

# Deficiencia de 3-metilcrotonil-CoA carboxilasa detectada a través del cribado neonatal: descompensación metabólica en un niño cuyos padres no cumplieron con las recomendaciones de tratamiento

Can Ficicioglu, MD, PhD, e Irma Payan, CRNP

Describimos el caso de una niña de 19 meses de edad con deficiencia de 3-metilcrotonil-CoA carboxilasa, detectada a través del cribado neonatal. La paciente fue tratada durante los 12 primeros meses, pero se perdió para el seguimiento después del año inicial. Sus padres no cumplieron con las recomendaciones de tratamiento durante los períodos de enfermedad o de las evaluaciones médicas periódicas. A los 19 meses de edad, durante un episodio agudo, la paciente presentó acidosis grave, hipoglucemia y una concentración plasmática baja de carnitina. En el presente informe se destaca la importancia de establecer planes de seguimiento más extensos para mejorar el cumplimiento de los padres.

La deficiencia de 3-metilcrotonil-CoA carboxilasa (D3-MCC) es un error congénito del catabolismo de la leucina que en niños se diagnostica con una frecuencia cada vez mayor a través del cribado neonatal expandido<sup>1,2</sup>. El diagnóstico se establece por el perfil bioquímico característico, incluido: *a)* aumento sustancial de la concentración urinaria de 3-metilcrotonilglicina (3-MCG), del ácido 3-hidroxiisovalérico (3-AHIV); *b)* presencia de 3-hidroxiisovalericarnitina (C5-OH) plasmática, y se confirma por una disminución de la actividad enzimática en los leucocitos o fibroblastos<sup>3</sup>. Los pacientes suelen presentar un déficit secundario grave de carnitina<sup>4</sup>. La presentación clínica se caracteriza por un amplio espectro fluctuando desde la ausencia de síntomas pasando por la falta de medro, hipotonía y cardiomiopatía hasta una grave descompensación metabólica con acidosis metabólica e hipoglucemia<sup>1</sup>. Los pacientes con D3-MCC detectados a través del cribado neonatal y tratados poco después de nacer

no suelen presentar enfermedad crónica. Algunos padres ponen en duda que en realidad su hijo experimente una enfermedad y en ocasiones se muestran reacios a asistir a las evaluaciones clínicas y a la revisión de los planes de tratamiento continuado o a tomar precauciones, como la evitación del ayuno.

En el presente informe se describe a una paciente con D3-MCC detectada a través del cribado neonatal pero perdida para el seguimiento después del año de edad debido a la falta de cumplimiento de los padres, y que presentó una descompensación metabólica aguda a los 19 meses de edad.

## INFORME DEL CASO

La paciente nos fue remitida a las 2 semanas de edad para la evaluación del aumento de la concentración sanguínea de 3-OH-isovalericarnitina (C5-OH), detectado a través del cribado neonatal. Nació a término después de un embarazo sin incidentes y su peso al nacer fue normal de 3,11 kg. Entre los antecedentes familiares no identificaron factores contribuyentes de su enfermedad. La exploración física era normal. El déficit de 3-MCC se confirmó partiendo del aumento de la concentración urinaria de ácido 3-hidroxiisovalérico (178 mg/g de creatinina, NI, no detectado), y de 3-metilcrotonilglicina (1.176, NI, no detectado) y un aumento de la concentración plasmática de 3-hidroxivalericarnitina. Se prescribió una dieta con restricción de proteínas (2 g/kg/día) y suplementos de carnitina (50 mg/kg/día). Se informó a los padres de la naturaleza de la D3-MCC, el patrón autosómico recesivo de herencia, el plan de tratamiento basado en una dieta hipoproteica, la importancia de evitar el ayuno y las precauciones de suspender temporalmente las proteínas en la dieta y aumentar las calorías de otras fuentes en los días en que “la paciente se encontrara mal”. En el primer año, la paciente acudió a la clínica de metabolismo en 3 ocasiones pero más tarde se perdió para el seguimiento. En cada visita clínica durante el primer año se monitorizaron la concentración plasmática de 3-hidroxiisovalericarnitina y la excreción de 3-metilcrotonilglicina y ácido 3-hidroxiisovalérico; a pesar del tratamiento, siguió presentando un aumento de todos los metabolitos. Los padres interrumpieron la dieta hipoproteica y los suplementos de carnitina administrados a la paciente. A los 19 meses de edad, la niña fue ingresada en el hospital local con letargo, hipoglucemia y acidosis, que desarrolló durante una infección febril de las vías respiratorias superiores. Se intubó a la paciente y se la ingresó en la unidad de cuidados intensivos. Las pruebas bioquímicas demostraron una acidosis grave (pH 6,9, hiato aniónico -21), concentración sanguínea de glucosa 25 mg/dl, concentración de carnitina total 7,3 nmol/ml (normal,

Section of Biochemical Genetics, Children's Hospital of Philadelphia, University of Pennsylvania, Filadelfia, Pensilvania, Estados Unidos.

Conflicto de intereses: los autores no han declarado ningún conflicto de interés pertinente a este artículo.

Correspondencia: Can Ficicioglu, MD, PhD, Children's Hospital of Philadelphia, Section of Biochemical Genetics, 34th and Civic Center Boulevard, Main Building #9S20, Filadelfia, Pensilvania 19104, Estados Unidos.

Correo electrónico: ficicioglu@email.chop.edu

25-69), carnitina libre 3,4 nmol/ml (17-59), acilcarnitinas 3,9 nmol/ml (4-14). El análisis de la acilcarnitina plasmática reveló un aumento de la concentración de C5-OH (2,28  $\mu$ mol/l [límites normales: 0-0,11]). El análisis de ácidos orgánicos en orina mostró un aumento de la concentración de 3-MCG (649 mg/g de creatinina), y de 3-AHIV (294 mg/g de creatinina).

La paciente fue tratada con suero glucosado intravenoso (IV) al 10% y un 0,45% de suero fisiológico, además de carnitina IV (100 mg/kg/día) y bicarbonato. Respondió al tratamiento y fue dada de alta al cabo de 7 días. Se reinició la dieta hipoproteica y se continuó el tratamiento con la misma dosis de carnitina por vía oral. En la actualidad la paciente goza de buena salud y su desarrollo es normal para la edad. Los padres han aceptado la situación pero han rechazado la biopsia cutánea para determinar la actividad enzimática o la realización de una genotipificación.

## DISCUSIÓN

Habitualmente los pacientes con D3-MCC no presentan síntomas durante las épocas de buena salud pero pueden desarrollar una grave cetoacidosis e hipoglucemia durante los momentos de estrés agudo, caso de una infección. La variabilidad clínica de este proceso no sólo desconcierta a los padres sino también a los médicos, que ponen en duda si los pacientes detectados a través de un cribado neonatal experimentarán síntomas alguna vez sin tratamiento<sup>5</sup>. No se ha identificado una clara correlación entre el genotipo y el fenotipo y se considera que los factores que modifican los genes y los factores medioambientales pueden influir en el fenotipo<sup>1</sup>. Cuando el niño parece sano desde un punto de vista clínico, algunos padres se resisten a asistir a las visitas de seguimiento y a continuar el tratamiento. Los niños con ciertas metabolopatías como las deficiencias de 3-MCC, acil-CoA deshidrogenasa de cadena media (MCAD) o acil-CoA deshidrogenasa de cadena muy larga (VLCAD), detectadas a través del cribado neonatal, suelen parecer sanos clínicamente en el período basal, pero corren un riesgo de descompensación metabólica en momentos de estrés agudo si, durante la enfermedad aguda, no se instaura un tratamiento específico inmediato y no se toman precauciones.

Además de reforzar el protocolo de emergencia con los padres, uno de los medios para reducir las descompensaciones metabólicas inesperadas debidas a la falta

de cumplimiento de los padres es mantener a los pediatras como miembros del equipo de tratamiento de los pacientes con metabolopatías. Los pediatras siguen con regularidad a la mayor parte de niños para sus revisiones sistemáticas de salud y vacunaciones. Los expertos en metabolopatías deben permanecer en estrecho contacto con los pediatras para proporcionar la información suficiente relativa a la enfermedad incluidos los signos y síntomas inespecíficos como el consumo insuficiente de alimentos, fiebre que puede dar lugar a una descompensación y el tratamiento de la metabolopatía del paciente, incluido un protocolo tipificado para el tratamiento de urgencia y medios para contactar con el experto en metabolopatías en esos momentos. El caso descrito en el presente informe muestra que, en pacientes en apariencia sanos con D3-MCC detectada a través del cribado neonatal, pueden producirse descompensaciones metabólicas, y destaca la importancia del tratamiento, un seguimiento cuidadoso y la educación de los pediatras y del gran público relativa a las enfermedades detectadas mediante cribado neonatal.

## AGRADECIMIENTOS

Los autores desean expresar su agradecimiento al Dr. Paige Kaplan por la lectura crítica del manuscrito.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Dantas MF, Suormala T, Randolph A, et al. 3-Methylcrotonyl-CoA carboxylase deficiency: mutation analysis in 28 probands, 9 symptomatic and 19 detected by newborn screening. *Hum Mutat*. 2005;26:164.
2. Koeberl DD, Millington DS, Smith WE, et al. Evaluation of 3-Methylcrotonyl-CoA carboxylase deficiency detected by tandem mass spectrometry newborn screening. *J Inherit Metab Dis*. 2003;26:25-35.
3. Roeschinger W, Millington DS, Gage DA, et al. 3-Hydroxyisovalerylcarnitine in patients with deficiency of 3-methylcrotonyl CoA carboxylase. *Clin Chim Acta*. 1995;240:35-51.
4. Sweetman L, Williams JA. Branched chain organic acidurias. En: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, editores. *The Metabolic & Molecular Bases of Inherited Disease*. 8.<sup>a</sup> ed. Nueva York, NY: McGraw-Hill; 2001. pp. 2125-68.
5. Gennaccaro M, Waisbren SE, Marsden D. The knowledge gap in expanded newborn screening: survey results from pediatricians in Massachusetts. *J Inherit Metab Dis*. 2005; 28: 819-24.

