



Caso clínico

Combinación de acidemia metilmalónica y homocisteinuria; a propósito de un caso

Ignacio Jiménez Varo¹, María Bueno Delgado², Elena Dios Fuentes¹, Carmen Delgado Pecellin³, Antonio González Meneses², Alfonso Soto Moreno¹ y Eva Venegas Moreno¹

¹Servicio de Endocrinología y Nutrición Hospital Universitario Virgen del Rocío, Unidad Intercentros Virgen del Rocío y Macarena. ²Unidad de Gestión Clínica de Pediatría Hospital Universitario Virgen del Rocío. ³Servicio de Bioquímica, Unidad de Gestión Clínica de Laboratorio Hospital Universitario Virgen del Rocío. España.

Resumen

La combinación de homocistinuria con acidemia metilmalónica es un error congénito del metabolismo de la vitamina B12 o cobalamina.

Es una patología poco frecuente de herencia autosómica recesiva en la que existen diversas variantes en función de la patogenia del trastorno metabólico (cblC, cblD, cblF y cblJ). La más frecuente y más grave es la variante cblC, que suele manifestarse en los primeros meses de vida, aunque se han reportado casos al inicio de la edad adulta. Se hace fundamental un correcto diagnóstico y un abordaje terapéutico eficaz.

Presentamos el caso clínico de una paciente de 18 años con antecedentes personales de epilepsia que acude por fracaso renal agudo con necesidad de terapia renal sustitutiva diagnosticándose de homocistinuria con acidemia metilmalónica variante cblC.

(Nutr Hosp. 2015;31:1885-1888)

10.3305/nh.2015.31.4.8544

Palabras clave: Acidemia metilmalónica. Homocistinuria. cblC. Cobalamina.

COMBINED METHYLMALONIC ACIDEMIA AND HOMOCYSTEINURIA; A CASE REPORT

Abstract

Combined methylmalonic acidemia and homocystinuria is an inborn error of metabolism of vitamin B12 or cobalamin.

It's a rare autosomal recessive disease in which there are several variants depending on the pathogenesis of the metabolic disorder (cblC, cblD, cblF and cblJ).

The more frequent and more severe is the cblC variant, which usually manifests in the first months of life, although some cases have been reported at the beginning of adulthood. A proper diagnosis and effective therapeutic approach is fundamental.

We report the case of a patient of 18 years with a history of epilepsy who consults for acute renal failure requiring renal replacement therapy and diagnosed with combined methylmalonic acidemia and homocystinuria cblC variant.

Keywords: methylmalonic acidemia, homocystinuria, cblC, cobalamin.

(Nutr Hosp. 2015;31:1885-1888)

10.3305/nh.2015.31.4.8544

Key words: Methylmalonic acidemia. Homocystinuria. cblC. Cobalamin.

Abreviaturas

g/dl: gramos/decilitro.

mg/dl: miligramos/decilitro.

ANA: Anticuerpo Antinuclear.

ANCA: Anticuerpo Anticitoplasma de Neutrófilos.

VIH: Virus Inmunodeficiencia Humana.

LDH: Lactato Deshidrogenasa.

TC: Tomografía Computerizada.

mm: milímetros.

RMN: Resonancia Magnética Nuclear.

μmol/L: micromol/Litro.

mg: miligramos.

g: gramos.

ml/h: mililitros/hora.

mg/kg/día: miligramos/kilogramos/día.

im: intramuscular.

Correspondence/Correspondencia: Ignacio Jiménez Varo.
Servicio de Endocrinología y Nutrición.
Hospital Universitario Virgen del Rocío,
Unidad Intercentros Virgen del Rocío y Macarena.
Avenida Manuel Siurot s/nº. 41013. Sevilla.
E-mail: ignaciojimenez85@hotmail.com

Recibido: 13-XII-2014.

Aceptado: 20-I-2015.

Caso clínico

Mujer de 18 años, con antecedentes personales de epilepsia generalizada diagnosticada con 13 años en tratamiento con ácido valproico y en seguimiento por Neurología, así como síndrome anémico en seguimiento por Hematología sin llegar a una clara etiología del mismo.

En junio de 2012, acudió a urgencias por cuadro emético y diarreico, refiriéndose que en la analítica sanguínea existía plaquetopenia y anemia como hallazgos destacables. Se estableció el diagnóstico de gastroenteritis aguda para explicar el cuadro clínico y de toxicidad por ácido valproico para la bicitopenia.

En febrero de 2013, acudió a urgencias por astenia intensa, dificultades en la concentración y fallos en la memoria reciente, asociando nuevamente cifras bajas de hemoglobina: 6,7 gramos/decilitro (g/dl) para valores de referencia del laboratorio de 12,5-15,5 g/dl, junto con 50000 plaquetas (límite inferior del laboratorio de 150000 plaquetas).

Además, se objetivó deterioro de la función renal con creatinina sérica de 2,21 miligramos/decilitro (mg/dl), junto con elevación marcada de las cifras de lactato deshidrogenasa (LDH) y la presencia de esquistocitos en el frotis de sangre periférica.

Se procedió a la transfusión de dos concentrados de hematíes y ante la sospecha clínica de microangiopatía trombótica con fracaso renal agudo asociado se iniciaron recambios plasmáticos diarios y tratamiento con altas dosis de esteroides y azatioprina. Debido a la falta de respuesta terapéutica y al deterioro progresivo de la función renal, junto a hipertensión arterial de difícil control a pesar de triple tratamiento antihipertensivo y oliguria, se intensificaron las sesiones de recambio plasmático a dos diarias y se instauró tratamiento de purativo con hemodiálisis.

Se realizaron determinaciones de toxina *Escherichia Coli* en heces, Anticuerpos Antinucleares (ANA) y Anticitoplasma de Neutrófilos (ANCA) en plasma, ecocardiografía, test de Coombs directo, perfil tiroideo, marcadores serológicos para citomegalovirus, virus hepatitis B, C y Virus Inmunodeficiencia Humana (VIH) sin resultados patológicos.

Además se realizó una ecodoppler renal bilateral con potenciador (Fig. 1), que evidenció la presencia de un edema renal bilateral, así como una Tomografía Computerizada (TC) de tórax y abdomen, objetivando la presencia de un quiste hemorrágico de 7 milímetros (mm) en el espesor cortical del riñón izquierdo (Fig. 2).

Ante la ausencia de datos para establecer la causa secundaria de la microangiopatía trombótica, se inició tratamiento con eculizumab una dosis quincenal, favoreciendo el incremento de la diuresis.

Durante el ingreso hospitalario, se añadieron dos circunstancias adversas. En primer lugar la aparición de episodios de tos persistente a pesar de tratamiento broncodilatador, por lo que se solicitó una fibrobroncoscopia sin hallazgos de interés.

En segundo lugar, un importante grado de desnutrición que precisó soporte nutricional por parte de Endocrinología y Nutrición. Debido a que la ingesta oral era deficiente por las continuas náuseas de la paciente, el soporte nutricional se realizó mediante nutrición enteral con bomba a través de una sonda nasogástrica con un ritmo de perfusión de 50 mililitros/hora (ml/h).

Se determinó homocistinuria para ahondar en la etiología de la microangiopatía trombótica, con resultado de 344,9 micromol/Litro ($\mu\text{mol/L}$), siendo el límite superior del laboratorio de 16 $\mu\text{mol/L}$.

Con este parámetro, la paciente fue remitida a la Unidad de Errores Innatos del Metabolismo del Adulto para despistaje de un posible error innato del metabolismo intermedio.

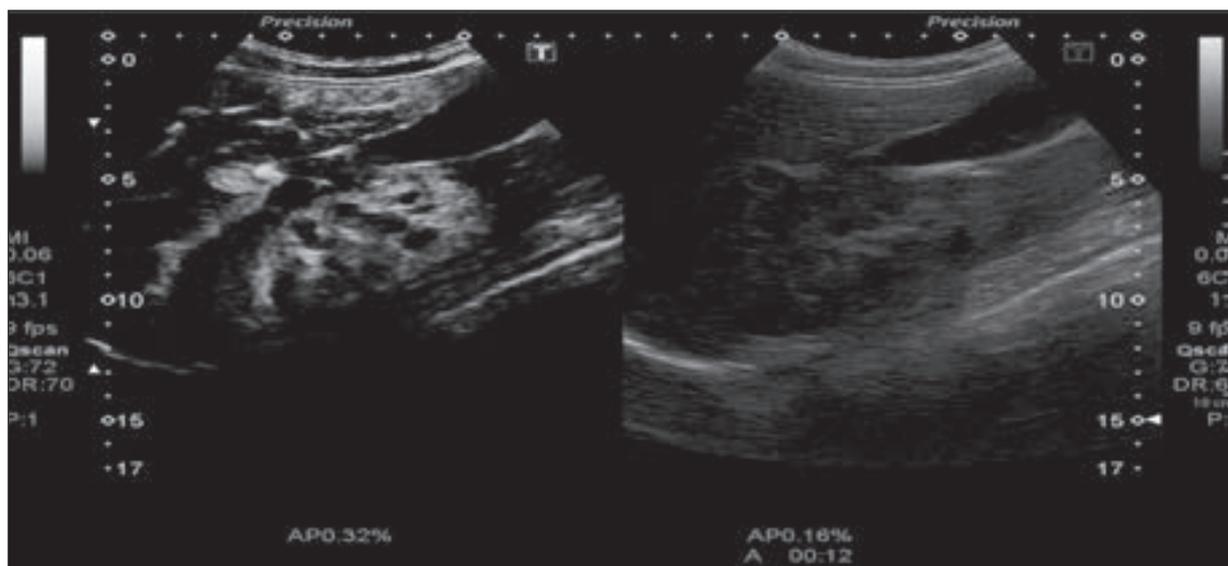


Fig. 1.-Ecodoppler Renal con potenciador. Aspecto edematoso de ambos riñones.

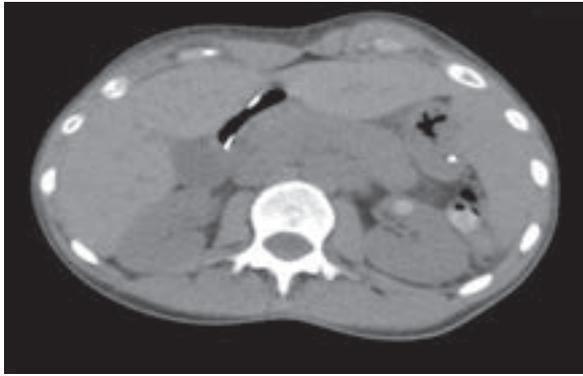


Fig.2-TC Abdomen con contraste. Ambos riñones con tamaño y forma normal. Quiste Hemorrágico de 7 mm en cortical anterior riñón izquierdo.

Los estudios metabólicos en plasma mostraron niveles muy elevados de homocisteína (12 $\mu\text{mol/L}$ cuando el límite superior del laboratorio es menor de 1 $\mu\text{mol/L}$) y ausencia de metionina, mientras que en orina se objetivó la elevación de propionilcarnitina, ácido metil malónico y homocisteína así como la disminución de carnitina libre.

Ante esto, se diagnosticó de enfermedad renal crónica estadio 5 D, secundaria a microangiopatía trombótica debida a acidemia metilmalónica con homocistinuria.

Se instauró soporte nutricional con suplementos orales con muy bajo contenido proteico, retirando la nutrición enteral, así como tratamiento con vitamina B12 (hidroxicobalamina) 10 miligramos (mg) semana por vía intramuscular (im), vitamina B6 (piridoxina) 2 comprimidos de 300 mg al día y betaína oral 3 gramos (g) al día.

Con este tratamiento, los niveles de homocisteína pasaron de un nivel inicial de 344,9 $\mu\text{mol/L}$ a 30,3 $\mu\text{mol/L}$ actualmente (grado de control óptimo para por debajo de 50 $\mu\text{mol/L}$), mientras que los niveles de ácido metilmalónico se sitúan actualmente en 2 $\mu\text{mol/L}$ (nivel normal para el laboratorio de referencia, considerándose buen control unos niveles por debajo de 2000 $\mu\text{mol/L}$).

El buen control metabólico permitió que abandonara la hemodiálisis en pocos meses, presentando cifras de creatinina en sangre progresivamente menores (de 6,11 mg/dl inicialmente a 1,38 mg/dl en la actualidad) así como la presencia de ganancia ponderal progresiva hasta llegar al normopeso para las características de la paciente.

Además, la frecuencia de aparición de los episodios epilépticos y tusígenos ha disminuido drásticamente.

En cuanto al estudio genético, se detectó la presencia de mutación en el gen MMACHC (mutaciones c.271dupA y c.565C>A), confirmándose definitivamente el diagnóstico de acidemia metilmalónica y homocistinuria variante cb1C. En el estudio genético de los padres (cosanguinidad por ser primos herma-

nos) se evidenció la existencia de mutación en el gen MMACHC, locus c.271dupA en el padre y locus c.565C>A en la madre.

La combinación de acidemia metilmalónica con homocistinuria es un error congénito del metabolismo de la vitamina B12 o cobalamina.

Es una patología de herencia autosómica recesiva cuya incidencia se estima en 1 de cada 200000 nacidos vivos¹.

Existen diversas variantes para la misma enfermedad (cb1C, cb1D, cb1F, cb1J) en función de la mutación responsable. La más frecuente y grave de ellas es la variante cb1C, donde existe una alteración en el gen MMACHC localizado en el cromosoma 1p34.1².

Esta mutación conlleva la disminución de la producción de metilcobalamina y adenosilcobalamina, ambos cofactores necesarios para las enzimas metilmalonil-CoA mutasa y metionina sintetasa. Como resultado existe elevación del ácido metilmalónico y homocisteína y disminución de la producción de metionina³.

La expresión clínica varía según la edad de presentación. Durante el periodo prenatal puede aparecer retraso del crecimiento intrauterino, defectos de la línea media, retraso mental profundo y cardiomiopatía.

Las manifestaciones clínicas durante la edad infantil consistirán en retraso o regresión del desarrollo, pancitopenia, letargia, microcefalia, hipotonía y microangiopatía trombótica entre otras. Si la presentación es durante la adolescencia o en adultos jóvenes, como en el caso mostrado, la clínica es más insidiosa y consiste en cambios de personalidad, alteraciones del comportamiento, demencia, tromboembolismo pulmonar, microangiopatía trombótica e incontinencia urinaria y fecal⁴⁻⁵.

En cuanto al diagnóstico, se hace fundamental un alto índice de sospecha de la patología.

Se deben solicitar ácidos orgánicos en orina, ácido metilmalónico y homocisteína total en plasma, junto con aminoácidos y carnitina libre en plasma. En esta entidad es característica la presencia de niveles elevados de ácido metilmalónico, propionilcarnitina y homocisteína en plasma y en orina, así como la disminución de los niveles de metionina y carnitina libre en plasma⁶.

Para la confirmación diagnóstica se puede recurrir al cultivo de fibroblastos o análisis genético, que permitirá establecer la variante de la enfermedad y realizar consejo genético⁷. En el caso de requerir diagnóstico prenatal, éste puede establecerse mediante el análisis de cobalamina en células amnióticas.

El diagnóstico diferencial debe establecerse con otras patologías como la acidemia metilmalónica aislada, homocistinuria sin acidemia, o déficit de vitamina B12 adquirido, donde los niveles de vitamina B12 están descendidos, no así en la acidemia metilmalónica combinada con homocistinuria⁷⁻⁸.

El tratamiento debe realizarse ante la sospecha clínica, puesto que el retraso del mismo conlleva consecuencias deletéreas. Debe establecerse un óptimo soporte nutricional mediante la forma de nutrición

adecuada a cada caso, con el fin de optimizar el aporte calórico diario, ya que, como en el caso que nos ocupa, es frecuente la coexistencia de cierto grado de desnutrición. No existe ningún suplemento o restricción dietética específica que deba realizarse, salvo coexistencia de complicaciones asociadas hepáticas o renales como en el caso expuesto. La restricción proteica es controvertida puesto que una dieta proteica supone un mínimo aporte de homocisteína y es innecesaria para reducir los niveles de ácido metilmalónico, siempre y cuando las medidas farmacológicas sean las acertadas⁸.

Entre las medidas terapéuticas farmacológicas que se deben adoptar se encuentra la instauración de tratamiento con hidroxocobalamina, piridoxina y betaína.

La dosis recomendada para la administración de hidroxocobalamina es de 1 mg al día inicialmente y posteriormente 2 ó 3 veces a la semana preferiblemente de forma parenteral (intramuscular, intravenosa, subcutánea) aunque también puede optarse por la administración oral⁹⁻¹⁰. Otros autores postulan que se precisan dosis superiores para obtener un buen control metabólico (30 mg/día)⁹.

La dosis aconsejada de piridoxina en lactantes es de 150 mg/día, en niños de 200 a 500 mg/día y en adultos de 500 a 1000 mg/día¹⁰.

La betaína es necesaria, por su acción sinérgica con la hidroxocobalamina, para alcanzar unos niveles adecuados de metionina y homocisteína en sangre. La dosis recomendada de betaína es de 250 mg/kg/día¹⁰.

Otros autores proponen la administración de levocarnitina o ácido fólico, aunque su beneficio está en discusión.

Por tanto, la acidemia metilmalónica combinada con homocistinuria es una entidad infrecuente, pero que hace imprescindible su identificación mediante la sospecha clínica que permita la instauración de tratamiento eficaz precoz para evitar la progresión fisiopatológica y las graves consecuencias clínicas propias de esta enfermedad.

Conflicto de Intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

Referencias

1. Fenton, WA., Gravel, RA. And Rosenblatt, DS. Disorders of propionate and methylmalonate metabolism. En: Scriver CR, ed. *The Metabolic and molecular Bases of Inherited Disease*. New York: McGraw-Hill 2001;2165-2193.
2. Lenner-Ellis JP, Tirone JC, Pawelek PD, Dore C, Atkinson JL, Watkins D et al. Identification of the gene responsible for methylmalonic aciduria and homocystinuria, cblC type. *Nat Genet* 2006;38:93-100.
3. Carrozo R, Dionisi-Vici, Steuerwald U, Lucioli S, Federica Deodato, Di Giandomenico S, Bertini E, Franke B, Kluijtmans LAJ, Chiara Meschini MC, Rizzo C, Piemonte et al. SUCLA2 mutations are associated with methylmalonic aciduria, Leigh-like encephalomyopathy, dystonia and deafness. *Brain* 2007;130:862-874.
4. Ben-Omran TI, Wong H, Blaser S, Feigenbaum A. Late-onset cobalamin-C disorder: a challenging diagnosis. *Am J Med Genet A* 2007;142A:979-984.
5. Roze E, Gervais D, Demerier S, Ogier de Baulny H, Zittoun J, Benoist JF et al. Neuropsychiatric disturbances in presumed late-onset cobalamin C disease. *Arch Neurol* 2003;60:1457-1462.
6. Ruiz MA, Vetter S, De Carlos JC, Corral H, Torres MA, Vilaseca MA et al. Homocistinuria y acidemia metilmalónica (cblC) de evolución fatal en un recién nacido: a propósito de un caso. *Medicina Balear* 2010;25(3):22-27.
7. Lerner-Ellis JP, Anastasio N, Liu J, Coelho D, Suormala T, Stucki M et al. Spectrum of mutations in MMACHC, allelic expression, and evidence for genotype-phenotype correlations. *Hum Mutat* 2009;30:1072-1081.
8. Pexa A, Fischer K, Deussen A, Henle T. Homocysteine in food. *Eur Food Res Technol* 2008;226:933-935.
9. Carrillo-Carrasco N, Sloan J, Valle D, Hamosh A, Venditti CP. Hydroxocobalamin dose escalation improves metabolic control in cblC. *J Inherit Metab Dis* 2009;32:728-731.
10. Pierre G, Gissen P, Chakrapani A, McDonald A, Preece M, Wright J. Successful treatment of pyridoxine-unresponsive homocystinuria with betaine in pregnancy. *J Inherit Metab Dis* 2006;29:688-689.