

---

## PRESENTACIÓN DE CASOS

---

### **Diagnóstico de Acidemia Propiónica por Cromatografía Gaseosa acoplada a Espectrometría de Masa a propósito de un caso.**

Diagnosis of propionic acidemia by gas chromatography coupled to mass spectrometry in a case analysis.

*Ivette Camayd Viera,<sup>I</sup> Zoe Robaina Jiménez,<sup>II</sup> Jiovanna Contreras Roura,<sup>III</sup> Idalmis Jiménez Torres,<sup>IV</sup> Iovana Fuentes Cortes.<sup>V</sup>*

#### **Resumen**

La acidemia propiónica es una enfermedad metabólica hereditaria causada por la deficiencia de la propionil-CoA carboxilasa, enzima mitocondrial dependiente de biotina. La enfermedad es clínicamente heterogénea y es una de las acidurias orgánicas más frecuentes. Presentamos el primer caso cubano conocido con una forma severa de acidemia propiónica, con acidosis y muerte. El diagnóstico se realizó a través de la técnica de cromatografía gaseosa acoplada a espectrometría de masas. Nuestro objetivo es destacar la importancia del análisis de los ácidos orgánicos en orina entre las primeras líneas de exámenes en niños gravemente enfermos sin diagnóstico. El diagnóstico definitivo es importante ya que sirve de pauta para establecer un tratamiento adecuado y permite al genetista brindar al paciente un asesoramiento genético apropiado.

---

<sup>I</sup> Licenciada en Bioquímica. Aspirante a Investigador. Centro Nacional de Genética Médica. La Habana. Cuba. E-mail: [ivettecamayd@cngen.sld.cu](mailto:ivettecamayd@cngen.sld.cu)

<sup>II</sup> Doctora en Medicina. Especialista de Primer Grado en Genética Clínica. Profesor Instructor. Centro Nacional de Genética Médica. La Habana. Cuba.

<sup>III</sup> Máster en Ciencias en Farmacología Experimental. Licenciada en Farmacia. Investigador Agregado. Centro Nacional de Genética Médica. La Habana. Cuba.

<sup>IV</sup> Doctora en Medicina. Especialista de Primer Grado en Genética Clínica. Profesor Instructor. Centro Provincial de Genética de Cienfuegos. Cuba.

<sup>V</sup> Licenciada en farmacia. Aspirante a Investigador. Centro Nacional de Genética Médica. La Habana. Cuba.

---

**Palabras clave:** Acidemia propiónica, aciduria orgánica, acidosis metabólica, cromatografía gaseosa acoplada a espectrometría de masas, errores innatos del metabolismo, enzima, aminoácido

## **Abstract**

Propionic acidemia is an inherited metabolic disease caused by a deficiency in the propionyl-CoA carboxilase, a biotin-dependent mitochondrial enzyme. The disorder is a clinically heterogeneous disease and one of the most frequently occurring organic acidurias. We report the first Cuban case with a severe form of propionic acidemia followed by acidosis and death. The diagnosis was carried out by gas chromatography coupled to mass spectrometry. Our aim is to highlight the importance of organic acids urine analysis as part of the first laboratory tests in undiagnosed seriously ill children. The definitive diagnosis is important as it serves as a clear guideline to establish a suitable treatment and allows geneticists to provide patients with a proper genetic counseling.

**Keywords:** Propionic acidemia, organic aciduria, metabolic acidosis, gas chromatography coupled to mass spectrometry, inborn errors of metabolism, enzyme, amino acid

## **Introducción**

La acidemia propiónica (AP) (OMIM # 606054, 2008)<sup>1</sup> es una enfermedad metabólica con herencia autosómica recesiva causada por la deficiencia de la propionil-CoA carboxilasa, enzima mitocondrial dependiente de biotina. La propionil-CoA carboxilasa participa en la degradación de los aminoácidos isoleucina, valina, metionina, treonina, los ácidos grasos de cadena impar, la cadena lateral del colesterol y las bases nitrogenadas timina y uracilo.<sup>2</sup>

La forma más común de la AP es la severa neonatal, que por lo general se manifiesta durante los primeros días de vida; otras formas menos frecuentes aparecen de forma intermitente y en una variante crónica y progresiva.<sup>3,4</sup> El manejo de los pacientes afectados es difícil y se basa fundamentalmente en el control dietético. La cetoacidosis severa requiere una terapia vigorosa con álcali. Se ha probado también el tratamiento oral con antibióticos para reducir la producción intestinal de propionato.<sup>1</sup>

El diagnóstico de las acidurias orgánicas se basa fundamentalmente en el perfil de ácidos orgánicos en orina, el perfil de aminoácidos en orina y plasma y el perfil de acil-carnitinas en sangre total; mientras que los exámenes confirmatorios son a través de ensayos

enzimáticos, en ocasiones apoyados en el estudio de mutaciones específicas.<sup>3</sup> Individualmente, cada aciduria orgánica se considera muy rara; sin embargo, se estima que la incidencia aproximada de estas enfermedades en conjunto es de 1/1000 en el periodo neonatal.<sup>5</sup> En el caso particular de la AP, su prevalencia en Europa se estima en 3,75 por cada 100000 habitantes.<sup>6</sup>

Describimos el primer caso de AP severa diagnosticado en Cuba; demostrando la importancia del análisis de ácidos orgánicos y derivados de glicina en orina mediante la cromatografía gaseosa acoplada a espectrometría de masas (CG/EM) en el diagnóstico de las acidurias orgánicas. Además, realizamos la descripción clínica del paciente, de importancia para la selección de los estudios de laboratorio que confirman el diagnóstico.

### **Presentación del Caso**

El caso se presenta una vez obtenido el consentimiento de los padres para la publicación de las características clínicas y resultados de laboratorio con fines científicos, de manera expresa y por escrito.

Se trata de un paciente de sexo masculino, de padres no consanguíneos, producto de un embarazo con antecedentes de anemia y bronconeumonía, parto normal a las 39,3 semanas, con peso de 3780g. Al nacer necesitó reanimación cardiopulmonar, con APGAR 7/9 por circular de cuello. Antecedentes patológicos familiares de abuela materna con asma bronquial y abuelo materno con epilepsia.

El paciente ingresó por primera vez a los dos meses, con síndrome febril mantenido, convulsiones, hepatomegalia de 2 cm, hipotonía, distrés respiratorio y no se detectaron dismorfias. Fue hospitalizado tres veces con igual cuadro clínico y diagnóstico de sepsis del lactante, tratada con antimicrobiano. El estado nutricional se comprometió en menos del 3 percentil y falleció a los siete meses de edad.

Los estudios de laboratorio clínico realizados incluyeron:

Hemoglobina 7,8 g/L; Glicemia 3,4 mmol/L; Creatinina 87,7  $\mu$ mol/L; Plaquetas 8  $\times 10^9$ /L.

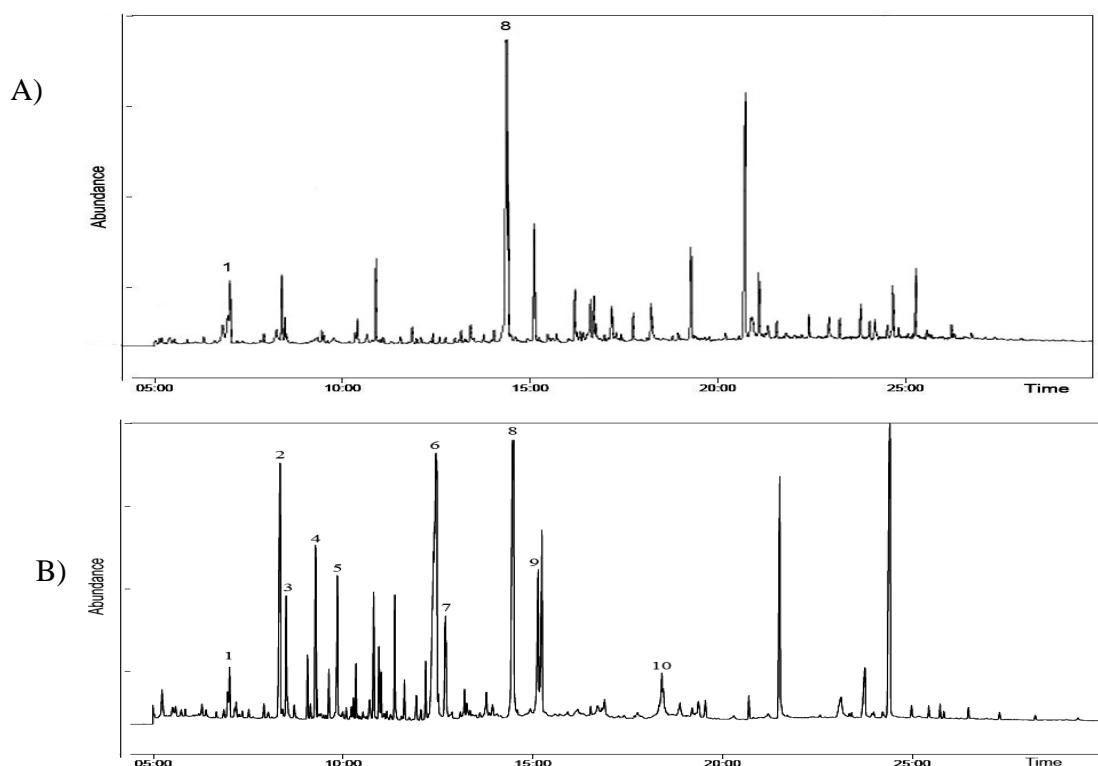
Gasometría:  $P_{O_2}$  47,3 mmHg;  $P_{CO_2}$  58,5 mmHg; pH 7,175; EB 7,1 mmol/L;  $HCO_3$  18,4 mmol/L,  $CO_2$  7,6 vol%,  $SaO_2$  69,2%

Ionograma: Na 113 mmol/L; Cl 82,1 mmol/L; Ca 1,94 mmol/L; K 5,65 mmol/L, Anión gap 12 mmol/L

Leucograma: Leucocitos 2,88  $\times 10^9$ ; Stab 0,00; Seg 0,15; Eosinófilos 0,01; Monocitos 0,00; Linfocitos 0,84.

Se detectó un estado de acidosis metabólica y se enviaron muestras de suero y de orina al Laboratorio de Genética Bioquímica del Centro Nacional de Genética Médica (CNGM). Las pruebas cualitativas en orina indicaron una aminoaciduria marcada, con la prueba de la ninhidrina positiva, mientras que la cromatografía de aminoácidos en placa delgada mostró hiperglicinemia e hiperglicinuria. El análisis de orina por CG/EM mostró niveles elevados de 3-hidroxipropionato, 3-metilcitrato, propionilglicina, tiglilglicina y 3-hidroxiisovalerato, marcadores de la AP; así como niveles elevados de 3-cetobutirato y 3-hidroxibutirato, característicos de un estado de cetosis (Figura 1).

**Figura 1.** Perfiles cromatográficos de corriente iónica total con un barrido de masas de 50 a 500: (A) un niño normal y (B) el paciente con acidemia propiónica. Los marcadores relacionados con la acidemia propiónica son: (1) lactato, (2) 3-hidroxipropionato, (3) 3-hidroxibutirato (4) 3-hidroxiisovalerato, (5) 3-cetobutirato, (6) propionilglicina, (7) 3-metilglutaconato, (8) ácido trópico (estándar interno, 50 $\mu$ g), (9) tiglilglicina, y (10) metilcitrato.



## Discusión

La presencia de acidosis, hiperamonemia, cetosis, función hepática anormal, hipoglicemia y neutropenia hacen sospechar de una aciduria orgánica.<sup>7</sup> En el caso particular de la AP, las principales manifestaciones clínicas que refiere el OMIM se describieron en el caso, según se relacionan en la Tabla 1. El paciente presentó también otros síntomas descritos en la literatura como son la pérdida de peso, hipotonía, deshidratación, convulsiones y hepatomegalia.<sup>8</sup>

**Tabla 1.** Principales manifestaciones clínicas descritas en la aciduria propiónica y presentes en el caso.

Manifestaciones clínicas descritas en el OMIM	Manifestaciones descritas en el caso
Episodios de vómito	X
Letargia	X
Cetosis	X
Neutropenia	X
Infecciones intercurrentes	X
Intolerancia a proteínas	X
Hiperglicinemia	X
Hiperglicinuria	X
Trombocitopenia	X
Hipogammaglobulinemia	Dato no disponible
Hiperamonemia	Dato no disponible

**Fuentes:** *Online Mendelian Inheritance in Man* (OMIM)<sup>1</sup> e historia clínica del paciente.

Los pacientes con AP presentan niveles elevados de propionato, pero su volatilidad impide identificarlo en la orina mediante la GC/MS; por tanto, el diagnóstico de la AP se basa en la detección de sus derivados en orina. Los principales marcadores bioquímicos de la enfermedad son el metilcitrato, producto de la condensación del propionil-CoA con el oxaloacetato; y el 3-hidroxipropionato, un intermediario en las vías alternativas del catabolismo del propionato,<sup>5</sup> ambos identificados en la orina del paciente. El propionato se acumula también en defectos en el metabolismo de la biotina, característicos de la

deficiencia múltiple de las carboxilasas dependientes de biotina. Sin embargo, un defecto de la síntesis de biotina conduce a un perfil metabólico diferente, con aciduria láctica, excreción de 3-metilcrotonilglicina y ausencia de cetosis. Las anormalidades bioquímicas secundarias de la AP están asociadas a inhibiciones de procesos intramitocondriales específicos por la acumulación de ácidos orgánicos y ésteres.<sup>3</sup> Entre las principales afectaciones secundarias están la hiperglicinemia y la hiperglicinuria, por la inhibición de la degradación intramitocondrial de la glicina; por otro lado la acidosis metabólica surge debido a la captura intracelular de la coenzima A en forma de propionil-CoA, afectándose el catabolismo de los carbohidratos y favoreciéndose el catabolismo de los lípidos, con la formación de cuerpos cetónicos y la acidosis metabólica.

El paciente que se describe presentó los signos clínicos para presumir el diagnóstico de la AP, confirmado a través de la CG/EM, tecnología disponible en el CNGM. Constituye el primer caso de AP diagnosticado en Cuba, posible mediante la reciente introducción de la CG/EM para el análisis de ácidos grasos y derivados de glicina en orina en el CNGM. La CG/EM debe incluirse entre los análisis de primera línea en recién nacidos que se encuentran en un estado de gravedad de causa desconocida. Si bien el pronóstico de esta enfermedad no es bueno, el diagnóstico definitivo permite establecer un tratamiento adecuado para mejorar la calidad de vida del paciente y brindar asesoramiento genético a las familias afectadas, a fin de aplicar medidas preventivas que incluyen la posibilidad de diagnóstico prenatal.

### **Referencias bibliográficas**

1. Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM (TM). Johns Hopkins University, Baltimore, MD. MIM Number: { 606054}: {30 de noviembre, 2008}:. World Wide Web URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/>
2. Deodato F, Boenzi S, Santorelli FM, Dionisi-Vici C. Methylmalonic and propionic aciduria. Am J Med Genet Part C Semin Med Genet. 2006;42C:104–12.
3. Sass JO, Hofmann M, Skladal D, Mayatepek E, Schwahn B, Sperl W. Propionic acidemia revisited: a workshop report. Clin Pediatr (Phila). 2004;43(9):837-43.

4. Filipowicz HR, Ernst SL, Ashurst CL, Pasquali M. Metabolic changes associated with hyperammonemia in patients with propionic acidemia. *Molecular Genetics and Metabolism* 2006;88:123–130.
5. Fenton WA, Gravel RA, Rosenblatt DS. Disorders of propionate and methylmalonate metabolism. En: Scriver CS, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. 8. ed. New York: MacGraw-Hill, 2001:2165-93
6. Orphanet Report Series - Prevalence of rare diseases: Bibliographic data. [fecha de acceso 11 de junio de 2009] URL disponible en:  
[http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/Prevalence\\_of\\_rare\\_diseases\\_by\\_alpha.pdf](http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/Prevalence_of_rare_diseases_by_alpha.pdf)
7. Aldamiz-Echevarría Azuar L, Prats Viñas JM, Sanjurjo Crespo P, Prieto Perera JA, Labayru Echeverría MT. Espasmos infantiles como primera manifestación de la acidemia propiónica. *An Pediatr (Barc)*. 2005;63(6):548 – 550.
8. Pérez B, Desviat LR, Rodríguez-Pombo P, Clavero S, Navarrete R, Perez-Cerdá C, Ugarte M. Propionic acidemia: identification of twenty-four novel mutations in Europe and North America. *Mol Genet Metab*. 2003;78(1):59-67.