

Protocolo de diagnóstico y tratamiento de las acidemias propiónica, metilmalónica e isovalérica

Campistol J¹; Bóveda MD²; Couce ML³;
Lluch MD⁴; Merinero B⁵

¹Servei de Neurología.
Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona.

²Laboratorio de Metabolopatías.
Hospital Clínico Universitario de Santiago.
Santiago de Compostela.

³Unidad de Trastornos Metabólicos.
Hospital Clínico Universitario de Santiago.
Santiago de Compostela.

⁴Servicio de Neurología.
Hospital Virgen de la Macarena, Sevilla.

⁵Centro Diagnóstico Enfermedades Moleculares.
Dpto. Biología Molecular.
Universidad Autónoma de Madrid, Madrid.

Palabras clave: acidemia orgánica, propiónica, metilmalónica, isovalérica, diagnóstico, tratamiento.

Correspondencia:

Dr. Jaume Campistol Plana.
Servei de Neurología.
Hospital Sant Joan de Déu, 2.
08950, Esplugues, Barcelona.
e-mail: campistol@hsjdbcn.org

Introducción

Cuando nos referimos a las acidemias propiónica, metilmalónica e isovalérica hablamos de un grupo de enfermedades metabólicas de herencia autosómica recesiva encuadradas dentro de las acidurias orgánicas y afectando al metabolismo de los aminoácidos de cadena ramificada.

Los tres aminoácidos de cadena ramificada (leucina, isoleucina y valina) son químicamente similares y su metabolismo comienza con un primer paso de transaminación. Los alfa-cetoácidos correspondientes así formados sufren, mediante un complejo multienzimático común para todos ellos, una descarboxilación oxidativa dependiente del pirofosfato de tiamina (TPP). A continuación los 3 aminoácidos siguen vías metabólicas independientes y distintas que se detallan en la Fig. 1 (1,2). Las deficiencias enzimáticas en los distintos pasos del metabolismo de los aminoácidos ramificados (Fig. 1) se

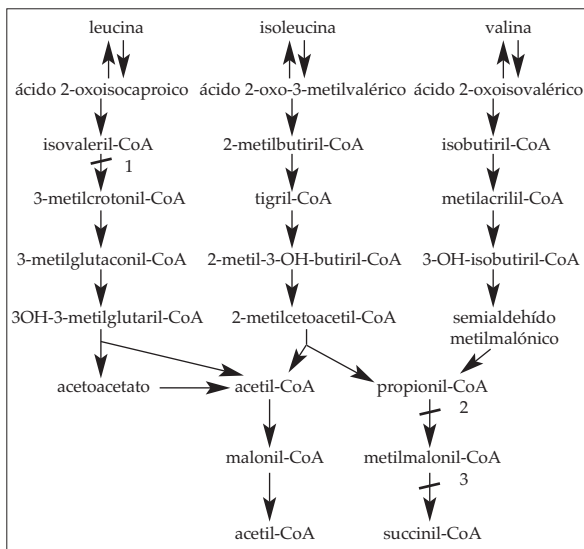


Fig. 1. Metabolismo de los 3 aminoácidos de cadena ramificada.

conocen con el nombre genérico de acidurias orgánicas, y se definen como aquellos trastornos genéticos que dan lugar a un aumento de ácidos orgánicos en fluidos biológicos. Dentro de ellas, las acidemias isovalérica (AIV), propiónica (AP) y metilmalónica (AMM) son las más frecuentes. Sin embargo, son enfermedades raras, se calcula una frecuencia en la población mundial no mayor de 1 caso cada 100.000 recién nacidos vivos para AIV y AP, y de 1 cada 50.000 para AMM (2,3).

Acidemia isovalérica

La acidemia isovalérica (McKusick 243500) está causada por la deficiencia en el enzima isovaleril-CoA deshidrogenasa (dentro de la vía de degradación de la leucina) que metaboliza el isovaleril-CoA a 3-metilcrotonil-CoA (Fig. 1). Como consecuencia del defecto enzimático, se produce un acúmulo intracelular de isovaleril-CoA con la aparición de metabolitos característicos en líquidos biológicos y olor característico a “pies sudados” o “queso” (debido al ácido isovalérico).

El metabolito más característico, presente siempre en la orina de pacientes afectados, es la isovalerilglicina. Pero durante las descompensaciones, se pueden acumular además otros metabolitos (Fig. 2) (1,2).

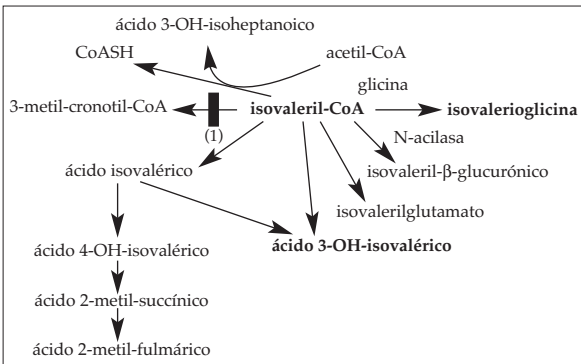


Fig. 2. Vías metabólicas alternativas del isovaleril-CoA acumulado tras la interrupción de la vía principal.

Academia propiónica

La acidemia propiónica (McKusick 606054) está causada por la deficiencia en la actividad propionil-CoA carboxilasa (PCC), enzima mitocondrial dependiente de biotina y necesario para la transformación de propionil-CoA en D-metilmalonil-CoA (Fig. 1) (3). La PCC es un heteropolímero compuesto por dos tipos de subunidades α y β , codificadas por los genes *PCCA* y *PCCB*, respectivamente. Como consecuencia del defecto, se produce acúmulo intramitocondrial de propionil-CoA que se metaboliza por vías metabólicas secundarias a otros metabolitos (Fig. 3).

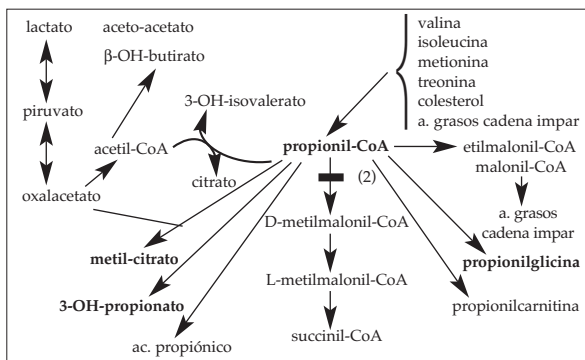


Fig. 3. Precusores principales del propionil-CoA y metabolitos característicos producidos como consecuencia del bloqueo enzimático⁽³⁾.

Bioquímicamente, la AP se caracteriza por la presencia de altas concentraciones de ácido propiónico libre en sangre y orina. Sin embargo, debido a su volatilidad, no es un metabolito útil para el diagnóstico. El exceso de propionil-CoA se desvía por rutas alternativas hacia la formación de numerosos metabolitos, fundamentalmente ácidos orgánicos, que se encuentran también elevados en fluidos fisiológicos, especialmente metilcitrato y 3-OH-propionato en orina (Fig. 3). El acúmulo de propionil-CoA intracelular da lugar a la inhibición del enzima N-acetilglutamato sintetasa y del sistema de transporte mitocondrial de la glicina, que explicaría la

hiperamoniemia y la hiperglicinemia que presentan estos pacientes. Además el propionil-CoA se puede conjugar con carnitina dando lugar a un aumento de propionil-carnitina y a una deficiencia secundaria de carnitina en plasma. Por otra parte, el propionil-CoA puede actuar como cebador en lugar del acetil-CoA en la síntesis de ácidos grasos, dando lugar a un aumento relativo de los ácidos grasos de cadena impar (OLCFA) (3,4).

Acidemia metilmalónica

La acidemia metilmalónica (AMM) es un grupo de errores congénitos del metabolismo de los aminoácidos ramificados que se caracteriza por el acúmulo de ácido metilmalónico en fluidos fisiológicos, y está causado por la incapacidad de convertir L-metilmalonil-CoA en succinil-CoA en la vía del propionato (4). Esta reacción está catalizada por el enzima mitocondrial metilmalonil-CoA mutasa (MCM) que requiere 5'-desoxiadenosilcobalamina (AdoCbl) como cofactor. La AMM puede ser el resultado de un defecto en la proteína mutasa, o bien en algún paso del procesamiento intra-celular de cobalamina (Cbl) que conduce a la síntesis del cofactor AdoCbl. Mediante estudios de complementación celular somática se han caracterizado diferentes formas bioquímicas: forma mut (MIM 251000), en la que la MCM se encuentra afectada con dos expresiones fenotípicas mut⁰ y mut⁻; y cuatro grupos en los que se encuentra alterada la síntesis de AdoCbl: cblA (MIM 251100), cblB (MIM 251110), cblH (MIM 606169), y cblD-variante 2, éste último descrito recientemente (5). Los pacientes con estas formas presentan acidemia metilmalónica aislada (6).

Existen además otros grupos de complementación genética: cblC (MIM 277400), cblD (MIM 277410) y cblF (MIM 277380), en los que se encuentra afectada tanto la síntesis intracelular de AdoCbl como la de metilcobalamina (MeCbl), cofactor de la remetilación citosólica de homocisteína a metionina, catalizada por la N-metiltetrahydrofolato:homocisteína metiltransferasa. En el grupo cblF el defecto se encuentra localizado en el transporte de la

cobalamina a través de la membrana lisosomal. En todos estos casos los pacientes presentan acidemia metilmalónica combinada con homocistinuria. En la Fig. 4, se puede ver el metabolismo intracelular de las cobalaminas, y los correspondientes defectos (Fig. 4).

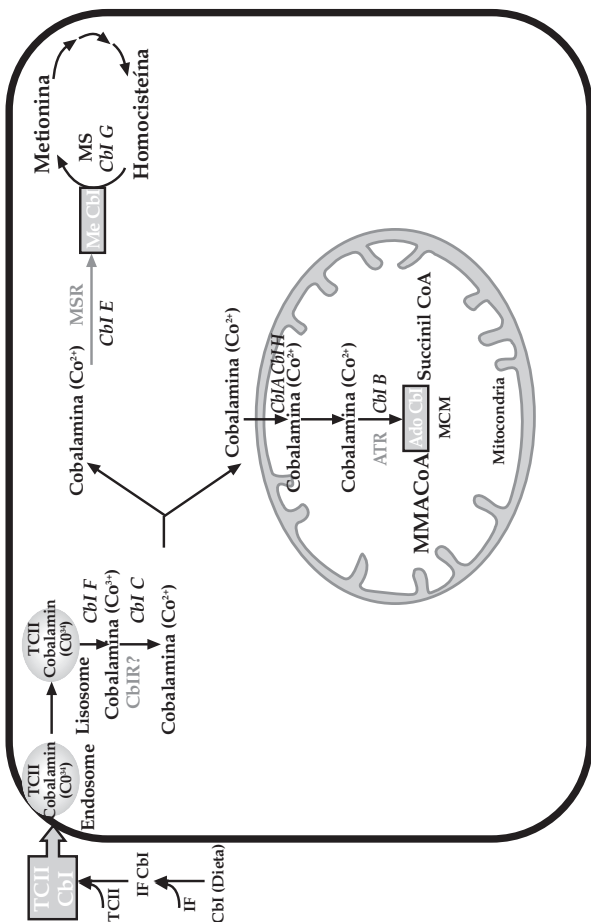


Fig. 4. Metabolismo celular de cobalaminas. MCM: metilmalonil-CoA mutasa; ATR: ATP: cobalamina (Co¹⁺) adenosiltransferasa. MS: metionina sintasa; MSR: metionina sintasa reductasa. Ado Cbl: adenosilcobalamina; Me Cbl: metilcobalamina.

En los pacientes con acidemia metilmalónica aislada el acúmulo intramitocondrial de metilmalonil-CoA se metaboliza también a través de vías metabólicas secundarias, apareciendo grandes cantidades de los ácidos metilmalónico (MMA), 3-hidroxipropiónico y metilcítrico en orina, propionilcarnitina en sangre, hipocarnitinemia y aumento relativo de OLCFA. En los pacientes con acidemia metilmalónica con homocistinuria se produce además el acúmulo de homocisteína.

Diagnóstico

La orientación diagnóstica en este grupo de enfermedades se basa en los antecedentes familiares, la sintomatología clínica, la analítica básica de orientación y los exámenes bioquímicos específicos (7).

1. *Antecedentes familiares*

Se trata de un grupo de enfermedades metabólicas de herencia autosómica recesiva y en las que es común la ausencia de antecedentes familiares. Sin embargo, una historia de antecedentes de familiares próximos fallecidos ya en período neonatal en circunstancias poco claras, de abortos repetidos, de vómitos cíclicos acetonémicos o con antecedentes de consanguinidad refuerzan la sospecha clínica (1,2,7).

2. *Sintomatología clínica*

Las tres acidurias orgánicas tienen distintas formas de presentación en función del defecto enzimático, del momento de aparición de la descompensación así como de otros factores aún desconocidos. Los síntomas son bastante comunes para las tres entidades (7).

Forma severa neonatal (70-80% de los casos), la característica común es el inicio de los síntomas durante la primera semana de vida, después de un intervalo libre y sin una causa desencade-

nante aparente. Se trata inicialmente de síntomas inespecíficos de intoxicación con clínica de encefalopatía tóxica y que no responden a la medicación habitual: rechazo del alimento, succión débil, vómitos, pérdida de peso, distensión abdominal y síntomas de disfunción del SNC debido al acúmulo de ácidos orgánicos y amonio con letargia, hipotonía, temblor y convulsiones (3,7). El neonato sin causa aparente inicia además dificultad respiratoria, bradicardia, apneas, hipotermia pudiendo llegar al coma y exitus. Muchos presentan movimientos involuntarios, generalmente episodios de hipertonía con opistótonos y movimientos de boxeo y pedaleo; otras veces predomina la hipotonía axial e hipertonía de miembros con temblores de gran amplitud y sacudidas mioclónicas, lo cual es a menudo confundido con convulsiones. El electroencefalograma puede mostrar un patrón de salvassupresión. Es frecuente asimismo que presenten moderada hepatomegalia y deshidratación (8,9,10). Es característico de la AIV el olor a “pies sudados” o “queso” debido al acúmulo de ácido isovalérico.

Forma aguda intermitente de comienzo tardío, la enfermedad se manifiesta generalmente después del año de edad, a veces no se manifiesta hasta la adolescencia o incluso más tarde. En general las manifestaciones vienen precipitadas por cuadros infecciosos banales, por una excesiva ingesta proteica, estrés o por motivos desconocidos (6,8). La presentación es generalmente neurológica con episodios recurrentes de letargia o coma con ataxia o hepática con un cuadro de síndrome de Reye-like. Es frecuente encontrar una acidosis metabólica en ocasiones con hiperamonemia, cetonuria y pancitopenia. Estas presentaciones agudas vienen generalmente precedidas por otros síntomas premonitorios que no han sido diag-

nosticados: vómitos cíclicos con fallo de crecimiento, anorexia, deshidratación, ataxia. Estos pacientes por lo común presentan aversión a las proteínas (8).

Forma lentamente progresiva que cursa con síntomas muy insidiosos: digestivos (anorexia y vómitos), problemas cutáneos crónicos (candidiasis mucocutánea), retardo en el desarrollo pondoestatural y psicomotor, sintomatología extrapiramidal/piramidal e incluso deterioro mental progresivo^(8,11). Algunas de estas formas son oligosintomáticas (vértigo intermitente, ataxia truncal o trastornos de visión); excepcionalmente los pacientes pueden permanecer asintomáticos. La analítica básica de laboratorio puede ser normal en períodos intercríticos.

3. Analítica básica de orientación

SANGRE	ORINA
Recuento y fórmula	Olor y color
Glucosa, Calcio	C. Cetónicos
Equilibrio A/B	C. Reductores
Electrólitos (anión gap)	
pH	
Función hepática	
Amonio	
Lactato/piruvato	

Los hallazgos más frecuentes especialmente en fase de descompensación pueden ser:

- Acidosis metabólica (Bicarbonato < 15).
- Cetonemia/Cetonuria.
- Hiperamonemia, a veces muy importante (> 500 $\mu\text{mol/L}$).
- Neutropenia y trombocitopenia, y/o anemia.

- Glucosa normal o elevada. La existencia de hiperglucemia con glucosuria puede hacer pensar en una diabetes neonatal.
- Lactato normal o moderadamente elevado ($> 3-5$ mmol/L).
- Calcio normal o ligeramente disminuido.
- Función hepática normal/ligero incremento de enzimas hepáticas.

Ante estos datos y con una clínica más o menos compatible se debe proceder a una serie de exámenes complementarios para llegar al diagnóstico definitivo.

4. *Exámenes bioquímicos específicos:*

Estudio de metabolitos

El diagnóstico inicial se basa en la identificación de los metabolitos característicos de cada enfermedad en fluidos biológicos.

En AIV se acumula isovalerilglicina, presente siempre en la orina de los pacientes, independientemente del estado metabólico del mismo. Se excreta además 3-OH-isovalerato (que también puede estar presente en otros errores innatos). Durante episodios agudos de cetoacidosis se pueden acumular otros metabolitos como metilsuccinato, 4-OH-isovalerato, metilfumarato, 3-OH-isoheptanoato y otros conjugados como isovaleril-glutamato, isovaleril-glucurónido (Fig. 2) (6,8). En sangre se acumula isovaleril-carnitina (C5-carnitina), metabolito que permite la identificación de la enfermedad en los programas de detección neonatal (7,8).

En AP se encuentran aumentados el metilcitrato y el 3-OH-propionato, presentes siempre en la orina de los pacientes. Suelen encontrarse además, tigililglicina, propionil-glicina, y los cuerpos cetónicos derivados del propionato 3-OH-valerato, 3-ceto-valerato y 2-metil-3-ceto-valerato (ver Fig. 3) (10). En sangre se acumulan la propionilcarnitina (C3-carnitina) y de OLCFA.

Además son frecuentes la hiperglicinemia con hiperglicinuria, y la hipocarnitinemia.

En AMM se acumulan el metilmalonato y el metilcitrato, presentes siempre en la orina de estos pacientes, así como el 3-OH-propionato y propionilglicina (Fig. 3) (3). En sangre se encuentra aumentada también la C3-carnitina y en algunos casos se puede detectar metilmalonicarnitina, así como de OLCFA. En los casos de AMM combinada con homocistinuria se produce además hiperhomocisteinemia con hipometioninemia (3) (Tabla I).

Tabla I. Alteraciones bioquímicas en pacientes con diferentes defectos del metabolismo de las cobalaminas.

Grupo Complementación Genética	AMM Orina	HCYS Orina	Incorporación (1- ¹⁴ C) propionato	Actividad MMCoA Mutasa	Respuesta bioquímica a OHcbl i.m.*
mut ⁰	+	-	D	D	NO
mut	+	-	D	D	NO
cblA	+	-	D	N	SÍ
cblB	+	-	D	N	SÍ
cblC	+	+	D	N	SÍ
cblD	+	+	D	N	SÍ
cblF	+	+	D	NP	SÍ

AMM: ácido metilmalónico; HCYS: homocistinuria.

+ = presencia; - = no detectable; D = deficiente; N = normal; NP= no procede.

* no implica mejoría clínica del paciente en todos los casos.

Diagnóstico diferencial

El aumento de C3-carnitina en sangre puede ser indicativo tanto de AP como de AMM, por lo que es necesario realizar el análisis de ácidos orgánicos en orina para diferenciar entre estas dos entidades.

Se ha descrito también leve aciduria metilmalónica con homocistinuria en niños con lactancia materna de madres vegetarianas estrictas o de madres con anemia perniciosa por deficiencia de vitamina B12 (12), así como en la deficiencia en transcobalamina II (MIM 275350) con niveles normales de vitamina B12 en plasma (13).

Diagnóstico enzimático

En acidemia isovalérica se determina la incorporación de [1-¹⁴C] isovalerato a proteínas en fibroblastos, como medida indirecta de la actividad isovaleril-CoA deshidrogenasa. La incorporación se encuentra muy disminuida respecto a controles (2, 8).

En acidemia propiónica (3) el diagnóstico enzimático se lleva a cabo determinando la actividad propionil-CoA carboxilasa (PCC) en fibroblastos o en linfocitos, que se encuentra muy disminuida (< 5% respecto a controles).

En acidemia metilmalónica (3), la actividad metilmalonil-CoA mutasa es indetectable en fibroblastos en los pacientes con deficiencia en metilmalonil-CoA mutasa. En los pacientes con alguno de los diferentes defectos del metabolismo de las cobalaminas (cblA, cblB, etc.) se estudia la incorporación de [1-¹⁴C] propionato en fibroblastos en presencia y ausencia de hidroxicobalamina en el medio de cultivo, con el fin de conocer la respuesta "in vitro" a dicha vitamina. Además se pueden realizar estudios de complementación celular en fibroblastos para identificar el gen afectado.

Estudios genéticos

Se han identificado los genes afectados en estas acidurias orgánicas: en AIV: el gen *IVD*, localizado en el cromosoma 15q14-15 (6); en APP: los dos genes implicados son *PCCA* (13q32) y *PCCB* (3q21-22) (3); en AMM: los 3 genes iden-

tificados hasta el momento son *MUT* (6q21), que codifica la metilmalonil-CoA mutasa; *MMAA* (4q31.1-2), responsable del grupo cblA; y *MMAB* (12q24), responsable del grupo cblB (14, 15) en AMM con homocistinuria tipo cblC: el gen *MMACHC* localizado en el cromosoma 1p34.1 (16).

Se han descrito también numerosas mutaciones causantes de enfermedad en todos estos genes (17, 18).

Diagnóstico de portadores

Sólo es posible en las tres enfermedades mediante análisis de mutaciones, siempre que estén identificadas las dos mutaciones en el caso índice.

Diagnóstico prenatal

Actualmente se utiliza la combinación de técnicas diferentes: cuantificación de los metabolitos característicos en líquido amniótico, el estudio de la vía metabólica o de la actividad enzimática afectada, y/o el análisis de mutaciones, si se han identificado éstas en el caso índice.

En AIV(2) el diagnóstico prenatal se puede realizar mediante la determinación de isovalerilglicina en líquido amniótico; el estudio de la incorporación de [1^{14} C] isovalerato en amniocitos; y/o el análisis de mutaciones en el gen *IVD*.

En AP (19) mediante la determinación de la PCC en vellosidad coriónica; la cuantificación de C3-carnitina en líquido amniótico; y/o el análisis de mutaciones en los genes *PCCA* o *PCCB* en DNA de vellosidad coriónica o de amniocitos.

En AMM(20) mediante la cuantificación de metilmalonato o metilcitrato, C3-carnitina, homocisteína en líquido amniótico; la determinación de la actividad metilmalonil-CoA mutasa en vellosidad corial o amniocitos; y/o el análisis de mutaciones en los genes *MUT*, *MMAA*, *MMAB*, *MMACHC*.

Tratamiento

Generalmente las primeras medidas terapéuticas se establecen ante la mínima sospecha de la enfermedad, por ello, es aconsejable iniciar un protocolo de tratamiento, con el doble objetivo de eliminar el sustrato tóxico y evitar su producción.

Tratamiento en el período neonatal

Las formas graves, durante el período neonatal constituyen una urgencia y podemos considerar dos fases en el tratamiento (21):

I. Actuación en caso de sospecha de acidemia orgánica

A. Recogida inmediata de muestras para estudio bioquímico (ver pautas de diagnóstico bioquímico).

B. Medidas generales de sostén según el estado clínico:

1. Suprimir aporte proteico y simultáneamente favorecer el anabolismo mediante aporte calórico suficiente en forma de soluciones glucosadas (10 mg/kg/min) y lípidos, controlando la hiperglucemia (dar insulina si glucosa > 12 mmol/L o existe glucosuria) y la hiperosmolaridad. Posteriormente iniciar un aporte proteico escalonado con soluciones de aminoácidos (aa) (21,22).
2. Mantener aporte calórico (incremento de un 25% más de las necesidades basales con 70% en forma de glúcidos y un 30% de lípidos), hidratación y forzar diuresis con soluciones glucosadas al 10% con electrolitos 150-200 ml/kg/día las primeras 24 horas con o sin diuréticos. Los lípidos intravenosos nunca se deben administrar si existe una mínima sospecha de un trastorno de la beta-oxidación. Usar la vía enteral tan pronto como sea posible.

3. Corrección de la acidosis con bicarbonato endovenoso.
 4. Corrección de la hiperamonemia. En muchas ocasiones ésta es leve-moderada y responde a los depuradores de amonio habituales:
 - Fenilbutirato Na: 400 mg/kg/d (vía oral).
 - Benzoato Na: 400 mg/kg/d (ev/oral).Es preferible administrar uno sólo de ellos, para evitar las alteraciones electrolíticas que pueden ocasionar. El benzoato sódico es menos aconsejado por el teórico riesgo de depleción intramitocondrial del CoA. Si el amonio es > 400 micromoles/l considerar Carbamilglutamato (100-250 mg/kg/d) que estimula la carbamil fosfato sintetasa (CPS) activando así el ciclo de la urea y promoviendo la detoxificación del amonio⁽²¹⁾.
 5. Empleo de insulina endovenosa. Se emplea insulina rápida 0,01 u/kg/hora en neonatos y 0,02 u/kg/h fuera del período neonatal. Son precisos controles de glucemia (dextro-tix) cada 2 horas.
 6. Tratamiento energético de las infecciones intercurrentes.
 7. En general es necesario el ingreso en unidades de cuidados intensivos con soporte hemodinámico y asistencia respiratoria. Se debe controlar el edema cerebral y la hiperosmolaridad (intentando mantener el sodio entre 140-145 mEq/L).
- C. Eliminación de toxinas de forma rápida, si con la diuresis forzada no es suficiente: hemodiálisis, hemodiafiltración, exsanguinotransfusión o diálisis peritoneal, si el amonio plasmático es > 400 micromoles/l o existe acidosis metabólica y que no responden en 24 h a las medidas habituales de manejo.
- En la fase aguda se debe emplear además carnitina, como detoxificador, a dosis altas (300-400 mg/kg/d) (6,7, 21).

D. Ensayo terapéutico (21). Dado que en este momento aún no conocemos el diagnóstico definitivo se deben administrar todas las vitaminas que pueden ayudar:

APP: Biotina 20 mg / día (oral/ por sonda nasogástrica).

AMM: Hidroxicobalamina 1 mg/día (i.m.).

II. Tratamiento con el diagnóstico establecido

Una vez establecido el diagnóstico, se modifica la pauta general de tratamiento y ésta deberá ser individualizada en función de cada paciente, tolerancia, respuesta a los cofactores, estado nutricional, descompensaciones, etc. (22). Tiene tres objetivos principales: buen control metabólico evitando descompensaciones y previniendo las complicaciones; reducir los metabolitos tóxicos y finalmente lograr un estado nutricional correcto además de un desarrollo pondoestatural y neurocognitivo óptimos.

La dieta debe contener 120-140 Kcal/kg/día, con un aporte de 50% de grasas, 40% de hidratos de carbono y el 10% de mezcla de proteínas preferentemente naturales.

Administración de aminoácidos precursores. A partir de la normalización del amonio se introducirán proteínas con fórmula inicialmente sin los aminoácidos precursores que no se añadirán hasta que los ácidos orgánicos alcancen los valores recomendados (21,22). En la AIV la restricción de aminoácidos se limitará a la leucina, en la AMM y AP se deberán restringir los aminoácidos precursores del propionato (Valina, Isoleucina, Metionina y Treonina). Se aconseja su retirada en las descompensaciones, por la posibilidad de que en fase catabólica se conviertan en una fuente metabólica de producción de amonio. Además, hay que procurar evitar el ayuno prolongado por lo que la alimentación

enteral nocturna por sonda nasogástrica puede ser útil en los primeros años de vida.

Asimismo, se mantendrá un aporte suficiente de aminoácidos esenciales, no esenciales y nitrógeno para permitir una adecuada síntesis proteica y de los procesos anabólicos esenciales. Los estados carenciales, en especial por isoleucina, pueden dar lugar a manifestaciones cutáneas carenciales importantes como acrodermatitis enteropática (4).

Se deberá tener muy en cuenta la osmolaridad de los productos para evitar la deshidratación (23,24).

Medidas especiales

AMM y AP. L-Carnitina (150 mg/kg/día) como detoxicante de grupos propionil liberando CoA y restaurando la síntesis de ATP, incrementando las dosis en las descompensaciones. La administración de metronidazol (20 mg/kg/día) reduce la producción de propionato al actuar sobre las bacterias intestinales que metabolizarían las proteínas no absorbidas (9,24).

AIV. Para eliminar el exceso de isovaleril-CoA se puede emplear Glicina (250-600 mg/kg/día en cuatro-seis dosis), pero la tolerancia no siempre es buena, y además L-Carnitina (100 mg/kg/día).

En la AMM es también importante valorar la respuesta a grandes dosis de vitamina B12 que actuaría como cofactor en la etapa inicial del tratamiento (4). En las formas sensibles a la Vit. B12 su administración aumenta además la tolerancia proteica (21).

La utilización de proteínas naturales hasta el nivel de tolerancia ayuda a suministrar nutrientes traza y a evitar factores de deficiencias desconocidos.

El aporte calórico necesario para un adecuado incremento ponderal, es en general algo mayor que en niños normales, aunque con amplias variaciones individuales, se considera 120-160 calorías/kg/día en los primeros meses.

Lo ideal es proporcionar este aporte en forma de alimentos naturales, aunque los problemas de anorexia de estos niños obligan en ocasiones a tener que recurrir a suplementos con fórmulas especiales que cubran los aportes necesarios.

Los micronutrientes y vitaminas han de ser ajustados a las necesidades recomendadas por la ESPGHAN excepto para los cofactores específicos⁽²⁵⁾.

La hormona del crecimiento induce el anabolismo proteico, y si bien está contraindicada en la fase aguda puede ser útil a largo plazo si el crecimiento es pobre.

Trasplante hepático: Su indicación está reservada a las que clínicamente presentan un agravamiento progresivo con descompensaciones frecuentes, pero manteniendo una función cerebral aceptable. Se recomienda mantener postrasplante una dieta relajada y suplemento continuo de carnitina. Hay amplia experiencia de que el fallo renal progresivo y la afectación neurológica, incluyendo accidentes vasculares, no siempre son prevenidos (23).

Situaciones especiales

Actuación en descompensaciones agudas

Son causa de descompensación: infecciones, inmunizaciones, fiebre de cualquier origen, cambios de dieta, vómitos, anorexia, diarrea, cirugía, uso de fármacos (propionato de eritromicina y otros) (2,14,24).

Los síntomas de descompensación más comunes son anorexia, disminución de la actividad con tendencia al sueño, hipotonía, equilibrio inestable, polipnea, depresión del sensorio/irritabilidad y convulsiones.

Ante la sospecha de descompensación.

1. Medidas domiciliarias:

Recoger una muestra y determinar cetonuria; si es positiva se debe proceder al control riguroso de la ingesta proteica, puede ser el principio de una descompensación.

Simultáneamente se reduce la ingesta proteica habitual hasta un 50%, manteniendo la ingesta calórica y administrando soluciones azucaradas por vía oral o por sonda nasogástrica si el niño rechaza el alimento por anorexia.

La dosis de carnitina se puede incrementar hasta 400 mg/kg/día. Aporte calórico suficiente con líquidos azucarados y preparados exentos de proteínas. Posteriormente introducción escalonada de proteínas naturales a dosis bajas (0,25 g/kg/d) e incrementos progresivos y muy lentos hasta llegar a la dosis habitualmente tolerada por el paciente (20).

2. *Si la situación empeora, el niño debe ser hospitalizado y valorar su ingreso en Unidad de Cuidados Intensivos:* En situaciones con deshidratación, cetoacidosis o hiperamonemia:

- Suspender el aporte proteico 24–48 horas hasta que el amonio sea inferior a 80 micromol/l, entonces se reintroducen proteínas sin los aa precursores (fórmula especial); y comprobar tolerancia.
- Aportar glucosa y bicarbonato en función del pH sanguíneo que se debe mantener en 7,25 con una reserva alcalina superior a 12 mEq. La alcalinización de la orina aumenta la excreción de metilmalónico, aunque hay que ser muy cuidadoso con la sobrecarga de sodio. Hidratación adecuada del paciente, forzando después la diuresis.
- La insulina puede ser de ayuda para evitar catabolismo proteico (14,21,25).
- En pacientes graves puede ser necesario el uso de procedimientos rápidos de eliminación de toxinas y/o alimentación parenteral (10,21).

Monitorización del tratamiento dietético

Las grandes dificultades que conllevan el ajuste y seguimiento de la dieta obliga a unos rigurosos controles clínico-bioquímicos en estos pacientes (21).

Es muy importante realizar controles periódicos del estado nutricional y de los niveles de metabolitos.

Valorar el estado nutricional controlando: desarrollo físico (curva ponderal y tono muscular) y parámetros bioquímicos (proteínas totales, albúmina, balance nitrogenado) (6,7,21).

Control del tratamiento:

En ninguna de las tres acidurias orgánicas desaparecen totalmente los metabolitos patológicos durante el tratamiento dietético, solamente disminuyen respecto a los niveles del diagnóstico. Además es muy importante controlar que no aparezcan otros metabolitos en la AIV 3-OH-isovalerato y en la AP cuerpos cetónicos, sugestivos ambos de descompensación (4,7,9). Conviene controlar los niveles de amonio, y de aminoácidos en plasma y orina, especialmente de aquellos restringidos en la dieta para evitar niveles bajos o deficientes. La hiperglicinemia/uria suele ser una constante en estos pacientes en tratamiento (21). Asimismo conviene controlar los niveles de carnitina libre y total en plasma que se deben mantener suficientemente elevados. En la AP tienden a estar bajos especialmente en las descompensaciones. Los niveles de ácidos grasos de cadena impar en plasma en AP y AMM son indicativos del acúmulo intracelular de propionil-CoA a largo plazo, y se correlacionan con la gravedad de la enfermedad.

Estos controles bioquímicos deben realizarse:

- Mensualmente en estabilidad clínica en niños < 2 años.
- Trimestralmente en estabilidad clínica en niños > 2 años (atención en la pubertad).
- En crisis de descompensación metabólica o a los 10-15 días tras modificación de la dieta.

Otras medidas terapéuticas consisten en el empleo de la hormona del crecimiento que en casos con marcado retardo del crecimiento, distrofia o insuficiencia renal

podría mejorar la situación (21,25). En algunos casos se ha practicado un trasplante hepático o renal siempre que no exista deterioro neurológico (24,27,28). La terapia génica sigue como opción de futuro.

Pronóstico

Las complicaciones de este grupo de acidemias orgánicas estarán supeditadas a las descompensaciones, que pueden llegar a ser mortales. La anorexia rebelde es una manifestación habitual especialmente en la AP y que puede obligar a la adopción de terapias alimentarias más complejas.

En algunos casos de AP se han reportado episodios de muerte súbita sin que necesariamente se hayan acompañado de situaciones de descompensación previa. Por ello, estos pacientes deberían ser monitorizados al diagnóstico y según el riesgo de apneas/muerte súbita se debería decidir si se mantiene la monitorización en domicilio durante el primer año.

Las manifestaciones de disfunción pancreática, hepática, renal o incluso cardíaca con miocardiopatía, deben ser controladas y tratadas enérgicamente en especial en la AP (4).

Dentro de los defectos carenciales en todas ellas, se sitúan la osteoporosis y la acrodermatitis enteropática por defecto de isoleucina en la AP (4,12).

En la AMM y AP hemos observado en ocasiones y después de descompensaciones agudas lesiones en ganglios basales (núcleo pálido) con manifestaciones extrapiramidales. La epilepsia puede resultar de difícil control y algunos pacientes con descompensaciones frecuentes manifiestan un nivel intelectual bajo (29). Así pues el pronóstico en este grupo de acidemias orgánicas es en general muy reservado, los pacientes deben ser controlados muy estrictamente, tratados enérgicamente en las descompensaciones y monitorizados exhaustivamente desde el punto de vista clínico, dietético/nutricional y especialmente bioquímico. En

las formas que responden a la terapia vitamínica el pronóstico es mejor (21,22).

Se han reportado algunos casos de gestaciones en madres con estas acidemias orgánicas, que después de estrictos controles durante el embarazo y en el postparto evolucionaron favorablemente (30).

Direcciones páginas web de interés

Organic Aciduria Association: www.oaanews.org
Children living with Inherited Metabolic Disease:
www.climb.org.uk

Referencias

1. Pampols, T; Ribes, A. Enfermedades genético-metabólicas. En: González Sastre F (ed). Bioquímica Clínica. Semiología y diagnóstico: interpretación de los datos de laboratorio. Barcanova, 1994: 579-631.
2. C. Pérez-Cerdá Silvestre, B. Merinero Cortés. Alteraciones del catabolismo de leucina y valina. Déficit múltiple de carboxilasas". En P. Sanjurjo y A. Baldellou (eds.) Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias, 2006, 2ª ed., ISBN: 84-8473-478-1: 393-406.
3. Fenton, WA; Rosenberg, LE. Disorders of propionate and methylmalonate metabolism. Scriver, CR, Beaudet, AL, Sly, WS, y Valle, D (eds) The metabolic and molecular bases of inherited disease. McGraw-Hill, New York, 2001; 8th ed: 2165-2194.
4. Sanjurjo P, Aldámiz K, Prieto JA, Andrade F, Ibáñez M. Acidemias metilmalónica (AMM) y propiónica. En Sanjurjo P, Baldellou P. Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias. Ed Ergon, Madrid, 2006 pp. 377-392.
5. Suormala T, Baumgartner MR, Coelho D, Zavadakova P, Koich V, Koch HG, Berghauer M, Wraith JE, Burlina A, Sewell A, Herwig J, Fowler B, The cblD defect causes either isolated or combined deficiency of methylcobalamin and adenosylcobalamin synthesis. J Biol Chem 2004; 279: 42742-42749.
6. Wendel U, Ogier H. Branched-chain organic acidurias/ acidemias. En Fernandes J, Saudubray JM, van den Berghe

- G, Walter JH (eds). *Inborn Metabolic Diseases*. Springer-Verlag, Berlín, 2006, 4th ed: 245-272.
- Saudubray J-M, Charpentier C. Clinical phenotypes: diagnosis/ algorithms. In: Scriver C, Beaudet A, Sly W, Valle D (eds) *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. McGraw-Hill, New York, 2001: 1327-1403.
 - Sweetman, L; Williams, JC. Branched Chain Organic Acidurias. Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (eds) *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. McGraw-Hill, 2001; 8th ed: 2125-2164.
 - de Baulny HO, Benoist JF, Rigal O, Touati G, Rabier D, Saudubray JM Methylmalonic and propionic acidemias: management and outcome. *J Inher Metab Dis* 2005; 28:415-23.
 - Sass JO, Hofmann M, Skladal D, Mayatepeck E, Schwan B, Sperl W. Propionic acidemia revisited workshop report. *Clin Pediatr* 2004;43:837-843.
 - Sethi KD, Ray R, Roesel RA, Carter AL, Gallager BB, Loring DW et al. Adult onset chorea and dementia with propionic acidemia. *Neurology* 1989; 39: 1343-5.
 - Gutiérrez-Aguilar G, Abenia-Usón P, García Cazorla A, Vilaseca MA, Campistol J. Encefalopatía con aciduria metilmalónica y homocistinuria secundaria a un déficit de aporte exógeno de vitamina B12. *Rev Neurol* 2005; 40 (10): 605-608.
 - Bibi H, Gelman-Kohan Z, Baumgartner ER, Rosenblatt DS Transcobalamin II deficiency with methylmalonic aciduria in three sisters. *J Inher Metab Dis* 1999; 22: 765-772.
 - Dobson CM, Wai T, Leclerc D, Wilson A, Wu X, Dore C, Hudson T, Rosenblatt DS, Gravel RA. Identification of the gene responsible for the cblA complementation group of vitamin B12-responsive methylmalonic acidemia based on analysis of prokaryotic gene arrangements. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99: 15554-15559.
 - Dobson CM, Wai T, Leclerc D, Kadir H, Narang M, Lerner-Ellis JP, Hudson TJ, Rosenblatt DS, Gravel RA Identification of the gene responsible for the cblB complementation group of vitamin B12-dependent methylmalonic aciduria. *Hum Mol Genet* 2002; 11: 3361-3369.
 - J.P. Lerner-Ellis, J.C. Tirone, P.D. Pawelek, C. Dore, J.L. Atkinson, D. Watkins, C.F. Morel, T.M. Fujiwara, E. Moras, A.R. Hosack, G.V. Dunbar, H. Antonicka, V. Forgetta, C.M. Dobson, D. Leclerc, R.A. Gravel, E.A. Shoubridge,

- J.W. Coulton, P. Lepage, J.M. Rommens, K. Morgan, D.S. Rosenblatt, Identification of the gene responsible for methylmalonic aciduria and homocystinuria, cblC type. *Nat Genet* 2006; 38: 93-100.
17. Pérez-Cerdá C, Merinero B, Rodríguez-Pombo P, Pérez B, Desviat LR, Muro S, Richard E, García MJ, Gangoiti J, Ruiz Sala P, Sanz P, Briones P, Ribes A, Martínez-Pardo M, Campistol J, Pérez M, Lama R, Murga ML, Lema-Garrett T, Verdú A, Ugarte M Potential relationship between genotype and clinical outcome in propionic acidemia patients. *Eur J Hum Genet* 2000; 8:187-194.
 18. Martínez MA, Rincón A, Desviat LR, Merinero B, Ugarte M, Pérez B. Genetic analysis of three genes causing isolated methylmalonic acidemia: identification of 21 novel allelic variants. *Mol Genet Metab* 2005; 84:317-325.
 19. Pérez-Cerdá C, Pérez B, Merinero B, Desviat LR, Rodríguez Pombo F, Ugarte M. Prenatal diagnosis of propionic acidemia. *Prenat Diagn* 2004; 29:962-964.
 20. Rosenblatt DS, Aspler AL, Shevell MI, Pletcher BA, Fenton WA, Seashore MR. Clinical heterogeneity and prognosis in combined methylmalonic aciduria and homocystinuria (cblC). *J Inher Metab Dis* 1997; 20: 528-38.
 21. Blau N, Hoffmann, Leonard J, Clarke JTR. *Physician's Guide to the treatment and Follow-up of Metabolic Diseases*. Springer-Verlag, Berlin, 2006.
 22. Acosta PB, Ryan AS. Functions of dietitians providing nutrition support to patients with inherited metabolic disorders. *J Am Diet Assoc* 1997, 97:783-6.
 23. Leonard JV, Walter JH, McKiernan PJ. The management of organic acidemias: the role of transplantation. *J Inher Metab Dis* 2001; 24:309-11.
 24. Thomson GN, Chalmers RA, Walter JH, Bgresson JL, Bonnefont JP. The use of metronidazole to reduce plasma propionate concentration and urinary excretion of propionate metabolites in methylmalonic and propionic acidemia. *Eur J Pediatr*, 1990; 194:792-796.
 25. ESPGHAN: Committee on Nutrition. Guidelines on infant nutrition. *Acta Pediatr Scand*, 1982: supp 302.
 26. Al-Owain M, Freehauf C, Bersntein L, Kappy M, Thomas J. Growth hormone deficiency associated with methylmalonic aciduria. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2004; 17: 239-243.
 27. Kayler LK, Merion RM, Lee S, Sung RS, Punch JD, Rudich SM, Turcotte JG, Campbell DA Jr, Holmes R, Magee JC. Long-term survival after liver transplantation in children

- with metabolic disorders. *Pediatr Transplant* 2002; 6:295-300.
28. Yorifugi T, Kawai M, Mamada M, Kurokawa K, Egawa H, Shigematsu Y et al. Liver donor transplantation for propionic acidemia. *J Inher Met Dis* 2004; 27: 205- 210.
 29. Nicolaidis P, Leonard J, Surtees R. Neurological outcome of methylmalonic acidaemia. *Arch Dis Child* 1998;78:508-12.
 30. Walter JH. Inborn errors of metabolism and pregnancy. *J Inher Metab Dis* 2000; 23:229-36.