

## RELATO DE CASO/CASE REPORT

## ACIDEMIA METILMALÔNICA - RELATO DE CASO

## METHYLMALONIC ACIDEMIA - CASE REPORT

Gustavo Rezende Nôra<sup>1</sup>, Fabio Bondin Trindade<sup>1</sup>, Samantha Nagasako Soejima<sup>2</sup>

## RESUMO

**Introdução:** a acidemia metilmalônica, um erro inato do metabolismo, provém de uma herança autossômica recessiva e apresenta incidência de 1:50.000 recém-nascidos. Clinicamente, destaca-se a presença de cetoacidose, hipotonia muscular e atraso no desenvolvimento. Apresenta-se principalmente por crises de descompensação, precipitadas pela ingestão de proteínas e aminoácidos. **Relato de caso:** paciente masculino, 4 anos e 7 meses, com história de hipoatividade desde o nascimento e pouca aceitação às mamadas. Com uma semana de vida foi internado em UTI por acidose metabólica e hipoglicemia de causa desconhecida. Evoluiu bem até 7 meses, quando apresentou rebaixamento do nível de consciência, crise convulsiva e piora das habilidades psicomotoras. Após análise de ácidos orgânicos, foi possível confirmar o diagnóstico de acidemia metilmalônica. Desde então, paciente vem sendo acompanhado ambulatorialmente por equipe multidisciplinar, visando um rígido controle dietético para minimizar as chances de complicações. Aos 2 anos e 8 meses foi submetido a gastrostomia para facilitar e promover melhor ingestão da fórmula metabólica. Atualmente, se encontra em bom estado geral em uso de prednisolona, L-carnitina, vitamina B12, eritropoietina, valina, isoleucina, ácido fólico, vitamina A, vitamina D, polivitamínico (Revitam) e cefalexina. **Conclusão:** a acidemia metilmalônica é uma doença de difícil controle em pacientes pediátricos, especialmente nos primeiros anos de evolução. Requer atenção especial de uma equipe multidisciplinar e um cuidado excessivo com a dieta, sendo necessária a intensa mobilização dos pais para que o quadro permaneça estável.

**Descritores:** Ácido metilmalônico. Pediatria. Erros Inatos do Metabolismo dos Aminoácidos.

## ABSTRACT

**Introduction:** methylmalonic acidemia, an inborn error of metabolism, comes from an autosomal recessive inheritance and presents an incidence of 1: 50,000 newborns. Clinically, the presence of ketoacidosis, muscular hypotonia and developmental delay are highlighted. It is mainly present by crises of decompensation, precipitated by the ingestion of proteins and amino acids. **Case report:** male patient, 4 years and 7 months, with a history of hypoactivity from birth and little acceptance of feedings. With one week of life, he was hospitalized in ICU for metabolic acidosis and hypoglycemia of unknown cause. It evolved well up to 7 months, when it presented lowering of the level of consciousness, convulsive crisis and worsening of psychomotor skills. After analysis of organic acids, it was possible to confirm the diagnosis of methylmalonic acidemia. Since then, the patient has been accompanied ambulatorially by a multidisciplinary team, aiming at a strict dietary control to minimize the chances of complications. At 2 years and 8 months, he underwent gastrostomy to facilitate and promote better intake of the metabolic formula. Patient is currently in a good general state of health using prednisolone, L-carnitine, vitamin B12, erythropoietin, valine, isoleucine, folic acid, vitamin A, vitamin D, polyvitamin (Revitam) and cephalexin. **Conclusion:** methylmalonic acidemia is a condition hard to manage in pediatric patients, especially in the first years of evolution. It requires special attention of a multidisciplinary team and a special care with the diet, being necessary an intense mobilization of the parents for the patient to remain stable.

**Keywords:** Methylmalonic acidemia. Pediatrics. Aminoacid Metabolism Inborn Errors.

1 - Médico formado pela Universidade Regional de Blumenau (FURB)

2 - Médica Nefrologista Pediátrica e Professora de Pediatria do Departamento de Medicina da Universidade Regional de Blumenau (FURB)

Contato do Autor / Mail to:

Gustavo Rezende Nôra - guga\_2510@hotmail.com

Rua São Paulo, 940, Ap.609 - Victor Konder, Blumenau, Santa Catarina, Brasil - CEP 89012-000

## INTRODUÇÃO

Considerada como um erro inato do metabolismo, a acidemia metilmalônica (AMM) provém de uma herança autossômica recessiva e apresenta incidência de 1:50.000 recém-nascidos<sup>1</sup>.

O defeito bioquímico está relacionado ao metabolismo do propianato, na etapa de conversão do ácido metilmalônico a ácido succínico<sup>2</sup>. Tal fato possui como principal etiologia um déficit completo ou parcial da enzima mitocontrial metilmalonil-CoA mutase, responsável pela conversão de metilmalonil-CoA em succinil-CoA, produto da degradação de aminoácidos ramificados isoleucina e valina<sup>3</sup>.

Clinicamente destaca-se a presença de cetoacidose, hipotonia muscular e dificuldade no desenvolvimento<sup>4</sup>. Apresenta-se principalmente por crises de descompensação, precipitadas pela ingestão de proteínas e aminoácidos<sup>5</sup>.

Tendo isso em vista, deve-se preconizar no tratamento um rígido controle dietético.

## CASO CLÍNICO

Paciente do sexo masculino, 4 anos e 7 meses, nascido de parto cesáreo por opção materna, APGAR 8/9, peso 3150g, 48,5cm de comprimento. Mãe G4P2A2, pré-natal sem intercorrências. Pais não consanguíneos.

Iniciou com hipoatividade desde o nascimento e pouca aceitação às mamadas. Retornou ao hospital na primeira semana de vida por sonolência excessiva e recusa alimentar. Ficou internado na UTI neonatal por 18 dias para tratamento de acidose metabólica e hipoglicemia. Foi realizada avaliação para erros inatos do metabolismo, não havendo alterações. Após 7 meses com desenvolvimento adequado, apresentou piora do quadro em 2011 com rebaixamento do nível de consciência, crise convulsiva e perda da habilidade psicomotora, como sentar e andar. O diagnóstico foi comprovado pela realização da análise de ácidos orgânicos, que evidenciou o aumento de ácido metilmalônico.

A partir de então, foi necessário a implementação de um rígido controle dietético, com restrição dos aminoácidos metionina, treonina e valina, medida que visa evitar uma descompensação metabólica. Aos 2 anos e 8 meses, o paciente foi submetido a gastrostomia para facilitar e promover melhor a ingestão da fórmula metabólica para sua doença. Desde 2012, paciente também apresenta quadro de anemia importante em seguimento

ambulatorial, tendo sido necessária a realização de hemotransfusões frequentes.

Atualmente, o paciente encontra-se com quadro estável, em bom estado geral, sem necessidade de transfusão sanguínea há 1 ano e 1 mês, em uso de prednisolona, L-carnitina, vitamina B12, eritropoietina, valina, isoleucina, ácido fólico, vitamina A, vitamina D, polivitamínico (Revitam) e cefalexina.

## DISCUSSÃO

A pesquisa de ácidos orgânicos, se comparada com outros meios de detecção de erros inatos do metabolismo, principalmente para países em desenvolvimento, é considerada cara; tal fato explica a inexistência de dados com relação à prevalência das diferentes acidemias orgânicas no Brasil. A Holanda, por ser um país modelo para o estudo dos erros inatos do metabolismo, é o local onde a prevalência mais se aproxima da realidade, sendo de 1 para cada 2.200 habitantes<sup>6,7</sup>. As deficiências de acil-CoA desidrogenase dos ácidos graxos de cadeia média (MCAD), a acidemia propiônica e a acidemia metilmalônica são as mais frequentes na população<sup>8</sup>.

Na acidemia metilmalônica, o acúmulo do ácido metilmalônico se dá por uma deficiência da enzima metilmalonilCoA mutase (MCM) ou de um derivado da vitamina B12 (adenosilcobalamina), importante para o funcionamento adequado da reação enzimática. Acumulam-se também secundariamente a amônia e o lactato, como no caso relato. A deficiência da MCM ocorre por mutações no gene MUT, que codifica esta enzima<sup>9</sup>. Por se tratar de uma condição hereditária autossômica recessiva, os pais são portadores de mutações neste gene, mesmo que não apresentem alterações enzimáticas.

O tratamento para todas as formas da acidemia metilmalônica baseia-se principalmente em uma dieta com pequena quantidade de proteína e, dependendo da variante do transtorno que o indivíduo sofre, vários suplementos dietéticos. A carnitina auxilia na remoção de acil-CoA, cujo acúmulo é comum em dietas com baixo teor proteico convertendo-a em acil-carnitina que pode ser excretada na urina. Embora nem todas as formas de acidemia metilmalônica respondam à cobalamina, os suplementos de cianocobalamina são frequentemente utilizados no tratamento de primeira linha para este transtorno<sup>10</sup>. Se o indivíduo se revelar sensível aos suplementos de cobalamina e carnitina, pode ser possível ingerir substâncias que incluem pequenas quantidades de aminoácidos como isoleucina, treonina, metionina e valina sem causar malefícios<sup>11</sup>.

**Tabela 1: Exames Complementares**

EXAMES	16/12/11	26/06/12	14/12/12	24/10/13	23/01/14	20/05/14	12/05/15
<b>Ácidos Orgânicos na Urina</b>	Ácido metilmalônico, lático e 3-OH-butírico						
<b>Alanina</b>	120,1 $\mu$ M/L			769 $\mu$ M/L		373 $\mu$ M/L	
<b>Valina</b>	44,7 $\mu$ M/L			18 $\mu$ M/L		46,4 $\mu$ M/L	
<b>Isoleucina</b>	8,3 $\mu$ M/L			6 $\mu$ M/L		10,1 $\mu$ M/L	
<b>Leucina</b>	29,21 $\mu$ M/L			94 $\mu$ M/L		21,7 $\mu$ M/L	
<b>Hb</b>		7,5g/dL	6,9g/dL				7,47g/dL
<b>Ht</b>		24,8%	23,7%				22,9%
<b>VCM</b>		55fL					57,3fL
<b>pH sérico</b>					7,51		
<b>HCO3</b>					18mmol/L		
<b>pCO2</b>					23,1mmHg		
<b>Lactato</b>				4,2mmol/L	6,1mmol/L		
<b>LDH</b>				313U/L	523U/L		
<b>Ureia</b>		72mg/dL				55mg/dL	
<b>Creatinina</b>		0,43mg/dL				0,36mg/dL	
<b>Amonia</b>				42 $\mu$ mol/L		17 $\mu$ mol/L	

\*Legenda: Hb = hemoglobina; Ht = hematócrito; VCM = volume corporcular médio; pH = potencial hidrogeniônico; HCO3 = bicarbonato; pCO2 = pressão parcial de gás carbônico; LDH = lactato desidrogenase.

\*\*Valores de referência (de acordo com a idade do paciente): alanina 148-475  $\mu$ M/L; valina 65-325  $\mu$ M/L; isoleucina 25-100  $\mu$ M/L; leucina 40-180  $\mu$ M/L; Hb 11-13 g/dL; Ht 32-44%; VCM 80-100 fL/HCM; pH sérico 7,35-7,45; HCO3 22-26 mmol/L; pCO2 35-45 mmHg; lactato 0,5-2,0 mmol/L; LDH 490-730 U/L; ureia 5-36 mg/dL; creatinina 0,3-0,5 mg/dL; amônia 28-57  $\mu$ mol/L.

O prognóstico da doença geralmente não é bom, contudo em pacientes que apresentam boa resposta à cobalamina, como o do caso relatado, o prognóstico se torna mais favorável, com menor possibilidade de sequelas neurológicas graves<sup>12</sup>. Tendo em conta o mau prognóstico a longo prazo, o transplante hepático tem sido recentemente considerado como uma terapia alternativa para o tratamento médico convencional na intenção de curar o defeito metabólico<sup>13</sup>; porém como o paciente tem tido boa resposta ao tratamento clínico, tal possibilidade ainda não foi aventada.

## CONCLUSÃO

A acidemia metilmalônica é uma doença de difícil controle em pacientes pediátricos, especialmente nos primeiros anos de evolução. Requer atenção especial de uma equipe multidisciplinar e um cuidado excessivo com a dieta, sendo necessária a intensa mobilização dos pais para que o quadro permaneça estável.

## REFERÊNCIAS

1. Fernandes J, Saudubray J, Van den Berghe G, Walter J. Inborn Metabolic Diseases: Diagnosis and Treatment. Springer. 2006. 4th ed. p. 247-257
2. Eugenia E, Monica M, Paola M, et al. Acidemia metilmalónica: presentación de un caso y revisión de literatura científica. *Revista Med.* 22 (1): 62-67, 2014.
3. Dündar H, Ozgül R, Güzel-Ozantürk A, et al. A. Microarray based mutational analysis of patients with methylmalonic acidemia: Identification of 10 novel mutations. *Mol Genet Metab.* 2012; 106(4): 419-23
4. Manoli I, Venditti C. Methylmalonic Acidemia GeneReviews. In Pagon, R.A., Bird, T. D., & Dolan, C. R. Editors.) GeneReview. University of Washington. Seattle. (2005 - Updated 2010).
5. Barshop B. Disorders of valine-Isoleucine Metabolism. In Blau N., Hoffmann G., Leonard J., Clarke J., Eds. Physician's Guide to the Treatment and Follow-Up of Metabolic Diseases. Springer. 2006. pp. 81-91.
6. Rashed M, Ozand PT, Aqeel A, Gascon GG. Experience of KingFaisal Specialist Hospital and Research Center with organic aciddisorders. *Brain Develop* 1994; 16 (Suppl): 1-6.
7. Hoffmann GF. Selective screening for inborn errors of metabolism- past, present and future. *Eur J Pediatr* 1994;153 (Suppl. 1):S2-S8.
8. Wajner M, Wannmacher CMD, Gaidzinski D, Dutra-Filho CS. Detection of inborn errors of metabolism in patients of paediatricintensive care units of Porto Alegre, Brazil. Comparison betweenthe prevalence of such disturbances in a selected and an unselectedsample. *Braz J Gen* 1986; IX: 331-40.
9. Keyfi, F.; Sankian, M.; Moghaddassian, M.; Rolfs, A.; Varasteh, A. R. Molecular, biochemical, and structural analysis of a novel mutation in patients with methylmalonyl-CoA mutase deficiency. 15 jan. 2016. *Gene.* 576 (1 Pt 2): 208-213.
10. Manoli I, Myles JG, Sloan JL, Carrillo-Carrasco N, Morava E, et al. A critical reappraisal of dietary practices in methylmalonic acidemia raises concerns about the safety of medical foods. Part 2: cobalamin C deficiency. *Genet Med.* 2015 Aug 13.
11. Rezvani I, Rosenblatt DS. Valine, leucine, isoleucine, and related organic acidemias. In: Kliegman, RM, Behrman RE, St. Geme III JW, Schor NF, Stanton BF, eds. *Nelson Textbook of Pediatrics.* 19th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2011:chap 79.
12. Nicolaides P, Leonard J, Surtees R. Neurological outcome of methylmalonic acidemia. *Archives of Disease in Childhood* 1998;78:508-512.
13. Deodato F, Boenzi S, Santorelli FM, Dionisi-Vici C. 2006. Methylmalonic and propionic aciduria. *Am J Med Genet Part C Semin Med Genet* 142C:104-112.