

## Anexo XII. Acidemia propiónica (AP) y Acidemia metilmalónica (AMM)

### Protocolo de Cribado

**Nombre de la prueba:** Determinación de acilcarnitinas propionilcarnitina (C3) y heptadecanoilcarnitina (C17), si está disponible, junto con el cálculo de cociente C3/C2 y como marcadores informativos C3/C16 y C3/Met, ya que aportan mayor eficacia diagnóstica que la sola medición de los analitos aislados.

La elevación de estos marcadores suele ir acompañada de hipocarnitinemia e hiperglicinemia. En la AMM combinada con homocistinuria los niveles de metionina pueden estar disminuidos.

A través de los marcadores primarios puede detectarse deficiencia de vitamina B12 materna, lo que representa una ventaja adicional del cribado neonatal.

**Método analítico:** Espectrometría de masas en tándem (MS/MS)

#### **Limitaciones de método:**

- Falsos positivos: En pacientes que presentan ictericia o anemia hemolítica, así como en recién nacidos cuyas madres sigan una dieta vegetariana.
- Falsos negativos: Aunque poco comunes, se ha registrado algún caso de AMM sin aumento de C3.

#### **Puntos de corte:**

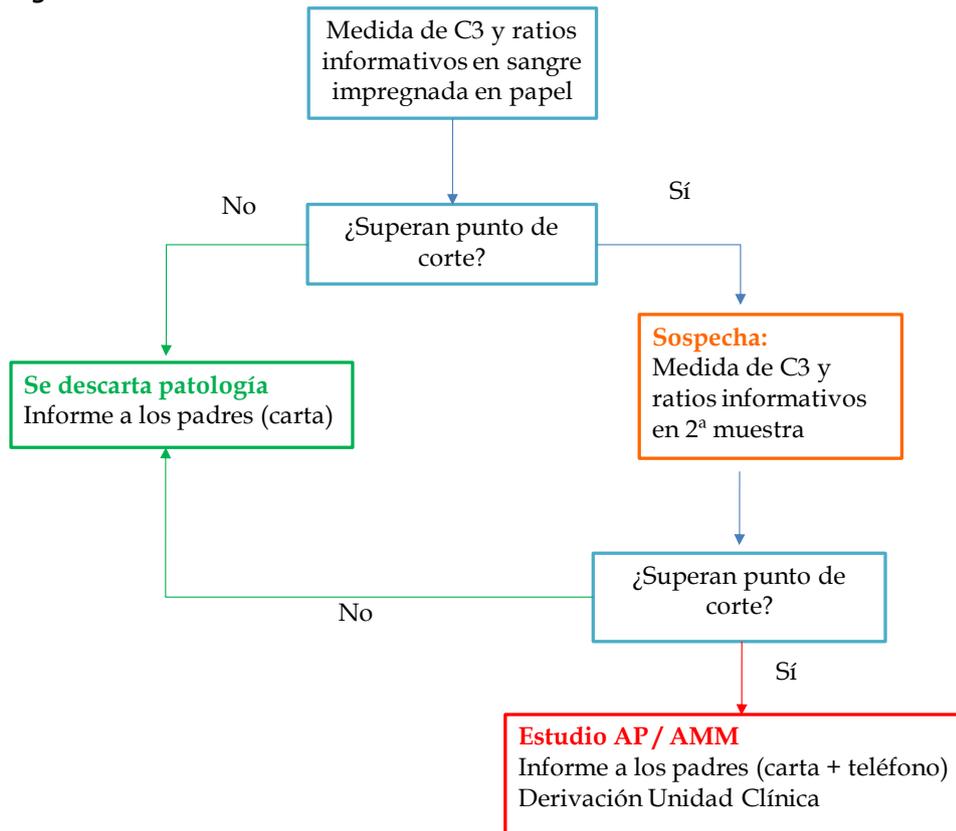
- C3: 6,3  $\mu$ M    C3/C2: 0,25    C3/C16: 2,2

Los puntos de corte se reevalúan periódicamente de acuerdo con los protocolos del laboratorio, estableciendo conforme a dicha evaluación, los umbrales de repetición de test (p99,5) y de prueba del talón (p99,9).

#### **Pruebas de segundo nivel:**

Se aconseja emplear pruebas de segundo nivel para mejorar la especificidad del cribado, evitando así resultados falsos positivos, además de aumentar la sensibilidad. Esto permite reducir los puntos de corte sin comprometer el rendimiento del programa de cribado neonatal. La prueba de segundo nivel consiste en la cuantificación de homocisteína, ácido metilmalónico y ácido metilcátrico mediante espectrometría de masas en tándem (MS/MS).

**Algoritmo:**



## Protocolos de Confirmación Diagnóstica e Intervención Inicial

### *Método de Diagnóstico de confirmación:*

El diagnóstico de AMM y AP se logra mediante:

- Análisis de ácidos orgánicos en la orina mediante cromatografía de gases acoplada a espectrómetro de masas:
  - La AMM se confirma con la detección de una elevación de ácido metilmalónico y 3-hidroxipropionato, junto con la presencia de 2-metilcitrato.
  - La AP se confirma con la detección de una elevación de 3-hidroxipropionato y la presencia de 2-metilcitrato, tigililglicina y propionilglicina. A diferencia de AMM, en estos pacientes los niveles de ácido metilmalónico serán normales.
  - También se pueden detectar tigililglicina y propionilglicina en AP.
- Análisis de acilcarnitinas en sangre seca o plasma donde se observará elevación significativa de C3 tanto en AMM como en AP.
- Análisis de aminoácidos en plasma que mostrará niveles elevados de glicina en AMM y AP.
- Los niveles de homocisteína y vitamina B12 son cruciales para distinguir entre los diferentes tipos de AMM.

### *Otras pruebas:*

- En AP se utiliza la medida de la actividad propionil-CoA carboxilasa en linfocitos o en fibroblastos cultivados, y/o el análisis molecular de los genes *PCCA* y *PCCB*.
- En AMM se utiliza la determinación de la actividad metilmalonil-CoA mutasa en fibroblastos, y el estudio de la incorporación de [1-<sup>14</sup>C] propionato a proteínas en fibroblastos para confirmar un defecto en el metabolismo intracelular de cobalaminas.

Además, el análisis genético mediante secuenciación masiva del exoma clínico, que abarca todos los genes relacionados con la absorción, transporte y metabolismo intracelular de cobalaminas, permite la identificación del gen causante de enfermedad.

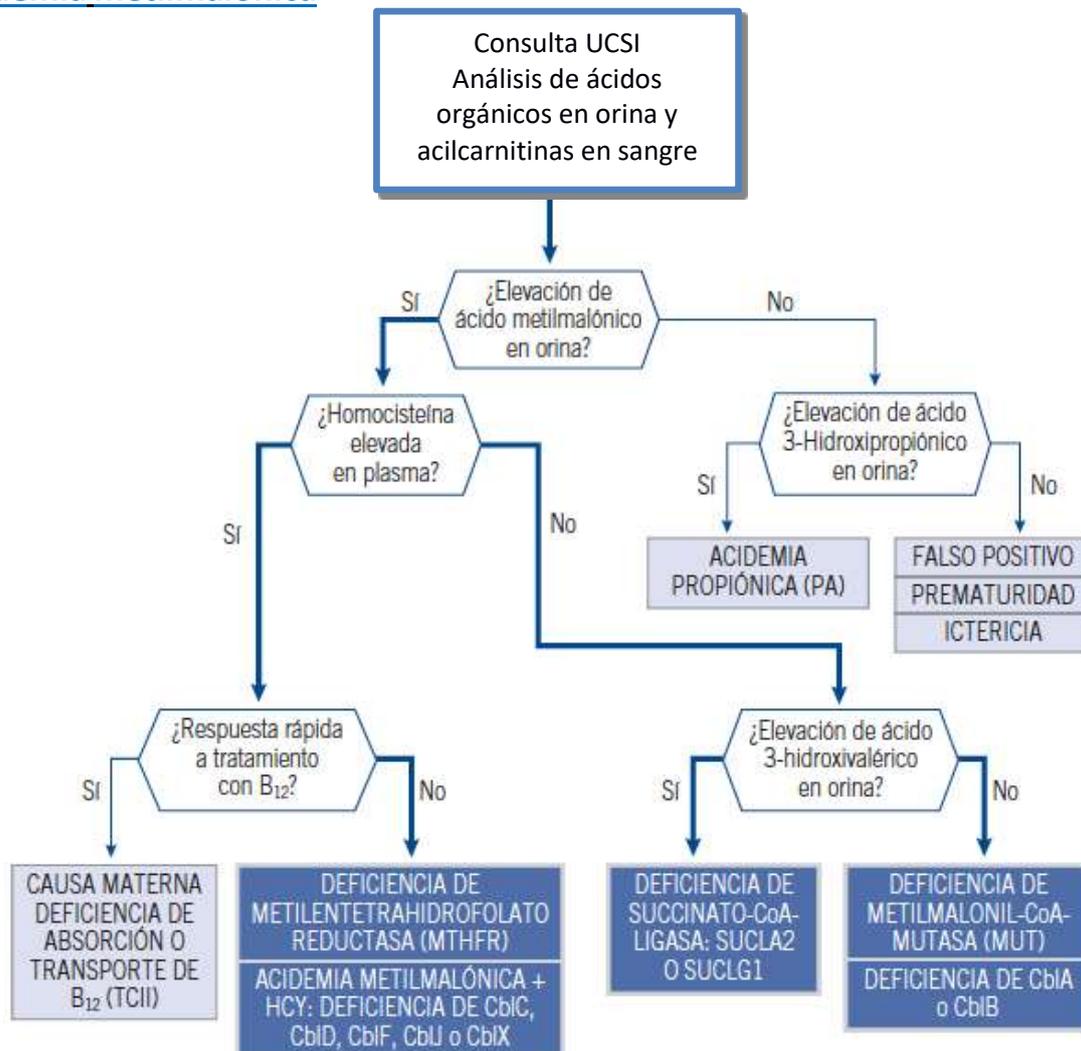
**Definiciones de caso:**

Se define “caso” como aquel RN con elevadas concentraciones de C3 en sangre, con los cocientes alterados.

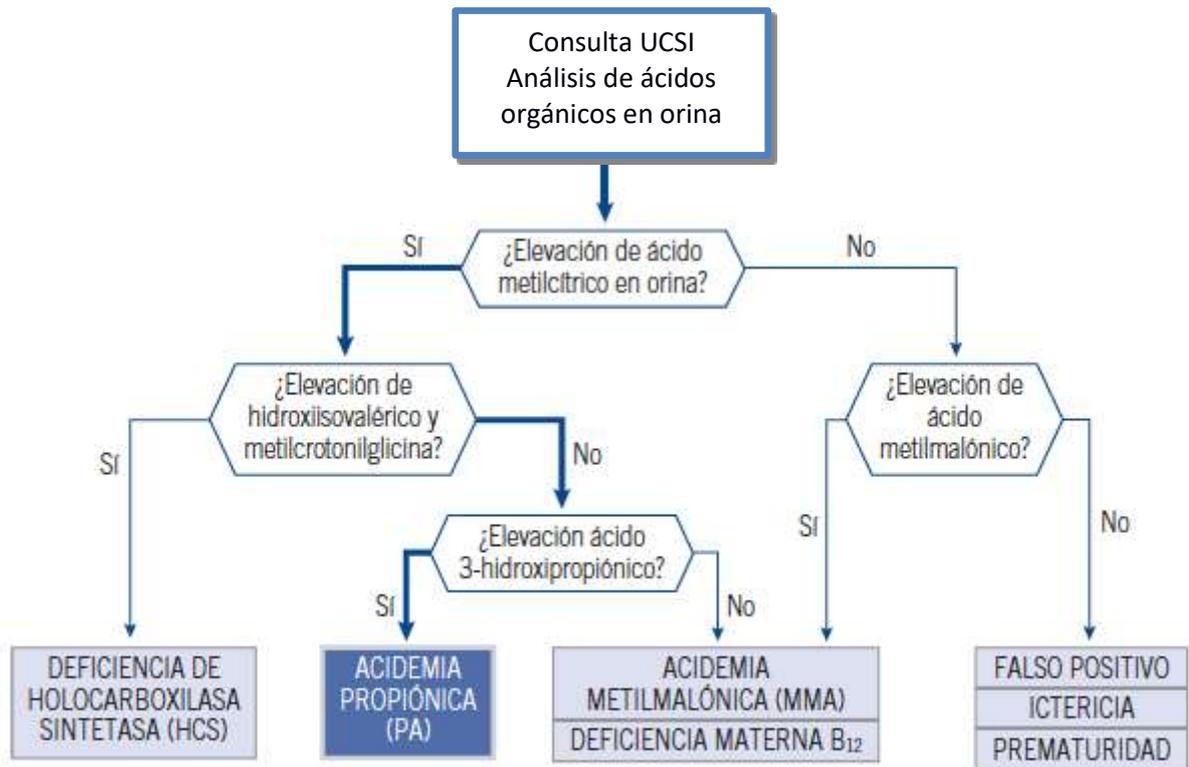
El diagnóstico definitivo mediante un estudio genético confirmará o no las variantes patogénicas en los genes implicados y permitirá determinar la gravedad y la urgencia de instaurar el tratamiento más adecuado.

**Algoritmo diagnóstico**

**Acidemia metilmalónica**



## Acidemia propiónica



## Descripción de la enfermedad

### Acidemia propiónica:

*Nombre de la enfermedad:* Acidemia propiónica, Déficit de propionil-CoA carboxilasa, Hiperglicinemia cetósica.

*Tipo de deficiencia o trastorno metabólico:* Alteración del metabolismo de los ácidos orgánicos. Deficiencia en el catabolismo de isoleucina y valina.

*Gen:* PCCA, PCCB; *Locus:* 13q32 3q21-q22; *Tipo de herencia:* Autosómica recesiva; *OMIM:* 606054

*Incidencia de la enfermedad / Prevalencia en poblaciones:*

Incidencia estimada 1:75000, mayor en Arabia Saudí (1:2000-1:5000) y en Groenlandia (1:1000).

La acidemia propiónica (AP; MIM 606054) está causada por la actividad deficiente de la enzima mitocondrial propionil-CoA carboxilasa (PCC), dependiente de biotina. Consta de dos subunidades ( $\alpha$  y  $\beta$ ) codificadas por los genes PCCA y PCCB, respectivamente. Mutaciones en cualquiera de estos genes puede provocar la enfermedad. Esta enzima cataliza la transformación de propionil-CoA en D-metilmalonil-CoA.

### Acidemia Metilmalónica

*Nombre de la enfermedad:* Acidemia metilmalónica.

*Tipo de deficiencia o trastorno metabólico:* Alteración del metabolismo de los ácidos orgánicos. Deficiencia en el catabolismo de isoleucina y valina.

*Deficiencia de metilmalonil-CoA mutasa*

*Gen:* MUT; *Locus:* 6p21; *Tipo de herencia:* Autosómica recesiva; *OMIM:* 251000

*Incidencia de la enfermedad / Prevalencia en poblaciones:* Incidencia estimada mayor de 1:75.000

### Acidemia metilmalónica CblA y CblB

*Gen: MMAA, MMAB; Locus: 4q31.1-q31.2; 12Q24 ; Tipo de herencia: Autosómica recesiva; OMIM: 251100, 251110*

*Incidencia de la enfermedad / Prevalencia en poblaciones: Incidencia estimada menor de 1/48000 nacidos vivos para todos los grupos de complementación.*

### Acidemia metilmalónica CblC y CblD

*Gen: MMAACHC, MMADHC; Locus: 1p34.1, 2q23.2 ; Tipo de herencia: Autosómica recesiva; OMIM: 277440, 277410*

*Incidencia de la enfermedad / Prevalencia en poblaciones: Incidencia estimada menor de 1/48000 nacidos vivos para todos los grupos de complementación.*

La AMM en realidad es un grupo de enfermedades caracterizados por la acumulación de ácido metilmalónico en fluidos fisiológicos. Este fenómeno se debe a la incapacidad de convertir L-metilmalonil-CoA en succinil-CoA dentro de la vía del propionato. Esta reacción está catalizada por la enzima mitocondrial metilmalonil-CoA mutasa MCM que requiere 5'-desoxiadenosilcobalamina (AdoCbl) como cofactor.

La enfermedad podrá está causada por:

- defecto en la proteína MCM,
- defecto en el metabolismo intracelular de cobalamina o vitamina B12,
- defecto en la absorción intestinal o transporte plasmático de la cobalamina.

### **Síntomas clínicos:**

Aunque ambas acidemias tiene algunas particularidades propias, las dos comparten una semiología común e su forma de presentación, especialmente en los momentos de descompensación metabólica.

- Inicio neonatal grave: Esta es la presentación más común, abarcando aproximadamente el 70% de los casos. La alimentación normal del neonato suministra una cantidad de aminoácidos ramificados que, al exceder la capacidad de la vía metabólica deficiente, provocan los síntomas de intoxicación metabólica observados en estos niños, como mala alimentación, vómitos y alteración del sensorio. Se acumulan ácidos orgánicos y aumentan los niveles de amonio, responsables de los primeros síntomas, que son inespecíficos y de naturaleza intoxicante, similares a los de una sepsis neonatal. Además, los neonatos también pueden presentar pancitopenia en un periodo que va desde unas pocas horas hasta varias semanas después del nacimiento.

Se pueden observar varios signos clínicos como distensión abdominal, hepatomegalia y una pérdida de peso excesiva, acompañada de signos evidentes de deshidratación. Los síntomas neurológicos son prominentes e incluyen manifestaciones de encefalopatía como irritabilidad, letargia progresiva, hipotonía, temblores, convulsiones y episodios de apnea.

Es común observar movimientos involuntarios característicos de boxeo y pedaleo, así como alteraciones del tono muscular, que pueden manifestarse como hipertonía con opistótonos o una marcada hipotonía axial con hipertonía en las extremidades. La dificultad respiratoria progresa gradualmente, acompañada de hipotermia, bradicardia y episodios recurrentes de apnea. En casos graves, el cuadro puede evolucionar rápidamente hacia el coma y, en algunos casos, resultar en fallecimiento.

- Inicio tardío intermitente, la enfermedad se presenta después de un año o más de vida con episodios de descompensación metabólica provocada por periodos de respuesta catabólica a situaciones de estrés como fiebre, vómitos y traumatismos. Los pacientes también pueden

presentar crisis neurológicas agudas caracterizadas por distonía, rigidez, coreoatetosis y demencia (debida al infarto de los ganglios basales).

- Forma crónica progresiva, la enfermedad se presenta como retraso del crecimiento, vómitos crónicos, retraso psicomotor, hipotonía, convulsiones y trastornos del movimiento. Otras complicaciones conocidas son discapacidad intelectual, neuropatía óptica, miocardiopatía, síndrome de QT largo, pancreatitis, dermatitis y disfunción inmunitaria.

### *Seguimiento y Tratamiento:*

El seguimiento y tratamiento de los pacientes busca alcanzar la estabilidad metabólica. Se deben monitorizar periódicamente los niveles de aminoácidos plasmáticos, ácido metilmalónico y propionilcarnitina.

El tratamiento dietético consiste en una dieta controlada en proteínas naturales con aportes reducidos de metionina, treonina, valina e isoleucina. Además se deben evitar los períodos de ayuno prolongado. Se recomienda asimismo la suplementación con carnitina, ya que parece mejorar la estabilidad metabólica y ayuda a evitar crisis de hiperamoniemia. Algunos pacientes con MMA pueden beneficiarse de suplementación con vitamina B12, por lo que se suele recomendar evaluar la respuesta a dicha suplementación.

En situaciones de riesgo de descompensación metabólica (enfermedades intercurrentes, anestesia general), se debe asegurar un aporte energético adecuado con polímeros de glucosa y grasas para evitar catabolismo a la vez que se limita o suspende el aporte proteico de la dieta.

En casos seleccionados se puede llegar al trasplante hepático en MMA o PA y trasplante combinado de hígado y riñón en MMA.