

Acidemia propiónica neonatal: a propósito de un caso

C. RUIZ MARTÍN DE VILLODRES¹, J. C. ROLDÁN MORALES², M. J. SÁNCHEZ CUENCA³,
M. DAMAS FERNÁNDEZ-FÍGARES⁴, M. C. MALO POYATOS⁵, J. M. GONZÁLEZ DE SELGAS⁶,
E. BLANCA JOVER⁷

¹Licenciado en Farmacia, FIR III. Servicio de Farmacia. ²Licenciado en Farmacia, FIR II. ³Licenciada en Farmacia, FIR I. ⁴Licenciado en Farmacia, Especialista en Farmacia Hospitalaria, Farmacéutico Especialista de Área. ⁵Licenciada en Farmacia, Especialista en Farmacia Hospitalaria, Farmacéutica Adjunta. ⁶Licenciado en Farmacia, Especialista en Farmacia Hospitalaria, Farmacéutico Adjunto. ⁷Licenciado en Medicina, MIR IV Pediatría. Hospital Universitario San Cecilio. Granada

Resumen

Se expone un caso de acidemia propiónica en una recién nacida ocurrido en nuestro hospital. Este trastorno metabólico no se presenta con frecuencia, pero su gravedad justifica la comunicación de los pocos casos que se producen y la participación del Servicio de Farmacia en su evolución.

Primeramente se hace una revisión de las características y formas de presentación de esta enfermedad, así como las alternativas terapéuticas a adoptar. A continuación, se procede a la descripción del caso clínico, en el que se revisan los distintos aspectos de la historia clínica de la paciente, centrándose principalmente en el tratamiento farmacológico instaurado, que se encaminó fundamentalmente a la corrección de la hiperamonemia, principal rasgo clínico que presentó la paciente. En ello, se produjo una participación activa del Servicio de Farmacia, con la elaboración de distintas fórmulas magistrales para tratar esta patología.

Finalmente, se discuten la evolución de la paciente y los resultados obtenidos con el tratamiento instaurado, emitiéndose un juicio acerca del pronóstico de la niña.

Palabras clave: Acidemia propiónica neonatal. Hiperamonemia. Acidemias orgánicas. Farmacotecnia. Fórmulas magistrales. Benzoato sódico. Arginina.

Summary

A case of propionic acidemia in a female newly born in our Hospital is discussed. This metabolic disorder is uncommon, but its severity warrants the reporting of those few cases actually taking place, as well as on Pharmacy Department involvement during its course.

Firstly, both characteristics and presentation forms of this condition are discussed, as are therapeutic options liable to be chosen. Then, our clinical case report is described, and the various

aspects of the patient's medical record are reviewed, with a particular focus on the administered drug-therapy; this was primarily aimed at correcting hyper-ammonemia, the most significant clinical feature the patient presented. The Pharmacy Department was actively involved in this process through the elaboration of various magistral formulae, which the treatment of this condition required.

Finally, evolution course and results obtained with the administered therapy are discussed, and a judgement on this girl's prognosis is passed.

Key words: Neonatal propionic acidemia. Hyper-ammonemia. Organic acidemia. Pharmaceutics. Magistral formulae. Sodium benzoate. Arginine.

INTRODUCCIÓN

La acidemia propiónica neonatal es un trastorno del metabolismo originado por un déficit enzimático de la propionil CoA carboxilasa, enzima mitocondrial dependiente de biotina que cataliza el paso de propionil CoA a metilmalonil CoA (paso 2 de las Figs. 1 y 2). Este paso forma parte de la ruta metabólica que siguen algunos aminoácidos ramificados como Ile, Val, Met y Thr (Figs. 1 y 2), además de intervenir en la metabolización de ácidos grasos de número impar de átomos de carbono (1-2). La forma clínica de presentación más común es la forma severa neonatal, que se manifiesta ya en las primeras semanas de vida y para la que se expone el presente caso clínico. Dicho trastorno se encuentra englobado dentro del conjunto de alteraciones llamadas acidemias orgánicas (2-3), o también conocidas erróneamente por hiperlipemias cetóticas.

La principal característica de dicho déficit es la presencia de elevadas concentraciones de propionato en sangre y orina. No obstante, la valoración de este meta-

Recibido: 10-12-2000

Aceptado: 08-04-2001

Correspondencia: Carlos Ruiz Martín de Villodres. Servicio de Farmacia. Hospital Universitario San Cecilio. Avda. Dr. Olóriz, nº 16. 18012. Granada.

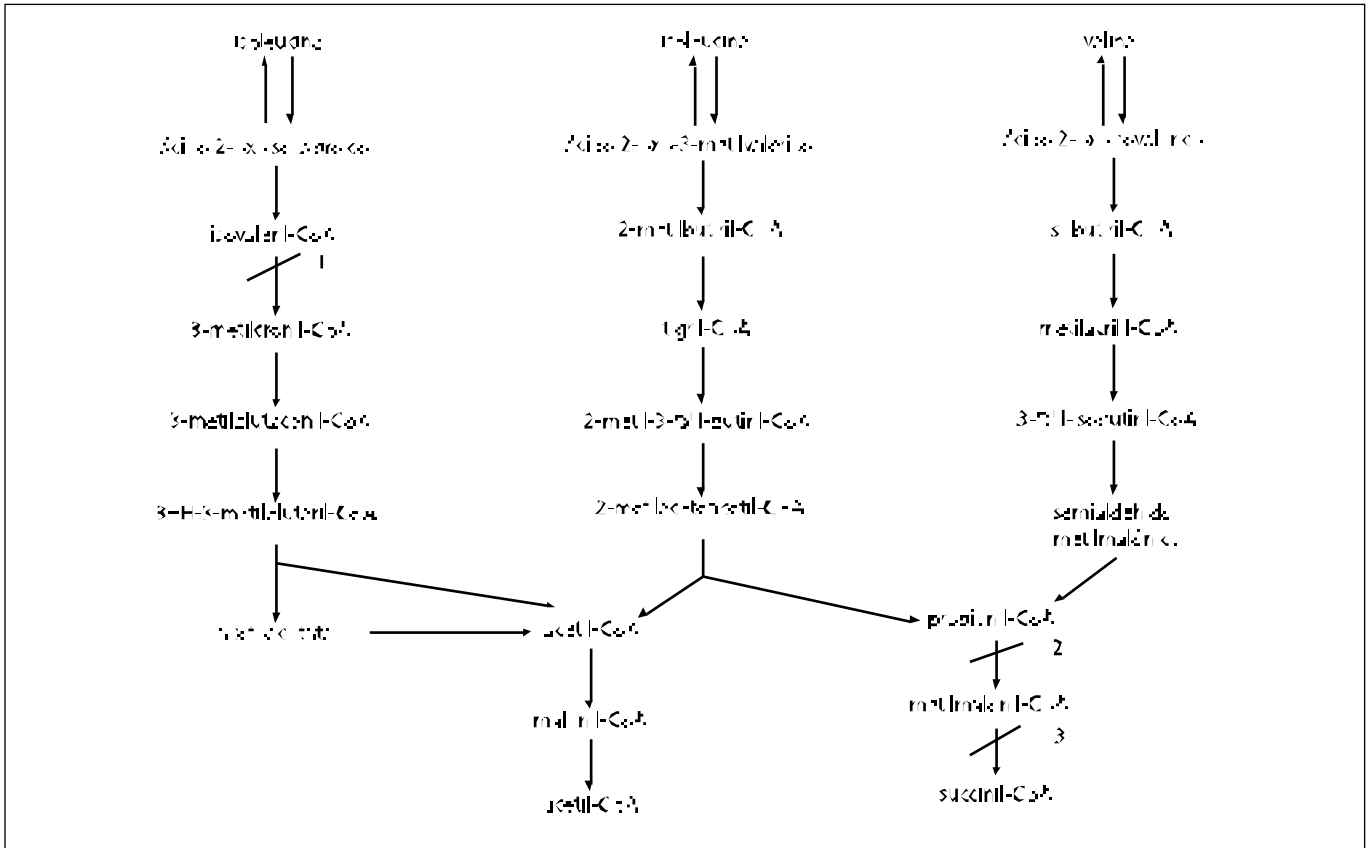


Fig. 1.- Metabolismo de los tres aminoácidos de cadena ramificada (2).

bolito no supone un método diagnóstico útil, pues no resulta medible en orina debido a su volatilidad (2). Por tanto, habrá que valerse de otros compuestos para establecer el diagnóstico, como el metilcitrato y el 3-hidroxi-propionato. Pero aparte del propiónico, también se acumulan otros metabolitos anómalos originados como consecuencia de la utilización de vías metabólicas alternativas del propiónico (Fig. 2). Estos metabolitos anómalos interfieren en la ureagénesis, originando *hiperamoniemia* (2,4), rasgo clínico común con los trastornos congénitos del ciclo de la urea.

El diagnóstico (2) se basa en tres pilares fundamentales:

—*Sintomatología clínica*: las acidemias orgánicas tienen distintas formas de presentación dependiendo del déficit enzimático implicado, del momento de aparición de la descompensación y de otros factores no bien conocidos. Se distinguen básicamente tres entidades:

•*Forma severa neonatal*: es con mucha diferencia la más común, apareciendo los síntomas en la primera semana de vida (en el momento en que el niño no puede ya depender por más tiempo del sistema detoxificador de la madre) (1). Aparecen síntomas inespecíficos de intoxicación (4) que no responden al tratamiento habitual, entre los que se encuentran rechazo del alimento, vómitos, pérdida de peso y principalmente la típica disfunción neurológica (1,5) consecuencia de la hiperamoniemia y del

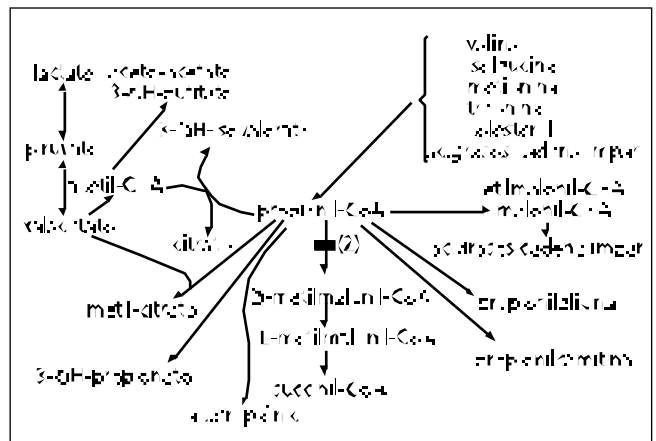


Fig. 2.- Precursores principales del propionil-CoA y metabolitos característicos producidos como consecuencia del bloqueo enzimático. El punto 2 indica el lugar donde interviene la enzima propionil-CoA carboxilasa (2).

acúmulo de ácidos orgánicos con letargia, hipotonía, temblor y convulsiones, pudiendo derivar en apnea e incluso coma (6) y éxitus. Todo ello, unido a la acidosis metabólica, hiperamoniemia, cetonuria, aumento de ácido láctico y pancitopenia, hace establecer una acidemia orgánica como diagnóstico más probable (6).

•*Forma crónica intermitente*: cursa con síntomas digestivos (vómitos cíclicos acetónicos, gastroenteritis, etc.) y neurológicos (depresión sensorial con letargia progresiva que puede desembocar en coma, y sintomatología extrapiramidal). Todos estos signos suelen manifestarse como consecuencia de cuadros infecciosos, excesiva ingesta proteica, situaciones de estrés, etc. En ocasiones aparecen hiperamoniemia, cetonuria y pancitopenia.

•*Forma lentamente progresiva*: síntomas digestivos, trastornos extrapiramidales y deterioro mental progresivo. Suelen cursar en principio asintomáticos u oligoasintomáticos, pero con el tiempo van apareciendo pancreatitis, miocardiopatía, alteraciones neurológicas, etc.

—*Análítica básica de orientación*: los hallazgos más significativos son acidosis, hiperamoniemia, cetonemia, cetonuria, pancitopenia, etc.

—*Exámenes bioquímicos específicos*: para el caso concreto de la acidemia propiónica, y como ya se ha comentado, se detectan los metabolitos metilcitrato y 3-hidroxipropionato en orina, cuerpos cetónicos derivados del propionato y el propio propionato en plasma. Además, cistinuria y lisinuria, disminución de carnitina libre en suero y aumento de acilcarnitinas en suero y orina.

El diagnóstico definitivo y diferencial de acidemia propiónica se deberá establecer mediante pruebas de la actividad de la propionil CoA carboxilasa en fibroblastos o linfocitos (2,6).

Por lo que respecta al tratamiento (1,2,4,5), hay que iniciarlo lo antes posible. Durante el periodo neonatal, ante la sospecha de acidemia orgánica, se deberá actuar del siguiente modo:

—*Suprimir el aporte proteico* y al mismo tiempo favorecer el metabolismo por otras rutas, aumentando el aporte calórico.

—*Hidratación y forzar la diuresis* con soluciones glucosadas al 10% con electrolitos durante las primeras 24 horas.

—*Corrección de la acidosis* si pH <7,20. Ello se consigue mediante una terapia alcalinizante, por ejemplo con bicarbonato sódico vía parenteral.

—*Tratamiento de las infecciones intercurrentes*.

—*Administración de biotina, riboflavina, tiamina e hidroxibalamina*, a modo de ensayo terapéutico, para cubrir las distintas posibilidades de acidemia orgánica.

Pero una vez se ha establecido el diagnóstico, se modifica la pauta general de tratamiento, debiendo individualizarse para cada paciente. La dieta deberá ser hipercalórica y con restricción proteica (principalmente en los aminoácidos precursores del propiónico, manteniendo un aporte suficiente en el resto de aminoácidos para no comprometer una adecuada síntesis proteica) en relación con la establecida para un niño normal.

Otras medidas terapéuticas a adoptar en situaciones de descompensaciones agudas son (1,2,4):

—*Administración de L-carnitina* como detoxicante de grupos propiónicos, liberando CoA y restaurando la síntesis de ATP.

—*Suplementos de arginina*, antes de confirmar el diagnóstico para cubrir la posibilidad de que el cuadro se pueda deber a algún trastorno del ciclo de la urea, en los que en algunos de ellos está indicada la administración de Arg como tratamiento.

—*Administración de benzoato sódico*, que se conjugará con glicina para formar ácido hipúrico, que se excretará en orina, constituyendo esto una vía alternativa de eliminación de amonio, de modo que se reducen rápidamente los niveles de amonio en sangre. Se puede administrar vía oral o iv, siendo su toxicidad baja a las dosis usuales empleadas, y además los niveles de benzoato en sangre permanecen muy bajos.

—*Retirada de amonio* y otros precursores de la urea acumulados mediante técnicas que los eliminan por rutas extrarrenales, como diálisis peritoneal (4) y hemodiálisis (7).

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Recién nacida que ingresa con cuadro leve de hiperamoniemia, que seguidamente empeoró hasta situarse por encima de 700 µg/dl, con coma hiperamoniémico al alcanzar los 783 µg/dl (niveles de normalidad <150 µg/dl).

Durante su estancia hospitalaria la niña no presentó acidosis metabólica, circunstancia ésta a destacar por su carácter excepcional, manteniendo todo el tiempo valores de pH normales. El propiónico sí apareció aumentado en sangre y orina.

Otra característica destacada fue un cierto retraso psicomotor, aunque el TAC se reveló normal.

Asimismo, la paciente presentó una mala tolerancia digestiva mientras permaneció ingresada. También destacan las leucopenias y anemias de repetición acontecidas, que determinaron la aparición de infecciones por patógenos oportunistas varios, como *Pseudomonas aeruginosa* y *Cándida albicans*.

Además, presentó la glicina aumentada en todos los fluidos orgánicos, característica común con otras patologías similares.

Por lo que respecta a su componente genético, la acidemia propiónica es una *enfermedad autosómica recesiva* (4). Los padres de la niña, heterocigotos para el gen implicado, tras análisis de su actividad enzimática, poseen una actividad para ese enzima del 45-48%, resultando ser un caso claro de consanguinidad pues los padres son parientes. La niña es homocigota, presentando menos del 1% de actividad.

El tratamiento instaurado consistió en:

—*Dieta*: hipercalórica y con restricción proteica, principalmente en los aminoácidos

Val, Leu, Ile y Thr, a razón de:

Val → 40-50 mg/Kg/día*

Ile → 100-200 mg/Kg/día

Leu → 100-200 mg/Kg/día

Met. → 100-200 mg/Kg/día

Thr → 100-200 mg/Kg/día

*Tras el primer año de vida pasar a 100-200 mg/Kg/día

—*Tratamiento farmacológico (2,4)*

•*Benzoato sódico*, oral o iv, a razón de 250 mg/Kg/día.

Una alternativa a la utilización de benzoato es el fenilbutirato, que parece ser un poco mejor tolerado, por lo que es recomendado por algunos autores. No obstante, ambos presentan el inconveniente de desplazar a la bilirrubina de su unión a proteínas plasmáticas con el consiguiente riesgo de hiperbilirrubinemia.

•*Carnitina*, a razón de 100-200 mg/Kg/día oral o iv. Actúa uniéndose a los grupos acilo, facilitando la entrada del CoA en el ciclo de Krebs y la eliminación del propionil.

•*Arginina*, hasta la confirmación del diagnóstico como se dijo anteriormente.

Fórmulas preparadas en el Servicio de Farmacia

—Papelillos de arginina de 500 mg.

—Papelillos de benzoato sódico de 500 mg.

—Solución de benzoato sódico al 10% y arginina al 10% en glucosa al 5%.

Benzoato sódico al 10%	20 ml
Arginina al 10%	20 ml
Glucosa al 5%	80 ml

Benzoato sódico al 10%	10 ml
Arginina al 10%	10 ml
Glucosa al 5%	80 ml

—Solución de benzoato sódico al 10% y arginina al 10% en glucosa al 10%.

Benzoato sódico al 10%	20 ml
Arginina al 10%	20 ml
Glucosa al 10%	200 ml

—Solución de benzoato sódico al 10% en glucosa al 5%.

Benzoato sódico al 10%	20 ml
Glucosa al 5%	30 ml

Todas estas soluciones se elaboran en campana de flujo de aire laminar horizontal y se preparan en bolsas E.V.A., previa filtración con filtros Millipore® de 0,22 µ.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Con el tratamiento instaurado el cuadro fue remitiendo, y tras varios meses y una vez superados los diversos procesos infecciosos antes mencionados, la niña recibió el alta hospitalaria. Así las formulaciones preparadas en el Servicio de Farmacia resultaron eficaces en el control del principal rasgo clínico de la paciente, la hiperamoniemia.

Sin embargo, en los meses siguientes han continuado produciéndose ingresos y periodos de estancia hospitalaria, en base fundamentalmente a la presencia de leucopenias, anemias y trombocitopenias de repetición que favorecen el desarrollo de infecciones por patógenos oportunistas y la aparición de hemorragias que en algunos casos son muy graves. Todo ello y el estado de estrés casi permanente que sufrió la paciente, hicieron que el desenlace final fuese la muerte como consecuencia de una hemorragia digestiva severa.

Bibliografía

1. Swayman. *Pediatrics Neurology. Principles and Practices*. Mosby 1994; 1233-35.
2. Campistol J, Boveda MC, Couce ML, Lluch MD, Merinero B. Protocolo de diagnóstico y tratamiento de la acidemia propiónicametilmalónica-isovalérica. *Anales españoles de Pediatría*. Primer Congreso Nacional de Errores Congénitos del metabolismo de la AEP 1997; (89): 9-15.
3. Stryer L. *Bioquímica*. 3a ed. Barcelona: Reverté 1990; 512-15.
4. Hsu WC, Liu SP, Huang FY, Wang PA, Hsiao KJ. Propionic acidemia: report of a case that is successfully managed by peritoneal dialysis and sodium benzoate therapy. *Chung Huan I Hsueh Tsa Chih (Taipei)* 1990; 46 (5): 306-10.
5. North KN, Korson MS, Gopal YR, Rohr FJ, Brazelton TB, Waitsbren SE, Warman ML. Neonatal-onset propionic acidemia: neurologic and developmental profiles, and implications for management. *J Pediatr* 1995; 126 (6): 916-22.
6. Stockler S, Kastner U, Pokits B, Muller W, Roscher A. Blood propionic acid with hyperammonemic coma. *Klin Pediatr* 1987; 199 (5): 348-50.
7. Petrowski S, Nyhan WL, Reznik V, Sweetman L, Kulovich S, Wolff J, Jones G. Pharmacologic amino acid acylation in the acute hyperammonemia of propionic acidemia. *J Neurogenet* 1987; 4 (2-3): 87-96.