

# Acidemia propiónica: diagnóstico clínico vs. cribado neonatal

## *Propionic acidemia: clinical diagnosis vs newborn screening*

Dra. Inés Féliz Moliner<sup>a</sup>, Dra. Irene Baquedano Lobera<sup>a</sup>, Dr. Álvaro Navarro Rodríguez-Villanueva<sup>a</sup> y Dra. Concepción García Jiménez<sup>b</sup>

### RESUMEN

La acidemia propiónica es una rara enfermedad metabólica (prevalencia: 1/100 000), cuya detección puede hacerse de forma precoz mediante el cribado neonatal en las primeras 72 horas de vida. Puede tener una presentación neonatal grave, tardía intermitente o crónica progresiva. El tratamiento de las crisis consiste en la inversión del catabolismo que detiene la ingesta proteica con aporte intravenoso de calorías no proteicas. La mortalidad depende, fundamentalmente, de los episodios de descompensación aguda, mientras que la evolución asocia una alta tasa de secuelas neurológicas y déficits cognitivos.

Se presenta el caso de una recién nacida de 11 días de vida con clínica de estancamiento ponderal, letargia, acidosis metabólica e hiperamonemia, que, debido a una falla en el proceso de cribado, no se benefició del diagnóstico precoz.

A pesar de la ya existente detección por cribado, es vital mantener un alto índice de sospecha en casos sugestivos de metabolopatías.

**Palabras clave:** acidemia propiónica, sepsis, hiperamonemia, tamizaje neonatal.

### ABSTRACT

Propionic acidemia is a rare metabolic disease (prevalence 1/100,000) that can be early detected with the newborn metabolic screening within the first 72 hours of life. It can have a severe neonatal presentation, a late intermittent onset or a chronic and progressive course. The treatment in the crisis consists in inverting the catabolism by pausing the protein intake and giving intravenous non-protein calories. Mortality depends mainly on acute episodes of decompensation, while evolution and prognosis associate a high rate of neurological sequelae and cognitive deficiencies.

We present the case of an 11-day-old female newborn with failure to thrive, lethargy, metabolic acidosis and hyperammonemia that, because of a failed newborn screening process, could not be early diagnosed.

In spite of the existence of early detection with the newborn metabolic screening, it is very important to keep a high suspicion in cases that suggest metabolic disorders.

**Key words:** propionic acidemia, sepsis, hyperammonemia, neonatal screening.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2020.e53>

**Cómo citar:** Féliz Moliner I, Baquedano Lobera I, Navarro Rodríguez-Villanueva A, García Jiménez C. Acidemia propiónica: diagnóstico clínico vs. cribado neonatal. *Arch Argent Pediatr* 2020;118(1):e53-e56.

### INTRODUCCIÓN

La acidemia propiónica (AP) es una rara enfermedad metabólica con herencia autosómica recesiva, con prevalencia global estimada de 1/100 000 nacimientos vivos, y es más elevada en algunos países, como Arabia Saudita.

Se origina por el déficit de la enzima propionil-CoA-carboxilasa, compuesta por subunidades alfa y beta codificadas, respectivamente, por los genes *PCCA* y *PCCB*.<sup>1,2</sup> La mayoría de los pacientes son heterocigotos para la mutación, por lo que es difícil establecer una relación genotipo-fenotipo.<sup>3</sup>

El ácido propiónico es un catabolito de las proteínas (isoleucina, valina, treonina, metionina), lípidos (ácidos grasos de cadena impar y colesterol) y producción bacteriana intestinal. La propionil-CoA-carboxilasa lo carboxila a ácido metilmalónico utilizando biotina como cofactor.<sup>1,2</sup>

Las descompensaciones se caracterizan por acidosis metabólica por acúmulo de propionato<sup>2</sup> e hiperamonemia, ya que el propionato inhibe la N-acetilglutamato-sintetasa (primera enzima del ciclo de la urea).<sup>4</sup> Como el resto de los errores congénitos del metabolismo (ECM), el grado de compromiso varía según la actividad de la enzima afectada.

El debut de las formas más graves ocurre durante los primeros días de vida y se caracteriza por una progresiva disminución de la ingesta y del nivel de conciencia hasta la encefalopatía. Estas descompensaciones suelen asociar acidosis metabólica con anión *gap* elevado, lactacidemia, cetonuria, hipoglucemia, hiperamonemia y citopenias.<sup>5,6</sup> Las formas leves pueden demorar su debut y manifestarse como retraso en el crecimiento y en el desarrollo.

La clínica predominante es la tendencia crónica a acidosis metabólica, que puede sufrir reagudizaciones desencadenadas por

a. Servicio de Pediatría.

b. Unidad de Enfermedades Metabólicas y Neurometabolismo.

Hospital Materno-Infantil Miguel Servet, Paseo Isabel la Católica, Zaragoza, España.

Correspondencia:

Dra. Irene Baquedano Lobera: irenebaquedano.l@gmail.com

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 23-1-2019

Aceptado: 18-8-2019

infecciones intercurrentes, estreñimiento o dieta con alto contenido proteico.<sup>1</sup>

El cribado neonatal (CN) de algunos países (España, entre otros) incluye el despistaje de diversos ECM, entre ellos, la AP, por espectrometría de masa en tándem, que permite detectar C3-propionilcarnitina elevada y facilita un diagnóstico temprano en los niños asintomáticos que pueden beneficiarse del tratamiento precoz y evitar las complicaciones de las manifestaciones clínicas.

A pesar de la posibilidad de detección bioquímica mediante el CN y el estudio de ácidos orgánicos en orina, el diagnóstico definitivo se confirma con el estudio genético.<sup>5</sup>

## CASO CLÍNICO

Se presenta el caso de una paciente de 11 días de vida remitida a nuestro Centro por clínica de encefalopatía neonatal. Como antecedentes personales, se destacó el crecimiento intrauterino restringido. Nació a las 39 semanas de gestación, con un peso de 2310 g. No precisó reanimación ni tenía factores de riesgo infeccioso perinatales. El resultado del CN estaba pendiente por una falla inadvertida del proceso, ya que las alteraciones detectadas se informaron en las primeras 72 horas de vida.

Desde el nacimiento, presentaba llanto escaso, rechazo de tomas, ligera hipotonía y estancamiento ponderal (peso a los 11 días de vida: 2140 g; percentil < 1). Analíticamente, se destacó acidosis metabólica grave (pH 7,01; bicarbonato: 9,3 mmol/l; exceso de bases: 21,3 mEq/l), que precisó la corrección con bicarbonato, trombopenia de 77000 plaquetas/mm<sup>3</sup>, proteína C reactiva de 2,95 mg/dl y procalcitonina de 75 ng/ml, que ascendió hasta 240 ng/ml. Ante la sospecha de sepsis, se extrajeron cultivos y se inició la antibioterapia con ampicilina y cefotaxima intravenosas. Los niveles de amonio en plasma al ingresar fueron 1337 mcMol/l, por lo que se inició el tratamiento detoxificador farmacológico (defenilbutirato sódico, biotina, ácido carbaglúmico, arginina, hidroxibalamina, carnitina) y extracorpóreo (diálisis peritoneal por imposibilidad de hemodiafiltración en nuestro Centro).

Al identificar la ausencia del aviso de alerta y validación de resultados, el Servicio de CN informó de la C3-propionilcarnitina elevada. La hiperamoniemia, acidosis metabólica y C3-propionilcarnitina elevada sugirieron una acidemia orgánica, por lo que se completó el estudio con ácidos orgánicos en orina y genética.

Dada la gravedad de la hiperamoniemia, precisó el traslado a otro centro para la realización de hemodiafiltración, lo que logró el adecuado descenso de las cifras de amonio hasta 25  $\mu$ Mol/l, y se trasladó de nuevo a nuestro Hospital.

A las 48 horas del reingreso tras la hemodiafiltración, se confirmaron los diagnósticos de AP (patrón típico de ácidos orgánicos en orina) y de sepsis por *Enterococcus faecalis*. Después de la estabilización metabólica, se inició el tratamiento dietético con el aumento progresivo de los aportes proteicos y se realizaron controles seriados de aminoácidos y amonio.

Al inicio del cuadro, presentaba escasa reactividad con depresión intensa de la actividad cerebral en el electroencefalograma, que mejoró progresivamente con el tratamiento, y persistió la hipertonía con hiperexcitabilidad y tremulación. Se realizaron controles en el electroencefalograma seriados y resonancia magnética.

Actualmente, presenta un electroencefalograma con trazado patológico (sin evidencia de correlación clínica por el momento), desarrollo neurológico acorde a su edad y se ha confirmado genéticamente el diagnóstico de AP (mutación del gen *PCCB*).

## DISCUSIÓN

La AP, al igual que la mayoría de los ECM, se manifiesta durante el período neonatal. Tras un breve período asintomático, aparece una descompensación metabólica caracterizada, clínicamente, por el rechazo de la ingesta y la disminución del nivel de conciencia, vómitos y acidosis metabólica. Esta presentación clínica puede ser catalogada equivocadamente como sepsis.<sup>4,5</sup> Además, se estima que hasta el 85 % del debut de la AP se asocia a una infección bacteriana o a un cuadro de sepsis, que favorece la descompensación. Por ello, es importante descartar la enfermedad metabólica al igual que la sepsis en los neonatos con esta clínica de presentación.<sup>4</sup> En el caso de nuestra paciente, ambas patologías coexistían, por lo que la sepsis pudo ser un desencadenante de la descompensación metabólica.

Durante la descompensación aguda, es característica la acidosis metabólica con anión *gap* elevado, acidosis láctica, cetonuria, hipoglucemia, hiperamoniemia y citopenias.<sup>5,6</sup> Los factores pronósticos más relevantes desde el punto de vista neurológico son la elevación de niveles de amonio y el tiempo transcurrido hasta su normalización. Por ello, el diagnóstico y el tratamiento deben

realizarse simultáneamente.<sup>4,7</sup> Los primeros niveles de amonio extraídos en nuestra paciente fueron de 1337  $\mu\text{Mol/l}$ , por lo que se inició el tratamiento detoxificador farmacológico y extracorpóreo (con hemodiafiltración, indicada con cifras de amonio > 400  $\mu\text{Mol/l}$ ).<sup>7</sup> La detoxificación extracorpórea fue clave en el tratamiento, pues permitió disminuir las cifras de amonio hasta 25  $\mu\text{Mol/l}$ .

En cuanto a la evolución clínica a largo plazo y las secuelas de la AP, se destacan las complicaciones neurológicas. Los accidentes cerebrovasculares metabólicos son la principal secuela neurológica: afectan, fundamentalmente, a los ganglios basales y provocan alteraciones motrices y extrapiramidalismos.<sup>1,8</sup> Además, pueden asociar discapacidad intelectual, retraso del desarrollo, sobre todo, a nivel motor, y convulsiones.<sup>8</sup> El electroencefalograma durante la descompensación metabólica puede mostrar enlentecimiento grave de la actividad cerebral, que puede normalizarse con la estabilidad metabólica.<sup>8</sup> Nuestra paciente presentó una actividad enlentecida del electroencefalograma, que se recuperó tras la estabilización clínica, y persistió cierta tremulación e hiperexcitabilidad motora. Otras complicaciones asociadas son pancreatitis, estancamiento ponderal, anorexia o miocardiopatía dilatada.<sup>3</sup>

Desde que se estableció el CN de la AP, diferentes estudios han investigado la evidencia de mejoría en cuanto al diagnóstico y tratamiento precoz, y, por consiguiente, la disminución de las complicaciones posteriores. El estudio de Dionisi-Vici et al., halló que el CN no tenía efecto en la tasa de detección de AP, dado que su presentación asintomática era muy infrecuente.<sup>9</sup>

En cuanto a la edad media del diagnóstico e inicio del tratamiento, el estudio de McCrory et al., halló diferencias significativas: fue menor en los pacientes detectados por CN que en los diagnosticados por la clínica. Este estudio confirmó la importancia del CN para una detección y tratamiento precoces, aunque no pudo evaluarse la influencia de este hecho sobre la evolución y las secuelas posteriores.<sup>10</sup>

Grünert et al., evaluaron la evolución, las secuelas y la mortalidad, y no encontraron una disminución significativa de secuelas neurológicas, descompensaciones metabólicas ni un curso clínico más leve en los pacientes diagnosticados por CN. Se observó una correlación negativa entre las crisis metabólicas sufridas y las secuelas neurológicas posteriores,

que fueron más graves cuanto mayor número de crisis padecían.

En cuanto a las tasas de mortalidad, se observó una tendencia de menor mortalidad en los pacientes diagnosticados por CN, aunque hay que tener en cuenta que este grupo era más joven que el grupo diagnosticado por la clínica.<sup>6</sup> En el caso de nuestra paciente, el diagnóstico fue por la clínica y no por el CN por una falla en el proceso de cribado, por lo que se inició el tratamiento de forma tardía. Por esta razón, es muy importante la sospecha diagnóstica inicial. Aunque, según los estudios revisados, no se puede considerar que este retraso diagnóstico pueda influir en la evolución posterior de la paciente, son necesarios más estudios que evalúen la mejoría del pronóstico gracias a la detección por CN.

Dada la posibilidad de detectar la AP mediante el CN, la falla del proceso o la no realización de este son, actualmente, circunstancias infrecuentes en los países en los que se desarrolla. Sin embargo, debido a que un retraso en el diagnóstico puede conllevar secuelas neurológicas importantes o incluso la muerte, cobran importancia la sospecha diagnóstica y la evaluación de los niveles de amonio en sangre ante un paciente con cuadro de encefalopatía aguda. ■

## REFERENCIAS

1. Rezvani I, Rosenblatt S, Valina, Leucina, isoleucina y acidemias orgánicas relacionadas. En: Kliegman R, Stanton B, St. Geme J, Schor N. *Nelson Tratado de Pediatría*. 20.ª ed. Barcelona: Elsevier; 2016. Págs.680-90.
2. Sanjurjo Crespo P, Aldamiz-Echevarría Azuara L, Prieto Perera JA, Andrade Lodeiro F, et al. Acidemias metilmalónica y propiónica. En: Sanjurjo P, Baldellou A (eds.). *Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias*. 3ª ed. Madrid: Ergon; 2009. Págs.499-507.
3. Pena L, Franks J, Chapman KA, Gropman A, et al. Natural history of propionic acidemia. *Mol Genet Metab*. 2012; 105(1):5-9.
4. Chapman KA, Gropman A, MacLeod E, Stagni K, et al. Acute management of propionic acidemia. *Mol Genet Metab*. 2012; 105(1):16-25.
5. Shchelochkov OA, Carrillo N, Venditti C. Propionic Acidemia. In Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE (eds.). *GeneReviews*®. Seattle: University of Washington; 1993. [Acceso: 31 de diciembre de 2018]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK92946/>.
6. Grünert SC, Müllerleile S, De Silva L, Barth M, et al. Propionic acidemia: neonatal versus selective metabolic screening. *J Inher Metab Dis*. 2012; 35(1):41-9.
7. Baumgartner MR, Hörster F, Dionisi-Vici C, Haliloglu G, et al. Proposed guidelines for the diagnosis and management of methylmalonic and propionic acidemia. *Orphanet J Rare Dis*. 2014; (2):9:130.
8. Schreiber J, Chapman KA, Summar ML, Ah Mew N, et al. Neurologic considerations in propionic acidemia. *Mol Genet Metab*. 2012; 105(1):10-5.

9. Dionisi-Vici C, Deodato F, Röschinger W, Rhead W, et al. "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(2-3):383-9.
10. McCrory NM, Edick MJ, Ahmad A, Lipinski S, et al. Comparison of Methods of Initial Ascertainment in 58 Cases of Propionic Acidemia Enrolled in the Inborn Errors of Metabolism Information System Reveals Significant Differences in Time to Evaluation and Symptoms at Presentation. *J Pediatr.* 2017; 180:200-5.