

Déficit de 3-metilcrotonil-CoA carboxilasa materna en Costa Rica

(Maternal 3-methylcrotonyl-coenzymeA carboxylase deficiency in Costa Rica)

Alejandra Reuben-Matamoras,¹ Natassia Camacho-Matamoras,¹ Jonessy Quesada-Alvarado² y Alejandra Acosta-Gualandri²

Resumen

La deficiencia aislada de 3-metilcrotonil-CoA carboxilasa es un desorden autosómico recesivo del catabolismo de leucina con gran variabilidad fenotípica. Es uno de los errores innatos del metabolismo más común, con una incidencia de hasta 1:36.000 neonatos. Mujeres que presentan esta condición han sido identificadas únicamente luego de que las muestras de tamizaje neonatal de sus hijos sanos presentaron resultados anormales.

La deficiencia de 3-metilcrotonil-CoA carboxilasa materna debe tomarse en cuenta al evaluar un resultado positivo de 3-OH-isovalerilcarnitina en tamizaje neonatal. Además, se debe valorar si es necesario brindar seguimiento clínico periódico a los niños diagnosticados con déficit de 3-metilcrotonil-CoA carboxilasa en Costa Rica, pues está documentado que la mayoría de estos pacientes permanecen asintomáticos.

Descriptores: tamizaje neonatal, 3-metilcrotonil-CoA carboxilasa, 3-hidroxi-isovalerilcarnitina, leucina, espectrometría de masas.

Abstract

Isolated 3-methylcrotonyl-coenzymeA carboxylase deficiency is an autosomal recessive disorder of leucine catabolism with considerable phenotypic heterogeneity. It is one of the most common inborn errors of metabolism with an incidence as high as 1 in 36.000 newborns. Women presenting this deficiency have been identified only by

detection of abnormal results in newborn screening samples of their healthy babies.

Maternal 3-methylcrotonyl-coenzyme A carboxylase deficiency should be taken into account when assessing a positive newborn screening result for 3-hydroxy-isovaleryl carnitine. The question of whether or not to provide periodic medical examination to children diagnosed with 3-methylcrotonyl-coenzymeA carboxylase deficiency in Costa Rica should also be addressed, since there are clinical studies sustaining that most of these patients remain asymptomatic.

Keywords: newborn screening, 3-methylcrotonyl-coenzymeA carboxylase, 3-hydroxy-isovaleryl carnitine, leucine, mass spectrometry.

Fecha recibido: 14 de febrero de 2014 *Fecha aprobado:* 22 de mayo de 2014

La deficiencia aislada de 3-metilcrotonil-CoA carboxilasa (3MCC) es un desorden autosómico recesivo del catabolismo de la leucina con gran variabilidad fenotípica, donde menos de un 10% de los individuos afectados desarrolla síntomas.¹⁻³ En la mayoría de los pacientes sintomáticos la presentación clínica consiste en episodios agudos de síndrome de Reye, que se asocian frecuentemente con infecciones menores y descompensación metabólica con hipoglicemia, acidosis e hiperamonemia.⁴⁻⁶

Casos clínicos

Se analizó muestras de sangre seca de las madres de dos parejas de hermanos, quienes presentaron elevación en la concentración de acilcarnitinas C4DC+C5OH en el tamizaje neonatal. Esto, utilizando espectrometría de masas en tándem triple cuadrupolo con ionización en electrospray y el método no derivatizado.⁷ Además, se realizó el análisis cualitativo del perfil de ácidos orgánicos en muestras de orina de los 4 pacientes y sus madres, mediante cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas, siguiendo protocolos establecidos.⁸

Las 2 madres presentaron una concentración de acilcarnitinas C4DC+C5OH en sangre mucho mayor a la de sus hijos; una de ellas evidenció un valor 5 veces mayor, mientras que la otra casi la duplicaba.

Afiliación de los autores: ¹Laboratorio Nacional de Tamizaje Neonatal y Alto Riesgo, ²Servicio de Genética Médica y Metabolismo. Hospital Nacional de Niños "Dr. Carlos Sáenz Herrera".

✉ areubenm@tamizajecr.com

Fuentes de apoyo: Programa Nacional de Tamizaje Neonatal y Alto Riesgo

ISSN 0001-6012/2014/56/4/174-176

Acta Médica Costarricense, © 2014

Colegio de Médicos y Cirujanos
de Costa Rica

Cuadro 1. Hallazgos bioquímicos de 4 pacientes con sospecha de deficiencia de 3-Metilcrotonil-CoA carboxilasa y sus respectivas madres

| Paciente § | Edad # | C4DC+C5OH (umol/L) * | Ácidos orgánicos en orina |
|--------------|-----------|----------------------|---------------------------|
| RK-G1 | 5d | 3,39 | NA |
| | 14d | 2,96 | NA |
| | 28d | 2,14 | (+) LA, MMA, SA, CA |
| | 64d | 0,94 | NA |
| | 210d | 0,48 | (+) SA |
| | 334d | 0,29 | NA |
| RK-G2 | 5d | 4,55 | NA |
| | 14d | 3,16 | NA |
| | 28d | 2,64 | (+) MMA, SA, 4HFA, CA |
| | 64d | 1,20 | NA |
| | 210d | 0,38 | (+) 3-MCG |
| | 334d | 0,21 | NA |
| RK-M | 32a | 17,7 | (+ + +) 3-MCG, 3-HIVA |
| OM-1 | 6d | 2,32 | NA |
| | 16d | 1,77 | NA |
| | 37d | 1,29 | NA |
| | 73d | NA | (+) SA |
| | 87d | 0,58 | NA |
| | 161d | 0,34 | NA |
| OM-H | 6d | 2,03 | NA |
| | 32d | 0,70 | NA |
| | 92d | 0,39 | NA |
| | 3a328d | 0,35 | NA |
| OM-M | 4a308d | NA | Sin alteraciones |
| | 21a10m | 3,33 | NA |
| | 21a10m12d | NA | (+) 3-MCG |

§ M: madre, H: hermana, G: gemelo. # a:años, m:meses, d:días
 * En sangre seca sobre papel filtro. NA: no se analizó.
 (+) Ligera elevación, (+ + +) Muy importante elevación, LA: ácido láctico, MMA: ácido metilmalónico, SA: ácido succínico, CA: ácido cítrico, 4HFA: ácido 4-OH-fenilacético, 3-MCG: 3-metilcrotonilglicina, 3-HIVA: ácido 3-OH-isovalérico

La Figura 1 presenta la concentración inicial de C4DC+C5OH en las muestras de sangre seca de los 4 niños en comparación con la población normal. Todos los casos presentaron un valor de C4DC+C5OH superior a 3 desviaciones estándar por encima del valor promedio para la población tamizada.

La concentración de acilcarnitinas C4DC+C5OH en las muestras de los niños fue disminuyendo gradualmente en

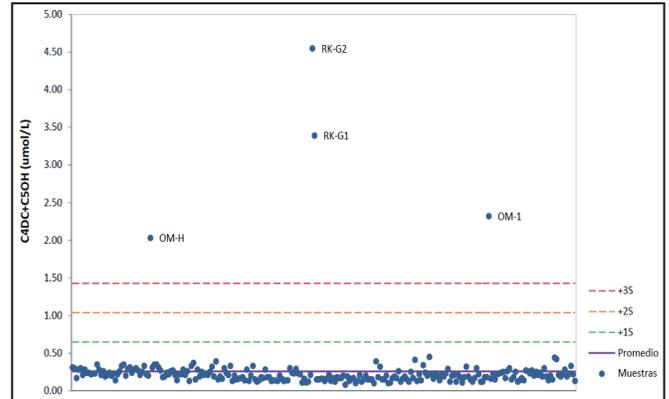


Figura 1. Concentración de C4DC+C5OH en 3MCC Materna. Dispersión respecto al valor promedio (0.26; n=246). Lab-PNT, 2008-2012

el tiempo, hasta normalizar a la edad de 6 meses, lo cual es consistente con deficiencia de 3MCC materna (Figura 2).

El perfil de ácidos orgánicos de los niños no fue informativo, pues presentaron elevaciones de compuestos inespecíficos, como ácido láctico, succínico, cítrico y adípico. Se encontró elevación de 3-metilcrotonilglicina en la orina de las 2 madres y en 1 de los niños. Los resultados bioquímicos se resumen en el Cuadro 1.

Todas las madres reportaron múltiples embarazos sin complicaciones y permanecen asintomáticas a la fecha. La madre OM-M nació de padre y madre nicaragüenses sin historia de consanguinidad, mientras que los padres de RK-M, son hijos del mismo padre y son de origen panameño.

Discusión

Con la aplicación de espectrometría de masas en tándem en el tamizaje neonatal, se ha visto que la deficiencia de 3MCC es uno de los errores innatos del metabolismo más común, con una incidencia de hasta 1 en 36.000 neonatos.⁶ El perfil de acilcarnitinas muestra elevación de 3-hidroxi-isovalericarnitina (C5OH), que se acompaña en ocasiones de una deficiencia

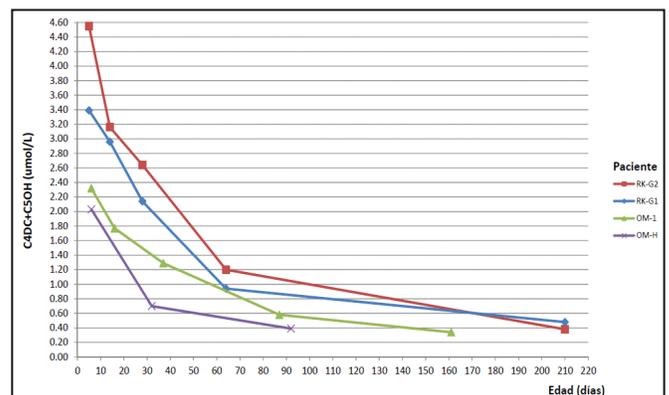


Figura 2. Concentración de C4DC+C5OH en pacientes de 3MCC Materna. Evolución en el tiempo. Lab-PNT, 2008-2012

secundaria de carnitina. En la mayoría de los casos también se presenta aciduria orgánica con excreción importante de ácido 3-hidroxi-isovalérico (3-HIVA) y 3-metilcrotonilglicina (3-MCG).⁹ Sin embargo, algunos pacientes pueden presentar ausencia o únicamente trazas de 3-MCG.¹⁰ El diagnóstico se confirma al detectar disminución en la actividad de la 3MCC, en leucocitos o fibroblastos.⁵ Todos los casos presentados se diagnosticaron por medio de la evidencia clínica y bioquímica aplicada.

La deficiencia de 3MCC materna está documentada en la bibliografía; en otros programas de tamizaje neonatal se ha reportado neonatos con elevación de C5OH y actividad enzimática normal. Al analizar las muestras de las madres, se encontró una elevación importante de C5OH y 3-MCG, así como una disminución en la actividad enzimática de 3MCC. Algunas de ellas presentaban además síntomas asociados a esta deficiencia. La posibilidad de que estos metabolitos se transmitan de madre a hijo mediante la leche materna ha sido descartada, pues no se ha detectado su presencia en la leche, y se ha encontrado niveles elevados en niños alimentados con fórmula neonatal.¹¹

En Costa Rica la deficiencia de 3MCC tiene una prevalencia de uno en 68.552 neonatos tamizados, según el Programa Nacional de Tamizaje. Sin embargo, es probable que esta cifra esté subestimada, dado que si bien la elevación de 3-hidroxi-isovalericarnitina en sangre es un buen marcador inicial, la confirmación diagnóstica se dificulta por la presencia de marcadores inespecíficos en orina y porque no se realiza el análisis mutacional en ADN, por tratarse de una condición benigna que no justifica su alto costo.

El marcador C5OH se encontraba mucho más elevado en los neonatos de la primera familia, lo cual podría responder a factores ambientales que influyen en el fenotipo bioquímico de la deficiencia de 3MCC.³ Sin embargo, aún no se ha demostrado correlación fenotipo-genotipo, ni tampoco se ha visto que el fenotipo bioquímico sea efectivo para predecir el curso clínico de la condición.¹²

Los datos generados a partir de los casos clínicos descritos, permiten realizar el primer reporte del Programa Nacional de Tamizaje, sobre la deficiencia de 3MCC materna, obteniendo las siguientes conclusiones y recomendaciones:

1. Esta condición debe tomarse en cuenta al evaluar un resultado positivo de 3-OH-isovalericarnitina en tamizaje neonatal.
2. La concentración de C5OH en muestras de sangre seca en papel de filtro, es un buen marcador para identificar la deficiencia de 3MCC en mujeres adultas.
3. Es conveniente analizar el perfil de ácidos orgánicos en la orina de la madre. Si está disponible, el análisis de la actividad enzimática en aislamiento de leucocitos o en fibroblastos confirma el diagnóstico.
4. Se recomienda dar seguimiento clínico y bioquímico al paciente por un periodo de 6 meses, al cabo del cual la concentración de C5OH debería normalizar en caso de tratarse de una deficiencia de 3MCC materna.
5. No se recomienda el análisis molecular a todos los neonatos que presenten elevación confirmada de C5OH, pues está

documentado que la deficiencia de 3MCC es una condición benigna que no amerita una prueba de confirmación diagnóstica con un costo tan elevado.

6. Se debe valorar si es necesario brindar seguimiento clínico periódico a los niños diagnosticados con deficiencia de 3MCC, pues está documentado que la mayoría de estos pacientes permanecen asintomáticos, inclusive durante la edad adulta.

Conflicto de interés: ninguno

Agradecimientos: al Dr. Rafael Trejos Montero, director del Laboratorio Nacional de Tamizaje Neonatal y Alto Riesgo, y al Dr. Manuel Saborío Rocafort, jefe del Servicio de Genética Médica y Metabolismo del Hospital Nacional de Niños, por sus contribuciones críticas al estudio realizado.

Referencias

1. Sweetman L y Williams JC. Branched chain organic acidurias. En: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. The metabolic and molecular bases of inherited disease. 7a edición. New York: McGraw-Hill;1995,1387-1422.
2. Stadler SC, Polanetz R, Maier EM, Heidenreich SC, Niederer B, Mayerhofer PU, *et al*. Newborn screening for 3-methylcrotonyl-CoA carboxylase deficiency: population heterogeneity of MCCA and MCCB mutations and impact on risk assessment. *Hum Mutat* 2006;27:748-759.
3. Grünert SC, Stucki M, Morscher RJ, Suormala T, Bürer C, Burda P, *et al*. 3-methylcrotonyl-CoA carboxylase deficiency: clinical, biochemical, enzymatic and molecular studies in 88 individuals. *Orphanet J Rare Dis* 2012;7:31.
4. Gibson KM, Elpeleg ON, Morton DH, Wappner RS. Disorders of leucine metabolism. En: Blau N, Duran M, Blaskovics ME, Gibson KM, eds. *Physician's Guide to the Laboratory Diagnosis of Metabolic Diseases*, 2a edición. Berlin: Springer;2003. 165-190.
5. Eminoglu FT, Ozcelik AA, Okur I, Tumer L, Biberoglu G, Demir E, *et al*. 3-Methylcrotonyl-CoA carboxylase deficiency: phenotypic variability in a family. *J Child Neurol* 2009; 24:478-481.
6. Morscher RJ, Grünert SC, Bürer C, Burda P, Suormala T, Fowler B, *et al*. A single mutation in MCCC1 or MCCC2 as a potential cause of positive screening for 3-methylcrotonyl-CoA carboxylase deficiency. *Mol Genet Metab* 2012; 105:602-606.
7. Rashed MS, Bucknall MP, Little D, Awad A, Jacob M, Alamoudi M, *et al*. Screening blood spots for inborn errors of metabolism by electrospray tandem mass spectrometry with a microplate batch process and a computer algorithm for automated flagging of abnormal profiles. *Clin Chem* 1997; 43:1129-1141.
8. Tanaka K, West-Dull A, Hine DG, Lynn TB, Lowe T. Gas-Chromatographic method of analysis for urinary organic acids. II. Description of the Procedure, and Its Application to Diagnosis of Patients with Organic Acidurias. *Clin Chem* 1980; 26:1839-1853.
9. Baumgartner MR, Almashanu S, Suormala T, Obie C, Cole RN, Packman S, *et al*. The molecular basis of human 3-methylcrotonyl-CoA carboxylase deficiency. *J Clin Invest* 2001; 107:495-504.
10. Wolfe LA, Finegold DN, Vockley J, Walters N, Chambaz C, Suormala T, *et al*. Potential misdiagnosis of 3-methylcrotonyl-CoA carboxylase deficiency associated with absent or trace urinary 3-methylcrotonylglycine. *Pediatrics* 2007;120:1135-1340.
11. Gibson KM, Bennett MJ, Naylor EW, Morton DH. 3-Methylcrotonyl-coenzyme A carboxylase deficiency in Amish/Mennonite adults identified by detection of increased acylcarnitines in blood spots of their children. *J Pediatr* 1998; 132:519-523.
12. Dantas MF, Suormala T, Randolph A, Coelho D, Fowler B, Valle D, *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