

# Hiperlisinemia Como Hallazgo Sugestivo de Acidemia Propiónica. Reporte de Caso.

## *Hyperlisinemia As A Suggestive Finding Of Propionic Acidemia. Case Report.*

Oscar Peñuela-Vásquez,<sup>1</sup> Eugenia Espinosa-García,<sup>2</sup> Olga Echeverri-Peña,<sup>3</sup> Johanna Guevara-Morales<sup>3</sup>

---

### Resumen

**Introducción.** La acidemia propiónica (AP) es una acidemia orgánica (AO) con presentación clínica de inicio neonatal o de forma tardía. Causada por deficiencia de la enzima propionil-CoA carboxilasa que ocasiona acumulación de ácido propiónico y metabolitos relacionados con propionil-CoA en los tejidos. Es característica la hiperglicinemia, pero puede presentarse hiperlisinemia. Este trabajo describe un caso clínico de AP de inicio neonatal con desenlace fatal y alteración llamativa de los aminoácidos. **Caso clínico.** Recién nacido (RN) femenina ingresa a unidad neonatal al tercer día de vida por hipoactividad, vómito y letargia. Posterior dificultad respiratoria y realiza paros cardiacos, falleciendo antes de establecer un diagnóstico bioquímico. Paraclínicos iniciales evidenciaron acidosis metabólica, leucopenia, hipoglicemia, posteriormente se documenta hiperglicinemia, hipercistinemia y severa hiperlisinemia. La cromatografía de ácidos orgánicos en orina identificó ácido 3-hidroxi-propionico, metilcitrato y propionilglicina entre otros metabolitos tóxicos, confirmando el diagnóstico. **Conclusiones.** La AP es un error innato del metabolismo autosómico recesivo de baja incidencia. La presencia de acidosis metabólica severa, pancitopenia, hipoglicemia y antecedentes familiares deben alertar sobre este diagnóstico. Adicionalmente, aunque el diagnóstico bioquímico definitivo son los ácidos orgánicos en orina, la presencia de hiperamonemia, hiperglicinemia e hiperlisinemia pueden ser altamente sugestivas de este trastorno.

**Palabras clave:** Acidemia propiónica. Acidemia orgánica. Inicio neonatal. Hiperglicinemia. Hiperlisinemia. Error innato del metabolismo.

### Abstract

**Introduction.** Propionic acidemia (AP) is an organic acidemia (AO) with clinical presentation of neonatal onset or late. Caused by deficiency of the enzyme propionil-CoA carboxilasa that causes accumulation of propionic acid and metabolites related to propionyl-CoA in tissues. Hyperglycinemia is characteristic, but hyperlysineemia may occur. This work describes a clinical case of AP of neonatal onset with fatal outcome and striking alteration of amino acids. **Clinical case.** Female newborn (RN) admitted in the neonatal unit on the third day of life due to hypoactivity, vomiting and lethargy. Subsequent respiratory distress and cardiac arrest occurred, dying before a biochemical diagnosis was established. Initial paraclinics evidenced metabolic acidosis, leukopenia, hypoglycemia, later documented hyperglycinemia, hypercystinemia and severe hyperlysineemia. The organic acid chromatography in urine identified 3-hydroxy-propionic acid, methyl citrate and propionylglycine among other toxic metabolites, confirming the diagnosis. **Conclusions.** AP is an inborn error of autosomal recessive metabolism of low incidence. The presence of severe metabolic acidosis, pancytopenia, hypoglycemia and family history should alert about this diagnosis. Additionally, although the definitive biochemical diagnosis is organic acids in urine, the presence of hyperammonemia, hyperglycinemia and hyperlysineemia can be highly suggestive of this disorder.

**Keywords:** Propionic acidemia. Organic acidemia. Neonatal onset. Hyperglycinemia. Hyperlysineemia. Inborn errors of metabolism.

Rev. Ecuat. Neurol. Vol. 28, N° 1, 2019

---

<sup>1</sup>Neurólogo Pediatra. Universidad Militar Nueva Granada. Bogotá

<sup>2</sup>Neuróloga Pediatra. Profesora titular Universidad Militar Nueva Granada. Bogotá

<sup>3</sup>Instituto de Errores innatos del Metabolismo. Universidad Javeriana. Bogotá, Colombia.

Correspondencia:

Dr. Oscar Peñuela Vásquez.

Universidad Militar Nueva Granada. Bogotá, Colombia

E-mail: oscar david.penuela@gmail.com

## Introducción

La AP (OMIM # 606054) es una de las AO más comunes, con una incidencia aproximada de 1 en 100,000 a 150,000 RN! Esta entidad es causada por la deficiencia de propionil-CoA carboxilasa (PCC), enzima mitocondrial que cataliza la conversión de propionil-CoA en metilmalonil-CoA utilizando biotina como cofactor.<sup>2,3</sup> La enzima está compuesta de 2 subunidades  $\alpha$  y  $\beta$  codificadas por sus respectivos genes, PCCA y PCCB sin presentar una clara correlación genotipo-fenotipo.<sup>4-6</sup> El bloqueo metabólico da como resultado el acúmulo de ácido propiónico y metabolitos relacionados con propionil-CoA, que pueden detectarse bioquímicamente, constituyendo sellos bioquímicos para el diagnóstico. La acumulación de estos metabolitos afecta el adecuado funcionamiento de otras vías metabólicas como el ciclo de la urea, el metabolismo de la glicina y la gluconeogénesis ocasionando mayor toxicidad y disfunción en el sistema nervioso central y cambios en el metabolismo de los aminoácidos.<sup>7-10</sup>

La AP fue la primera AO descrita en la década de 1960,<sup>11</sup> definiendo un defecto generalizado que producía pérdida del grupo amino de ciertos aminoácidos en el músculo, ocasionando hiperamonemia y cetoacidosis, al igual que exceso de glicina en fluidos biológicos, por lo que también se le conoce como hiperglicinemia cetósica.<sup>4,12</sup>

La AP presenta alta tasa de mortalidad con manifestaciones clínicas heterogéneas.<sup>6</sup>

Las características clínicas del espectro AP varía desde el inicio neonatal hasta la enfermedad de inicio tardío.<sup>13</sup>

1. AP de inicio neonatal es la forma más común (80% de los casos), se caracteriza por presentarse en el RN después de un corto periodo libre de síntomas, alimentación deficiente con rechazo y vómitos, disminución del estado de conciencia, seguida de encefalopatía progresiva de origen inexplicado, precipitados por la ingesta de proteínas y de varios aminoácidos, principalmente leucina. Sin un diagnóstico y manejo rápidos, la sintomatología progresa con letargo, convulsiones o coma que puede causar la muerte. Las alteraciones bioquímicas más frecuentemente asociadas son: acidosis metabólica con anion gap elevado, acidosis láctica, cetonuria, hiperglicinemia, hiperglicinuria, hiperamonemia, citopenias e identificación de 3-hidroxi-propionico, propionilglicina y metilcitrato.<sup>6,14,15</sup>
2. La AP de inicio tardío intermitente, pueden permanecer asintomáticas y sufrir crisis metabólica bajo estrés catabólico (ej: infecciones, enfermedad, cirugía o ayuno) presentando letargia, ataxia, anorexia, vómitos, retraso del desarrollo y recurrentes estados de coma cetoacidótico. Se acompaña de hiperamonemia, hiperglicinemia y citopenias, en especial neutropenia!<sup>1</sup>

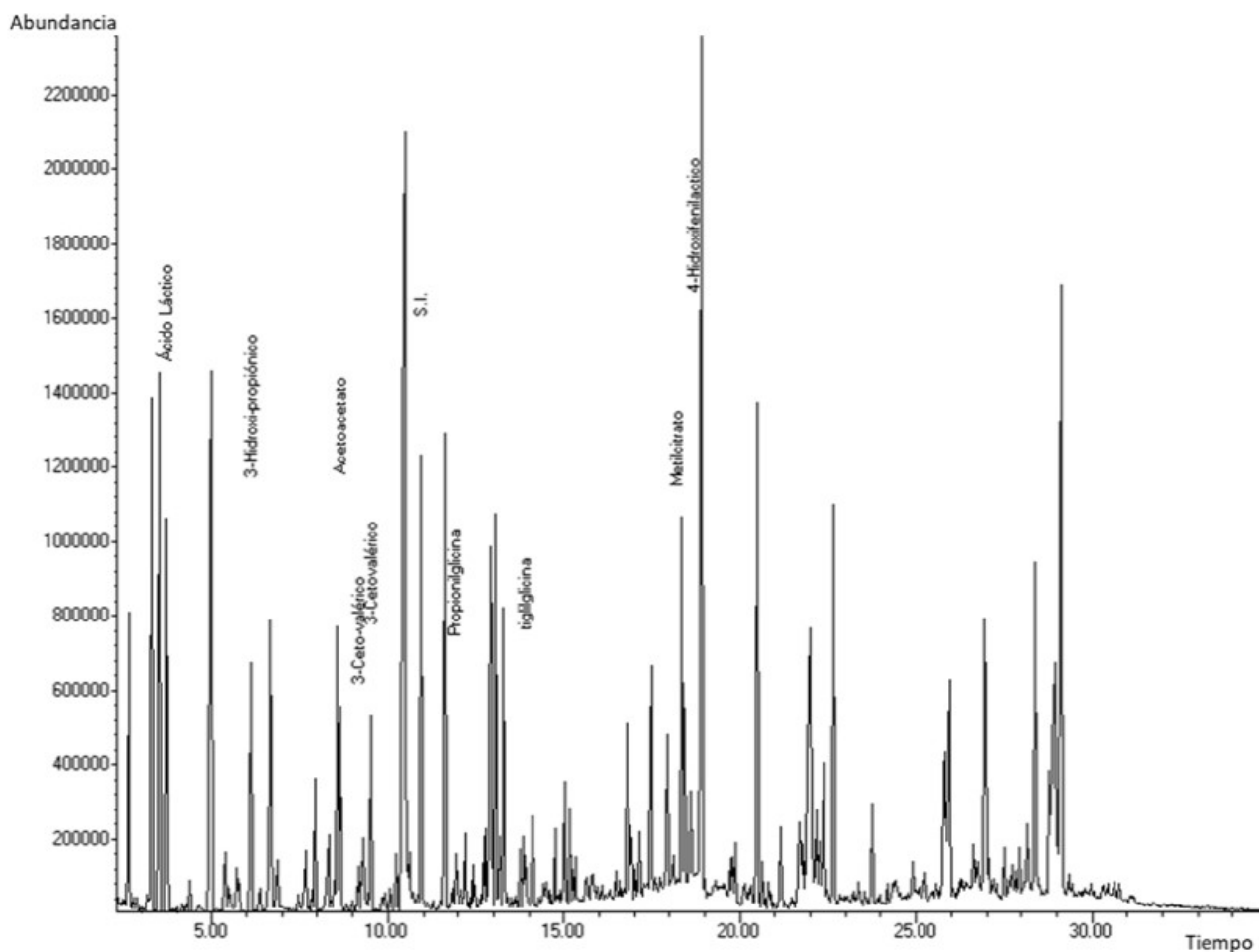
3. La presentación tardía crónica progresiva de AP cursa con inicio insidioso con el desarrollo de complicaciones multiorgánicas que incluyen vómitos, intolerancia a proteínas, neuropatía óptica, cardiomiopatía tanto dilatada como hipertrófica y arritmias, nefromegalia,<sup>16-19</sup> osteoporosis, retraso del crecimiento, hipotonía, déficits neurocognitivos, regresión del desarrollo, psicosis, trastornos del movimiento (distonías, o coreoatetosis).<sup>9,20</sup>

Los progresos realizados en el tratamiento han mejorado la supervivencia de estos pacientes así como la frecuencia de crisis; sin embargo no han evitado el deterioro cognitivo o complicaciones a largo plazo progresivos con insuficiencia de órganos selectivos.<sup>21,22</sup>

## Caso Clínico

La AP presenta alta tasa de mortalidad con manifestaciones clínicas heterogéneas.<sup>6</sup> Reportamos el caso de una RN femenina, que ingresa a los 7 días de vida, producto de tercera gestación de madre de 29 años, segundo embarazo con actual pareja y antecedente de un hijo fallecido antes de los 3 meses por trastorno metabólico no especificado, otro hijo de 9 años sano de otro padre. G3P3V2M1, refiriendo adecuado control prenatal. Nace a las 38 semanas por parto normal, adecuada adaptación neonatal y egreso hospitalario. Al tercer día de vida presenta hipoactividad, hiporexia y letargo, por lo que es llevado al hospital local, se documentan glicemia de 50 mg/dl e inician líquidos endovenosos. El paciente presenta posterior parada cardíaca de corta duración que requiere reanimación, la cual fue exitosa. Al sexto día de vida presenta deterioro clínico dado por dificultad respiratoria, cianosis, bradicardia por lo que deciden iniciar ventilación mecánica y manejo antibiótico de primera línea, posteriormente se evidencia acidosis metabólica, se inicia bicarbonato de sodio y soporte inotrópico, remitiendo a institución de mayor complejidad, en donde ingresa en condiciones clínicas críticas, bradicárdica, hipoglicemia, requiere reanimación posterior a su ingreso, bolos de cristaloideos endovenosos, bicarbonato, múltiple soporte inotrópico, corrigiendo hipoglicemia. Requiere soporte con ventilación mecánica convencional, posteriormente ventilación mecánica de alta frecuencia, se intenta corregir desequilibrio electrolítico con líquidos endovenosos, sin recibir aporte nutricional por sus condiciones clínicas. La paciente realiza varios paros cardíacos con estado de choque refractario a pesar del manejo, la paciente fallece a los 8 días de vida. La muerte ocurrió antes de que se tuviera el diagnóstico bioquímico.

El reporte de laboratorio informó hemograma: Leucocitos: 2.950 Neutrófilos: 27% Linfocitos: 69% Hemoglobina: 11.2 gr/dl Hematocrito: 33.3% Plaquetas: 108.000. Bilirrubina total 7.01 mg/dl Bilirrubina Indirecta 5.6 mg/



**Figura 1.** Resultado de cromatografía de ácidos orgánicos en orina.

dl Glicemia 47 mg/dl AST 345. 3 UI/L. ALT: 275. 2 UI/L Proteínas totales: 3.45 gr/L Albumina 2. 46 gr/L Amonio 117.4  $\mu\text{mol/L}$  (VN: 64-107  $\mu\text{mol/L}$ ). Gases arteriales: PH 7. 26 PCO<sub>2</sub>:34 PO<sub>2</sub>:33 HCO<sub>3</sub>:16. 6 Acidosis metabólica con hipoxemia. Se toman muestras para análisis de ácidos orgánicos en orina y cuantificación de aminoácidos en plasma por cromatografía.

Se identificó leve hiperglicinemia: 1.053 mmol/mol de creatinina (VR: 179-941) y cistinemia: 30 mmol/mol de creatinina (VR: 3-17), asociados a hiperlisinemia severa: 1.471 mmol/mol de creatinina (VR: 16-173) en la cromatografía por HPLC de aminoácidos en plasma (Tabla 1).

La cromatografía de ácidos orgánicos en orina identificó los ácidos: 3-hidroxi-propiónico, metilcitrato, propionilglicina, 2-metil-3-hidroxi-butírico, metilcitrato, 3-hidroxi-butírico, 4 hidroxifenil-láctico, ácido láctico, ácido acético, Ácido glutárico, 2-hidroxiisovalérico, 2-hidroxiisobutírico (Figura 1). La presencia de los tres primeros ácidos orgánicos confirma el diagnóstico de AP.

## Discusión

La AP es un error innato del metabolismo, autosómico recesivo que pertenece al grupo llamado acidemias o acidurias orgánicas, caracterizándose por la excreción de ácidos orgánicos en la orina.<sup>7,15</sup> En su afectación multisistémica es fundamental la identificación temprana, especialmente de la forma neonatal de la AP que se caracteriza por cetoacidosis, rechazo al alimento, letargia, retraso del crecimiento y encefalopatía, para realizar una intervención médica oportuna y reducir su alta tasa de mortalidad.<sup>13,20,23</sup>

En nuestra paciente se evidencian de forma temprana los síntomas clínicos de rechazo de la alimentación, letargia e hipoactividad, con evidencia en laboratorios de leucopenia y trombocitopenia leve, acidosis metabólica e hipoglicemia, como se describe en la forma de presentación neonatal.

Además, tenía el antecedente del fallecimiento de un hermano en edad lactante menor, que presentó sintomatología similar sin llegarse a establecer el diagnóstico, lo

**Tabla 1.** Resultado de aminoácidos cuantitativos en plasma por HPLC.

NOMBRE DEL ESTUDIO	VALOR PACIENTE (μmol/L)	VALOR REFERENCIA (μmol/L)
ASPARAGINA	80	32 – 98
ACIDO GLUTAMICO	22	34 – 177
GLUTAMINA	520	204 – 1101
SARCOSINA	0	0 – 145
GLICINA	636	94 – 553
ALANINA	520	161 – 535
CITRULINA	4	1 – 33
ACIDO ALFA AMINOBUTIRICO	26	2 – 51
VALINA	193	84 – 318
CISTINA	10	6 – 43
METIONINA	15	10 – 45
CISTATIONINA	3	0 – 3
ISOLEUCINA	76	21 – 90
LEUCINA	162	58 – 171
LISINA	714	35 – 220
TIROSINA	120	39 – 86
BETALANINA	0	0 – 64
FENILALANINA	19	37 – 62
BETAMINO ISOBUTIRICO	0	0 – 99
HOMOCISTEINA	0	0 – 1
AC. GAMA AMINOBUTIRICO	3	0 – 3
ETANOLAMINA	49	0 – 42
HIDROXILISINA	0	0 – 22
ORNITINA	32	16 – 129
1- METILHISTIDINA	6	2 – 19
HISTIDINA	28	47 – 95
TRIPTOFANO	7	47 – 95
3 -METIL HISTIDINA	20	0 – 4
ANSERINA	0	0 – 11
CARNOSINA	0	0 – 10
ARGININA	5	13 – 128
PROLINA	237	80 – 664
ACIDO ASPÁRTICO	8	0 – 31
TREONINA	61	45 – 194
SERINA	148	73 - 154

que debe alertar al personal médico sobre la posibilidad de estar ante un error innato del metabolismo.

La miocardiopatía y las afectaciones neurológicas se asocian con una alta tasa de morbi-mortalidad y se han atribuido a fallas bioenergéticas y acumulación intracelular de metabolitos tóxicos.<sup>24</sup> Como en el presente caso, que a pesar del manejo agudo del desequilibrio ácido base terminó falleciendo.

Las pruebas de ácidos orgánicos en orina en personas que son sintomáticas o aquellas detectadas por el examen de detección en el RN revelan una elevación del

3-hidroxi propionato y presencia de metilcitrato, tiglicilglicina y propionilglicina, que establecen el diagnóstico bioquímico como ocurrió en nuestra paciente se reportaron.

La primera alteración observada del metabolismo de los aminoácidos fue la hiperglicinemia, que se detecta en casi todos los pacientes con AP. La hiperlisinemia se sugiere que puede presentarse por la inhibición de la sacaropina deshidrogenasa por el propionil-CoA o sus metabolitos, además asociándose a hiperamonemia.<sup>7</sup>

En el presente caso se destaca la utilidad de identificar cistinemia y sobretodo hiperlisinemia, que aunque se han asociado a la patología, no son un hallazgo común y en muchos casos se desconocen como indicativos de AP. La alteración de estos aminoácidos incrementa la acumulación de productos altamente tóxicos que de por si causa la disfunción de la enzima mitocondrial PCC. Por esta razón, la calidad de vida de los pacientes de AP está profundamente afectada cuando se logra sobrevivir.<sup>21</sup>

El caso presentado constituye un buen ejemplo de lo diversas que pueden ser las consecuencias metabólicas de la deficiencia de la PCC y la posibilidad de encontrar indicios de esta patología tanto en los paraclínicos iniciales, así como en exámenes especializados como los aminoácidos en plasma, los cuales aunque no constituyen el examen confirmatorio, permiten direccionar la sospecha diagnóstica.

### Conclusiones

Se describió un caso clínico de inicio neonatal con reporte confirmatorio de ácidos orgánicos en orina para AP y se asoció de hiperglicinemia e hiperlisinemia severa, que colaboró con deterioro multisistémico conllevando a la muerte de la paciente en la primera semana de vida.

A pesar de la baja incidencia de la AP, ésta debe ser un diagnóstico diferencial a tener en cuenta en especial en la edad neonatal cuando se presenta una sintomatología clínica compatible, acidosis metabólica, leucopenia, hipoglicemia sin etiología esclarecida y determinarse las concentraciones de aminoácidos para el tratamiento de la AP, idealmente en condiciones óptimas, en el menor tiempo posible cuando existan factores de riesgo y realizar ajustes en la terapia nutricional reduciendo precursores de propionil-CoA que impactarían en el pronóstico de los pacientes afectados.<sup>25-27</sup>

*Conflicto de intereses:* Los autores declaramos no tener conflictos de intereses.

*Aprobación ética:* El presente caso clínico se realizó previa firma de consentimiento informado por parte de los padres de la paciente y avalado por la institución donde recibió atención médica.

## Referencias

1. Baumgartner MR, Hörster F, Dionisi-Vicilli D, Sass JO, Valayannopoulos V, Chakrapani A. Proposed guidelines for the diagnosis and management of methylmalonic and propionic acidemia. *Orphanet J Rare Dis*. 2014;9(1):1-36.
2. Collard R, Majtan T, Park I, Kraus JP. Import of TAT-Conjugated Propionyl Coenzyme A Carboxylase Using Models of Propionic Acidemia. *Mol Cell Biol* [Internet]. 2018;38(6):e00491-17. Disponible en: <http://mcb.asm.org/lookup/doi/10.1128/MCB.00491-17>
3. Pérez B, Desviat LR, Rodríguez-Pombo P, Clavero S, Navarrete R, Perez-Cerdá C, et al. Propionic acidemia: Identification of twenty-four novel mutations in Europe and North America. *Mol Genet Metab*. 2003;78(1):59-67.
4. Scholl-Bürgi S, Sass JO, Heinz-Erian P, Amann E, Haberlandt E, Albrecht U, et al. Changes in plasma amino acid concentrations with increasing age in patients with propionic acidemia. *Amino Acids*. 2010;38(5):1473-81.
5. Wongkittichote P, Ah Mew N, Chapman KA. Propionyl-CoA carboxylase – A review. *Mol Genet Metab* [Internet]. 2017;122(4):145-52. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2017.10.002>
6. Pena L, Franks J, Chapman KA, Gropman A, Ah Mew N, Chakrapani A, et al. Natural history of propionic acidemia. *Mol Genet Metab* [Internet]. 2012;105(1):5-9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ymgme.2011.09.022>
7. Scholl-Bürgi S, Sass JO, Zschocke J, Karall D. Amino acid metabolism in patients with propionic acidemia. *J Inher Metab Dis*. 2012;35(1):65-70.
8. Vourekas A, Alexiou P, Vrettos N, Maragkakis M, Mourelatos Z, Medicine T. HHS Public Access. 2016;531(7594):390-4.
9. Bâtie CDD La, Barbier V, Valayannopoulos V, Touati G, Maltret A, Brassier A, et al. Acute psychosis in propionic acidemia: 2 case reports. *J Child Neurol*. 2014;29(2):274-9.
10. Testai, F. D., Gorelick PB. Inherited Metabolic Disorders and Stroke Part 2. *Arch Neurol*. 2010;67(2):148-53.
11. Fenton WA, Gravel RA RD. The metabolic and molecular bases of inherited disease. Disorders of propionate and methylmalonate metabolism. 8th edn. New York: McGraw-Hill; 2001. 2165–2190 p.
12. Sass JO, Hofmann M, Skladal D, Mayatepek E, Schwahn B, Sperl W. Propionic acidemia revisited: A workshop report. *Clin Pediatr (Phila)*. 2004;43(9):837-43.
13. Fraser, J. L., Venditti CP. Methylmalonic and Propionic Acidemias: Clinical Management Update. *Curr Opin Pediatr*. 2016;28(6):682-93.
14. Wilson KA, Han Y, Zhang M, Hess J, Chapman KA, Cline GW, et al. Interrelations between 3-hydroxypropionate and propionate metabolism in rat liver: Relevance to disorders of propionyl-CoA metabolism. *Am J Physiol Endocrinol Metab* [Internet]. 2017;(216):ajpendo.00105.2017. Disponible en: <http://ajpendo.physiology.org/lookup/doi/10.1152/ajpendo.00105.2017%0Ahttp://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28634175>
15. Alberola TM, Bautista-Llácer R, Vendrell X, García-Mengual E, Pardo M, Vila M, et al. Case report: Birth of healthy twins after preimplantation genetic diagnosis of propionic acidemia. *J Assist Reprod Genet*. 2011;28(3):211-6.
16. Bodi I, Grünert SC, Becker N, Stoelzle-Feix S, Spiekerkoetter U, Zehender M, et al. Mechanisms of acquired long QT syndrome in patients with propionic acidemia. *Hear Rhythm* [Internet]. 2016;13(6):1335-45. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.hrthm.2016.02.003>
17. Arias, E. Raimann, P. Peredo C et al. Propionic Acidemia and Optic Neuropathy: A Report of Two Cases. *JIMD Rep*. 2013;4:113-6.
18. Martínez Alvarez L, Jameson E, Parry NRA, Lloyd C, Ashworth JL. Optic neuropathy in methylmalonic acidemia and propionic acidemia. *Br J Ophthalmol* [Internet]. 2016;100(1):98-104. Disponible en: <http://bjo.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bjophthalmol-2015-306798>
19. Bernheim S, Deschênes G, Schiff M, Cussenot I, Niel O. Antenatal nephromegaly and propionic acidemia: A case report. *BMC Nephrol*. 2017;18(1):2-5.
20. Lücke T, Pérez-Cerdá C, Baumgartner M, Fowler B, Sander S, Sasse M, et al. Propionic acidemia: Unusual course with late onset and fatal outcome. *Metabolism*. 2004;53(6):809-10.
21. Grünert SC, Müllerleile S, De Silva L, Barth M, Walter M, Walter K, et al. Propionic acidemia: Clinical course and outcome in 55 pediatric and adolescent patients. *Orphanet J Rare Dis*. 2013;8(1):1-9.
22. M.R. B, F. H, C. D-V, G. H, D. K, K.A. C, et al. Proposed guidelines for the diagnosis and management of methylmalonic and propionic acidemia. *Orphanet J Rare Dis* [Internet]. 2014;9(1):no pagination. Disponible en: <http://www.ojrd.com/%5Cnhttp://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed12&NEWS=N&AN=2014851339>

23. Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA et al. Propionic Acidemia. GeneReviews® [Internet] [Internet]. 2016; Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK92946/>
24. Richard E, Gallego-villar L, Rivera-barahona A, Oyarzábal A, Pérez B, Rodríguez-pombo P, et al. Review Article Altered Redox Homeostasis in Branched-Chain Amino Acid Disorders , Organic Acidurias , and Homocystinuria. Oxid Med Cell Longev. 2018;
25. Ball RO, Urschel KL, Pencharz PB, Metabolism L, Ball RO, Urschel KL, et al. Nutritional Consequences of Interspecies Differences in Arginine and Lysine Metabolism. J Nutr. 2007;137(137):13226s-1641s.
26. Boluda ER. Tratamiento dietético de las enfermedades metabólicas. Inf Ter del Sist Nac salud. 2005;29(4):81-95.
27. Valayannopoulos V, Baruteau J, Delgado MB, Cano A, Couce ML, Del Toro M, et al. Carglumic acid enhances rapid ammonia detoxification in classical organic acidurias with a favourable risk-benefit profile: A retrospective observational study. Orphanet J Rare Dis [Internet]. 2016;11(1):1-11. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s13023-016-0406-2>