

Relato de caso: Acidemia metilmalônica em pré-escolar

Case report: Methylmalonic acidemia in a preschool child

Relato de caso: Acidemia metilmalónica en un niño en edad preescolar

Recebido: 16/04/2025 | Revisado: 28/04/2025 | Aceitado: 29/04/2025 | Publicado: 02/05/2025

Bruna Carvalho Botelho

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7269-0002>

Universidade Professor Edson Antônio Velano, Brasil

E-mail: bruna.botelho@aluno.unifenas.br

Mariana Fonseca Meireles

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2750-3663>

Universidade Professor Edson Antônio Velano, Brasil

E-mail: mariana.meireles@aluno.unifenas.br

Nathália Ferreira Souza

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1441-6018>

Universidade Professor Edson Antônio Velano, Brasil

E-mail: nathalia.souza@aluno.unifenas.br

Thaís Pereira Martins

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7210-0797>

Universidade Professor Edson Antônio Velano, Brasil

E-mail: thais.pereiramartins@aluno.unifenas.br

Resumo

A acidemia metilmalônica é uma doença autossômica recessiva originária de um distúrbio raro do metabolismo, causado pela deficiência da enzima mitocondrial metilmalonilCoA mutase. Pode manifestar-se tanto nos primeiros dias de vida quanto ter início mais tardio. O presente trabalho tem como objetivo a apresentação de um caso clínico sobre acidemia metilmalônica na infância e a discussão da importância de considerar diagnósticos raros na investigação de quadros clínicos desafiadores. Associado a coleta de dados do paciente foi realizada uma revisão de literatura para posterior correlação clínica. Trata-se de paciente do sexo masculino, de 2 anos e 9 meses de idade, pardo, apresentando vômitos, rebaixamento do nível de consciência, alteração da habilidade psicomotora, prostração e sinais de desidratação. Após inúmeras internações foi realizada a quantificação de ácidos orgânicos, indicando um perfil alterado das concentrações. Por conseguinte, em acompanhamento com especialistas da área médica e nutricional, foi solicitado o exame genético de painel de doenças tratáveis, assim diagnosticado com heterozigose para variante patogênica no gene MMUT. Iniciou o tratamento com nutricionista, com uso de vitaminas e restrições alimentares, e está em seguimento com neuropediatria. Quadro clínico tem bom controle seguindo as orientações dietéticas com limitação de proteínas, caso contrário resulta em descompensação metabólica. É possível concluir a necessidade de disseminar mais informações sobre a patologia com o objetivo de propiciar diagnósticos cada vez mais precoces e por consequência tratamentos mais efetivos.

Palavras-chave: Erros Inatos do Metabolismo; Ácido Metilmalônico; Pré-Escolar; Ensino Pré-Escolar.

Abstract

Methylmalonic acidemia is an autosomal recessive disease stemming from a rare metabolic disorder caused by a deficiency of the mitochondrial enzyme methylmalonyl-CoA mutase. It can present either in the first days of life or have a later onset. This paper aims to present a clinical case of methylmalonic acidemia in childhood and discuss the importance of considering rare diagnoses in the investigation of challenging clinical conditions. Along with data collection from the patient, a literature review was conducted for subsequent clinical correlation. The patient is a 2-year and 9-month-old mixed-race male, presenting with vomiting, decreased level of consciousness, impaired psychomotor ability, prostration, and signs of dehydration. After numerous hospitalizations, an organic acid quantification test was performed, indicating an altered concentration profile. Subsequently, under the care of medical and nutritional specialists, a genetic panel for treatable diseases was requested, leading to a diagnosis of heterozygosity for a pathogenic variant in the MMUT gene. Treatment was initiated with a nutritionist, including vitamin supplementation and dietary restrictions, and the patient is under follow-up with a pediatric neurologist. The clinical condition is well controlled when dietary guidelines, particularly protein restriction, are followed—otherwise, metabolic decompensation may occur. It is possible to conclude the need to disseminate more information about this pathology to enable increasingly early diagnoses and, consequently, more effective treatments.

Keywords: Metabolism, Inborn Errors; Methylmalonic Acid; Child, Preschool; Preschool Teaching.

Resumen

La acidemia metilmalónica es una enfermedad autosómica recesiva originada por un trastorno metabólico raro, causado por la deficiencia de la enzima mitocondrial metilmalonil-CoA mutasa. Puede manifestarse tanto en los primeros días de vida como tener un inicio más tardío. El presente trabajo tiene como objetivo presentar un caso clínico de acidemia metilmalónica en la infancia y discutir la importancia de considerar diagnósticos raros en la investigación de cuadros clínicos desafiantes. Junto con la recopilación de datos del paciente, se realizó una revisión de la literatura para su posterior correlación clínica. Se trata de un paciente masculino de 2 años y 9 meses de edad, mestizo, que presentó vómitos, disminución del nivel de conciencia, alteraciones en la habilidad psicomotora, postración y signos de deshidratación. Tras múltiples hospitalizaciones, se realizó una prueba de cuantificación de ácidos orgánicos, que indicó un perfil alterado en las concentraciones. Posteriormente, bajo el seguimiento de especialistas médicos y nutricionales, se solicitó un análisis genético mediante un panel de enfermedades tratables, lo que llevó al diagnóstico de heterocigosidad para una variante patogénica en el gen MMUT. El tratamiento se inició con un nutricionista, incluyendo el uso de vitaminas y restricciones alimentarias, y el paciente está siendo acompañado por un neuropediatra. El cuadro clínico se encuentra bien controlado cuando se siguen las orientaciones dietéticas, especialmente con la restricción de proteínas; de lo contrario, puede producirse una descompensación metabólica. Se concluye la necesidad de divulgar más información sobre esta patología, con el objetivo de permitir diagnósticos cada vez más precoces y, en consecuencia, tratamientos más eficaces.

Palabras clave: Errores Innatos del Metabolismo; Ácido Metilmalónico; Preescolar; Enseñanza Preescolar.

1. Introdução

Os erros inatos do metabolismo (EIM) são disfunções genéticas que acarretam defeitos enzimáticos e por consequência ocasionam distúrbios nos processos metabólicos do organismo (Vergano, 2022). A acidemia metilmalônica, embora rara, é um dos principais erros inatos do metabolismo dos ácidos orgânicos (Colombiano et al, 2020).

Geneticamente, a patologia se caracteriza como uma herança autossômica recessiva (Nóra et al, 2017). A mutação gerada leva a um defeito bioquímico do metabolismo do propionato, especificamente na conversão do ácido metilmalônico à ácido succínico (Head et al., 2023). A incidência é de 1:50.000 e a doença pode se manifestar logo ao nascer ou de forma mais tardia (Zhou et al, 2018).

O quadro clínico é diverso, podendo variar de vômitos até o coma, de acordo com o fenótipo de apresentação e o grau de deficiência enzimática (Chen et al., 2023). A longo prazo pode ocorrer atraso no desenvolvimento neuropsicomotor e insuficiência renal (Colombiano et al, 2020). O diagnóstico é confirmado por estudo genético e deve ser o mais precoce possível (Forny et al., 2021). A terapêutica se baseia, principalmente, em um rígido controle dietético e em medidas de suporte clínico (Nóra et al, 2017).

O objetivo do presente relato é trazer à tona um caso pediátrico de acidemia metilmalônica e demonstrar a importância de considerar diagnósticos raros na investigação de quadros clínicos desafiadores, a fim de propiciar uma intervenção rápida e eficiente.

2. Metodologia

O estudo possui abordagem descritiva, caráter qualitativo (Pereira et al., 2018) e configura-se como um relato de caso clínico (Toassi & Petry, 2021). O processo de pesquisa foi fundamentado nas seguintes etapas: coleta de dados, revisão de literatura e correlação teórico-clínica. Informações relacionadas a anamnese, exame físico e exames complementares foram extraídas de prontuários físicos e eletrônicos, sem a inclusão de elementos que permitam a identificação do paciente. Posteriormente, realizou-se análise da literatura por meio da busca de publicações científicas em bases de dados online como SciELO, PubMed e Google Scholar, contemplando aspectos como etiologia, mecanismos fisiopatológicos, quadro clínico, métodos diagnósticos e opções terapêuticas acerca da acidemia metilmalônica. Por fim, estabeleceu-se uma correlação entre o aporte teórico e os dados obtidos do caso. Todos os aspectos éticos foram observados, incluindo o registro e aprovação em comitê de ética e, a assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido pelo responsável legal do paciente menor de idade.

3. Resultados

Paciente do sexo masculino, 2 anos e 9 meses, nascido de parto normal com 39 semanas, APGAR 8/9, peso 2,870g, 49cm de comprimento - adequado para idade gestacional (AIG). Mãe G1P1A0, pré-natal sem intercorrências. Pais não consanguíneos. Não apresentou alterações aos testes de triagem neonatal.

Foi realizado o acompanhamento regular de puericultura, teve aleitamento materno exclusivo por 6 meses. Paciente não possui outras doenças prévias ou alergias. Não possui familiares com a mesma patologia.

Apresentou-se pela primeira vez ao serviço de saúde aos sete meses de idade, com sintomas de vômitos, desidratação, rebaixamento do nível de consciência, alteração da habilidade psicomotora e prostração. Durante os dois dias de internação, foi realizada a correção da acidose metabólica com bicarbonato de sódio.

Aos 9 meses, realizou a avaliação para erros inatos do metabolismo, comprovando a existência de um erro inato. Com 1 ano e 3 meses, fez uma investigação através da análise de ácidos orgânicos urinários, que evidenciou o aumento de ácido metilmalônico. Além disso, realizou um exame com painel de doenças tratáveis, que resultou em heterozigose para variante patogênica no gene MMUT.

Diagnosticado acidemia metilmalônica, foi prescrito carnitina, complemento de vitamina B12, óleo de coco MCT Lift e orientou-se quanto a dieta proteico-restritiva.

A partir de então, foi necessário a implementação de um rígido controle dietético com restrição de proteínas. Faz acompanhamento com fisioterapeuta, nutricionista, psicomotricista e neuropediatra. Mesmo com essas medidas, foi internado mais 5 vezes por conta do descontrole dietético, resultando em um quadro de descompensação metabólica.

Em relação ao desenvolvimento neurológico apresentou atraso nos seguintes marcos: “sustentar a cabeça” e “andar com apoio”.

Sua última internação foi há um mês, mas atualmente, o paciente encontra-se com quadro estável, em bom estado geral, em uso de L-carnitina, vitamina B12, ácido fólico, sulfato ferroso, vitamina D e óleo de coco MCT Lift.

4. Discussão

A acidemia metilmalônica pode ser causada por três mecanismos distintos, sendo eles a deficiência da enzima metilmalonil-CoA mutase, o defeito no transporte ou síntese de seu cofator adenosil-cobalamina ou a deficiência da enzima metilmalonil-CoA epimerase (Manoli et al., 2023; Keyfi et al., 2016). A forma infantil não B12 responsiva é o fenótipo mais comum, podendo causar letargia, taquipneia, hipotermia e vômitos após ingestão de alimentos proteicos e evoluir rapidamente para coma (Armstrong et al., 2021; Brox-Torrecilla et al., 2021). Já o fenótipo parcialmente deficiente ou responsivo a B12 os sintomas podem ocorrer nos primeiros meses ou anos de vida, e são principalmente atraso no crescimento e desenvolvimento. Dessa maneira, a clínica a qual o indivíduo vai apresentar depende do tipo de apresentação da doença (Yaghmaei et al., 2016).

Existem alguns fatores que podem ser desencadeantes de um quadro de descompensação aguda da doença, mesmo que o tratamento esteja adequado, como infecções virais, procedimentos cirúrgicos e febre. No relato caso, a primodescompensação do paciente ocorreu após ingerir acidentalmente, sem observação dos pais, um pedaço de carne, evoluindo com necessidade de internação. Outros sintomas e complicações crônicas observáveis na doença são atraso no desenvolvimento, epilepsia, disfunção cardíaca, perda de visão, nefrite tubulointersticial com insuficiência renal progressiva, distúrbios do movimento e imunodeficiência (Baumgartner et al., 2014).

Com relação aos principais achados laboratoriais possíveis de serem encontrados, temos a acidose metabólica, cetose, hiperamonemia, hipoglicemia ou hiperglicemia e neutropenia (Keyfi et al, 2016). Juntamente com as características clínicas já citadas, o diagnóstico deve se pautar em alguns marcadores, como níveis de bicarbonato inferiores a 17mmol/L em neonatos, cetonúria, amônia superior a 150µg/dL, hipoglicemia inferior a 40mg/mL e neutrófilos inferior a 1.500/mm³ (Es Sadki et al.,

2016). Por fim, altas concentrações de ácido metilmalônico e citrato de metila na urina, proveniente de cromatografia gasosa e espectrometria de massa podem levar ao diagnóstico definitivo da doença (Zhou et al, 2018; Merideth et al., 2022).

O tratamento principal que se adapta a todas as formas de acidemia metilmalônica é uma dieta com pequena quantidade de proteína e, dependendo do fenótipo da patologia que o indivíduo possui, vários suplementos dietéticos (Chen et al., 2023). Devido a dietas com baixo teor proteico, acumula-se acil-CoA, e a carnitina auxilia na conversão em acil-carnitina, que pode ser excretada na urina (Han et al., 2020). Além da carnitina, outro suplemento muito utilizado são os de cianocobalamina, frequentemente utilizados no tratamento de primeira linha (Hörster et al., 2020). Caso o indivíduo apresente sensibilidade à carnitina e cianocobalamina, outra possibilidade de uso são das substâncias que incluem pequenas quantidades de aminoácidos, como isoleucina, treonina, metionina e valina, as quais são normalmente mais toleráveis (Pinto et al., 2020). No relato caso, o paciente faz uso de duas das terapêuticas citadas, carnitina e cianocobalamina.

O tratamento na descompensação inicialmente se difere do tratamento ambulatorial. Primeiramente, busca-se a estabilização do paciente com medidas de suporte, suspensão da ingestão proteica (para manutenção, até 0,8g/kg/dia) e prevenção de jejum prolongado com infusão de glicose endovenosa e nutrição parenteral se necessário (Nyhan et al., 2020). Além disso, deve-se tratar infecções associadas caso existam, buscar avaliação nutricional multidisciplinar e iniciar tratamento medicamentoso específico, guiado a partir dos níveis de ureia plasmática. Em pacientes mais graves, como por exemplo amônia maior que 400-500µmol/L, pode ser necessária a desintoxicação extracorpórea (Colombiano et al, 2020). Assim, conclui-se que o prognóstico da doença não é favorável, porém, naqueles que apresentam boa resposta ao tratamento, o prognóstico pode ser melhor e ocasionar menos ou nenhuma sequela neurológica grave (Baumgartner et al., 2014).

5. Conclusão

O diagnóstico e tratamento da acidemia metilmalônica é dependente do conhecimento sobre essa doença, apresentação clínica e da integralidade do cuidado. Apesar de ser atípico, é o mais frequente dos distúrbios metabólicos de aminoácidos. Exibimos esse caso com o objetivo de relatar aspectos clínicos e advertir sobre a importância de novos estudos sobre patologias genéticas, a fim de que seu diagnóstico e tratamento sejam cada vez mais precisos e precoces.

Referências

- Armstrong, A. J., Collado, M. S., Henke, B. R., Olson, M. W., Hoang, S. A., Hamilton, C. A., Pourtaheri, T. D., Chapman, K. A., Summar, M. M., Johns, B. A., Wamhoff, B. R., Reardon, J. E., & Figler, R. A. (2021). A novel small molecule approach for the treatment of propionic and methylmalonic acidemias. *Molecular Genetics and Metabolism*, 133(1), 71–82.
- Baumgartner, M. R., Hörster, F., Dionisi-Vici, C., Haliloglu, G., Karall, D., Chapman, K. A., Huemer, M., Hochuli, M., Assoun, M., Ballhausen, D., Burlina, A., Fowler, B., Grünert, S. C., Grünwald, S., Honzik, T., Merinero, B., Pérez-Cerdá, C., Scholl-Bürgi, S., Skovby, F., ... Chakrapani, A. (2014). Proposed guidelines for the diagnosis and management of methylmalonic and propionic acidemia. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 9(1).
- Brox-Torrecilla, N., Arhip, L., Miguélez-González, M., Castellano-Gasch, S., Contreras-Chicote, A., Rodríguez-Ferrero, M. L., Motilla de la Cámara, M. L., Serrano-Moreno, C., & Cuerda Compes, C. (2021). Late-onset methylmalonic acidemia and homocysteinemia: a case report. *Nutrición Hospitalaria*, 38(4), 871-875.
- Chen, T., Gao, Y., Zhang, S., Wang, Y., Sui, C., & Yang, L. (2023). Methylmalonic acidemia: Neurodevelopment and neuroimaging. *Frontiers in Neuroscience*, 17, 1110942.
- Colombiano, C., Sampaio, R., Oliveira Filho, A., Santos, R., Pinasco, G., Manhabusque, K., & Santos, V. (2020). Methylmalonic acidemia in Pediatrics: case report. *Residência Pediátrica*, 10(3).
- Es Sadki, T., Badiou, S., Boubal, M., Baleine, J., Sieso, V., Vallat, C., Cristol, J.-P., Vianey-Saban, C., & Cambonie, G. (2016). Isolated methylmalonic acidemia: a case report. *Annales de biologie clinique*, 74(4), 472–476.
- Forny, P., Hörster, F., Ballhausen, D., Chakrapani, A., Chapman, K. A., Dionisi-Vici, C., Dixon, M., Grünert, S. C., Grünwald, S., Haliloglu, G., Hochuli, M., Honzik, T., Karall, D., Martinelli, D., Molema, F., Sass, J. O., Scholl-Bürgi, S., Tal, G., Williams, M., Huemer, M., & Baumgartner, M. R. (2021). Guidelines for the diagnosis and management of methylmalonic acidemia and propionic acidemia: First revision. *Journal of inherited metabolic disease*, 44(3), 566–592.

- Han, B., Nie, W., Sun, M., Liu, Y., & Cao, Z. (2020). Clinical presentation, molecular analysis and follow-up of patients with mut methylmalonic acidemia in Shandong province, China. *Pediatrics and neonatology*, 61(2), 148–154.
- Head, P. E., Meier, J. L., & Venditti, C. P. (2023). New insights into the pathophysiology of methylmalonic acidemia. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, 46 (3), 436–449.
- Hörster, F., Tuncel, A. T., Gleich, F., Plessl, T., Froese, S. D., Garbade, S. F., Kölker, S., Baumgartner, M. R., & Additional Contributors from E-IMD (2021). Delineating the clinical spectrum of isolated methylmalonic acidurias: cblA and mut. *Journal of inherited metabolic disease*, 44(1), 193–214.
- Keyfi, F., Talebi, S., & Varasteh, A.-R. (2016). Methylmalonic Acidemia Diagnosis by Laboratory Methods. *Reports Of Biochemistry And Molecular Biology*, 5(1), 1–14.
- Manoli, I., Gebremariam, A., McCoy, S., Pass, A. R., Gagné, J., Hall, C., Ferry, S., Van Ryzin, C., Sloan, J. L., Sacchetti, E., Catesini, G., Rizzo, C., Martinelli, D., Spada, M., Dionisi-Vici, C., & Venditti, C. P. (2023). Biomarkers to predict disease progression and therapeutic response in isolated methylmalonic acidemia (MMA). *Journal of inherited metabolic disease*, 46(4), 554–572.
- Merideth, M. A., Sloan, J., Van Ryzin, C., Gebremariam, A., Ferry, S., Manoli, I., Shchelochkov, O., & Venditti, C. P. (2022). Gynecologic issues in methylmalonic acidemia (mma), cobalamin disorders and propionic acidemia. *Molecular Genetics and Metabolism*, 135(4), 287.
- Nóra, G. R., Trindade, F. B., & Soejima, S. N. (2017). Acidemia metilmalônica - relato de caso. *Revista Médica da UFPR*, 4(3), 143-146.
- Nyhan, W. L., Hoffmann, G. F., Al-Aqeel, A. I., & Barshop, B. A. (2020). Methylmalonic acidemia. In *Atlas of Inherited Metabolic Diseases* (pp. 20–33). CRC Press.
- Pereira, A.S. et al. (2018). Metodologia da pesquisa científica. [free e-book]. Editora da UFSM.
- Pinto, A., Evans, S., Daly, A., Almeida, M. F., Assoun, M., Belanger-Quintana, A., Bernabei, S. M., Bollhalder, S., Cassiman, D., Champion, H., Chan, H., Corthouts, K., Dalmau, J., Boer, F., Laet, C., Meyer, A., Desloovere, A., Dianin, A., Dixon, M., Dokoupil, K., ... MacDonald, A. (2020). Dietary practices in methylmalonic acidemia: a European survey. *Journal of pediatric endocrinology & metabolism: JPEM*, 33(1), 147–155.
- Toassi, R. F. C & Petry, P. C. (2021). Metodologia científica aplicada à área da Saúde. (2 ed.). Editora da UFRGS.
- Vergano S. A. S. (2022). Inborn Errors of Metabolism: Becoming Ready for Rare. *Pediatrics in review*, 43(7), 371–383.
- Yaghmaei, B., Rostami, P., Varzaneh, F. N., Gharib, B., Bazargani, B., & Rezaei, N. (2016). Methylmalonic acidemia with emergency hypertension. *Nefrología*, 36(1), 75–76.
- Zhou, X., Cui, Y., & Han, J. (2018). Methylmalonic acidemia: Current status and research priorities. *Intractable & Rare Diseases Research*, 7(2), 73–78.