamiento por otras como las crónicas no transmisibles. Adicionalmente, la respuesta clínica, metabólica y nutricional de la niña a la restricción proteica, junto con la suplementación de vitamina B<sub>12</sub> y L-carnitina, y la evolución observada durante estos 7 años, harían suponer que el defecto metabólico de la AMM estaría a nivel del cofactor adenosilcobalamina, o ser explicado por una actividad reducida de la MMCM.<sup>20</sup>

## EPÍLOGO

La niña cuenta actualmente con 8 años de edad, y sigue atendida de manera integral por el equipo multidisciplinario creado en la provincia Holguín para el seguimiento continuo en el tiempo de casos como éste, así como de otros EIM. La niña exhibe un desarrollo motor adecuado, un tono muscular preservado, ausencia de déficits neurológicos, un lenguaje verbal mejorado, y relaciones adecuadas con familiares, pares y otros miembros del entorno dentro del cual

se desenvuelve. La evaluación nutricional más reciente fue como sigue: Talla/Edad: 50 – 75 percentiles; *Peso/Edad*: 10 – 25 percentiles; y *Peso/Talla*: 25 – 50 percentiles de las tablas de referencia; respectivamente.

La adherencia al programa de intervención alimentaria, metabólica y nutricional se ha trasladado a un adecuado control metabólico, el aseguramiento de un pH fisiológico, la ausencia de acidosis, cifras esperadas de amoníaco en la sangre ( $75 \mu\text{g.dL}^{-1} < 85 \mu\text{g.dL}^{-1} \equiv 46.9 \mu\text{mol.L}^{-1} < 52.0 \mu\text{mol.L}^{-1}$ ), y descenso de la excreción urinaria de ácido metilmalónico a 1,210 mmol/mol de creatinina. El programa de intervención alimentaria, nutricional y metabólica ha sido revisado y ajustado sistemáticamente en cada encuentro médico, teniendo en cuenta los requerimientos propios de la edad y el sexo; y manteniendo la restricción de las proteínas de origen animal como fuentes de aminoácidos azufrados y de cadena ramificada. El programa de intervención también incluye la suplementación oral con L-carnitina ( $100 \text{ mg.Kg}^{-1}.\text{día}^{-1}$ ) y vitamina B<sub>12</sub> ( $2 \text{ mg.día}^{-1}$ ).

## RECOMENDACIONES

Considerando la elevada frecuencia de las acidurias orgánicas en los niños críticamente enfermos atendidos en las instituciones de salud de la provincia Holguín, se justifica la inclusión de la determinación de los ácidos orgánicos en muestras de orina entre los exámenes diagnósticos de en todo paciente que se presente con un cuadro clínico agudo y grave y/o con un estado comatoso de etiología no precisada; y con antecedentes de consanguinidad familiar, hipotonía muscular, cambios en la coloración del cabello, y retardo psicomotor.

La instauración inmediata de un tratamiento medicamentoso y nutricional estricto y sistemático en los pacientes en los que se diagnostique una aciduria orgánica

permite el control clínico, nutricional y metabólico, asegura el desarrollo pondoestatural esperado para la edad y el sexo, previene las complicaciones de todo tipo (sobre todo las neurológicas); y le ofrece a los pacientes un mejor pronóstico y, por ende, una mejor calidad de vida.

## AGRADECIMIENTOS

Los familiares de la niña, por acceder a la publicación de los resultados expuestos en este ensayo.

Laboratorio de Estudio de los Errores Innatos del Metabolismo del Centro Nacional de Genética Médica, por la decisiva contribución en la determinación de la AMM presente en la niña.

## SUMMARY

*Methylmalonic aciduria (MMA) is a recessive autosomic organic acidemia caused by deficiencies of the methylmalonyl CoA mutase (MMCM) activity: an enzyme intervening in the catabolism of branched-chain aminoacids valine and isoleucine, as well as threonine and methionine. MMA might also be caused by defects in the biosynthesis of the cofactor adenosylcobalamine of MMCM. The enzymatic defect might range from the absence of the enzyme to its reduced activity. Clinical expression of MMA varies between a severe neonatal form with metabolic acidosis and death, and a chronic, progressive form. The case is described of a female baby with 11 months of extrauterine life assisted at the institutions of the Health System of the province of Holguín (Cuba) with a late onset MMA. Definitive diagnosis was established by means of gas chromatography coupled with mass spectrometry at the Laboratory of Inborn Errors of Metabolism of the National Center for Medical Genetics (Havana city, Cuba). Immediate implementation of specific dietetic and pharmaceutical treatments once diagnosis was made, as well as the follow-up for the next 7 years, has made survival of the patient possible, as well as the progressive and successful recovery of the*

*neurological functions, and adequate metabolic and nutritional controls. Pérez González Y, Tamayo Chang V, Galcerán Chacón G, Hernández García A, Espinosa Matos I. Methylmalonic aciduria: A propos of a case. Clinical, nutritional and metabolic evolution during the first 7 years of life. RCAN Rev Cubana Aliment Nutr 29(2):499-513. RNPS: 2221. ISSN: 1561-2929.*

*Subject headings: Inborn errors of metabolism / Methylmalonic aciduria / Nutrition / Food.*

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Raghuveer TS, Garg U, Graf WD. Inborn errors of metabolism in infancy and early childhood: An update. *Am Fam Phys* 2006;73:1981-90.
2. Lemes A. Errores congénitos del metabolismo. *Arch Pediatr Uruguay* 2003;74:33-6.
3. Martínez Rey L. Actualidad terapéutica de los Errores Innatos del Metabolismo. *Rev Cubana Genet Comunit* 2016;10: 5-13.
4. Ruiz Pons M, Sánchez-Valverde Visus F, Dalmau Serra J. Tratamiento nutricional de errores innatos del metabolismo. Ergon. Madrid: 2004.
5. Marcos Plasencia L. Soporte alimentario, nutrimental y metabólico de los fenilcetonúricos en Cuba. *RCAN Rev Cubana Aliment Nutr* 2012;22(2 Supl): S1-S77.
6. Dionisi-Vici C, Deodato F, Röschinger W, Rhead W, Wilcken B. "Classical" organic acidurias, propionic aciduria, methylmalonic aciduria and isovaleric aciduria: Long-term outcome and effects of expanded newborn screening using tandem mass spectrometry. *J Inherit Metab Dis* 2006;29:383-9.
7. Viera IC, Paz LN, Alvarez AC. Diagnóstico bioquímico de acidurias orgánicas en Cuba: Período 2008-2013. *Acta Bioq Clín Latinoamer* 2015; 49:209-14.
8. Oberholzer VG, Levin B, Burgess EA, Young WF. Methylmalonic aciduria. An inborn error of metabolism leading to chronic metabolic acidosis. *Arch Dis Child* 1967;42(225):492.
9. Deodato F, Boenzi S, Santorelli FM, Dionisi-Vici C. Methylmalonic and propionic aciduria. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2006;142C(2):104-12.
10. Fowler B, Leonard JV, Baumgartner MR. Causes of and diagnostic approach to methylmalonic acidurias. *J Inherit Metab Dis* 2008;31:350-60.
11. Espinosa E, Montaña M, Mera P, Echeverri O, Guevara J, Barrera L. Acidemia metilmalónica: Presentación de un caso y revisión de literatura científica. *Revista Med [Colombia]* 2014;22(1):62-7. Disponible en: <http://revistas.unimilitar.edu.co/index.php/rmed/article/view/1031>. Fecha de última visita: 16 de Abril del 2018.
12. Martín-Hernández I. Acidemias propiónica y metilmalónica: Desórdenes con complicaciones neurológicas. *Rev Mex Neuroci* 2007;8:255-60.
13. Mahfoud A, Domínguez CL, Pérez A, Rizzo C, Merinero B, Pérez B. Diagnóstico y tratamiento de la aciduria metilmalónica: A propósito de un caso. *Investigación Clínica* 2007;48(1): 99-105. Disponible en: [http://www.scielo.org.ve/scielo.php?pid=S053551332007000100010&script=sci\\_arttext](http://www.scielo.org.ve/scielo.php?pid=S053551332007000100010&script=sci_arttext). Fecha de última visita: 16 de Abril del 2018.
14. Buller Viqueira E, Muñoz Peralta F, Cabello Pulido J. Acidemia metilmalónica. *Rev Clín Med Fam* 2016; 9:232-6.
15. Worgan LC, Niles K, Tirone JC, Hofmann A, Verner A, Sammak AA; *et al.* Spectrum of mutations in *mut* methylmalonic acidemia and identification of a common Hispanic mutation and haplotype. *Hum Mutat* 2009;27:31-43.

16. Hörster F, Baumgartner MR, Viardot C, Suormala T, Burgard P, Fowler B; *et al.* Long-term outcome in methylmalonic acidurias is influenced by the underlying defect (mut0, mutj, cblA, cblB). *Pediatr Res* 2010;62:225-30.
17. Acquaviva C, Benoist JF, Pereira S, Callebaut I, Koskas T, Porquet D, Elion J. Molecular basis of methylmalonyl-CoA mutase apoenzyme defect in 40 European patients affected by mut<sup>o</sup> and mut- forms of methylmalonic acidemia: Identification of 29 novel mutations in the MUT gene. *Hum Mutat* 2008;25:167-76.
18. Harper, A. E., Miller, R., Block, K. P. (1984). Branched-chain amino acid metabolism. Annual review of nutrition, 4(1), 409-54.
19. Chuang DT, Chuang JL, Wynn RM. Lessons from genetic disorders of branched-chain amino acid metabolism. *J Nutr* 2006;136(1 Suppl): S243-S249.
20. Ledley FD, Levy HL, Shih VE, Benjamin R, Mahoney MJ. Benign methylmalonic aciduria. *N Engl J Med* 1984;311:1015-8.
21. Santillán Aguayo E, Revilla Estivil N, Belmont Martínez L, Fernández Lainez C, Guillén López S, Ibarra González I; *et al.* Tratamiento de urgencias de la acidemia metilmalónica. *Acta Pediatr Mex* 2012;33:48-51.
22. Touati G, Valayannopoulos V, Mention K, de Lonlay P, Jouvét P, Depondt E; *et al.* Methyl-malonic and propionic acidurias: Management without or with a few supplements of specific amino acid mixture. *J Inher Metab Dis* 2008;29:288-98.
23. Yannicelli S. Nutrition therapy of organic acidemia with amino acid based medical foods: Emphasis on metabolic and propionic acidemias. *J Inher Metab Dis* 2008;29:281-7.
24. Roe CR, Hoppel CL, Stacey TE, Chalmers RA, Tracey BM, Millington DS. Metabolic response to carnitine in methylmalonic aciduria. An effective strategy for elimination of propionyl groups. *Arch Dis Child* 1983;58:916-20.
25. Friedman M, Orraca-Tetteh R. Hair as an index of protein malnutrition. En: Nutritional improvement of food and feed proteins. Springer. Boston MA: 1978. pp 131-154.
26. Bittles AH. Endogamy, consanguinity and community genetics. *J Genet* 2002; 81:91-8.
27. Hamamy H. Consanguineous marriages. *J Community Genet* 2012;3:185-92.
28. Sánchez Machado Y, Almaguer Mederos LE. Consanguinidad, endogamia y exogamia en Holguín entre los siglos XVIII y XIX. *Rev Novedades en Población* 2018;14(28):57-63. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1817-40782018000200057](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1817-40782018000200057). Fecha de última visita: 24 de Abril del 2018.
29. Urbón Artero A, Aldana Gómez J, Reig del Moral C, Nieto Conde C, Marinero Cortés B. Aciduria Metilmalónica con Homocistinuria de inicio neonatal: Mejoría bioquímica y clínica con betaína. *An Esp Pediatr* 2002;56:337-41.