

# Acidemia propiónica: una causa sumamente rara de linfocitosis hemofagocítica en un lactante

*Propionic acidemia: an extremely rare cause of hemophagocytic lymphohistiocytosis in an infant*

Dra. Sultan Aydin Köker<sup>a</sup>, Dr. Osman Yeşilbaş<sup>b</sup>, Dr. Alper Köker<sup>c</sup> y Prof. Asoc. Dra. Esra Şevketoğlu<sup>d</sup>

## RESUMEN

La linfocitosis hemofagocítica (LHH) puede ser primaria (hereditaria) o secundaria a infecciones, tumores malignos, trastornos reumatológicos, síndromes de inmunodeficiencia y metabolopatías. Se informaron casos de intolerancia a la proteína lisinúrica, deficiencia de múltiples sulfatasas, galactosemia, enfermedad de Gaucher, síndrome de Pearson y galactosialidosis. No se sabe cómo se desencadena la LHH en las metabolopatías. Se diagnosticó LHH en un lactante de 2 meses con letargo, palidez, alimentación deficiente, hepatoesplenomegalia, fiebre y pancitopenia, y se instauró el protocolo HLH-2004. Se realizaron, en conjunto, análisis para detectar mutaciones genéticas y pruebas metabólicas; los resultados fueron negativos para las mutaciones genéticas de LHH primaria, pero se detectaron hiperamonemia y concentración elevada de metilcitrato. Se diagnosticó acidemia propiónica. Aquí informamos sobre un caso de LHH secundaria a acidemia propiónica. Es posible la realización simultánea de pruebas de detección de trastornos metabólicos y de mutaciones genéticas para el diagnóstico temprano en los lactantes con LHH. **Palabras clave:** *enzimopatías congénitas, linfocitosis hemofagocítica, acidemia propiónica.*

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2020.e174>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2020.eng.e174>

**Cómo citar:** Aydin Köker S, Yeşilbaş O, Köker A, Şevketoğlu E. Acidemia propiónica: una causa sumamente rara de linfocitosis hemofagocítica en un lactante. *Arch Argent Pediatr* 2020;118(2):e174-e177.

- Departamento de Hematología y Oncología Pediátricas.
- Unidad de cuidados intensivos pediátricos. Universidad de Ciencias de la Salud, Hospital de Formación e Investigación de Van.
- Hospital Estatal de Hatay, Unidad de cuidados intensivos pediátricos, Hatay.
- Universidad de Ciencias de la Salud, Hospital de Formación e Investigación Dr. Sadi Konuk de Bakırköy, Unidad de cuidados intensivos pediátricos, Estambul. Turquía.

*Correspondencia:*

Dra. Sultan Aydin Köker: [drsultanaydin@hotmail.com](mailto:drsultanaydin@hotmail.com)

*Financiamiento:* Ninguno.

*Conflicto de intereses:* Ninguno que declarar.

Recibido: 23-1-2019

Aceptado: 9-9-2019

## INTRODUCCIÓN

La linfocitosis hemofagocítica (LHH) es un trastorno potencialmente mortal con proliferación descontrolada de histiocitos y linfocitos activados. El diagnóstico de LHH se basa en la presencia de, al menos, cinco de ocho criterios (fiebre, esplenomegalia, bicitopenia, hipertrigliceridemia o hipofibrinogenemia, hemofagocitosis, actividad baja / ausente de linfocitos citolíticos naturales, hiperferritinemia y concentración elevada de receptor soluble de interleucina-2). La LHH abarca la enfermedad hereditaria y la reactiva, desencadenada por una infección, trastornos inmunitarios, tumores malignos o fármacos. Las presentaciones clínicas en los pacientes con LHH primaria (hereditaria) y secundaria (reactiva) son similares.<sup>1,2</sup>

No se conoce claramente la fisiopatología de la LHH secundaria a metabolopatías. Se ha observado que las metabolopatías pediátricas, como intolerancia a la proteína lisinúrica, acidemia metilmalónica, acidemia propiónica (AP), galactosemia, enfermedad de Gaucher, deficiencia de múltiples sulfatasas, síndrome de Pearson, galactosialidosis y deficiencia de biotinidasa, estaban asociadas con la LHH.<sup>3,4</sup>

La realización simultánea de pruebas metabólicas y análisis de detección de mutaciones genéticas, en especial en los lactantes con LHH, es importante para el diagnóstico temprano de las metabolopatías. En este artículo, se informa el caso raro de un paciente con LHH secundaria a trastorno metabólico, asociada con AP. En nuestro paciente, se identificó AP tempranamente gracias a las pruebas de detección de metabolopatías y a los análisis de mutaciones genéticas hechos conjuntamente.

## PRESENTACIÓN DE UN CASO

Se derivó a nuestra unidad de cuidados intensivos pediátricos a un lactante varón de 2 meses de edad, nacido de un matrimonio entre primos hermanos, que presentaba letargo, fiebre, palidez, alimentación deficiente y distensión

abdominal de tres días de evolución. El paciente nació a las 38 semanas de gestación con un peso de 3470 g, y carecía de antecedentes familiares significativos. En la exploración física, se observó letargo (escala de coma de Glasgow: 11), hipotonía leve y pupilas mióticas y reactivas a la luz. Tenía taquicardia (182 latidos/minuto), presión arterial normal (74/42 mmHg), llenado capilar en 4 segundos (normal: 1-2 segundos), frecuencia respiratoria de 48/minuto y temperatura de 38,5 °C. La saturación de oxígeno era del 94 % en aire ambiente. El hígado era palpable a 5 cm y el bazo, a 2 cm por debajo del margen costal. Los hallazgos de laboratorio incluyeron pH de 7,12; pCO<sub>2</sub>: 17,8 mmHg, bicarbonato: 11,9 mmol/l y lactato: 4,2 mmol/l (intervalo normal: 0,4-2,2 mmol/l). En el hemograma completo con fórmula leucocitaria, se observó concentración de leucocitos: 2200/mm<sup>3</sup>, concentración de hemoglobina: 7,2 g/dl, concentración de hematocrito: 20,4 % y concentración de trombocitos: 24 000/mm<sup>3</sup>. El tiempo de protrombina fue de 15,6 segundos; el tiempo de tromboplastina parcial activado, 27,1 segundos; la concentración de fibrinógeno, 75 mg/dl (intervalo normal: 180-400 mg/dl) y el dímero D, 400 ng/ml (intervalo normal: 0-240 ng/ml). Estos fueron los resultados de los demás análisis de laboratorio: glucosa sérica: 85 mg/dl, urea: 20,4 mg/dl, creatinina: 0,48 mg/dl, ácido úrico: 2,2 mg/dl, albúmina: 3,02 mg/dl, aspartato aminotransferasa (AST): 17,3 U/l, alanina aminotransferasa (ALT): 10,1 UI/l, triglicéridos: 100,5 mg/dl (intervalo normal: 100-200 mg/dl), lactato deshidrogenasa (LDH): 292 U/l (intervalo normal: 120-300 U/l), ferritina: 2800 ng/ml (intervalo normal: 30-400 ng/ml) y amoníaco: 316 ug/dl (intervalo normal: 27-102 ug/dl). Los valores de electrolitos séricos, proteína C-reactiva (PCR), procalcitonina, vitamina B12 e inmunoglobulina (IgG, IgA, IgM e IgE) estaban dentro de los intervalos normales.

Se intubó al paciente para que recibiera ventilación mecánica invasiva y se inició el manejo con sedación y analgésicos, antibióticos de amplio espectro, rehidratación (60 ml/kg con cloruro de sodio al 0,9 %), líquidos intravenosos de mantenimiento e inotrópicos (adrenalina) debido a la falla circulatoria y al diagnóstico preliminar de choque séptico. Se hizo una aspiración de médula ósea debido a la presencia de fiebre, pancitopenia, hipofibrinogenemia, hiperferritinemia y hepatoesplenomegalia. Si bien no se detectaron células de depósito, se observó hemofagocitosis mediante la tinción de Wright.

Se repitieron los hemocultivos, urocultivos y cultivos de aspirado traqueal y los resultados fueron estériles. Las pruebas serológicas para detectar virus y bacterias (sarampión, rubéola, paperas, virus de Epstein-Barr, citomegalovirus, virus de inmunodeficiencia humana, hepatitis A-B-C, *Brucella* y *Salmonella*) fueron negativas. Se diagnosticó linfocitosis hemofagocítica debido a los hallazgos de fiebre, pancitopenia, esplenomegalia, hipofibrinogenemia, hiperferritinemia y hemofagocitosis en el aspirado de médula ósea. No fue posible analizar la actividad de linfocitos citolíticos naturales ni sCD25 debido a cuestiones técnicas. No se detectaron hallazgos patológicos en la resonancia magnética del cerebro. Los análisis de detección de mutaciones genéticas para LHH primaria y las pruebas de detección de metabolopatías se hicieron en forma simultánea. Si bien los análisis de mutaciones genéticas para LHH primaria, como *perforina* (*PRF1*), *sintaxina-11* (*STX11*) y *Munc13-4* (*UNC13D*), fueron negativos, los resultados de las pruebas de detección de metabolopatías fueron compatibles con AP (concentración elevada de propionilcarnitina [8,92 μM, corte: < 6 μM], concentración elevada de ácido 3-hidroxiisovalérico en orina [153, corte: < 1,1] y ácido metilcítrico [34,0 μM, corte: < 1,0 μM]). Se inició la administración intravenosa de inmunoglobulina (1 g/kg), el protocolo de tratamiento HLH-2004<sup>6</sup> (dexametasona, ciclosporina y etopósido), nutrición hipercalórica, dieta con restricción proteica, suplementación diaria con L-carnitina, biotina y coenzima Q. Se realizó hemodiálisis venovenosa continua (la tasa del flujo del dializado se estableció en 4000 ml/h/1,73 m<sup>2</sup>) debido a hiperamonemia (627 ug/dl) que no respondía al tratamiento médico.

Tras siete días de AP y del protocolo de tratamiento HLH-2004,<sup>5</sup> la pancitopenia mejoró, la concentración de ferritina disminuyó a menos de 500 ng/ml y la de fibrinógeno aumentó a 167 mg/dl. Se redujo gradualmente la tasa del flujo del dializado y se finalizó la hemodiálisis venovenosa continua cuando la concentración de amoníaco disminuyó a valores normales. A los 15 días de tratamiento, el estado general del paciente mejoró y se lo extubó. Todos los hallazgos clínicos y de laboratorio se resolvieron por completo, excepto la hepatomegalia. Se discontinuó el protocolo de tratamiento HLH-2004<sup>5</sup> tras ocho semanas. El Departamento de Metabolopatías inició la administración de los fármacos para la AP. No

se observaron activación de la LHH ni crisis metabólicas durante los dos meses de seguimiento por parte del Departamento de Metabolopatías y el Departamento de Hematología y Oncología Pediátricas.

## DISCUSIÓN

Con frecuencia, la LHH afecta a los lactantes, desde el nacimiento hasta los 18 meses de edad, pero puede observarse en niños y adultos de todas las edades.<sup>1</sup> La LHH primaria (hereditaria) causada por mutaciones genéticas incluye *FHL1*, *FHL2* (*PRF1/Perforina*), *FHL3* (*UNC13D/Munc13-4*), *FHL4* (*STX11/Sintaxina-11*), *FHL5* (*STXBP2/Munc18-2*), *GS2* (*RAB27A*), *HPS2*, *XLP1*, *XLP2*, *BLOC1S6*, *CD27*, *ITK*, *LYST*, *MAGT1* (*XMEN*), *SLC7A7* y *XIAP* (*BIRC4*). La LHH reactiva (secundaria/adquirida) es causada por infecciones, tumores malignos, trastornos reumatológicos, síndromes de inmunodeficiencia, fármacos y metabolopatías.<sup>1</sup> En nuestro paciente, los análisis para las mutaciones genéticas en el gen de la *perforina* (*PRF1*), *sintaxina-11* (*STX11*) y *Munc13-4* (*UNC13D*) fueron negativos. No fue posible hacer análisis para detectar otras mutaciones genéticas por cuestiones técnicas. En este caso, el diagnóstico se basó en la presencia de cinco de ocho criterios (fiebre, pancitopenia, esplenomegalia, hipofibrinogenemia, hiperferritinemia y hemofagocitosis en médula ósea).<sup>12</sup>

En la bibliografía, se informaron metabolopatías, como intolerancia a la proteína lisinúrica, acidemia metilmalónica, AP, galactosemia, enfermedad de Gaucher, deficiencia de múltiples sulfatasas, síndrome de Pearson, galactosialidosis y deficiencia de biotinidasa, como causas subyacentes de la LHH.<sup>3,4</sup> No existen informes sobre una mayor frecuencia durante el primer año de vida al analizar todas las causas de LHH. En este caso, los análisis de detección de mutaciones genéticas para LHH primaria y las pruebas de detección de metabolopatías se hicieron en forma simultánea dado que las metabolopatías congénitas pueden ocurrir en el primer año de vida. Los resultados de las pruebas de detección de metabolopatías de nuestro paciente fueron compatibles con AP.

La AP es un tipo autosómico recesivo de acidemia orgánica sumamente rara causada por defectos en la actividad de la propionil-CoA carboxilasa. Los pacientes con AP presentan una acumulación anómala de ácido propiónico, ácido 3-hidroxipropiónico y metilcitrato. Los síntomas clínicos de los pacientes ocurren principalmente

debido a estos metabolitos intermediarios y se manifiestan como dificultades con la alimentación, vómitos, letargo, coma, acidosis metabólica, pancitopenia e hiperamonemia.<sup>6</sup> En nuestro paciente, la presentación inicial incluyó letargo, palidez, alimentación deficiente, hiperamoniaquemia, pancitopenia y acidosis metabólica, similar a los hallazgos clínicos de la AP. Se detectó concentración elevada de propionilcarnitina mediante espectrometría de masas en tándem y valores elevados de ácido 3-hidroxipropiónico y ácido metilcátrico en el análisis de ácidos orgánicos en orina.

En la bibliografía actual, se informó LHH secundaria asociada con AP durante una crisis metabólica en niños sin infección.<sup>3,7,8</sup> Gokce y cols.,<sup>3</sup> y Kasapkara y cols.,<sup>7</sup> informaron sobre tres casos de LHH secundaria asociada con AP en la población pediátrica. Sulaiman y cols.,<sup>8</sup> comentaron sobre un caso inusual de encefalopatía recurrente debido a LHH secundaria en un varón de 16 años con AP. En todos los casos mencionados previamente, los pacientes recibieron el diagnóstico previo de AP en un momento anterior de sus vidas. De manera interesante y diferente, en nuestro paciente, se diagnosticó AP como la causa subyacente una vez establecido el diagnóstico de LHH.

Se deben considerar la acidemia propiónica y otras metabolopatías congénitas como causas subyacentes de LHH en la etapa temprana de la vida. Por lo tanto, es importante realizar una evaluación detallada de las metabolopatías al diagnosticar LHH en los lactantes. En particular, puede hacerse una espectrometría de masas en tándem con una muestra de sangre seca en papel de filtro en recién nacidos para el diagnóstico de trastornos metabólicos.

Los padres de los pacientes otorgaron su consentimiento informado por escrito. ■

## REFERENCIAS

1. Janka GE. Familial and acquired hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Eur J Pediatr*. 2007; 166(2):95-109.
2. Palazzi DL, McClain KL, Kaplan SL. Hemophagocytic syndrome in children: an important diagnostic consideration in fever of unknown origin. *Clin Infect Dis*. 2003; 36(3):306-12.
3. Gokce M, Unal O, Hismi B, Gumruk F, et al. Secondary hemophagocytosis in 3 patients with organic acidemia involving propionate metabolism. *Pediatr Hematol Oncol*. 2012; 29(1):92-8.
4. Kardas F, Patisroglu T, Unal E, Chiang SC, et al. Hemophagocytic syndrome in a 4-month-old infant with biotinidase deficiency. *Pediatr Blood Cancer*. 2012; 59(1): 191-3.

5. Henter JL, Horne A, Aricó M, Egeler RM, et al. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer*. 2007; 48(2):124-31.
6. Fraser JL, Venditti CP. Methylmalonic and propionic acidemias: clinical management update. *Curr Opin Pediatr*. 2016; 28(6):682-93.
7. Kasapkara CS, Kangin M, Oflaz Ozmen B, Ozbek MN, et al. Secondary Hemophagocytosis in Propionic Acidemia. *Iran J Pediatr*. 2015; 25(3):e339.
8. Sulaiman RA, Shaheen MY, Al-Zaidan H, Al-Hassnan Z, et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: A rare cause of recurrent encephalopathy. *Intractable Rare Dis Res*. 2016; 5(3):227-30.