



## Acidemia propiónica. Una enfermedad genética rara

**Recibido:** 28 de noviembre de 2017

**Aprobado:** 09 de febrero de 2018

### Propionic acidemia. A rare genetic disease

**Deysi Licourt Otero, <sup>1</sup>Omar León Vara Cuesta, <sup>2</sup>Yanett Sarmiento Portales, <sup>3</sup>Zonia Toledo Toledo. <sup>4</sup>**

<sup>1</sup> Médica. Especialista de Primer Grado en Medicina General Integral y en Genética Clínica. Máster en Atención Integral al niño. Profesora e investigadora Auxiliar. Centro Provincial de Genética Médica de Pinar del Río. Cuba.

[deysili@infomed.sld.cu](mailto:deysili@infomed.sld.cu)

<sup>2</sup> Médico. Especialista de Segundo Grado en Neonatología. Profesor Auxiliar. Hospital General Docente Abel Santamaría Cuadrado. Pinar del Río. Cuba. [belkys2000@has.pri.sld.cu](mailto:belkys2000@has.pri.sld.cu)

<sup>3</sup> Médica. Especialista de Segundo Grado en Neonatología. Profesora Asistente. General Docente Abel Santamaría Cuadrado. Pinar del Río. Cuba.

[portal23@infomed.sld.cu](mailto:portal23@infomed.sld.cu)

<sup>4</sup> Licenciada en Biología. Profesora Asistente. Centro provincial de Genética Médica. Pinar del Río. Cuba.

[zonia2014@infomed.sld.cu](mailto:zonia2014@infomed.sld.cu)

### RESUMEN

La acidemia propiónica, aunque rara, es uno de los errores del metabolismo más frecuentes, un caso por cada 100,000 nacidos vivos. Tiene herencia autosómica recesiva. Se presenta un caso con diagnóstico de acidemia propiónica. Se realizó una revisión de 12 citas bibliográficas en base de datos Pubmed, OMIM, la misma se fundamentó en las características clínicas, bioquímicas y genéticas de la entidad. Para realizar el diagnóstico se tuvieron en cuenta las manifestaciones clínicas, edad de presentación y resultados de exámenes complementarios. Se describieron las manifestaciones clínicas de la forma severa neonatal presentes en este caso, con expresión en la primera semana de vida, dados por: distress respiratorio, desequilibrio hidroelectrolítico, acidosis metabólica con anión gap elevado, cetonuria y estudios bioquímicos específicos que sugieren aciduria orgánica, específicamente propiónica.

**DeCS:** ACIDEMIA PROPIÓNICA;  
CETOSIS; DESEQUILIBRIO  
HIDROELECTROLITICO; ENFERMEDADES  
RARAS.

## ABSTRACT

Propionic acidemia, although rare, is one of the most frequent metabolic errors, one case per 100,000 live births. It has an autosomal recessive inheritance. A case with a diagnosis of propionic acidemia is presented. A review of 12 bibliographic citations was made in Pubmed database, OMIM, which was based on the clinical, biochemical and genetic characteristics of the entity. To make the diagnosis, clinical manifestations, age of presentation and results of complementary examinations were taken into account. The clinical manifestations of this severe neonatal form present in this case were described, with expression in the first week of life, given by: respiratory distress, electrolyte imbalance, metabolic acidosis with elevated anion gap, ketonuria and specific biochemical studies suggesting organic aciduria, specifically propionic.

**DeCS:** PROPIONIC ACIDEMIA; KETOSIS; WATER-ELECTROLYTE IMBALANCE; RARE DISEASES.

---

## INTRODUCCIÓN

La acidemia propiónica pertenece al grupo de las acidurias orgánicas, enfermedades con alta excreción urinaria de aminoácidos ramificados como leucina, isoleucina, valina y metionina; se denominan también aminoacidemias pues dichos metabolitos tienen importante elevación sérica. La enfermedad fue inicialmente descrita por Childs (1961) como una hiperglicinemia cetósica, posteriormente denominada como acidemia propiónica por Hommes (1968). El descontrol metabólico que desarrolla, incrementa los niveles de ácido propiónico y de otros metabolitos que sirven como marcadores de la enfermedad: metilcitrato, propionilglicina, propionilcarnitina y ácidos grasos de cadena impar; su causa es un defecto

enzimático del metabolismo de los aminoácidos que se precipita con la ingesta proteica. La enzima mitocondrial propionil-CoA carboxilasa está compuesta por dos subunidades  $\alpha$  y  $\beta$ , participa en la transformación de propionil-CoA en metilmalonil-CoA y requiere biotina como cofactor. <sup>(1)</sup>

La acidemia propiónica (AP) se hereda de manera autosómica recesiva. Se estima la incidencia en 1:100 000 recién nacidos, aunque en algunos países como Arabia Saudita puede ser muy alta. Existen tres formas de presentación: la aguda neonatal, la crónica intermitente y la lentamente progresiva. Estos pacientes, debido al acúmulo de ácidos orgánicos y amonio presentan síntomas neurológicos: alteraciones en el desarrollo psicomotor, letargia, ataxia, distonía muscular, temblores, convulsiones, vértigo intermitente, sintomatología extrapiramidal/piramidal, deterioro mental progresivo, coma y pueden evolucionar hacia la muerte. <sup>(2,3)</sup>

El diagnóstico se realiza teniendo en cuenta las manifestaciones clínicas, la presencia de metabolitos en muestras de orina y plasma. El diagnóstico definitivo se realiza mediante la determinación de la actividad enzimática de la propionil CoA carboxilasa en cultivo de fibroblastos o leucocitos. El pronóstico de este desorden es pobre, aunque el diagnóstico temprano combinado con un tratamiento efectivo puede mejorar la calidad de vida de estos individuos; las formas severas de la entidad pueden causar daño neurológico irreversible o la muerte en la población pediátrica o neonatal. <sup>(3)</sup>

Este desorden es raro y hay poca experiencia en el manejo de los mismos, por tanto, es importante abordar esta temática mediante la presentación de un caso.

---

## PRESENTACIÓN DEL CASO

Se trata de un recién nacido hijo de una progenitora de 32 años, procedente de la provincia y municipio de Pinar del Río, Cuba, sin riesgos o antecedentes personales de enfermedad. La misma tuvo tres gestaciones, un parto y un aborto provocado (G3P1A1), serología no reactiva, grupo y factor A+. No se recogen antecedentes familiares de interés, no consanguinidad. Nace una niña, producto de una cesárea, a las 40 semanas, apgar 9/9 puntos y un peso de 3 760 gramos, que evoluciona estable hasta el 2do día de vida, en el que comienza con signos de distress respiratorio dados por polipnea, tiraje subcostal, espiración prolongada, frecuencia respiratoria: 64xmto, patrón respiratorio que recuerda tipo Kussmaul, murmullo vesicular presente en ambos campos pulmonares sin estertores, ruidos cardiacos de buen tono con soplo sistólico II/VI, SO<sub>2</sub> 95 %, pulsos periféricos presentes y sincrónicos, tensión arterial media( TAM) 50mmHg, sin aspecto séptico, no distensión abdominal, hepatomegalia 2cm, neurológicamente hipoactivo pero con respuesta a la estimulación, fenotípicamente no signos dismórficos, se ingresa en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCIN). Se valora por cardiología donde se plantea una comunicación interventricular (CIV) y persistencia del conducto arterioso (PCA), este último de 4mm , aorta bivalva y posible coartación de la aorta, se le realiza gasometría con una acidosis metabólica severa con criterio de corrección (Ph 7.11 Pco<sub>19</sub> SB 6.1 EB - 21.5), Rx de tórax sin lesiones pleuropulmonares, pedículo estrecho y crecimiento de cavidades derechas, se le administra bicarbonato de sodio, perfil de sepsis proteína C no reactiva Ltos 6x10, neutrófilo sensible(NS) 3.48, neutrófilo inmaduro (NI) 0.12, neutrófilos totales (NT) 3.6, relación de neutrófilos inmaduros entre totales (I/T) 0.03. Se realiza gasometría evolutiva manteniendo acidosis metabólica (Ph 7.20, SB 5.6 EB- 19.3 PCO<sub>2</sub> 13.5 PO<sub>2</sub> 65.3) con criterio de corrección, anión gap (AG)=30; todo esto hace pensar la posibilidad de un error congénito del metabolismo. En las gasometrías evolutivas mantiene acidosis

metabólica con anión gap (AG) elevado a pesar de la corrección con bicarbonato, se indica perfil renal, hepático e interconsulta con la especialidad de Genética Clínica. Dado la presentación aguda de los signos clínicos y los parámetros hematológicos anteriores, así como determinación de cuerpos cetónicos en orina, lo que revela cetonuria, ácido láctico normal, glucosa normal, enzimas hepáticas ligeramente elevadas. Se plantea como impresión diagnóstica un error congénito del metabolismo dado por aciduria orgánica. Se realizan pruebas metabólicas en orina y sangre tomando muestras antes de la restricción proteica y después de la restricción de proteínas para descartar acidosis orgánica y aminoacidopatías.

Durante su evolución mantiene ligero íctero central sin incremento del esfuerzo respiratorio con SO<sub>2</sub> 95 %, bien perfundido y se obtiene una gasometría de Ph 7.34 PCO<sub>2</sub> 19.2 SB 10,3 EB -13 AG 25.4. A los tres días de edad presenta episodio convulsivo que cede con la administración de fenobarbital se le realiza EEG y muestra signos de irritación cortical bilateral. Se administra también terapéutica con L- Carnitina. Neurológicamente se mantiene activo con respuesta adecuada a estímulos, a los 3<sup>1/2</sup>días, desde su nacimiento, comienza a tener cambios en su patrón respiratorio (respiración con caída de la SO<sub>2</sub> y de la frecuencia cardíaca, por lo que se decide realizar intubación endotraqueal, requiriendo medidas de reanimación cardiopulmonar. Se acopla a equipo de ventilación en modalidad controlada y se asocian a la terapéutica las aminas vasoactivas. Después de este evento antes descrito hay deterioro de su estado general sin respuesta a estímulos, sin respiraciones espontáneas, en oligoanuria. Su evolución hasta su muerte se caracterizó por un gran desequilibrio de su medio interno, electrolítico y ácido básico, presentando además varios eventos de paro cardíaco, lográndose su recuperación, pero con bradiarritmias mantenidas. Fallece al 4to día de nacido.

Se describe el perfil de ácidos orgánicos: Presencia de cuerpos cetónicos en orina, hiperglicinuria y aumento del ácido 3-hidroxipropiónico y metilcitrónico. Este perfil sugiere una aciduria propiónica.

---

## DISCUSIÓN

La acidemia propiónica está causada por la deficiencia en la actividad propionil-CoA carboxilasa (PCC), enzima mitocondrial dependiente de biotina y necesaria para la transformación de propionil-CoA en D-metilmalonil-CoA. La PCC es un heteropolímero compuesto por dos tipos de subunidades  $\alpha$  y  $\beta$ , 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. 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. 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 hiperamonemia y la hiperglicinemia que presentan estos pacientes. Además, el propionil-CoA se puede conjugar con carnitina, dando lugar a un aumento de propionilcarnitina 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. <sup>(4)</sup>

Las acidurias orgánicas pueden tener tres formas de presentación: <sup>(4, 5)</sup>

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 desencadenante 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 Sistema Nervioso Central (SNC) debido al acúmulo de ácidos orgánicos y amonio con letargia, hipotonía, temblor y convulsiones. El neonato sin causa aparente inicia dificultad respiratoria, bradicardia, apneas, hipotermia, pudiendo llegar al coma y exitus. Es frecuente que presenten moderada hepatomegalia y deshidratación. Esta forma de presentación con algunas de estas manifestaciones clínicas es la que corresponde al caso que se reporta en este artículo.

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. La presentación es generalmente neurológica.

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. Algunas de estas formas son oligosintomáticas. <sup>(4, 5)</sup>

La acidosis metabólica cursa con un descenso del bicarbonato y del pH, así como aumento de la presión parcial del dióxido de carbono (PCO<sub>2</sub>), lo que estimula al centro respiratorio y da lugar

a un incremento en la frecuencia respiratoria y del volumen corriente compensando con alcalosis respiratoria. Tisularmente se lleva a cabo un intercambio de potasio intracelular por hidrogeniones séricos, provocando hiperpotasemia. Por otra parte, la acidosis aumenta la producción de amoníaco y la excreción de hidrogeniones (H+) por el riñón. Clínicamente se acompaña de respiración de Kussmaul (hiperventilación compensatoria), náuseas y vómitos, depresión del sistema nervioso central con somnolencia, crisis convulsivas e incluso coma, tal y como se presenta en este caso reportado. En las formas graves se produce descenso de la contractilidad miocárdica, con abatimiento de las resistencias periféricas, dando lugar a hipotensión, hipoxia tisular, cianosis y finalmente choque. (6, 7, 8,9)

Los estudios iniciales ante la sospecha de errores innatos del metabolismo deben incluir: antecedentes familiares, la sintomatología clínica, biometría hemática completa con diferencial, examen general de orina, gasometría arterial, electrolitos séricos, glucosa, amonio en plasma, sustancias reductoras en orina, cetonas urinarias. Si hay acidosis o hipoglicemia: cuantificación de aminoácidos y otros metabolitos en plasma y orina, ácidos orgánicos en orina y lactato plasmático. (10, 11, 12)

Los errores innatos de metabolismo son un reto para los pacientes, sus familias y para los médicos. Es muy necesario el conocimiento de los errores congénitos del metabolismo, en especial las acidurias orgánicas, las cuales se pueden presentar de forma aguda en los primeros días de vida. El diagnóstico precoz mediante los estudios bioquímicos, enzimáticos y genéticos es esencial. El tratamiento precoz conduce a una reducción en la tasa de mortalidad durante el primer año de vida y una mejora de la tasa de supervivencia en la primera infancia y en la niñez, pero la morbilidad en términos de retraso en el desarrollo cognitivo sigue siendo alta.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Aviña Fierro JA, García Salazar O. Acidemia propiónica progresiva. A propósito de un caso. Rev Mex Pediatr. [Internet].2006[Citado 2017 mayo]; 73(5):[Aprox. 3p.].Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/pediat/sp-2006/sp065e.pdf>
2. Prevalencia de las enfermedades raras: Datos bibliográficos. Informes Periódicos de Orphanet [Internet].2017 [Citado 2017 sept]; 1. Disponible en: [http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/ES/Prevalencia de las enfermedades raras por orden alfabetico.pdf](http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/ES/Prevalencia_de las enfermedades_raras_por_orden_alfabetico.pdf)
3. González Gómez GM, Milano Manso G. Trastornos hidroelectrolíticos. Equilibrio ácido base en pediatría. An Pediatr Contin.[Internet].2014[Citado 2017 sept]; 12(6):[Aprox. 11p.].Disponible en:[http://www.appswl.elsevier.es/watermark/ctl\\_servlet?f=10&pident\\_articulo=90371053&pident\\_usuario=0&pcontactid=&pident\\_revista=51&ty=118&accion=L&origen=apcontinuada&web=www.apcontinuada.com&lan=es&fichero=51v12n06a90371053pdf001.pdf&anuncioPdf=ER\\_ROR\\_publi\\_pdf](http://www.appswl.elsevier.es/watermark/ctl_servlet?f=10&pident_articulo=90371053&pident_usuario=0&pcontactid=&pident_revista=51&ty=118&accion=L&origen=apcontinuada&web=www.apcontinuada.com&lan=es&fichero=51v12n06a90371053pdf001.pdf&anuncioPdf=ER_ROR_publi_pdf)
4. Campistol J, Bóveda MD, Couce ML, Lluch MD, Merinero B. Acidemia Orgánica. Protocolo de diagnóstico y tratamiento de las acidemias propiónica, metilmalónica e isovalérica. Acidemia orgánica [Internet] [Citado 2017 sept]; Disponible en: <http://ae3com.eu/protocolos/protocolo2.pdf>
5. Mora L, Suárez F. Aproximación diagnóstica de los errores innatos del metabolismo en la unidad de cuidado intensivo neonatal: acidosis metabólica, hiperamonemia e hipoglicemia. Revista Biosalud [Internet].2017[Citado 2017 sept];16(2): [Aprox. 12p.]. Disponible en: [https://www.researchgate.net/profile/Fernando\\_Suarez-Obando3/publication/320841611\\_APROXIMACION\\_DIAGNOSTICA\\_DE\\_LOS\\_ERRORES\\_INNATOS\\_DEL\\_METABOLISMO\\_EN\\_LA\\_UNIDAD\\_DE\\_CUIDADO\\_INTENSIVO\\_NEONATAL\\_ACIDOSIS\\_METABOLICA\\_HIP](https://www.researchgate.net/profile/Fernando_Suarez-Obando3/publication/320841611_APROXIMACION_DIAGNOSTICA_DE_LOS_ERRORES_INNATOS_DEL_METABOLISMO_EN_LA_UNIDAD_DE_CUIDADO_INTENSIVO_NEONATAL_ACIDOSIS_METABOLICA_HIP)

[ERAMONEMIA E HIPOGLICEMIA/links/59fd362c0f7e9b9968c0684e/APROXIMACION-DIAGNOSTICA-DE-LOS-ERRORES-INNATOS-DEL-METABOLISMO-EN-LA-UNIDAD-DE-CUIDADO-INTENSIVO-NEONATAL-ACIDOSIS-METABOLICA-HIPERAMONEMIA-E-HIPOGLICEMIA.pdf?origin=publication\\_detail](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24766940)

6. Rice M, Ismail B, Pillow MT. Approach to metabolic acidosis in the emergency department. Emerg Med Clin North Am [Internet]. 2014[Citado 2017 sept]; 32(2):403-20. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24766940>

7. Carbajal-Rodríguez L y Rojas Maruri CM. Mujer adolescente con acidemia metilmalónica. Acta Pediatr Mex [Internet]. 2015[Citado 2017 sept]; 36:[Aprox. 9p.]. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/actpedmex/apm-2015/apm155f.pdf>

8. Ferrerira JP. Acidosis Metabólica. Conceptos Actuales. Revista Pediátrica Elizalde [Internet]. 2015[Citado 2017 sept]; 6(1-2): [Aprox. 55p.]. Disponible en: [http://www.apelizalde.org/revistas/2015-1-2-ARTICULOS/RE\\_2015\\_1-2\\_AO\\_3.pdf](http://www.apelizalde.org/revistas/2015-1-2-ARTICULOS/RE_2015_1-2_AO_3.pdf)

9. Vargas Flores T. Acidosis Metabólica. Rev. Act. Clin. Med [Internet]. 2014[Citado 2017 noviembre];40:[Aprox. 4p.]. Disponible en: [http://www.revistasbolivianas.org.bo/pdf/raci/v40/v40\\_a06.pdf](http://www.revistasbolivianas.org.bo/pdf/raci/v40/v40_a06.pdf)

10. Baumgartner MR, Hörster F, Dionisi-Vici C, Haliloglu G, Karall D, et al. Proposed guidelines for the diagnosis and management of methylmalonic and propionic acidemia. Orphanet Journal of Rare Diseases[Internet].2014[Citado 2017 sept];9:[Aprox. 100p.]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4180313/>

11. Pitchaiah Mandava. Propionic Acidemia. Medscape: Oct 12, [Internet]. 2015[Citado 2017sept];[Aprox. 7p.]. Disponible en: <https://emedicine.medscape.com/article/1161910-overview>

12. Malvagia S, Haynes CA, Grisotto L, Ombrone D, Funghini S, et al. Heptadecanoylcarnitine (C17) a novel candidate biomarker for newborn screening of propionic and methylmalonic acidemias. Clin Chim Acta. [Internet].2015 [Citado en 2017noviembre]; 450: 342–348.[Aprox. 5p.]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5577792/>



**Deysi Licourt Otero:** Médica. Especialista de Primer Grado en Medicina General Integral y en Genética Clínica. Máster en Atención Integral al niño. Profesora e investigadora Auxiliar. Centro Provincial de Genética Médica de Pinar del Río. Cuba. ***Si usted desea contactar con el autor de la investigación hágalo [aquí](#)***