

Espasmos infantiles como primera manifestación de la acidemia propiónica

L. Aldamiz-Echevarría Azuar^a, J.M. Prats Viñas^b, P. Sanjurjo Crespo^a, J.A. Prieto Perera^a y M.^aT. Labayru Echeverría^c

^aDivisión de Metabolismo y Genética. ^bUnidad de Neuropediatría.

^cDepartamento Universitario de Pediatría. Hospital de Cruces. Barakaldo. Bilbao. España.

La acidemia propiónica es una alteración del metabolismo de los aminoácidos de cadena ramificada, la cadena lateral del colesterol y los ácidos grasos de cadena impar que conduce a la acumulación de metabolitos ácidos tóxicos. Las manifestaciones clínicas suelen comenzar poco después del nacimiento, aunque también en etapas más tardías. Nuestro caso se trata de un niño de 3 años con un inicio anormal, que a los 6 meses presentaba episodios de espasmos infantiles y un electroencefalograma hipsarrítmico. Se le trató con vigabatrina. A los 8 meses, la imagen de resonancia magnética mostraba un espacio subaracnoideo ensanchado, tálamos, globos pálidos y núcleo subtalámico con señal hiperintensa. Los análisis bioquímico y genético confirmaron acidemia propiónica. Se instauró tratamiento específico, en la actualidad no recibe tratamiento antiepiléptico y su electroencefalograma es normal. Este inicio de la acidemia propiónica es poco habitual y creemos que el tratamiento con vigabatrina protegió los ganglios basales de un daño excitotóxico irreversible.

Palabras clave:

Acidemia propiónica. Espasmos.

INFANTILE SPASMS AS THE FIRST MANIFESTATION OF PROPIONIC ACIDEMIA

Propionic acidemia is a disorder of branch-chain amino acids, the side chain of cholesterol and odd-chain fatty acid metabolism that leads to the accumulation of toxic acid metabolites. The clinical features typically begin shortly after birth, although they can also appear in young adulthood. We report the case of a 3-year-old boy with atypical onset, who at 6 months presented bursts of infantile spasms and a hypsarrhythmic electroencephalogram. He was treated with vigabatrin. At 8 months mag-

netic resonance imaging showed a wider than normal subarachnoidal space, and hyperintense thalamus, globus pallidus and subthalamic nucleus. Biochemical and genetic analysis confirmed propionic acidemia. Specific therapy was started and the patient is not currently under anti-epileptic treatment and his electroencephalogram is normal. This onset of propionic acidemia is unusual, and we believe that treatment with vigabatrin protected the basal ganglia from irreversible excitotoxic damage.

Key words:

Propionic acidemia. Spasms.

INTRODUCCIÓN

La acidemia propiónica (McKusick 232000) es una enfermedad autosómica recesiva causada por una deficiencia en la enzima propionil-CoA carboxilasa (EC 6.4.1.3), dependiente de la biotina como cofactor y que está implicada en el metabolismo del propionato. El propionato procede del catabolismo de los aminoácidos de cadena ramificada, la cadena lateral del colesterol y de los ácidos grasos de cadena impar. Un funcionamiento deficiente de la enzima conduce a la acumulación de metabolitos tóxicos como propionato, metilcitrato, ácidos grasos de cadena impar, propionilglicina y propionilcarnitina¹.

El tratamiento de estos pacientes consiste en la limitación proteica, aporte de aminoácidos (controlando la tolerancia de los aminoácidos que dan lugar a propionato, o sea, isoleucina, valina, metionina y treonina), la suplementación con carnitina, principal agente detoxificador de los ácidos orgánicos producidos y la administración de biotina en el caso de las formas sensibles a las vitaminas de la enfermedad.

Correspondencia: Dr. L. Aldámiz-Echevarría Azuara.
Unidad de Metabolismo. Departamento de Pediatría.
Hospital de Cruces.
Pl. de Cruces, s/n. 48903 Barakaldo. Bilbao. España.
Correo electrónico: kaldamiz@hcru.osakidetza.net

Recibido en julio de 2005.

Aceptado para su publicación en julio de 2005.

OBSERVACIÓN CLÍNICA

Este caso es un paciente varón, segundo hijo de padres no consanguíneos sanos y sin historia familiar relevante. El embarazo y el parto fueron normales y no se observó ninguna alteración clínica o del comportamiento durante el período perinatal. A los 4 meses de edad se detuvo el desarrollo psicomotor, el paciente se mostraba indiferente, soñoliento e irritable. Presentaba un electroencefalograma hipsarrítmico y se le diagnosticó el síndrome de West.

A la edad de 6 meses ingresó con episodios de espasmos infantiles, en especial al despertar por la mañana, sin observar déficit neurológicos. Fue tratado con el antiepiléptico vigabatrina, 100 mg/kg y, en consecuencia, cesó la hipsarritmia, aunque persistía un grado de lentificación difusa de la actividad de fondo. La ecografía trasfontanelar fue normal.

A los 8 meses de edad, fue readmitido en el hospital debido a una infección aguda intercurrente del tracto respiratorio superior. Tenía un importante retraso psicomotor, adormilamiento y mostraba movimientos anormales, difusos, de tipo coreoatetósicos rápidos, especialmente en las extremidades, boca y ojos, que hacía la alimentación oral extremadamente dificultosa. En la imagen de resonancia magnética, se observaron las siguientes alteraciones: ensanchamiento de los espacios aracnoideos junto con afectación bilateral y simétrica de ambos tálamos, ambos globos pálidos, pedúnculos cerebrales y tectum mesencefálico así como los núcleos dentados. En ese momento, su electroencefalograma estaba lentificado y desorganizado, pero no mostraba hipsarritmia²⁻⁴.

Los resultados bioquímicos mostraron valores elevados de amonio (171 $\mu\text{g}/\text{dl}$), lactato (22 mg/dl) y piruvato (0,6 mg/dl). La gasometría fue normal.

El estudio metabólico reveló una marcada elevación de la concentración de glicina en plasma y orina, y el análisis de ácidos orgánicos en orina mostró concentraciones elevadas de 3-hidroxipropionato (612 mmol/mol creatinina) y metilcitrato (641 mmol/mol creatinina). La actividad enzimática en fibroblastos de propionil-CoA carboxilasa fue de 23 pmol/min/mg de proteína (2% del control)^{5,6}.

Los estudios genéticos detectaron una mutación ins.del en uno de los alelos y E168K en el otro alelo del gen *PCCB*, que codifica la subunidad β de la enzima propionil-CoA carboxilasa. Estas mutaciones afectan principalmente a la conformación del sitio activo de la enzima, produciendo una actividad disminuida del mismo⁷.

Una vez diagnosticada la acidemia propiónica, el paciente recibió un tratamiento de dieta baja en proteínas, suplementada con carnitina, biotina y fórmula de aminoácidos libre de valina, treonina, metionina y con dosis bajas de isoleucina.

A los 11 meses de edad, ingresó por pielonefritis aguda. Mostraba en ese momento un electroencefalograma sin signos irritativos y trazado prácticamente normal.

Actualmente, a los 3 años de edad, el paciente ya no se encuentra bajo tratamiento antiepiléptico. Su electroencefalograma es normal. Presenta un retraso mental grave, y no muestra ningún contacto con el medio; es incapaz de caminar y hablar. Muestra una ligera movilidad de naturaleza coreoatetósica, y la resonancia magnética no detecta hiperseñal en los ganglios basales, el putamen, los globos pálidos ni los núcleos subtalámicos.

DISCUSIÓN

En la bibliografía, se encuentran pocos trabajos sobre una presentación neurológica no metabólica de la acidemia propiónica. En un principio, se pensaba que las anomalías neurológicas se debían exclusivamente a la hiperamonemia y la cetoacidosis que acompaña a esta enfermedad. Sin embargo, a veces el inicio se produce como enfermedad neurológica sin episodios de cetoacidosis, que son los que suelen alertar sobre el diagnóstico de una acidemia orgánica⁸⁻¹¹.

En nuestra opinión, es posible que la administración de vigabatrina haya protegido los ganglios basales de daño excitotóxico irreversible y los trastornos del movimiento que suelen ser habituales en los casos de acidemia propiónica de comienzo tardío, aunque el diagnóstico precoz y el control metabólico afectan positivamente a la calidad de vida del paciente¹².

Las características de nuestro caso son muy originales y sugieren que las investigaciones metabólicas pueden ser útiles para el diagnóstico de pacientes con trastornos del movimiento de etiología desconocida.

Agradecimientos

Este trabajo ha sido financiado por la red temática de enfermedades metabólicas hereditarias, REDEMETH (Instituto de Salud Carlos III).

BIBLIOGRAFÍA

1. Fenton WA, Rosenberg LE. Disorders of propionate and methylmalonate metabolism. En: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle MD, editors. The metabolic and molecular bases of inherited disease. New York: McGraw-Hill; 1995. p. 1187-232.
2. Brismar J, Ozand PT. CT and MR of the brain in disorders of the propionate and methylmalonate metabolism. Am J Neuro-radiol. 1994;15:1459-73.
3. Chemelli AP, Schocke M, Sperl W, Trieb T, Aichner F, Felber S. Magnetic resonance spectroscopy (MRS) in five patients with treated propionic acidemia. J Magn Reson Imaging. 2000;11:596-600.
4. Bergman AJ, Van der Knaap MS, Smeitink JA, Duran M, Dorland L, Valk J, et al. Magnetic resonance imaging and spectroscopy of the brain in propionic acidemia: Clinical and biochemical considerations. Pediatr Res. 1996;40:404-9.
5. Hoffmann GF, Feyh P. Organic acid analysis. En: Blau N, Duran M, Blaskovics ME, Gibson KM, editors. Physician's guide to the laboratory diagnosis of metabolic diseases. Berlin: Springer-Verlag; 2003. p. 27-44.

6. Al-Hassnan ZN, Boyadjiev SA, Praphanphoj V, Hamosh A, Braverman NE, Thomas GH, et al. The relationship of plasma glutamine to ammonium and of glycine to acid-base balance in propionic acidemia. *J Inher Metab Dis.* 2003;26:89-91.
7. Desviat LR, Pérez B, Pérez-Cerdá C, Rodríguez-Pombo P, Clavero S, Ugarte M. Propionic acidemia: mutation update and functional and structural effects of the variant alleles. *Mol Genet Metab* 2004;83:28-37.
8. Nyhan WL, Bay C, Beyer EW, Mazi M. Neurologic nonmetabolic presentation of propionic acidemia. *Arch Neurol.* 1999;56:1143-7.
9. Shigematsu Y, Mori I, Nakai A, Kikawa Y, Kuriyama M, Konishi Y, et al. Acute infantile hemiplegia in a patient with propionic acidemia. *Eur J Pediatr.* 1990;149:659-60.
10. Pérez-Cerdá C, Merinero B, Martí M, Cabrera JC, Pena L, García MJ, et al. An unusual late-onset case of propionic acidemia: biochemical investigations, neuroradiological findings and mutation analysis. *Eur J Pediatr.* 1998;157:50-2.
11. Feliz B, Witt DR, Harris BT. Propionic acidemia: A neuropathology case report and review of prior cases. *Arch Pathol Lab Med.* 2003;127:e325-8.
12. Surtees RA, Matthews EE, Leonard JV. Neurologic outcome of propionic acidemia. *Pediatr Neurol.* 1992;8:333-7.