

ACIDEMIA PROPIÓNICA NEONATAL CON DETERIORO NEUROLÓGICO, RECHAZO AL ALIMENTO Y EMESIS

REPORTE DE CASO Y REVISIÓN DE LA LITERATURA

Adriana Montealegre MD*, Erlin Robledo MD**, José Yecid Moreno MD**, Natalia Restrepo MD***, Grégory Alfonso García MD****

Resumen

Paciente pretérmino que reingresa a la unidad de recién nacidos de la Clínica Universitaria Colombia, Bogotá DC, por problemas en la alimentación y pobre ganancia ponderal, a quien se le diagnosticó acidemia propiónica mediante cromatografía de ácidos orgánicos en orina. Los errores innatos del metabolismo son entidades que a pesar de tener una baja incidencia, se deben considerar en todo neonato con encefalopatía, problemas en la alimentación o pobre ganancia ponderal, entre otras manifestaciones, ya que el diagnóstico temprano y tratamiento oportuno previenen la aparición de secuelas neurológicas con retardo del desarrollo psicomotor y muerte temprana.

Palabras clave: acidemia orgánica, acidemia propiónica, aciduria orgánica, anomalías y enfermedades neonatales, hiperamonemia, pretérmino, propionil-CoA-carboxilasa (deficiencia).

Abreviaturas: A/AO, acidemia/aciduria orgánica; PO, parcial de orina.

NEONATAL-ONSET PROPIONIC ACIDEMIA NEUROLOGIC DEFICIT, POOR FEEDING AND VOMITING - A CASE REPORT AND LITERATURE REVIEW

Abstract

Preterm infant readmitted to the neonatal unit at Clínica Universitaria Colombia, Bogotá DC, presenting poor feeding and delays in normal growth velocity, who was diagnosed with propionic acidemia by means of a urine organic acid profiling by chromatography. Although its low incidence, inborn metabolic disorders must be considered in any newborn presenting with encephalopathy, poor feeding or delays in normal growth velocity, among other manifestations for early diagnosis and prompt treatment prevent neurological sequelae including psychomotor retardation and early neonatal death.

Key words: organic acidemia, propionic acidemia, organic aciduria, neonatal anomalies and diseases, hyperammonemia, preterm, propionyl-CoA carboxylase (deficiency).

Fecha recibido: enero 11 de 2012 - Fecha aceptado: abril 30 de 2012

* Peditra Neonatóloga, Clínica Universitaria Colombia. Organización Sanitas Internacional. Bogotá DC, Colombia.

** Residente I de Pediatría, Fundación Universitaria Sanitas. Organización Sanitas Internacional. Bogotá DC, Colombia.

*** Peditra Neonatóloga, Coordinadora Unidad de Neonatología, Clínica Universitaria Colombia. Experta Pediatría, Fundación Universitaria Sanitas. Organización Sanitas Internacional. Bogotá DC, Colombia.

**** Experto en Genética, Bioquímica, y Biología Celular y Molecular. Experto en Farmacología y Toxicología. Facultad de Medicina. Unisanitas. Miembro Grupo Medicina Translacional, Instituto de Investigación, Unisanitas. Organización Sanitas Internacional. Docente Laboratorio Inmunología Clínica, Departamento de Microbiología, Facultad de Ciencias, Pontificia Universidad Javeriana. Bogotá DC, Colombia.

***** Colaboración especial de Giovanni Alexander Jácome Ramírez, estudiante de la Facultad de Medicina. Unisanitas. Bogotá, DC, Colombia.

Presentación clínica

Neonato pretérmino de 32 semanas, fruto de primera gestación de madre de 30 años, padres no consanguíneos y cesárea por preeclampsia severa. Peso al nacer 1.290 g, talla 43 cm. Cursó con síndrome de dificultad respiratoria por déficit de surfactante, requiriendo dos dosis exógenas y ventilación mecánica. En la hospitalización, presentaron episodios de emesis persistente interpretados como reflujo gastroesofágico de difícil control, que se manejaron con domperidone (antagonista dopaminérgico D2) con respuesta adecuada, anemia que ameritó transfusión de glóbulos rojos y egresó a los 38 días de vida con peso de 1.820 g. Continuó en controles por programa canguro.

Durante el seguimiento se encuentra pobre ganancia ponderal. Solicitan laboratorios a los dos meses de vida que muestran anemia leve con leucopenia, neutropenia y trombocitopenia; proteína C reactiva (PCR) 2.8 (negativa) y amonio 361,8 µg/dl (elevado), IgG e IgM para citomegalovirus negativas. Parcial de orina pH 8, el resto es normal y el Gram negativo. Radiografía de tórax: displasia broncopulmonar. Hay compromiso del estado de conciencia. Se decide hospitalizar y el examen físico muestra importante retraso del estado nutricional, disminución de la velocidad de crecimiento, hipotrofia muscular, deterioro neurológico dado por hipotonía marcada y respuesta refleja de mordida y succión abolidas. Ante la persistencia de hiperamonemia (350,5 µg/dl), acidosis metabólica con anión *gap* de 22,95, pancitopenia, cetonuria y dado el deterioro del estado neurológico y hallazgos bioquímicos mencionados, se sospecha error innato del metabolismo: acidemia/aciduria orgánica(A/AO). La nueva toma de amonio es de 327.3 µg/dl y presenta acidosis metabólica compensada con alcalosis respiratoria y cetonuria. Se realiza cromatografía de gas/espectrometría para ácidos orgánicos en orina (elevación de metilcitrato y 3-hidroxi propionato), cuyo resultado es compatible con acidemia propiónica.

Se efectúa resonancia magnética nuclear (RMN) cerebral la cual se informa dentro de límites normales. El ecocardiograma descarta cardiopatía. Persiste con

hiperamoniemia y se inicia manejo con benzoato de sodio, biotina, carnitina, N-carbamil-glutamato (NAG), además de manejo nutricional con restricción de proteínas. Por síndrome neutropénico febril se cubre con un protocolo piperacilina/tazobactam-amikacina, se practica punción lumbar para muestra de líquido cefalorraquídeo (LCR) y tanto esta como el PO, negativos para infección. Amonio con tendencia a disminuir.

Hay mejoría del estado de conciencia posterior al manejo instaurado. El control de electrolitos revela potasio en 1 mEq/l y glucometría en 405 mg/dl, iniciándose manejo con reposición de potasio y bolos de insulina. El nuevo amonio es de 14.7 µg/dl. Se suspende el benzoato de sodio por hiperglicemia e hipocalcemia persistente, ya que se interpreta como efecto secundario. Se transfunden plaquetas y glóbulos rojos. El control de paraclínicos muestra potasio en 3.08 mEq/l (o mmol/l), hemoglobina de 7,6 g/dl, hematocrito de 20,2% y plaquetas en 18.000/µl. Se suspende potasio e insulina, se inicia estimulador de colonias de granulocitos (GCSF) para mejoría del recuento de leucocitos. Presenta taquicardia persistente la cual mejora después de transfusión de glóbulos rojos empacados. Evoluciona con adecuada tolerancia mediante fórmula especial hipoproteica, a base de lípidos y carbohidratos, buena ganancia ponderal, neurológicamente más activo, último amonio en 68 µg/dl, sin distermias y mejoría de cuadro clínico. Se decide dar salida con recomendaciones nutricionales, atención a signos de alarma y control por programa canguro.

A/AO: definición y características patobiológicas

En el contexto de bioquímica clínica, las A/AO resultan de defectos del metabolismo de los lípidos o de los aminoácidos.¹⁻³ También se definen como alteración de la excreción de ácidos orgánicos no amínicos en la orina. Las más frecuentes son las que se deben a defectos metabólicos de aminoácidos ramificados y de la lisina. Se ha estimado que la incidencia de las A/AO es de 1/1.000 recién nacidos. Varias de estas enfermedades suelen ser de herencia mendeliana autosómica recesiva.

Muchas de estas metabolopatías tienen rasgos clínicos similares como la acidosis/acidemia, cetosis, hipoglucemia, déficit neurológico y citopenias (predominando la neutropenia). Otros rasgos menos frecuentes son las presentaciones simulando el síndrome de Reye y cuadros dismórficos. En niños de mayor edad y adolescentes se pueden presentar alteraciones como ataxia y otros signos de focalización neurológica, e inclusive trastornos psiquiátricos. Es frecuentemente la disfunción en un paso catalítico catabólico que lleva a la acumulación retrógrada de sustratos e intermediarios metabólicos y a la deficiencia de precursores para la red de ciclos enzimáticos. Varios de estos sustratos, intermediarios y precursores en concentraciones elevadas tóxicas, pueden a su vez ser catabolizados hacia metabolitos alternativos de igual naturaleza. La toxicidad de estas sustancias es evidente en hígado, riñón, cerebro, páncreas y retina, entre otros órganos.^{4,6}

A/AO por metabolopatías de aminoácidos ramificados

Dentro de este grupo están las metabolopatías de los aminoácidos ramificados (*BCCA branched chain amino acid* (E71.1 del ICD10)⁷, es decir, de la valina, la leucina y la isoleucina^{8,9}, de características singulares, en tanto no hay pasos catalíticos mayores en el hígado y en el intestino. La principal metabolización sucede en el sistema nervioso central, músculo estriado esquelético y cardíaco, médula ósea, riñón y tejido adiposo. El 80% de estos aminoácidos se incorpora a proteínas estructurales y el 20% se catabolizan de manera irreversible.⁸⁻¹¹

En la **Figura 1** está el diagrama de las rutas catabólicas de estos aminoácidos. En la especie humana se han detectado hasta hoy 17 tipos de defectos relacionados a los ciclos metabólicos de los aminoácidos ramifica-

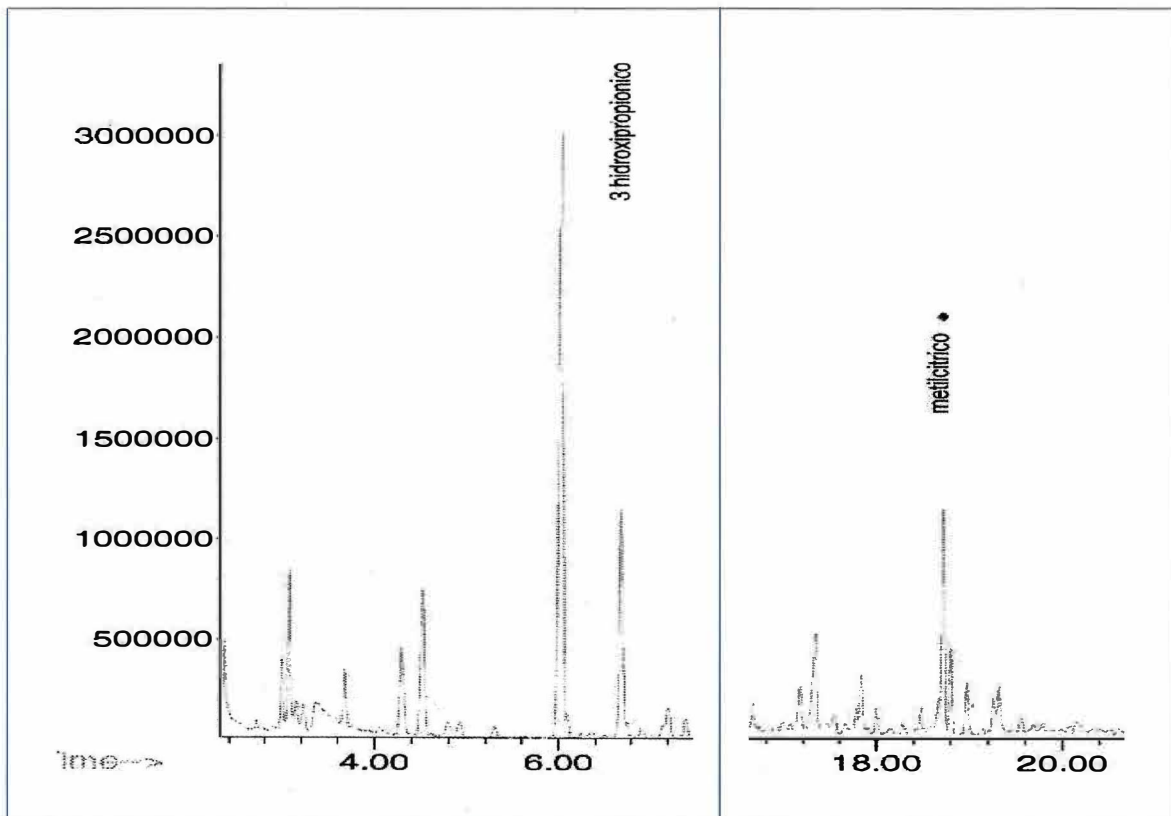


Figura 1. Reporte de resultado de la cromatografía de gas/espectrometría para ácidos orgánicos en orina del paciente en cuestión, que muestra la evidente y diagnóstica elevación de metilcítrico y 3-hidroxipropionato.

dos, con varios subtipos identificados, con 32 genes implicados, los cuales cursan con elevación sérica o en orina de estos aminoácidos o de sus intermediarios metabólicos, dependiendo de la condición. En la **Tabla 1** se consigna información de estos desórdenes tomada a partir de la base de datos OMIM (*Online Mendelian Inheritance in Man*) y respetando la nomenclatura HUGO (del inglés *Human Genome Project*).^{12,13}

Algunos fundamentos fisiopatológicos comunes en las A/AO

En los últimos años se han hecho significativos avances en el entendimiento de la dinámica tóxica de los sustratos, intermediarios, precursores y metabolitos alternativos que se producen y se retienen en estos trastornos metabólicos. Por ejemplo, en la A/AO glutárica, el ácido glutárico es neuroexcitotóxico, a través de los receptores para glutamato del tipo NMDA (*-N-methyl-D-aspartate*). Algunos reportes muestran la neuroexcitotoxicidad del ácido metilmalónico, del ácido propiónico y de la leucina a altas concentraciones.¹⁴⁻²⁰ Hay evidencia clave que inculpa a la estructura y la función de la barrera hematoencefálica en la génesis de esta neuropatología, puesto que ella no permite la salida de estos productos tóxicos, elevándose la concentración y la nocividad.²¹

En estos desórdenes un potencial efecto deletéreo es la falla respiratoria de células neurales, llevando a lesiones similares a accidentes cerebrovasculares pero de origen metabólico, con un edema citotóxico etiogénico denominado *stroke* metabólico, que se manifiesta como cuadro de focalización neurológico.^{22,23} Lo explica la toxicidad inhibitoria de moléculas como el ácido metilmalónico y el ácido propiónico, en la cadena respiratoria mitocondrial y la fosforilación oxidativa en diversos tejidos.²⁴⁻²⁷ Las pancitopenias parecen ser efecto de la toxicidad de estos intermediarios y sus derivados sobre la médula ósea.^{28,29} Los aminoácidos son fuente energética, ya sea porque algunos son cetogénicos y otros glucogénicos, y en estos defectos A/AO se presenta déficit metabólico que se suma al curso de la patología.¹⁻³

Por otro lado, muchos de estos intermediarios comienzan a ser ligados en forma covalente a la coenzima A y a sufrir transporte mitocondrial dependiente de carnitina. Esto conlleva a una deficiencia de coenzima A (derivada de la vitamina B5) y de carnitina, que también se suma a la presentación clínica de falla energética en estas metabolopatías A/AO.^{4-11,30}

A/AO propiónica (AA/OP)

Esta enfermedad fue descrita por Barton Childs, profesor asociado de pediatría de la Escuela de Medicina Johns Hopkins, en Baltimore (Maryland, EE.UU.).³¹ Dentro de las A/AO la más frecuente es la A/AOP (MIM606054,ORPHA35), con una prevalencia de 1-9/100.000 recién nacidos vivos.^{13,32} En Estados Unidos 1/35.000 recién nacidos vivos presentan la afección. Es más común en Arabia Saudita con una cifra de 1/2.000-5.000 recién nacidos vivos, y también se ha demostrado que es más frecuente en poblaciones religiosas menonitas y amish.^{3,4,6,8,10,13,33-36}

En Colombia la única información de referencia que se posee es la catalogada por el doctor Luis Alejandro Barrera, que al estudiar las acidemias/acidurias de origen metabólico entre 1987 y 2008 (primero en el Centro de Investigaciones en Bioquímica de la Universidad de los Andes y luego en el IEIM, Instituto de Errores Innatos del Metabolismo de la Pontificia Universidad Javeriana) reporta doce casos, catalogándola como tercer diagnóstico en frecuencia después de la acidemia isovalérica y metilmalónica.³⁷

Se distinguen tres grandes cuadros fenotípicos clínicos de la acidemia propiónica:

- Neonatal o severa
- Crónica intermitente
- Lentamente progresiva

La primera, que en forma clásica aparece después de la primera semana, corresponde al 70% de los casos y en ocasiones se presenta en forma fulminante que llega a ser mortal. La semiología característica es el rechazo al alimento (emesis e intolerancia a las proteínas), distensión abdominal, deshidratación y pobre ganancia ponderal. La semiología neurológica

Tabla 1. A/AO por metabolopatías en el catabolismo de los aminoácidos ramificados

Enfermedad	Código MIM del desorden ¹³	Nomenclatura hugo del gen afectado ^{12/} Código enzimático del IUBMB ⁵	Actividad de la enzima codificada por el gen afectado ¹	Localización citogenética del gen (Locus cromosómico) ¹³	Código MIM del gen ¹³
Leucinosis: enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce (<i>mapple syrup urine disease</i>) Tipo Ia	MIM248600	BCKDHA /EC 1.2.4.4	Subunidad alfa del subcomplejo enzimático E1 decarboxilasa, del complejo cadena ramificada-cetoácido-deshidrogenasa	19q13.2	MIM608348
Tipo Ib	MIM248600	BCKDHB /EC 1.2.4.4	Subunidad beta del subcomplejo enzimático E1 decarboxilasa, del complejo cadena ramificada-cetoácido-deshidrogenasa	6q14.1	MIM248611
Tipo II	MIM248600	DBT /EC 1.2.4.4	Subunidad 24-homomérica del subcomplejo E2 transacilasa, del complejo cadena ramificada-cetoácido-deshidrogenasa	1p21.2	MIM248610
Tipo III	MIM248600 (El gen afectado también se asocia con enfermedad de Leigh-MIM256000, encefalopatía necrotizante subaguda por mitocondriopatía.	DLD /EC 1.8.1.4	Subunidad homodimérica del subcomplejo E3 enzimático dihidrolipoamida-deshidrogenasa, del complejo enzimático cadena ramificada-cetoácido-deshidrogenasa. Forma parte de otros complejos enzimáticos como piruvato-deshidrogenasa, alfa-ceto-glutarato-deshidrogenasa y el sistema de clivaje para la glicina	7q31.1	MIM238331
Acidemia propiónica	MIM606054	PCCA /EC 6.1.4.3	Subunidad alfa de la propionil-CoA-carboxilasa (PCCA)	13q32.2	MIM232000
	MIM606054	PCCB /EC 6.1.4.3	Subunidad beta de la propionil-CoA-carboxilasa (PCCB)	3q22.3	MIM232050
Acidemia isovalérica	MIM243500	IVD /EC 1.3.99.10	Ácido isovalérico-CoA-deshidrogenasa	15q15.1	MIM607036
Aciduria alfa-metil-acetoacética	MIM203750	ACAT1 /EC 2.3.1.9	Acetil-CoA-acetil-transferasa 1 (ACAT1)/3-ceto-thiolasa (o β -ceto-thiolasa)	11q22.3	MIM607809
Aciduria mevalónica	MIM610377 (gen que también se asocia con los síndromes hiper IgD y autoinflamatorio de fiebre periódica de tipo danés-MIM260920)	MVK /EC 2.7.1.36	Mevalonato-Quinasa	12q24.11	MIM251170
Acidemia glutárica tipo I	MIM231670	GCDH/EC 1.3.99.7	Glutaril-CoA-deshidrogenasa	19p13.2	MIM608801
Acidemia glutárica tipo IIA	MIM231680	ETF A / no definido aún	ETF (<i>electron transfer protein</i>) subunidad alfa	15q24.2-24.3	MIM608053
Acidemia glutárica tipo IIB	MIM231680	ETF B / no definido aún	ETF (<i>Electron transfer protein</i>) subunidad beta	19q13.41	MIM130410
Acidemia glutárica tipo IIC	MIM231680	ETF DH /EC:1.5.5.1	ETF (<i>electron transfer protein</i>) subunidad deshidrogenasa	4q32.1	MIM231675
Acidemia glutárica tipo III	MIM231690	C7orf10 (<i>chromosome 7 open reading frame 10</i>) /EC2(por definir)	Glutaril-CoA-oxidasa	7p14.1	MIM609187
Aciduria hidroximetil-glutárica	MIM246450	HMGCL /EC 4.1.3.4	3-Hydroxi-3-metil-glutaril-CoA liase (HMG-CoA-liasa)	1p36.11	MIM613898
Aciduria metilmalónica aislada (no respondedora a vitamina B12)	MIM251000	MUT /EC 5.4.99.2	Metilmalonil-CoA-mutasa	6p12.3	MIM609058
Aciduria metilmalónica aislada, grupo de complementación A (respondedora a vitamina B12)	MIM251100	MMAA /EC:2.7.-- (por definir)	Translocasa mitocondrial de cobalamina	4q31.21	MIM607481

Aciduria metilmalónica grupo de complementación B (respondedora a vitamina B12)	MIM251110	MMAB /EC 2.5.1.17	Cobalamina-adenosil-transferasa	12q24.11	MIM607568
Aciduria metilmalónica con homocistinuria, grupo de complementación C (respondedora a vitamina B12)	MIM277400	MMACHC /No definido aún	No definido aún.	1p34.1	MIM609831
Aciduria metilmalónica aislada (variante tipo 2), homocistinuria aislada (variante tipo 1), o cuadros mixtos, grupo de complementación D (respondedora a vitamina B12)	MIM277410	MMADHC /No definido aún	No definido aún.	2q23.2	MIM611935
Aciduria metilmalónica aislada, no asociada a grupos de complementación A, B o D	MIM613646	CD320 /(-)	Receptor de transcobalamina	19p13.2	MIM606475
Aciduria metilmalónica con homocistinuria, grupo de complementación F (respondedora a vitamina B12)	MIM277380	LMBRD1 (<i>LMBRD1 domain-containing protein 1</i> -) /(-)	Gen LMBRD1, codificante de un exportador lisosomal de cobalamina	6q13	MIM612625
Aciduria combinada metilmalónica y malónica	MIM614265	ACSF3 /EC 6.2.1	Acil-CoA-sintetasa isoenzima 3(ACSF3)	16q24.3	MIM614245
Aciduria 3-metilglutacónica tipo I	MIM250950	AUH (<i>AU-specific RNA-binding protein</i> -) /EC 4.2.1.18	3-metilglutaconil-CoA-hidratasa	9q22.31	MIM600529
Aciduria 3-metilglutacónica tipo II (síndrome de Barth)	MIM302060 (gen que también se asocia con la cardiomiopatía dilatada variedad 3A-MIM300069- y la compactación no ventricular izquierda variedad ligada a X-MIM300183-)	TAZ /EC 2.3.1.-	Tafazzina (función no definida con claridad)	Xq28	MIM300394
Aciduria 3-metilglutacónica tipo III	MIM258501 (gen que también se asocia con atrofia óptica-MIM165300)	OPA3 (<i>optic atrophy 3 with cataract, autosomal recessive, with chorea and spastic paraplegia</i> -) /(-)	Gen OPA3 (función aún no definida con claridad)	19q13.32	MIM606580
Aciduria 3-metilglutacónica tipo IV	MIM250951	(?)	Gen aún no identificado	?	?
Aciduria 3-metilglutacónica tipo V	MIM610198	DNAJC19 /(-)	DNAJC19 (proteína TIM1 4 del sistema translocasa de la membrana interna mitocondrial)	3q26.33	MIM608977
3-Metilcrotonilglucosaminuria tipo I	MIM210200	MCCC1 /EC 6.4.1.4	3-metilcrotonil-CoA-carboxilasa isoenzima 1	3q27.1	MIM609010
3-Metilcrotonilglucosaminuria tipo II	MIM210210	MCCC2 /EC 6.4.1.4	3-Metilcrotonil-CoA-carboxilasa isoenzima 2	5q13.2	MIM609014
Hiperleucina-isoleucinemia	MIM238340	BCAT1 /EC 2.6.1.42	?Cadena ramificada-aminoácido-transferasa 1?	12p12.1	MIMI13520
		BCAT2 /EC 2.6.1.42	?Cadena ramificada-aminoácido-transferasa 2	19q13.33	MIMI13530
Valinemia	MIM277100	(?)	?Valina-transaminasa?	?	?
Acidemia tíglica	MIM275190	(?)	No definido aún	?	?
Aciduria metacrílica	MIM250620	HIBCH /EC 3.1.2.4	3-hidroxi-isobutiril-CoA hidrolasa	2q32.2	MIM610690
Aciduria 3-hidroxi-butírica	MIM236795	(?)	3-hidroxi-butirato- deshidrogenasa	?	?

ca la caracteriza una encefalopatía tóxica que cursa con letargo que puede progresar a coma, depresión del sensorio, apneas, trastorno convulsivo, y tono muscular anormal (hipotonía). Las formas crónicas intermitente y lentamente progresiva, cursan con deterioro del desarrollo y crecimiento, retardo psicomotor e incapacidad intelectual. En todas las variedades se ha reportado extrapiramidalismo, pirimidialismo (paraplejía, hemiplejía, cuadriplejía), afasia, disquinesia, neuropatía de nervios craneales (ej.: atrofia óptica), dismorfia craneofacial e incluso trastorno de regresión. Es importante mencionar que no siempre se detectan alteraciones estructurales del sistema nervioso central.

Las crisis son desencadenadas por estados catabólicos como las infecciones y por alta ingesta de proteínas.^{3,4,6,8,10,13,33,38-41} Se ha demostrado alta sensibilidad de esta patología para producir lesión de núcleos basales tipo *stroke* metabólico en particular del *globus pallidus*. Diversas experimentaciones muestran que las células blanco iniciales de la neurotoxicidad del ácido propiónico y sus derivados son los astrocitos.^{22,23,39-41}

También han reportado cardiomiopatías, arritmias, insuficiencia renal, falla ovárica prematura, pancitopenia, mielodisplasia, hemofagocitosis, exantema exfoliativo (localizado o generalizado), resistencia a la hormona paratiroidea y pancreatitis. Otro rasgo común a este déficit es la depresión celular inmunológica, caracterizada por pancitopenia con hallazgos de neutro, trombo y linfopenia de predominio B, inclusive hipogammaglobulinemia con disminución sérica de IgM e IgG. Los parámetros diagnósticos de bioquímica paraclínica muestran hiperamonemia, hipoglicemia, acidosis metabólica anión *gap* positiva y cetosis.^{3,4,6,8,10,13,33-36,38-41}

El defecto enzimático (ausencia, disminución en la función o enzima malfunctionante) se ubica en la propionil-CoA-carboxilasa (PCC), enzima mitocondrial dependiente de biotina que cataliza el paso de propionil-CoA a metilmalonil-CoA que dentro de la misma mitocondria es catalizado hacia succinil-CoA, que por último puede ser oxidada en el ciclo de Krebs o dirigida hacia la gluconeogénesis (síntesis endógena de glucosa) (**Figura 2**). Este paso forma parte de la ruta metabólica que siguen algunos aminoácidos

ramificados (valina, leucina, isoleucina), el sulfoaminoácido metionina, el aminoácido treonina, las bases nitrogenadas timina y uracilo, el colesterol y ácidos grasos de cadena impar de carbonos.^{1-3,11,33}

La enzima es holoenzima oligomérica, un dodecámero ($\alpha\beta$)₆ con cadenas alfa unidoras de biotina (PCCA) y beta (PCCB). Su función enzimática se clasifica como EC 6.1.4.3 en el IUBMB (*International Union of Biochemistry and Molecular Biology*). La estructura proteica presenta múltiples sitios de unión tanto de sustratos (propionil-CoA, ATP y bicarbonato) y reguladores como biotina, magnesio y potasio (**Figura 3**).

A la fecha de octubre 2011, momento de cierre de esta publicación, según base de datos se han descrito 78 mutaciones y 17 polimorfismos en PCCA, así como 84 y 7 en PCCB. En la **Tabla 2** se consigna la información relacionada con genética, genómica, proteómica y enzimología de la PCC.^{1-3,11,33,42-45}

Fisiopatogenia de los hallazgos de bioquímica clínica en A/AOP

Las elevadas concentraciones de propionato (igual o por encima de 100 veces la concentración de un sujeto saludable) en sangre y orina son la característica principal, sin embargo la acumulación de metabolitos de las vías alternativas del propionato y de la molécula en sí, tiene efectos colaterales significativos. Dentro de estos tenemos:

- Interferencia en la ureogénesis, originando hiperamonemia patognomónica en este contexto. El mecanismo fisiopatogénico se sustenta sobre la inhibición que efectúa el propionil-CoA de la N-acetilglutamato (NAG)-sintetasa, enzima que sintetiza un modulador alostérico positivo de la del ciclo de la úrea N-carbamil-fosfato-sintetasa (NCFS) isoenzima mitocondrial (tipo I). El resultado es que si no hay NAG, pues tampoco suficiente capacidad de la NCFS para tomar amonio y así eliminar en forma de úrea.
- La presencia de acil-carnitinas como la propionil-carnitina diagnóstica en plasma, es producto de la condensación de las altas concentraciones del ácido propiónico con la carnitina.

Tabla 2. Genética, genómica, proteómica y enzimología de la PCC

GENI2	PCCA	PCCB
Patrón de expresión y de herencia mendeliana monogénica ¹³	Autosomía recesiva	
Proteína	Cadena α de la PCC	Cadena β de la PCC
Localización subcelular	Matriz mitocondrial	
Clasificación enzimática ⁴⁵	EC 6.1.4.3	
Código MIM ¹³	232000	232050
Localización cromosómica del gen ¹³	13q32.2	3q22.3
Isoformas por splicing (corte y empalme) alternativo ⁴³	2	Varias, número no definido
Masa molecular	72kDa	56kDa
Número de aminoácidos	728	539
Número de subunidades por complejo enzimático	6	6
Masa molecular total	750-800Kda	

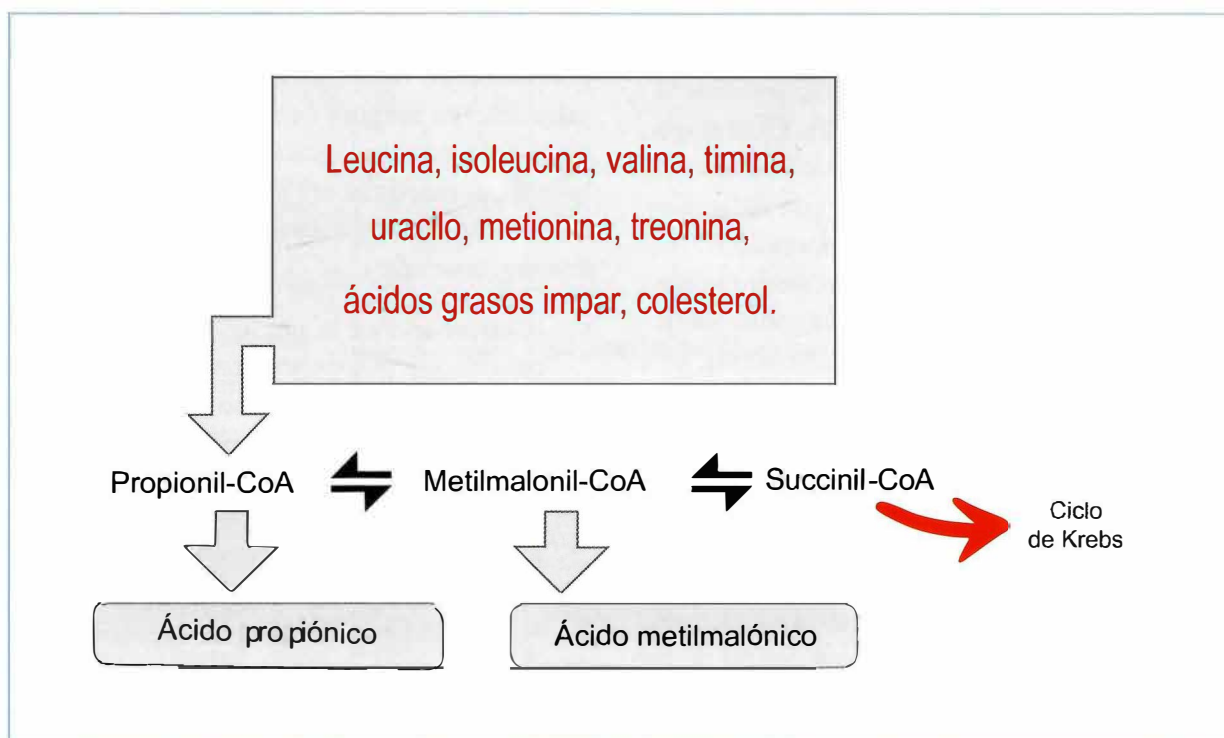


Figura 2. Fuentes de propionato y su ruta final hacia su oxidación en el ciclo de Krebs.

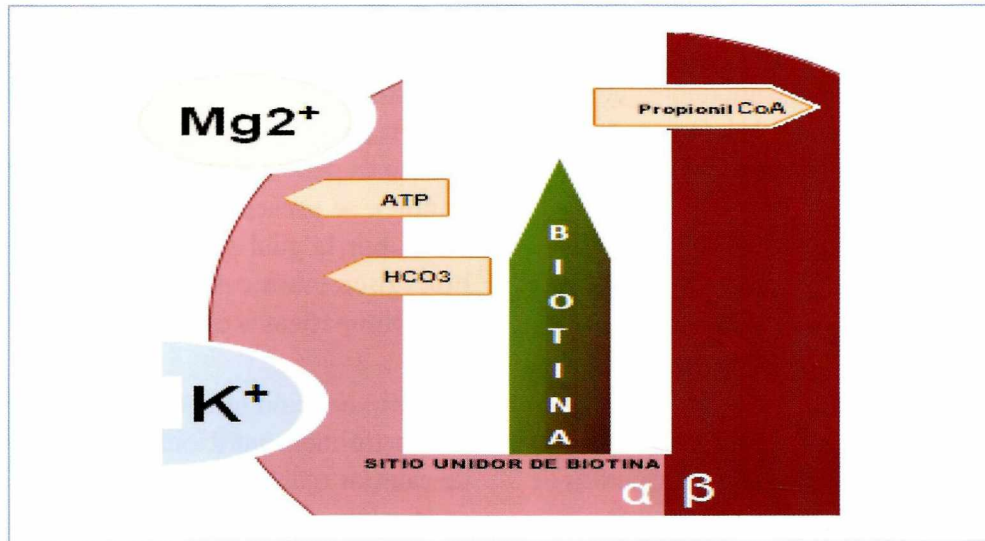


Figura 3. Estructura de los complejos PCC alfa-beta con los diferentes sitios de unión tanto para sustratos como para reguladores.

- La elevación de metil-citrato en orina es diagnóstica, y se produce por la condensación del propionil-CoA con el oxaloacetato (intermediario del ciclo de Krebs). La explicación para ello es que a alta concentración el propionil-CoA se vuelve un sustrato para enzima citrato-sintasa.
- La elevación diagnóstica del ácido 3-hidroxi-propiónico en orina, parece resultar de la entrada del propionil-CoA dadas sus altas concentraciones a la ruta metabólica de la beta-oxidación de ácidos grasos en la mitocondria.
- La presencia de 3-propionil-glicina se debe a que el propionil-CoA a altas concentraciones es tomado por la enzima glicina-N-acilasa (GNA), produciéndose la molécula condensada.
- La hiperglicinemia plasmática y su consecuente elevación en orina, es producto de la inhibición del sistema de degradación complejo glicina-decarboxilasa (CGD).
- La cetosis es producto de la imposibilidad de utilizar en forma eficiente el propionil-CoA para su oxidación como combustible energético en fase de ayuno.^{1-3,33,40}

En las **Figuras 4 y 5** se muestra en forma esquemática algunos de los pormenores de la fisiopatogenia de estos hallazgos bioquímicos.

Defectos en carboxilasas dependientes de biotina que cursan con A/AOP

Otro grupo de trastornos que cursan con alteraciones tipo A/AO propiónica, con anormalidades bioquímicas acompañantes, son las enfermedades monogénicas ligadas a alteraciones en la acción de la biotina. Las carboxilasas humanas dependientes de biotina, que se reconocen hoy son cuatro:

- Propionil-CoA-carboxilasa (PCCA).
- Piruvato-carboxilasa (PCC).
- Metil-cronotil-CoA-carboxilasa (MCCC): 2 isoenzimas: MCCC1 y MCCC2.
- Acetil-CoA-carboxilasa 1 (ACACA): 2 isoenzimas: ACACA1 (alfa o citosólica) y ACACA2 (beta o mitocondrial).

Estas enzimas son fundamentales en la biosíntesis de ácidos grasos, la degradación de aminoácidos y la gluconeogénesis. Las metabolopatías de este grupo cursan con desórdenes neurológicos, retardo del crecimiento y anormalidades dermatológicas. Estas enzimas son sintetizadas (traducción génica o síntesis proteica) como apocarboxilasas maduras por medio de biotinilización hacia holocarboxilasas por la acción de una enzima

universal llamada holocarboxilasa-sintetasa (también denominada biotina-proteína-ligasa/biotina-holoenzima-sintetasa), enzima condensante dependiente de ATP.^{46,47} En la **Tabla 3** se consigna la información referente a genética y genómica humana de estos trastornos.

Discusión

El caso reportado es el primero con esta patología desde la apertura del servicio de pediatría en 2006 en la Clínica Universitaria Colombia. Cursó con emesis, pobre ganancia de peso y después un importante desbalance metabólico evidenciado en los estudios de extensión, acidosis metabólica, hiperamonemia, cetonuria, aumento de ácido láctico y pancitopenia.

Dentro de los diagnósticos diferenciales se encuentran los cuadros sépticos (por la pancitopenia en particular), la disfunción hepática o defectos innatos en el ciclo de la úrea (por la hiperamonemia), el síndrome hiperamonemia-hipoglicemia de los hiperinsulinismos familiares genéticos (tanto por la elevación del amonio como la disminución franca de la glicemia), el déficit de biotina (cuadro muy raro porque por lo general la desnutrición es poli-

vitamínica y la síntesis endógena intestinal suple la necesidad de esta molécula) y defectos genéticos que se cubren bajo el déficit de activación de enzimas dependientes de biotina. La hiperglicemia no es patrimonio único de la A/AO propiónica, también se presenta en la acidemia metilmalónica, razón por la cual se afirma que en el síndrome de hiperglicemia cetósica hay dos posibles causas metabolopáticas a estudiar y descartar.

La aproximación terapéutica consiste en soporte hidroelectrolítico, nutricional mediante la administración de calorías ojalá de origen en carbohidratos y grasas, restricción proteica a 1.2 gr/k/día con baja composición de aminoácidos ramificados, suplementación de coenzimas (carnitina, biotina y/o hidroxicoalamina), control de la hiperamonemia (benzoato de sodio y/o NAG) y en algunos casos es necesario formular medicamentos como el metronidazol o la neomicina por vía oral, los cuales disminuyen la flora intestinal comensal productora de ácido propiónico e intermediarios adicionales que entran a la circulación sistémica, y también disminuyen el amonio del mismo origen. En algunas situaciones agudas es necesaria la diálisis peritoneal o hemodiálisis.⁴⁸⁻⁵¹

Tabla 3. Enzimas, localización cromosómica y enfermedades monogénicas, asociadas con biotina *

Proteína (incluye otras denominaciones)	Localización cromosómica del gen ¹³	Código MIM del gen ¹³	Enfermedad monogénica ligada ¹³	Código MIM de enfermedad ligada ¹³
Biotinidasa	3p25	MIM609019	Deficiencia múltiple de carboxilasas de presentación juvenil o tardía	MIM253260
Holocarboxilasa-sintetasa, biotina-proteína-ligasa/biotina-holoenzima-sintetasa	21q22.1	MIM609018	Deficiencia múltiple de carboxilasas de presentación neonatal o temprana	MIM253270
SLC5A6 (<i>solute carrier family 5A- sodium-dependent vitamin transporter- member 6-</i>), SMVT (<i>sodium-dependent multivitamin transporter</i>)	2p23	MIM604024	Aún sin asociación	-
SLC16A1 (<i>solute carrier family 16</i>), MCT1 (<i>monocarboxylate transporter 1</i>)	1p13.2-p12	MIM 600682	Defecto en el transportador eritrocitario de lactato	MIM245340
			Hipoglicemia hiperglicémica inducida por ejercicio físico, de patrón autosómico dominante	MIM610021
SLC19A3 (<i>solute carrier family 19A-member 3</i>)	2q36.3	MIM 606152	Enfermedad de ganglios basales que responde a biotina	MIM607483

* Tomado y modificado de referencia 47.

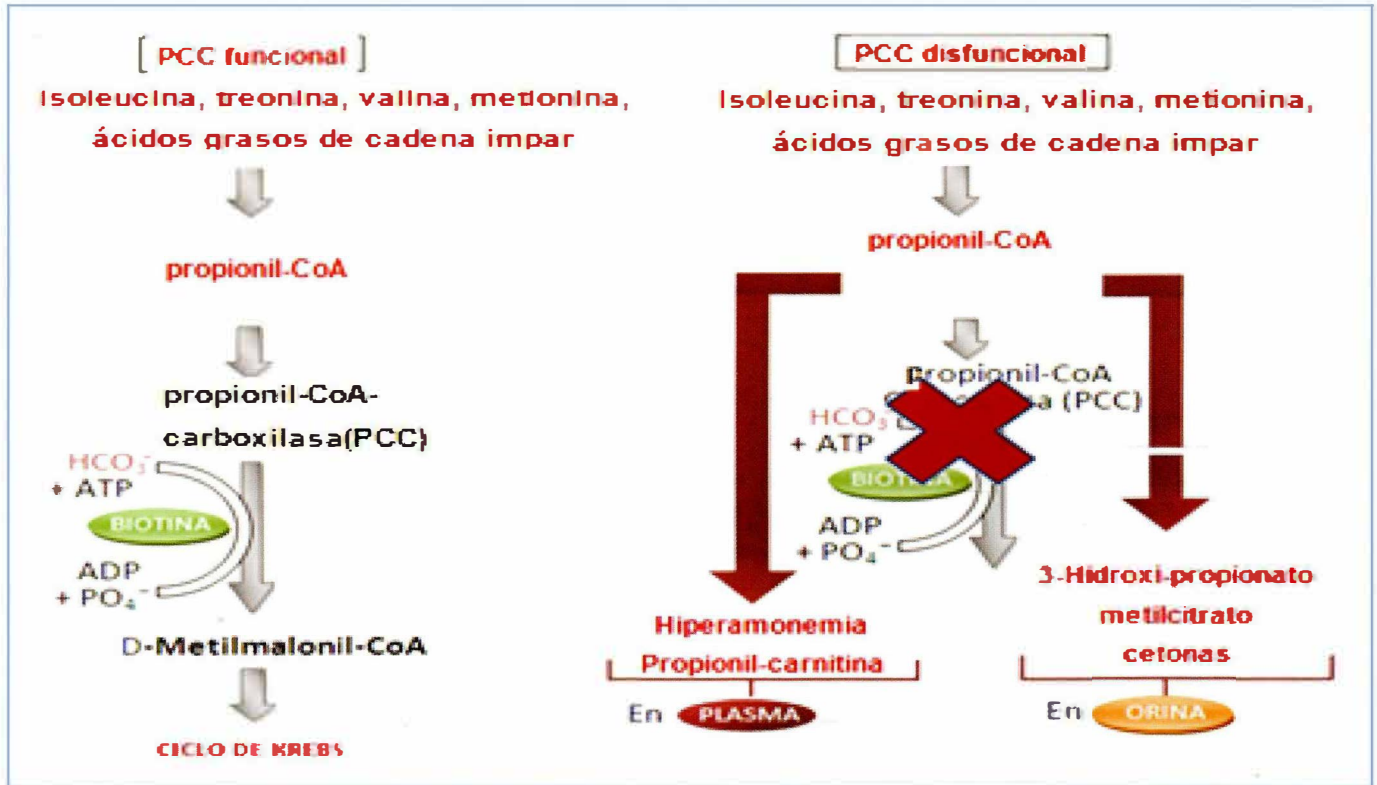


Figura 4. Comparación entre la ruta bioquímica de la PCC normal y como su ausencia conduce a la producción de metabolitos diagnósticos.

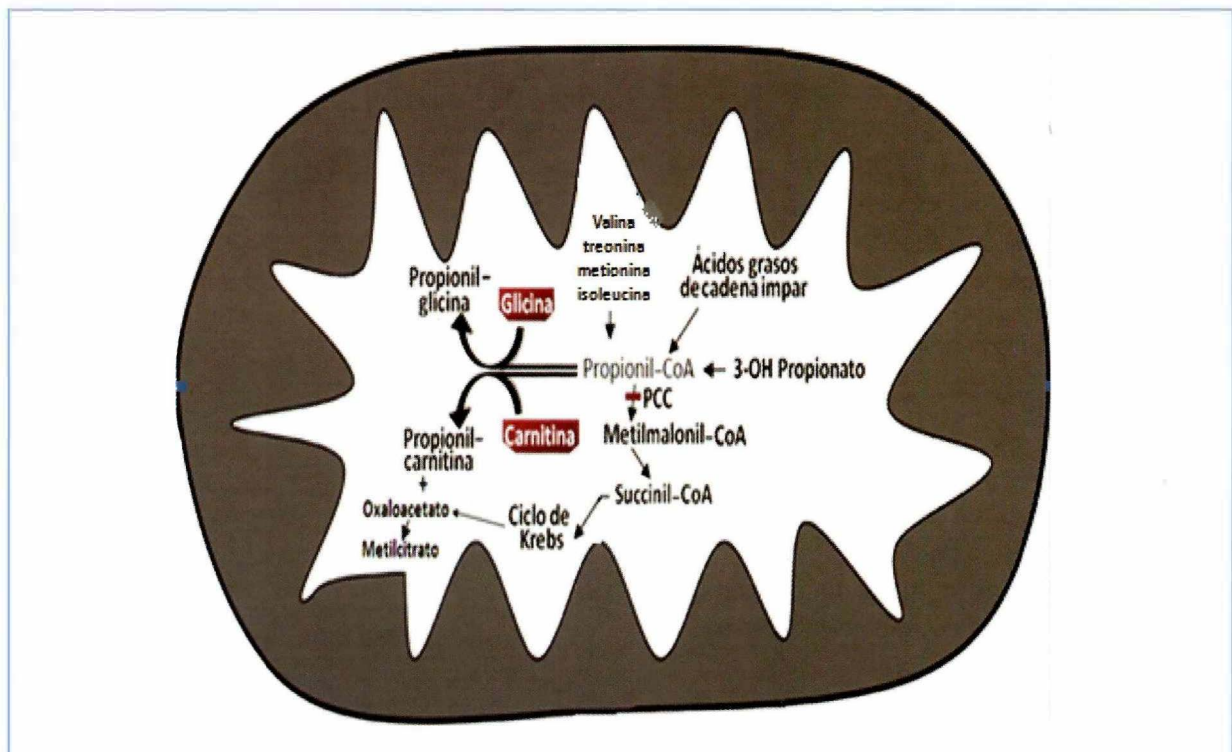


Figura 5. Rutas anómalas que se activan en la ausencia de PCC, que como efecto secundario lleva a la producción de metabolitos diagnósticos como el metilcitrato, la propionil-glicina y la propionil-carnitina.

Una alternativa para manejo que ya se ha explorado con buenos resultados es el trasplante hepático, aclarando que es más una forma de tratamiento que una cura definitiva, el cual inclusive corrige hasta la cardiomiopatía que se presenta en algunos casos, haciéndola reversible.⁵²⁻⁵⁶

El diagnóstico definitivo solo puede establecerse por la medición de la actividad enzimática de leucocitos o cultivo de fibroblastos. Dentro de las alternativas para el diagnóstico neonatal en población de alto riesgo se encuentra la investigación de actividad enzimática en leucocitos de cordón umbilical. En muchos de estos procedimientos se mide la incorporación de propionato marcado con carbono C14 (propionato-C14).

Para el diagnóstico prenatal se encuentran posibilidades como la medición de la actividad enzimática en cultivo de células el líquido amniótico o en muestras de vellosidades coriónicas, o midiendo los niveles de metilcitrato en el primero. Existen diversos sitios en Europa y Estados Unidos para efectuar una amplia batería de diagnóstico genético y bioquímico de alto perfil.^{57,58}

Por último es importante mencionar que para apoyo del paciente y la familia es aconsejable recomendar la integración a asociaciones de personas que aquejan esta misma enfermedad o trastornos metabólicos similares. Dentro de estas sobresalen algunas con sitios web con material visual, plataformas virtuales y una gran cantidad de ligas para información y cuidado (ejemplo: <http://www.pafoundation.com/family.htm>, <http://www.oaanews.org/>).

Conclusión

En nuestro medio, la acidemia propiónica es una patología de gran importancia diagnóstica. La variada semiología presente dificulta el diagnóstico y la confunde con otras entidades que se presentan más a menudo en este grupo etario aumentando el riesgo de muerte o de lesión neurológica irreversible. En el caso expuesto, el seguimiento instaurado y la temprana detección de la patología constituyeron el pilar fundamental para el inicio temprano del tratamiento, el cual

mostró una gran eficacia mejorando las condiciones del paciente hasta el alta.

Referencias

1. Nelson DL, Cox MM. Lehninger's principles of biochemistry. 5th ed. New York(USA): W. H. Freeman; 2009.
2. Berg JM, Tymoczko JL, Stryer L. Biochemistry. 7th ed. New York(USA): W. H. Freeman; 2012.
3. Devlin TM. Textbook of biochemistry with clinical correlations. 7th ed. New York, NY(USA): Wiley-Liss; 2010.
4. Gilbert-Barness E, Barness LA. Metabolic Disease. In: Vol. 1, Part I, Chapter 12, Gilbert-Barness E, Kapur RP, Oligny LL, Sieber JR(Editors), Potter's Pathology of the Fetus, Infant and Child. 2th ed. Philadelphia,PA(USA): Mosby-Elsevier; 2007.
5. Rezvani I, Rezvani G. Chapter 78: An Approach to Inborn Errors of Metabolism. In: Part XI Genetic Disorders of Metabolism, Kliegman RM, Stanton BF, St.Geme III JW, Schor NF, Berhman RE(Editors), Kliegman: Nelson Textbook of Pediatrics. 19th ed. Philadelphia,PA(USA): Elsevier Saunders; 2011.
6. Seashore MR. The Organic Acidemias: An Overview [base de datos en Internet]. In: Pagon RA, Bird TD, Dolan CR, Stephens K(Editors), GeneReviews. University of Washington, Seattle, WA (USA); 1993-. [citado 20 dic 2011]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1134/>
7. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision (ICD-10) Version for 2010 [base de datos en Internet]. In: World Health Organization(WHO),Geneva(Switzerland); 2010-. [citado 20 dic 2011]. Disponible en: <http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2010/en#/E71.1>
8. Ogier de Baulny H, Saudubray JM. Branched-chain organic acidurias. Semin Neonatol. 2002 Feb;7:65-74.
9. ChuangDT, Chuang JL, Wynn RM. Lessons from genetic disorders of branched-chain amino acid metabolism. J Nutr. 2006 Jan;136(1 Suppl):243S-9S.
10. Rezvani I, Rosenblatt DS. Chapter 79: Defects in metabolism of aminoacids. In: Part XI: Genetic Disorders of Metabolism, Kliegman RM, Stanton BF, St.Geme III JW, Schor NF, Berhman RE(Editors), Kliegman: Nelson Textbook of Pediatrics. 19th ed. Philadelphia,PA(USA): Elsevier Saunders; 2011.
11. Valine, leucine and isoleucine degradation - Reference pathway [base de datos en Internet]. In: Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes(KEGG), Kyoto(Japón); 1995-. [citado 27 dic 2011]. Disponible en: http://www.genome.jp/kegg-bin/show_pathway?map00280
12. Human Genome Project(HUGO) [base de datos en Internet]. In: National Library of Medicine(NLM) and others (exp.:Celera Genomics and the Sanger Center), Singapur(Singapur); 1989-. [citado 27 dic 2011]. Disponible en: <http://www.hugo-international.org>
13. Online Mendelian Inheritance in Man(OMIM) [base de datos en Internet]. In: Johns Hopkins University, Bethesda,MA (USA); 1966-. [citado 28 dic 2011]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim>
14. Korein J, Sansaricq C, Kalmijn M, Honig J, Lange B. Maple syrup urine disease: clinical, EEG, and plasma amino acid correlations with a theoretical mechanism of acute neurotoxicity. Int J Neurosci. 1994;79:21-45.
15. Hoffmann GF, Zschocke J. Glutaric aciduria type I: from clinical, biochemical and molecular diversity to successful therapy. J Inherit Metab Dis. 1999;22:381-91.
16. Kolker S, Ahlemeyer B, Krieglstein J, Hoffmann GF. Methylmalonic acid induces excitotoxic neuronal damage in vitro. J Inherit Metab Dis. 2000;23:355-8.
17. Wajner M, Coelho DM, Barschak AG, Araujo PR, Pires RF, Lulhier FL, Vargas CR. Reduction of large neutral amino acid concentrations in plasma and CSF of patients with maple syrup urine disease during crises. J Inherit Metab Dis. 2000;23:505-12.
18. Yudkoff M, Daikhin Y, Nissim I, Horyn O, Luhovyy B, Lazarow A, Nissim I. Brain amino acid requirements and toxicity: the example of leucine. J Nutr. 2005;135(6 Suppl):1531S-8S.
19. Nguyen NH, Morland C, Gonzalez SV, Rise F, Storm-Mathisen J, Gundersen V, Hassel B. Propionate increases neuronal histone acetylation, but is metabolized

- oxidatively by glia. Relevance for propionic acidemia, *J. Neurochem.* 2007; 101: 806–814.
20. Morath MA, Okun JG, Müller IB, Sauer SW, Hörster F, Hoffmann GF, Kölker S. Neurodegeneration and chronic renal failure in methylmalonic aciduria—a pathophysiological approach. *J Inherit Metab Dis.* 2008;31:35-43.
 21. Kolker S, Sauer SW, Surtees RA, Leonard JV. The aetiology of neurological complications of organic acidemias—a role for the blood–brain barrier. *J Inherit Metab Dis.* 2006; 29: 701–704.
 22. Kalidas K, Behrouz R. Inherited metabolic disorders and cerebral infarction. *Expert Rev Neurother.* 2008;8:1731-41.
 23. Karall D, Haberlandt E, Schimmel M, Schocke M, Gautsch K, Albrecht U, Baumgartner Sigl S, Scholl-Bürgi S. Cytotoxic not vasogenic edema is the cause for stroke-like episodes in propionic acidemia. *Neuropediatrics.* 2011;42:210.
 24. Chandler RJ, Zerfas PM, Shanske S, Sloan J, Hoffmann V, DiMauro S, Venditti CP. Mitochondrial dysfunction in mutant methylmalonic acidemia. *FASEB J.* 2009;23:1252-61.
 25. de Keyzer Y, Valayannopoulos V, Benoist JF, Batteux F, Lacaille F, Hubert L, Chrétien D, Chadefaux-Vekemans B, Niaudet P, Touati G, Munnich A, de Lonlay P. Multiple OXPHOS deficiency in the liver, kidney, heart, and skeletal muscle of patients with methylmalonic aciduria and propionic aciduria. *Pediatr Res.* 2009;66:91-5.
 26. Fragaki K, Cano A, Benoist JF, Rigal O, Chaussonnet A, Rouzier C, Bannwarth S, Caruba C, Chabrol B, Paquis-Flucklinger V. Fatal heart failure associated with CoQ10 and multiple OXPHOS deficiency in a child with propionic acidemia. *Mitochondrion.* 2011;11:533-6.
 27. Wajner M, Goodman SI. Disruption of mitochondrial homeostasis in organic acidurias: insights from human and animal studies. *J Bioenerg Biomembr.* 2011;43:31-8.
 28. Stork LC, Ambruso DR, Wallner SF, Sambrano JE, Moscinski LC, Wilson HL, McCabe ER. Pancytopenia in propionic acidemia: hematologic evaluation and studies of hematopoiesis in vitro. *Pediatr Res.* 1986; 20:783-8.
 29. Fenneteau O, Lainey E. Bone marrow examination of inherited diseases in children. *Ann Biol Clin (Paris).* 2007;65:483-503.
 30. Di Donato S, Rimoldi M, Garavaglia B, Uziel G. Propionylcarnitine excretion in propionic and methylmalonic acidurias: a cause of carnitine deficiency. *Clin Chim Acta.* 1984; 139, 13–21.
 31. Childs B, Nyhan WL, Borden M, Bard L, Cooke RE: Idiopathic hyperglycinemia and hyperglycinuria: a new disorder of amino acid metabolism. *Pediatrics.* 1961; 27:522.
 32. Propionic Acidemia [base de datos en Internet]. In: Orphane/INSERM(Institut national de la santé et de la recherche médicale) SC11. Rare Disease Platform, Paris(France); 1997-. [citado 4 ene 2012]. Disponible en: http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=EN&Experts=35
 33. Fenton WA, Gravel RA, Rosenblatt DS. Chapter 94: Disorders of Propionate and methylmalonate metabolism. In: Scriver CR, Sly WS, Childs B, Beaudet AL, Valle D, Kinzler KW, Vogelstein B(Editors). *The Molecular Bases of Inherited Disease.* 8th ed. New York, NY (USA): McGraw-Hill Professional; 2001.
 34. Deodato F, Boenzi S, Santorelli FM, Dionisi-Vici C. Methylmalonic and propionic aciduria. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2006;142C:104-12.
 35. Chapman KA, Summar ML. Propionic acidemia consensus conference summary. *Mol Genet Metab.* 2011 Aug 16. [Epub ahead of print]
 36. Propionic Acidemia [base de datos en Internet]. In: Genetics Home Reference. U.S. National Library of Medicine, Bethesda(MD, USA); 2007-. [citado 5 ene 2012]. Disponible en: <http://ghr.nlm.nih.gov/condition/propionic-acidemia>
 37. Barrera Avellaneda LA. Estudios bioquímicos de los errores innatos del metabolismo en Colombia, durante dos décadas. *Rev Acad Colomb Cienc.* 2009; 33: 377-394.
 38. Brismar J, Ozand, P.T. CT and MR of the brain in disorders of the propionate and methylmalonate metabolism. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1994;15, 1459–1473.
 39. Haberlandt E, Canestrini C, Brunner-Krainz M, Möslinger D, Mussner K, Plecko B, Scholl-Bürgi S, Sperl W, Rostásy K, Karall D. Epilepsy in patients with propionic acidemia. *Neuropediatrics.* 2009;40:120-5.
 40. Pena L, Franks J, Chapman KA, Gropman A, Ah Mew N, Chakrapani A, Island E, Macleod E, Matern D, Smith B, Stagni K, Sutton VR, Ueda K, Urv T, Venditti C, Enns GM, Summar ML. Natural history of propionic acidemia. *Mol Genet Metab.* 2011 Sep 22. [Epub ahead of print]
 41. Schreiber J, Chapman KA, Summar ML, Mew NA, Sutton VR, Macleod E, Stagni K, Ueda K, Franks J, Island E, Matern D, Peña L, Smith B, Urv T, Venditti C, Chakrapani A, Gropman AL. Neurologic considerations in propionic acidemia. *Mol Genet Metab.* 2011 Oct 19. [Epub ahead of print]
 42. Huang CS, Sadre-Bazzaz K, Shen Y, Deng B, Zhou ZH, Tong L. Crystal structure of the alpha(6)beta(6) holoenzyme of propionylcoenzyme A carboxylase. *Nature.* 2010; 466(7309):1001–1005.
 43. GeneCards [base de datos en Internet]. In: Weizmann Institute of Science, with Xenex Inc., Rehovot(Israel); 1996-. [citado 6 ene 2012]. Disponible en: <http://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=PCCA&search=PCCA> y <http://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=PCCB&search=PCCB>
 44. Kraus JP, Venezia S. School of Medicine Kraus Lab. Propionyl Carboxylase Page [base de datos en Internet]. In: Health Science Center, University of Colorado Anschutz Medical. Aurora Campus, Aurora(CO, USA); 2008-. [citado 7 ene 2012]. Disponible en: <http://cbs.lfl.cuni.cz/pcc/pccmain.htm>
 45. International Union of Biochemistry and Molecular Biology(IUBMB) [base de datos en Internet]. In: Department of Chemistry, Queen Mary University of London, London(UK); 1955-. [citado 7 ene 2012]. Disponible en: <http://www.chem.qmul.ac.uk/iubmb/enzyme/EC6/4/1/3.html>
 46. Zempleni J, Hassan YI, Wijeratne SS. Biotin and biotinidase deficiency. *Expert Rev Endocrinol Metab.* 2008;3:715-724.
 47. García A, García GA. Biotina y regulación transcripcional(génica) y epigenética en la especie humana. *Repertorio de Medicina y Cirugía.* 2011; 20: 158-68.
 48. de Baulny HO, Benoist JF, Rigal O, Touati G, Rabier D, Saudubray JM. Methylmalonic and propionic acidemias: management and outcome. *J Inherit Metab Dis.* 2005;28:415-23.
 49. Campistol J, Boveda MD, Couce ML, Merinero B. Protocolo de diagnóstico y tratamiento de las acidemias propiónica, metilmalónica e isovalérica, Barcelona(España); 1985-. [citado 8 ene 2012]. En: Asociación española para el estudio de errores congénitos del metabolismo(AECOM). Disponible en: <http://www.ae3com.eu/recursos-protocolo.php>
 50. Chapman KA, Gropman A, Macleod E, Stagni K, Summar ML, Ueda K, Mew NA, Franks J, Island E, Matern D, Pena L, Smith B, Sutton VR, Urv T, Venditti C, Chakrapani A. Acute management of propionic acidemia. *Mol Genet Metab.* 2011 Sep 24. [Epub ahead of print]
 51. Knerr I, Weinhold N, Vockley J, Gibson KM. Advances and challenges in the treatment of branched-chain amino/keto acid metabolic defects. *J Inherit Metab Dis.* 2012;35:29-40.
 52. Rela M, Battula N, Madanur M, Mieli-Vergani G, Dhawan A, Champion M, Raiman J, Heaton N. Auxiliary liver transplantation for propionic acidemia: a 10-year follow-up. *Am J Transplant.* 2007;7:2200-3.
 53. Romano S, Valayannopoulos V, Touati G, Jais JP, Rabier D, de Keyzer Y, Bonnet D, de Lonlay P. Cardiomyopathies in propionic aciduria are reversible after liver transplantation. *J Pediatr.* 2010;156:128-34.
 54. Barshes NR, Vanatta JM, Patel AJ, Carter BA, O'Mahony CA, Karpen SJ, Goss JA. Evaluation and management of patients with propionic acidemia undergoing liver transplantation: a comprehensive review. *Pediatr Transplant.* 2006; 10: 773–781.
 55. Vara R, Turner C, Mundy H, Heaton ND, Rela M, Mieli-Vergani G, Champion M, Hadzic N. Liver transplantation for propionic acidemia in children. *Liver Transpl.* 2011;17:661-7.
 56. Shneider BL, Vockley J, Mazariegos GV. Trading places: liver transplantation as a treatment, not a cure, for metabolic liver disease. *Liver Transpl.* 2011;17:628-30.
 57. Dionisi-Vici C, Deodato F, Röschinger W, Rhead W, Wilcken B. 'Classical' organic acidurias, propionic aciduria, methylmalonic aciduria and isovaleric aciduria: long-term outcome and effects of expanded newborn screening using tandem mass spectrometry. *J Inherit Metab Dis.* 2006;29:383-9.
 58. GeneTest [base de datos en Internet]. In: The National Center for Biotechnology Information(NCBI), Seattle(WA, USA); 1993-. [citado 10 ene 2012]. Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/GeneTests/lab/clinical_disease_id/262505?db=genetests y http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/GeneTests/lab/clinical_disease_id/262508?db=genetests