

<https://doi.org/10.18233/apm.v46i5.3120>

# Acidemia metilmalónica por deficiencia de metilmalonil-CoA mutasa (MUT) en México: caracterización clínica, bioquímica y molecular en una cohorte pediátrica

## Methylmalonic acidemia by MUT deficiency in Mexico: clinical, biochemical and molecular characterization in a pediatric cohort.

Alexis Ramírez-Pérez<sup>1</sup>, Marcela Vela-Amieva<sup>1</sup>, Enrique Valdez-Ortega<sup>1</sup>, Sara Guillén-López<sup>1</sup>, Lizbeth López-Mejía<sup>1</sup>, Gabriel López-Velázquez<sup>2</sup>, Cynthia Fernández-Lainez<sup>1</sup>

### Resumen

**INTRODUCCIÓN:** La acidemia metilmalónica (AMM) por deficiencia de metilmalonil-CoA mutasa (MUT) es causada por variantes patogénicas en el gen *MMUT*. En México, se conoce poco sobre estas variantes y su relación con el cuadro clínico y la actividad enzimática.

**OBJETIVO:** Describir las características de pacientes con deficiencia de MUT del Instituto Nacional de Pediatría (INP) y revisar la literatura sobre estudios de actividad enzimática.

**MATERIALES Y MÉTODOS:** Se realizó un análisis retrospectivo de expedientes de pacientes con AMM, categorizados según la edad de inicio en neonatal y tardío. Además, se revisaron estudios sobre la actividad enzimática de MUT.

**RESULTADOS:** Se incluyeron 29 pacientes. La acidosis y letargia fueron las manifestaciones más frecuentes. La edad de inicio de síntomas en el grupo neonatal fue de 2 días (62%) y en los tardíos fue de 6.7 meses (38%). Ninguno de los pacientes fue detectado mediante tamiz neonatal y sus edades al diagnóstico fueron de 7.6 meses en los neonatos y de 14.2 meses en los tardíos. Se identificaron 21 variantes distintas del gen *MMUT*, conformando 20 genotipos diferentes, siendo el más frecuente el c.322C>T(;)322C>T. Se encontraron 26 variantes con estudios cinéticos, entre ellas, la variante c.982C>T o p.(Leu328Phe), mostró una dramática reducción de la actividad enzimática.

**CONCLUSIONES:** Se resalta la elevada frecuencia de AMM neonatal en pacientes del INP, lo que refuerza la necesidad de capacitación médica para su detección temprana. Además, se evidencian dificultades en la correlación genotipo-fenotipo, reforzando la importancia de realizar ensayos enzimáticos.

**PALABRAS CLAVE:** enfermedades raras, errores innatos del metabolismo, acidemias orgánicas, enfermedades monogénicas, acidosis metabólica.

### Abstract

**INTRODUCTION:** Methylmalonic acidemia (MMA) is caused by methylmalonyl-CoA mutase (MUT) deficiency due to the presence of pathogenic variants in the *MMUT* gene. Knowledge about Mexican *MMUT* variants and their correlation with the clinical picture and enzymatic activity is limited.

<sup>1</sup> Laboratorio de Errores Innatos del Metabolismo y Tamiz.

<sup>2</sup> Laboratorio de Biomoléculas y Salud Infantil.  
Instituto Nacional de Pediatría.

### ORCID

<https://orcid.org/0009-0001-7309-2773>  
<https://orcid.org/0000-0001-8230-4611>  
<https://orcid.org/0009-0001-0314-4937>  
<https://orcid.org/0000-0001-6874-8662>  
<https://orcid.org/0000-0003-0058-8273>  
<https://orcid.org/0000-0003-0470-1069>  
<https://orcid.org/0000-0001-7469-3420>

**Recibido:** 03 de marzo 2025

**Aceptado:** 19 de junio 2025

### Correspondencia

Cynthia Fernández-Lainez  
[cfernandezl@pediatria.gob.mx](mailto:cfernandezl@pediatria.gob.mx)  
 Gabriel López-Velázquez  
[glv\\_1999@ciencias.unam.mx](mailto:glv_1999@ciencias.unam.mx)

**Este artículo debe citarse como:** Ramírez-Pérez A, Vela-Amieva M, Valdez-Ortega E, Guillén-López S, López-Mejía L, López-Velázquez G, Cynthia Fernández-Lainez C. Acidemia metilmalónica por deficiencia de metilmalonil-CoA mutasa (MUT) en México: caracterización clínica, bioquímica y molecular en una cohorte pediátrica. Acta Peditr Mex 2025; 46 (5): 474-484.a

**OBJECTIVE:** To describe the characteristics of patients with MUT deficiency from the National Institute of Pediatrics (NIP) and to review the literature studies of MUT enzymatic activity.

**MATERIALS AND METHODS:** A retrospective analysis of AMM patients' records was performed. The patients were categorized according to their age at symptoms onset as neonatal or late.

**RESULTS:** Twenty-nine patients were included. Acidosis and lethargy were the more frequent manifestations. The age at symptoms onset in the neonatal group was 2 days (62%) and in the late group was 6.7 months (38%). No patients were detected through newborn screening (NBS); their age at diagnosis was 7.6 months in the neonates and 14.2 months in the late group. Twenty-one variants in *MMUT* were detected, constituting 20 different genotypes, with the most frequent being c.3222C>T(;)322C>T. Twenty-six variants with enzymatic studies were found; among them, the variant c.982C>T or p.(Leu328Phe) showed a dramatic reduction in enzymatic activity, compared to the wild-type enzyme.

**CONCLUSIONS:** We highlight the high frequency of neonatal AMM in patients from NIP, underscoring the need for physicians to be trained to detect neonatal AMM early. Furthermore, the difficulties in establishing a genotype-phenotype correlation are evident, highlighting the importance of determining enzyme activity.

**KEYWORDS:** rare diseases, inborn errors of metabolism, organic acidemias, monogenic diseases, metabolic acidosis.

## INTRODUCCIÓN

La acidemia metilmalónica (AMM, fenotipo MIM 251000) es un error innato del metabolismo (EIM) de herencia autosómica recesiva que pertenece al grupo de las acidemias orgánicas. Se clasifica en dos formas principales: la AMM aislada, causada en su mayoría por defectos en el gen *MMUT*, mismo que codifica para la enzima metilmalonil-CoA mutasa (MUT, EC 5.4.99.2); y la AMM secundaria a defectos en la captación, transporte o metabolismo de la cobalamina (vitamina B12), en su forma activa (adenosilcobalamina, AdoCbl<sup>1</sup>). La enzima MUT cataliza la reacción de isomerización de metilmalonil-CoA a succinil-CoA, este último se incorpora al ciclo de Krebs para la posterior obtención de energía<sup>2</sup>.

La mayoría de los casos de AMM se deben a la presencia de variantes patogénicas en *MMUT*, gen localizado en el brazo corto del cromosoma 6, con 13 exones y aproximadamente 35 Kb de longitud. Hasta la fecha, se han descrito cerca de 233 variantes patogénicas del gen *MMUT*<sup>3</sup>.

El bloqueo metabólico causado por la actividad deficiente de MUT provoca la acumulación de metabolitos tóxicos, como los ácidos metilmalónico y metilcátrico, así como propionilcarnitina y propionilglicina<sup>4</sup>. Esta acumulación interfiere con múltiples vías metabólicas, generando alteraciones en la gluconeogénesis, el ciclo de Krebs, el ciclo de la urea y la producción de energía mitocondrial, lo cual se asocia con estrés oxidativo, disfunción mitocondrial y alteración

en la acilación de proteínas<sup>2</sup>, causando toxicidad directa sobre múltiples tejidos tales como el riñón, cerebro, corazón, médula ósea e incluso el páncreas<sup>2</sup>. Por lo que esta enfermedad se considera una catástrofe metabólica energética e inflamatoria<sup>5-7</sup>.

Los principales datos clínicos de la AMM son: vómitos recurrentes, episodios repetidos de deshidratación, hipotonía muscular, dificultad respiratoria, alteraciones del estado de alerta (somnolencia, letargo, estupor o coma), crisis convulsivas, cardiomiopatía, pancreatitis, hepatomegalia, insuficiencia renal, anemia, leucopenia o pancitopenia, así como retraso en el crecimiento y neurodesarrollo. Bioquímicamente, las características primordiales son acidosis metabólica e hiperamonemia, pero también puede haber cetosis e hiperglicinemia<sup>1,8</sup>. Cuando la AMM no es diagnosticada y tratada de manera oportuna, produce discapacidad intelectual y motora, insuficiencia renal y puede llevar a la muerte prematura<sup>2</sup>.

El diagnóstico bioquímico de la AMM se basa en la cuantificación de los metabolitos tóxicos acumulados, pero la identificación del gen afectado requiere del análisis genético. La secuenciación de nueva generación ha demostrado ser el método más eficiente para confirmar la enfermedad y analizar sus bases moleculares<sup>9,10</sup>.

La AMM puede detectarse mediante el tamiz neonatal ampliado, que utiliza la propionilcarnitina (C3) como biomarcador, el cual es cuantificado mediante espectrometría de masas en tándem<sup>1</sup>. No obstante, el tamiz neonatal obligatorio en México no contempla la detección de esta patología. Como consecuencia, la mayoría de los casos de AMM en México son diagnosticados de manera tardía, y los niños con esta enfermedad suelen llegar en crisis de grave descompensación metabólica a los hospitales pediátricos, especialmente a los servicios de urgencias<sup>11</sup>.

Actualmente, el tratamiento más utilizado para la AMM es nutricional y consiste en proporcionar una dieta limitada en proteína para disminuir la acumulación de aminoácidos propiogénicos y adecuada en energía para evitar el catabolismo endógeno<sup>12-14</sup>. Se debe administrar L-carnitina en dosis de 50-100 mg/kg/día y dar un suplemento de 1000 mcg de hidroxycobalamina, especialmente en aquellos pacientes con actividad enzimática residual. Cuando los pacientes presentan hiperamonemia crónica se debe administrar un depurador de nitrógeno como el benzoato de sodio o fenilbutirato en dosis de 250 a 500 mg/kg/d, o el ácido carglúmico (50 mg/kg/día)<sup>12,15</sup>. Existen otras opciones de tratamiento tales como el trasplante hepático, o el trasplante hepato-renal, con distintos resultados<sup>16,17</sup>.

La actividad enzimática residual de MUT depende del tipo de variantes patogénicas que constituyen el genotipo de cada paciente. Algunas variantes provocan una pérdida total de la actividad enzimática ( $mut^0$ ), mientras que otras permiten mantener una actividad residual parcial ( $mut^1$ )<sup>18</sup>. La determinación de la actividad de MUT permite clasificar a los pacientes en  $mut^0$  y  $mut^1$ . La presentación más frecuente de AMM es la forma de inicio temprano (fenotipo neonatal) y se asocia a la deficiencia total  $mut^0$ , esta forma de la enfermedad sigue siendo la predominante en poblaciones sin acceso temprano al diagnóstico<sup>1</sup>. La determinación enzimática es técnicamente compleja y únicamente está disponible en pocos centros especializados en el mundo<sup>1,19,20</sup>. Esta limitación hace que, en la práctica clínica, la clasificación funcional de los pacientes dependa principalmente del análisis genético y del fenotipo observado<sup>19</sup>. En la población mexicana, las variantes de *MMUT* causantes de AMM y su correlación con la actividad enzimática son poco conocidas<sup>6</sup>.

El objetivo del presente estudio es describir las características clínicas, bioquímicas y moleculares de una cohorte de pacientes con AMM

por deficiencia de MUT, diagnosticados en el Instituto Nacional de Pediatría. Asimismo, busca sensibilizar al personal de salud, en particular a quienes atienden recién nacidos, sobre la importancia de sospechar tempranamente este diagnóstico. Además, con el propósito de aportar información funcional sobre las variantes patogénicas del gen *MMUT* previamente caracterizadas, se realizó una revisión de la literatura enfocada en estudios de actividad enzimática en la enzima MUT expresada *in vitro*.

## MATERIAL Y MÉTODOS

**Población estudiada.** Se analizaron los datos clínicos de los expedientes de pacientes con deficiencia de MUT confirmada por estudio molecular, y que forman parte de la cohorte de pacientes con AMM del proyecto con registro 2024/032. Los pacientes fueron categorizados según la edad de inicio de sus síntomas en dos grupos: de inicio temprano, dentro de los primeros 30 días de vida (fenotipo neonatal) y de inicio tardío (fenotipo tardío).

**Revisión de la actividad enzimática de las distintas variantes de *MMUT*.** Se realizó una revisión en las bases de datos PubMed, ScienceDirect, Scopus, Google Scholar y la Biblioteca Digital UNAM. El intervalo de búsqueda fue de 1980 hasta la actualidad. Se incluyeron los términos en inglés: *methylmalonyl-CoA mutase*, *recombinant MUT*, *mutagenesis of methylmalonyl-CoA mutase*, *in vitro protein expression*, *MMUT gene* y *variant of uncertain significance*. Se seleccionaron estudios sobre la sobreexpresión de la MUT recombinante en su forma silvestre y en mutantes generadas por mutagénesis dirigida, utilizando sistemas de expresión en bacterias y levaduras. Se consultaron bases de datos especializadas en variantes genéticas asociadas a enfermedades humanas, como ClinVar, BRENDA Enzymes y Leiden Open Variation Database (LOVD). Se recopilaron datos sobre el fenotipo expresado, la clasificación (patogénica, probablemente

patogénica o variant of uncertain significance (VUS), el fenotipo funcional *mut<sup>0</sup>* y *mut<sup>1</sup>*) y los parámetros cinéticos y fisicoquímicos de las enzimas silvestres y mutantes.

**Estadística.** Se realizó estadística descriptiva de las características clínicas y bioquímicas de los pacientes. La distribución de los datos se determinó mediante la prueba de Shapiro–Wilk. Para los datos con distribución normal se reportó el promedio  $\pm$  desviación estándar, los datos con distribución no paramétrica se presentaron como mediana más intervalo intercuartil. Para investigar diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de presentación neonatal y tardía, se realizó la prueba U de Mann–Whitney. Todos estos análisis estadísticos se llevaron a cabo con el programa GraphPad Prism, versión 10.4.1 (532).

**Consideraciones éticas.** El estudio se realizó siguiendo las disposiciones de la Declaración de Helsinki, y el proyecto fue aprobado por los comités de investigación, ética en investigación y bioseguridad.

## RESULTADOS

Se encontraron 29 pacientes con AMM por deficiencia de MUT, 14 niñas y 15 niños. La edad promedio de inicio de síntomas general fue de 2.5 meses, con un mínimo de un día y un máximo de 12 meses. Dieciocho pacientes debutaron en la etapa neonatal (62%), con edad de inicio de síntomas de 2 días. Los once pacientes restantes (38%) que corresponden a formas tardías, iniciaron síntomas en promedio a los 6.7 meses en las etapas de lactantes entre 1 y 12 meses. En los pacientes con fenotipo neonatal, el diagnóstico de AMM se confirmó a una edad promedio de 7.6 meses, mientras que, en aquellos con fenotipo de inicio tardío, la confirmación diagnóstica ocurrió a los 14.2 meses. En términos generales, la odisea diagnóstica tuvo una duración promedio de 7.5 meses.

La C3 al momento del diagnóstico en el grupo neonatal tuvo un promedio de 23.8  $\mu\text{mol/L}$  (mínimo de 4 y un máximo de 50.8, valor de corte,  $< 2.5 \mu\text{mol/L}$ ) y en los tardíos, el promedio fue de 15.5  $\mu\text{mol/L}$  (mínimo de 2.5 y un máximo de 30.6, valor de corte  $< 2.5 \mu\text{mol/L}$ ) (**figura 1A**).

La glicina al momento del diagnóstico en el grupo neonatal fue de 438.9  $\mu\text{mol/L}$  (mínimo de 189.2 y máximo de 787.7, valor de corte  $< 629 \mu\text{mol/L}$ ). En los casos tardíos, el promedio fue de 449.6  $\mu\text{mol/L}$  (mínimo 216.6, máximo 865.9, valor de corte  $< 677 \mu\text{mol/L}$ ) (**figura 1B**).

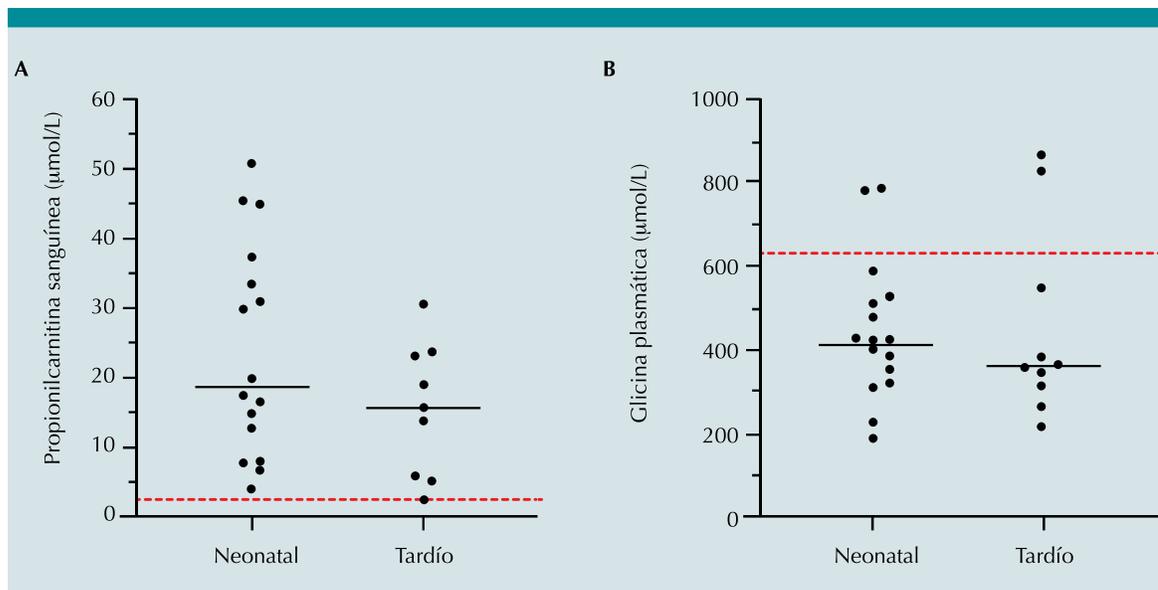
Los datos clínicos al momento del diagnóstico se muestran en el **cuadro 1**. En el **cuadro 2**, se muestran las variantes del gen *MMUT* encontradas en la población estudiada, destacando como más frecuente la c.322C>T o p.(Arg108Cys), con un total de 22/58 alelos (37.9%), seguida de la c.289G>A o p.(Gly94-Arg), con 6/58 alelos (10.3%).

Se encontraron 21 variantes distintas, con 9/21 (42.9%) de pérdida de sentido, 6/21(28.6%) sin

sentido; 5/21 (23.8%) inserciones-delecciones en sentido o cambio en el marco de lectura, y una de defecto del corte y empalme de intrones y exones.

En el **cuadro 3**, se muestran los genotipos de la población estudiada, siendo el c.3222C>T(;)322C>T el más frecuente, con 6 pacientes. Cuatro de estos fueron de inicio neonatal y 2 de inicio tardío.

Como resultado de la búsqueda en la literatura, se encontraron 29 artículos, de los cuales 26 fueron eliminados por no cumplir con los criterios de inclusión, los 2 restantes se revisaron y se colectaron los datos mencionados. En el **cuadro 4** se muestran las diferentes enzimas mutantes MUT conocidas, y sus parámetros cinéticos tales como actividad enzimática y grado de afinidad por su cofactor ( $K_m$  por cofactor) así como los parámetros de la enzima silvestre (Wt, por sus siglas en inglés). En comparación con la actividad de la enzima Wt, cuyo valor normal es de 20.2  $\text{nmol/min/mg}$  de proteína, en las mutantes se observa que el grado de afecta-



**Figura 1.** Concentraciones sanguíneas de propionilcarnitina (C3) (**panel A**) y de glicina (**panel B**), en  $\mu\text{mol/L}$ . Las líneas rojas punteadas indican los valores de corte para cada analito.

**Cuadro 1.** Principales síntomas y datos bioquímicos encontrados en los pacientes con AMM en pacientes mexicanos atendidos en el INP (n=29)

Sistema afectado	Síntomas y datos bioquímicos	Inicio neonatal (N=18) (%)	Inicio tardío (N=11) (%)
Gastrointestinal	Vómito	14 (77.8)	7 (63.6)
	Deshidratación	13 (72.2)	4 (36.4)
	Dificultades de alimentación	11 (61)	7 (63.6)
	Ictericia	10 (55.5)	2 (18.2)
	Succión débil	8 (44.4)	3 (27.3)
	Desnutrición	7 (38.8)	3 (27.3)
	Diarrea	7 (38.9)	3 (27.3)
	Estreñimiento	2 (38.9)	1 (9.1)
	Hepatomegalia	2 (38.9)	2 (18.2)
Neurológico	Letargo	16 (88.9)	6 (54.5)
	Retraso en el desarrollo neurológico	10 (55.5)	4 (36.4)
	Hipotonía	9 (50)	3 (27.3)
	Irritabilidad	8 (44.4)	4 (36.4)
	Convulsiones	7 (38.8)	4 (36.4)
	Coma	3 (16.7)	1 (9.1)
	Espasticidad	2 (38.9)	1 (9.1)
	Distonía	2 (38.9)	0
Cardio-pulmonar	Disnea	11 (61.1)	4 (36.4)
	Taquipnea	6 (33.3)	6 (54.5)
	Taquicardia	3 (16.7)	1 (9.1)
	Apnea	2 (38.9)	0
	Bradycardia	1 (5.5)	0
Renal	Lesión renal aguda	2 (38.9)	1 (9.1)
	Acidosis tubular renal	2 (38.9)	0
Infeccioso	Fiebre	10 (55.5)	3 (27.3)
	Neumonía	6 (33.3)	2 (18.2)
	Sepsis	5 (27.8)	0
	Infecciones recurrentes	5 (27.8)	5 (45.4)
Sanguíneo	Anemia	10 (55.5)	7 (63.6)
	Leucopenia	9 (50)	5 (45.4)
	Trombocitopenia	4 (22.2)	1 (9.1)
Bioquímico	Acidosis	17 (94.4)	11 (100)
	Hiperamonemia	12 (66.7)	5 (45.4)
	Brecha aniónica sérica elevada	10 (55.5)	8 (72.7)
	Acidosis láctica	6 (33.3)	5 (45.4)
	Hipoglucemia	6 (33.3)	4 (36.4)
	Cetosis	4 (22.2)	3 (27.3)
	Hiper glucemia	4 (22.2)	2 (18.2)

**Cuadro 2.** Variantes en *MMUT* encontradas en pacientes mexicanos con AMM<sup>6</sup>

Variante						
c.DNA	Exon	Proteína	Clasificación	Clasif. Patogenicidad	# alelos	% variante
c.322C>T	2	p.(Arg108Cys)	Pérdida de sentido (missense)	Patogénica	22	37.9
c.280G>A	2	p.(Gly94Arg)			6	10.3
c.607G>A	3	p.(Gly203Arg)			4	6.9
c.2080C>T	12	p.(Arg694Trp)	Sin sentido (nonsense)	Probablemente patogénica	3	5.2
c.330T>G	2	p.(Tyr110*)			2	3.4
c.682C>T	3	p.(Arg228*)	Pérdida de sentido (missense)	Probablemente patogénica	2	3.4
c.842T>C	4	p.(Leu281Ser)			2	3.4
c.1022dupA	5	p.(Asn341Lysfsx20)	Inserciones y deleciones en sentido o cambio en el marco de lectura (In-frame and frameshift indels)	Patogénica	2	3.4
c.1445-1G>T	7	p.(?)	Defecto del corte y empalme de intrones y exones (Splicing defect)		2	3.4
c.1846C>T	11	p.(Arg616Cys) <sup>a</sup>	Pérdida de sentido (missense)	Probablemente patogénica	2	3.4
c.91C>T	2	p.(Arg31*)	Sin sentido (nonsense)	Probablemente patogénica	1	1.7
c.385+3_385+4insTAAGGGT	12	p.(?)	Inserciones y deleciones en sentido o cambio en el marco de lectura (In-frame and frameshift indels)		1	1.7
c.406G>T	3	p.(Val136Phe)	Pérdida de sentido (missense)	Patogénica	1	1.7
c.589G>A	3	p.(Ala197Thr)			1	1.7
c.671_678dupAATTTATG	3	p.(Val227Asnfsx16)	Inserciones y deleciones en sentido o cambio en el marco de lectura (In-frame and frameshift indels)	Probablemente patogénica	1	1.7
c.970G>A	5	p.(Ala327Thr)	Pérdida de sentido (missense)		1	1.7
c.1476C>A	7	p.(Tyr492*)	Sin sentido (nonsense)	Probablemente patogénica	1	1.7
c.1739_1746delATCGAATG	10	p.(Asp580fs)	Inserciones y deleciones en sentido o cambio en el marco de lectura (In-frame and frameshift indels)		1	1.7
c.1891delG	11	p.(Ala631Glnfsx17) <sup>a</sup>	Inserciones y deleciones en sentido o cambio en el marco de lectura (In-frame and frameshift indels)	Patogénica	1	1.7
c.2179C>T	13	p.(Arg727*)	Sin sentido (nonsense)		1	1.7
c.1531C>T	8	p.(Arg511*)	Sin sentido (nonsense)	Patogénica	1	1.7
					58	100

Abreviaturas: I, intrón. <sup>a</sup>variantes que no habían sido previamente reportadas en la literatura.

**Cuadro 4.** Parámetros cinéticos y clasificación patológica de variantes de MUT, determinados in vitro en modelo bacteriano

Variante		Fenotipo bioquímico observado	Clasificación de patogenicidad*	Actividad enzimática específica (nmol/min/mg prot)	Km por cofactor AdoCbl (nmol/L)	Referencia
DNA	Proteína					
Proteína silvestre (Wt)			No aplica	20.2	4.74 / 28	
c.257C>T	p.(Pro86Leu)	mut	Sin clasificar	16	3014	
c.281G>T	p.(Gly94Val)	mut	Patogénica	--	-- / 14,000	
c.299A>G	p.(Tyr100Cys)	mut	Patogénica/Probablemente patogénica	12.1	3648	
c.572C>A	p.(Ala191Glu)	mut <sup>o</sup>	Patogénica	0.17	--	
c.654A>C	p.(Gln218His)	mut <sup>o</sup>	Probablemente patogénica	0.09	--	
c.655A>T	p.(Asn219Tyr)	mut <sup>o</sup>	Patogénica	0.24	--	
c.691T>A	p.(Tyr231Asn)	mut	Probablemente patogénica	12.2	6020 / 9,000	
c.947A>G	p.(Tyr316Cys)	mut	Patogénica/Probablemente patogénica	3.64	19.8	
c.982C>T	p.(Leu328Phe)	mut <sup>o</sup>	Patogénica/probablemente patogénica	0.05	--	
c.1031C>T	p.(Ser344Phe)	mut	Sin clasificar	0.62	36.4	
c.1097A>G	p.(Asn366Ser)	mut	VUS	0.59	219	
c.1106G>A	p.(Arg369His)	mut <sup>o</sup>	Patogénica	0.27	-- / 13,000	
c.1160C>T	p.(Thr387Ile)	mut	Patogénica	1.84	66.6	
c.1276G>A	p.(Gly426Arg)	mut	Patogénica/Probablemente patogénica	2.59	9261	19, 29
c.1718T>C	p.(Phe573Ser)	mut	Patogénica/probablemente patogénica	1.22	21.4	
c.1843C>A	p.(Pro615Thr)	mut <sup>o</sup>	Patogénica	0.22	--	
c.1844C>T	p.(Pro615Leu)	mut <sup>o</sup>	Patogénica	0.09	--	
c.1867G>C	p.(Gly623Arg)	mut	Patogénica/Probablemente patogénica	--	-- / 45,000	
c.1898T>G	p.(Val633Gly)	mut	Clasificaciones contradictorias de patogenicidad	10.2	1016	
c.1943G>A	p.(Gly648Asp)	mut	Patogénica	17.2	6612	
c.2033A>G	p.(His678Arg)	mut	Probablemente patogénica	--	1,800	
c.2080C>T	p.(Arg694Trp)	mut	Patogénica	0.73	45.9	
c.2081G>T	p.(Arg694Leu)	mut	Sin clasificar	0.54	84.1	
c.2099T>A	p.(Met700Lys)	mut	Patogénica/Probablemente patogénica	0.67	376	
c.2150G>T	p.(Gly717Val)	mut	Patogénica	5.45	8484 / 20,000	
c.2206C>T	p.(Leu736Phe)	mut	Sin clasificar	2.66	221	

\* De acuerdo a ClinVar. VUS, variante de significado incierto. -- No determinado

ción de la enzima es variable, por ejemplo, la mutante p.(Pro86Leu) producida por la variante c.257C>T, presentó una actividad enzimática de 16 nmol/min/mg de proteína, mientras que la mutante p.(Leu328Phe), originada por la variante c.982C>T, mostró una dramática reducción de la actividad (0.05 nmol/min/mg). Los valores de Km de las proteínas mutantes, comparados con la enzima Wt, cuya afinidad normal por el cofactor es 4.74 nmol/L, mostraron una disminución importante. En particular, la mutante p.(Gly623Arg), presentó una reducción de la afinidad de 9,493 veces en comparación con la enzima Wt.

## DISCUSIÓN

Los resultados obtenidos en este trabajo sobre una cohorte de 29 pacientes con AMM por deficiencia de MUT subrayan la importancia de hacer un diagnóstico temprano y preciso para mejorar el pronóstico de esta enfermedad. Nuestro estudio corrobora que la AMM es un error innato del metabolismo con un amplio espectro de manifestaciones clínicas, lo que dificulta su identificación oportuna y prolonga la odisea diagnóstica.

En la cohorte analizada, la edad de inicio de síntomas de los pacientes fue de 2.5 meses, con un mínimo de un día y máximo de 12 meses. Esta variabilidad refleja la heterogeneidad clínica de la enfermedad. Al estratificar por fenotipo de presentación, observamos que los pacientes con inicio neonatal desarrollaron síntomas en un promedio de los 2 días de vida, mientras que los de inicio tardío a los 6.7 meses. En este trabajo se encontró un mayor número de casos con fenotipo neonatal (18/29, 62%) que con tardío (11/29, 38%), además los pacientes con fenotipo neonatal presentaron más síntomas, excepto los datos bioquímicos, la taquipnea y las infecciones recurrentes, que fueron más frecuentes en los pacientes con inicio tardío de síntomas (**cuadro 1**). Lo anterior, corrobora lo

ya descrito en la literatura, que establece que los fenotipos neonatales son más severos y con síntomas más graves, y generalmente corresponden al fenotipo mut<sup>01</sup>.

Desde el punto de vista de los marcadores diagnósticos, los niveles de C3 y la elevación de glicina plasmática son consistentes con el perfil metabólico característico de la AMM<sup>21</sup>. En los pacientes neonatales, el nivel promedio de C3 fue de 23.8 µmol/L (intervalo: 4-50.8 µmol/L), significativamente superior al valor de referencia (< 2.5µmol/L). En los casos de inicio tardío, aunque los valores de C3 fueron más bajos (15.5 µmol/L en promedio), seguían estando por arriba del valor de referencia mencionado. De manera similar, los valores de glicina estuvieron elevados en ambos grupos, pero algunos pacientes tuvieron valores de glicina dentro de límites normales (**figura 1**).

El análisis genético identificó un total de 21 variantes en el gen *MMUT*, de las cuales la variante c.3822C>T o p.(Arg108Cys) fue la más frecuente. El alto número de variantes encontradas es consistente con estudios previos y corrobora la diversidad genética de esta enfermedad<sup>19,22,23</sup>.

El genotipo c.322C>T(;);322C>T, correspondiente a la variante p.Arg108Cys(;);Arg108Cys fue el más frecuentemente observado, presente en 6 pacientes. De estos, 4 presentaron un fenotipo neonatal, mientras que 2 manifestaron un fenotipo de inicio tardío (**cuadro 3**). Este genotipo fue previamente reportado en diez pacientes con ancestría hispana,<sup>22,24,25</sup> y en un paciente iraní<sup>26</sup>. De estos 11 pacientes únicamente se reportó la edad de inicio en 6, y es importante destacar que, en tres de ellos, la edad de presentación fue neonatal y en los otros tres la presentación fue tardía, lo cual coincide con nuestros hallazgos. Esto sugiere un fenotipo heterogéneo para este genotipo.

En este estudio identificamos el genotipo c.322C>T(;);280G>A o p.Arg108Cys(;);Gly94Arg

en tres pacientes: dos con fenotipo neonatal y uno de inicio tardío. Este genotipo fue reportado previamente por Worgan y colaboradores en población de inmigrantes mexicanos en Canadá, con variabilidad en la presentación neonatal y tardía<sup>22</sup>, en concordancia con nuestros hallazgos. Asimismo, en un paciente con fenotipo tardío encontramos el genotipo c.1846C>T(;);1846C>T o p.Arg616Cys(;);Arg616Cys, descrito previamente por Worgan y cols. en un paciente hispano con fenotipo tardío, clasificado como mut<sup>0</sup>. Esta variante se ubica en el dominio de unión a AdoCbl, donde la mayoría de las mutaciones suelen asociarse con cuadros clínicos menos severos que aquellas localizadas en el dominio de unión al sustrato. Por otro lado, uno de nuestros pacientes presentó el genotipo c.2080C>T(;);2080C>T o p.Arg694Trp(;);Arg694Trp, también localizado en el dominio de unión a AdoCbl. Este caso se manifestó con fenotipo tardío, coincidiendo con reportes previos en pacientes de Medio Oriente<sup>27</sup>. Finalmente, en algunos pacientes con fenotipo tardío resulta difícil explicar este patrón clínico, pues presentan genotipos heterocigotos compuestos cuyas variantes, en estado homocigoto, se han descrito en casos con fenotipo neonatal.

Nuestros resultados, en conjunto con los hallazgos reportados en la literatura, corroboran las dificultades para establecer una correlación genotipo-fenotipo en la AMM, y subrayan la necesidad de hacer ensayos enzimáticos para determinar el tipo de AMM (mut<sup>0</sup> o mut<sup>+</sup>).

## CONCLUSIÓN

Los hallazgos de este estudio destacan la elevada frecuencia de la presentación neonatal de la AMM por deficiencia de MUT, lo que refuerza la necesidad de sensibilizar y capacitar al personal de salud para que reconozcan oportunamente esta enfermedad. La odisea diagnóstica promedio de 7.5 meses indica que los casos no están siendo detectados a tiempo, lo que expone a los pacientes a crisis metabólicas severas con

potencial impacto neurológico y funcional a largo plazo, y elevada mortalidad. Dado que en México el tamiz neonatal ampliado aún no está implementado de manera universal, la sospecha clínica sigue siendo el pilar fundamental para el diagnóstico temprano<sup>28</sup>. Por ello, es imperativo que los médicos pediatras, neonatólogos, y especialistas en urgencias reciban capacitación continua sobre la presentación clínica de los errores innatos del metabolismo, particularmente en recién nacidos con síntomas inespecíficos tales como rechazo el alimento, letargo, acidosis o crisis metabólicas sin causa aparente. Finalmente, resaltamos que el análisis genético y enzimático debe ser promovido como herramienta complementaria para la confirmación diagnóstica y la determinación del tipo de AMM.

## REFERENCIAS

1. Manoli I, Sloan JL, Venditti CP. Isolated Methylmalonic Acidemia. [Internet] Seattle (WA): University of Washington, Seattle. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LH, Gripp KW, Amemiya A, Editors. GeneReviews®; 1993-2023, Seattle, USA, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1231/> (accessed on February 3th, 2025).
2. Head PE, Meier JL, Venditti CP. New insights into the pathophysiology of methylmalonic acidemia. *J Inherit Metab Dis* 2023;46: 436-449.
3. Fokkema IF, Taschner PE, Schaafsma GC, Celli J, Laros JF, den Dunnen JT. LOVD v.2.0: the next generation in gene variant databases. *Hum Mutat* 2011;32: 557-63.
4. Armstrong AJ, Collado MS, Henke BR, Olson MW, Hoang S.A, Hamilton CA, et al. A novel small molecule approach for the treatment of propionic and methylmalonic acidemias. *Mol Genet Metab* 2021;133: 71-82.
5. Hörster F, Tuncel AT, Gleich F, Plessl T, Froese SD, Garbade SF, et al. Delineating the clinical spectrum of isolated methylmalonic acidurias: cbIA and mut. *J Inherit Metab Dis* 2021;44: 193-214.
6. Fernández-Lainez C, Vela-Amieva M, Reyna-Fabián M, Fernández-Hernández L, Guillén-López S, López-Mejía L, et al. Isolated methylmalonic acidemia in Mexico: Genotypic spectrum, report of two novel MMUT variants and a possible synergistic heterozygosity effect. *Mol Genet Metab Rep* 2024;41: 101155.
7. Dos Reis BG, Becker GS, Marchetti DP, de Moura Coelho D, Sitta A, Wajner M, et al. Neurodegenerative biomarkers and inflammation in patients with propionic and methylmalonic acidemias: effect of L-carnitine treatment. *Metab Brain Dis* 2024;40: 6.

8. Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM®. [Internet]. McKusick-Nathans Institute of Genetic Medicine, Johns Hopkins University, Baltimore, MD, (accessed on February 03, 2025). <https://omim.org/entry/251000?search=methylmalonic%20acidemia&highlight=%28acidaemia%7Cacidemia%29%2Cmethylmalonic>.
9. Shakiba M, Keramatipour M. Effect of whole exome sequencing in diagnosis of inborn errors of metabolism and neurogenetic disorders. *Iran J Child Neurol* 2018;12: 7-15.
10. Marom D, Mory A, Reytan-Miron S, Amir Y, Kurolap A, Cohen JG, et al. National rapid genome sequencing in neonatal intensive care. *JAMA Netw Open* 2024;7: e240146-e240146.
11. Ibarra-González I, Fernández-Lainez C, Vela-Amieva M, Guillén-López S, Belmont-Martínez L, López-Mejía L, et al. A Review of Disparities and Unmet Newborn Screening Needs over 33 Years in a Cohort of Mexican Patients with Inborn Errors of Intermediary Metabolism. *Int J Neonatal Screen* 2023;9: 59.
12. Fraser JL, Venditti CP. Methylmalonic and propionic acidemias: clinical management update. *Curr Opin Pediatr* 2016;28: 682-693.
13. Singh R, Rohr F. Southeast Regional Genetics Network/ Genetic Metabolic Dietitians International SERN/GMDI Management guidelines portal. [Internet] The Nutrition Management Guideline for individuals with propionic acidemia. Atlanta GA, USA. Available online: <https://managementguidelines.net/guidelines.php/104/PROP%20Nutrition%20Guidelines/Version%201.2> (accessed on January 23th, 2025).
14. Myles JG, Manoli I, Venditti CP. Effects of medical food leucine content in the management of methylmalonic and propionic acidemias. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2018;21: 42-48.
15. Forny P, Hörster F, Ballhausen D, Chakrapani A, Chapman KA, Dionisi-Vici C, et al. Guidelines for the diagnosis and management of methylmalonic acidemia and propionic acidemia: First revision. *J Inher Metab Dis* 2021;44: 566-592.
16. Chakrapani A, Stojanovic J, Vara R, De Nictolis F, Spada M, Dionisi-Vici C. Safety, efficacy, and timing of transplantation (s) in propionic and methylmalonic aciduria. *J Inher Metab Dis* 2023;46: 466-481.
17. Minnee RC, Sakamoto S, Fukuda A, Uchida H, Hirukawa K, Honda M, et al. Long-Term Outcomes of Living Donor Liver Transplantation for Methylmalonic Acidemia. *Pediatr Transplant* 2024;28: e14834.
18. Willard HF, Rosenberg LE. Inherited methylmalonyl CoA mutase apoenzyme deficiency in human fibroblasts: evidence for allelic heterogeneity, genetic compounds, and codominant expression. *J Clin Invest* 1980;65: 690-698.
19. Forny P, Froese DS, Suormala T, Yue WW, Baumgartner MR. Functional Characterization and Categorization of Missense Mutations that Cause Methylmalonyl-CoA Mutase (MUT) Deficiency. *Hum mutat* 2014;35: 1449-1458.
20. Forny P, Bonilla X, Lamparter D, Shao W, Plessl T, Frei C, et al. Integrated multi-omics reveals anaplerotic rewiring in methylmalonyl-CoA mutase deficiency. *Nat Metab* 2023;5: 80-95.
21. Fenton W, Gravel R, Rosenblatt D. Disorders of propionate and methylmalonate metabolism. In *The online metabolic and molecular bases of inherited disease*, Scriver C, Beaudet AL, Sly WS, Valle D. Eds; McGraw-Hill: New York, 2019; Volume 2, pp. 2165-2193.
22. Worgan LC, Niles K, Tirone JC, Hofmann A, Verner A, Sammak A, et al. Spectrum of mutations in mut methylmalonic acidemia and identification of a common Hispanic mutation and haplotype. *Hum mutat* 2006;27: 31-43.
23. Acquaviva C, Benoist JF, Pereira S, Callebaut I, Koskas T, Porquet D, et al. Molecular basis of methylmalonyl-CoA mutase apoenzyme defect in 40 European patients affected by mut<sup>o</sup> and mut<sup>-</sup> forms of methylmalonic acidemia: Identification of 29 novel mutations in the MUT gene. *Hum Mutat* 2005;25: 167-176.
24. Chu J, Pupavac M, Watkins D, Tian X, Feng Y, Chen S, et al. Next generation sequencing of patients with mut methylmalonic aciduria: Validation of somatic cell studies and identification of 16 novel mutations. *Mol Genet Metab* 2016; 118: 264-271.
25. Harrington EA, Sloan JL, Manoli I, Chandler RJ, Schneider M, McGuire PJ, et al. Neutralizing antibodies against adeno-associated viral capsids in patients with mut methylmalonic acidemia. *Hum Gene Ther* 2016;27: 345-353.
26. Jafari M, Karami F, Setoodeh A, Rahmanifar A, Bagherian H, Alaei MR, et al. Identification of novel mutations in the MMAA and MUT genes among methylmalonic aciduria families. *Iran J Child Neurol* 2023; 27: 397.
27. Lempp TJ, Suormala T, Siegenthaler R, Baumgartner ER, Fowler B, Steinmann B, et al. Mutation and biochemical analysis of 19 probands with mut<sup>o</sup> and 13 with mut<sup>-</sup> methylmalonic aciduria: identification of seven novel mutations. *Mol Genet Metab* 2007;90: 284-290.
28. García-Velarde PM, Sánchez-Verdigel I, Tavera-Rodríguez MG, Navarro-Ramírez AC. Acidemia metil malónica en un lactante de 3 meses de edad. *Acta Ped Mex* 2024;45: 34-40.
29. Janata J, Kogekar N, Fenton WA. Expression and kinetic characterization of methylmalonyl-CoA mutase from patients with the mut<sup>-</sup> phenotype: evidence for naturally occurring interallelic complementation. *Hum Mol Genet* 1997;6: 1457-1464.