

M. Rogé Canales, C. Rodrigo Gonzalo de Liria, J. Prats Viñas, M. Vaquero Pérez\*, A. Ribes Rubió\*\*, M. Rodés Monegal\*\*, G. Pintos Morell

*An Esp Pediatr 1996;45:97-98.*

### Introducción

El síndrome hemolítico-urémico puede presentarse de forma típica, asociado a diarrea, de inicio súbito y buen pronóstico; en cambio las formas atípicas, como las hereditarias, recidivantes o asociadas a fármacos, no se acompañan de diarrea y tienen, en general, peor pronóstico.

Entre las múltiples causas que producen un síndrome hemolítico-urémico atípico, se encuentra la alteración del metabolismo intracelular de la vitamina B<sub>12</sub><sup>(1)</sup>. Clínicamente se caracteriza por inicio en el período neonatal, ausencia de fase prodromática, signos intestinales crónicos, hematuria y proteinuria, deterioro neurológico, retinopatía pigmentaria y afectación multivisceral.

El metabolismo intracelular de la cobalamina tiene dos vías: una de ellas se produce en el citoplasma donde se convierte en metilcobalamina que cataliza la metilación de la homocisteína en metionina, y la otra vía se localiza en la mitocondria donde la cobalamina se convierte en adenosilcobalamina que interviene en la conversión de metilmalonil-CoA en succinil-CoA (Fig. 1).

El déficit combinado de metilcobalamina y adenosilcobalamina provoca aciduria metilmalónica y homocistinuria<sup>(2)</sup>, y en el caso concreto de la mutación CblC, puede asociarse a síndrome hemolítico-urémico en los primeros meses de la vida con afectación multiorgánica.

### Observación clínica

Lactante mujer de un mes de vida, con antecedentes de bajo peso para su edad gestacional (PN:2.735 g (-3DS)), que se remite a nuestro centro para estudio de retraso ponderal y microhematuria.

En la exploración física a su ingreso llama la atención una importante palidez cutaneomucosa y leve distrofia, con un peso de 2.980 g (-3DS), longitud: 52,5 cm (-1DS) y TA: 85/32 mmHg (p50). De los exámenes de laboratorio realizados destacamos: Hb: 88 g/L, Hto: 26 %, plq: 410 x 10<sup>9</sup>/L, urea: 5 mmol/L (N:1,8-6,4), creatinina: 59 µmol/L (N:18-35) y sedimento de orina con

## Síndrome hemolítico-urémico neonatal asociado a aciduria metilmalónica y homocistinuria

20-25 hematíes/campo. El estudio hematológico evidenciaba signos indirectos de hemólisis; LDH: 494 U/L, reticulocitos: 114.720/mm<sup>3</sup>, haptoglobina: 0, morfología hematíes: estomatocitos y algún esquistocito. El aspirado medular mostraba alteraciones sugestivas de megaloblastosis y la ecografía abdominal era normal. Otros datos remarcables: Vit B<sub>12</sub> plasmática: 1.323 pg/ml (N:200-750), Folato sérico: > 24 ng/ml (N:2-18), Folato eritrocitario: 910 (N:100-575), C3: 41 mg/dl (N:53-167), C4: 16 mg/dl (N:7-38), CH50: 38 U/ml (N > 75), Inmunocomplejos circulantes: 1,1 mg/dl (N < 1,5), Anticuerpos antinucleares negativos, IgA: 82 mg/dl, IgG: 470 mg/dl y IgM: 365 mg/dl.

Por persistencia de microhematuria con leve proteinuria y función renal moderadamente afectada, se realizó biopsia renal que mostró microangiopatía glomerular con signos de mesangiólisis y microtrombos capilares e inmunofluorescencia negativa, compatible con síndrome hemolítico-urémico.

Al mes del ingreso, estando previamente estable, inició deterioro progresivo del estado general con afectación multivisceral, estableciéndose insuficiencia renal (urea: 18,5 mmol/L, creatinina: 97,2 µmol/L), hipertensión arterial (110/70 mmHg), microhematuria y proteinuria, anemia severa recidivante y hepatoesplenomegalia. Al añadirse alteraciones neurológicas, en forma de mioclonias oculares con hipertonía de extremidades y dificultad respiratoria, se trasladó a una unidad de cuidados intensivos pediátricos donde precisó intubación endotraqueal y diálisis peritoneal además de repetidas transfusiones de hematíes, plaquetas y plasma.

Las exploraciones realizadas en este momento de la evolución mostraban: edema pulmonar, focalidad fronto-temporal izquierda en el electroencefalograma con ecografía cerebral normal, y en la ecografía abdominal se evidenciaban unos riñones grandes e hiperecogénicos.

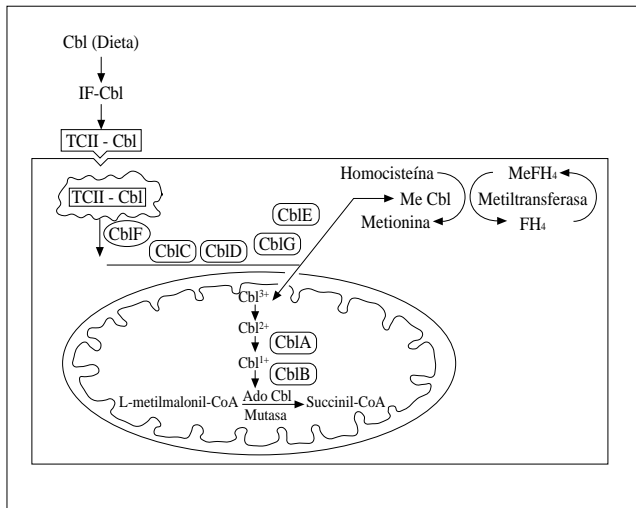
A pesar del tratamiento realizado, incluyendo la administración de prostaciclina, falleció a los tres meses de vida por un cuadro séptico secundario a peritonitis por *S. aureus* y *E. coli*.

Una muestra de orina congelada recogida en el momento de iniciar el deterioro, antes de introducirse ningún medicamento, permitió conocer la etiología del síndrome hemolítico-urémico atípico. En la orina se detectaron cantidades extremadamente elevadas de ácido metilmalónico: 2.809 mg/gr. creatinina y homocistina: 1.123 µmol/gr. creatinina, indicando la existencia de una alteración metabólica por déficit intracelular de la vitamina B<sub>12</sub> como

Servicios de Pediatría y \*Anatomía Patológica, Hospital Universitario "Germans Trias i Pujol", Badalona; \*\*Institut de Bioquímica Clínica, Cerdanyola (Barcelona).  
Correspondencia: G. Pintos Morell, Servicio de Pediatría, Hospital Universitario "Germans Trias i Pujol". Ctra. del Canyet, s/n. 08916 Badalona.

Recibido: Junio 1995

Aceptado: Octubre 1995



**Figura 1.** Metabolismo intracelular de la vitamina B<sub>12</sub>: La mutación CblC determina aciduria metilmalónica y homocistinuria por alteración de las vías mitocondrial y citoplasmática.

origen del síndrome hemolítico-urémico congénito y atípico.  
**Discusión**

En la literatura se han descrito 13 casos de síndrome hemolítico-urémico atípico asociados a un déficit intracelular del metabolismo de la vitamina B<sub>12</sub><sup>(3-6,8)</sup>, más concretamente por la mutación CblC, que es de herencia autosómica recesiva.

El diagnóstico de esta enfermedad metabólica se realiza mediante el estudio de aminoácidos en plasma y orina, y de los ácidos orgánicos en orina, evidenciándose un nivel plasmático elevado de homocistina y una excreción urinaria elevada de homocistina y ácido metilmalónico, siendo estos cambios bioquímicos específicos de dicho trastorno. Posteriormente puede confirmarse en fibroblastos, mediante el estudio de la actividad metionin sintasa y metilmalonil-CoA mutasa<sup>(7)</sup>.

La presentación clínica de la alteración del metabolismo intracelular de la vitamina B<sub>12</sub> se caracteriza por: una forma de presentación tardía con anemia megaloblástica, alteración neurológica y retinopatía<sup>(2)</sup>, y una forma de inicio precoz, en el período neonatal, que puede estar asociada a un síndrome hemolítico-urémico. Esta última se caracteriza por dificultad en la alimentación acompañada de retraso ponderal, hipotonía, pancitopenia, así como también afectación renal. Llama la atención, en nuestro caso, una anemia hemolítica sin aparición de trombopenia hasta el final de la evolución. Pero, lo más importante de este cuadro es la afectación multivisceral que incluye insuficiencia hepatocelular, sangrados gastrointestinales y diarreas, neumono-

patía intersticial, insuficiencia cardíaca y alteraciones neurológicas. Un elemento diagnóstico importante es la retinopatía pigmentaria.

De los 13 lactantes diagnosticados con este cuadro, dos de ellos recibieron tratamiento con hidroxicobalamina, ácido fólico y betaína, y otros dos, con hidroxicobalamina únicamente, siendo la terapéutica efectiva en 3 de ellos. Desafortunadamente, en nuestro caso, el diagnóstico fue realizado de forma tardía no pudiéndose valorar la efectividad del tratamiento con vitamina B<sub>12</sub>.

Aconsejamos realizar una búsqueda sistemática de este déficit en todo síndrome hemolítico-urémico de aparición en el período neonatal o primeros meses de vida, ya que sólo un diagnóstico preciso permitirá un tratamiento etiológico precoz para intentar evitar un daño neurológico irreversible, además de un consejo genético apropiado.

### Agradecimientos

Agradecemos a los Drs. José Nieto y Pedro Domínguez del Hospital Universitario Materno-Infantil Valle Hebrón (Barcelona) su valiosa colaboración.

### Bibliografía

- Baumgartner ER, Wick H, Maurer R, Egli N, Steinmann B. Congenital defect in intracellular cobalamin metabolism resulting in homocystinuria and methylmalonic aciduria. I. Case report and histopathology. *Helv Paediatr Acta* 1979;**34**:465-482.
- Ribes A, Vilaseca MA, Briones P, Maya A, Sabater J. Methylmalonic aciduria with homocystinuria. *J Inher Metab Dis*. 1984;**7** suppl 2:129-130.
- Russo P, Doyon J, Sonsino E, Ogier H, Saudubray JM. A congenital anomaly of vitamin B12 metabolism. A study of three cases. *Human Pathol* 1992;**23**:504-512.
- Geraghty MT, Perlman EJ, Martin LS, Hayflick SJ, Casella JF, Rosenblatt DS, Valle D. Cobalamin C defect associated with hemolytic-uremic syndrome. *J Pediatr* 1992;**120**:934-937.
- Chenel C, Wood C, Gourrier E, Zittoun J, Casadevall I, Ogier H. Syndrome hémolytique et urémique néonatal acidurie méthylmalonique et homocystinurie par déficit intracellulaire de la vitamine B12. *Arch Fr Pédiatr* 1993;**50**:749-754.
- Cerone R, Barbano G, Maritano L, Perfumo F, Caruso U, Gusmano G, Romano C. Syndrome hémolytique et urémique néonatal, acidurie méthylmalonique et homocystinurie par déficit intracellulaire de la vitamine B12. *Arch Pédiatr* 1994;**1**:762-764.
- Ribes A, Briones P, Vilaseca MA, Lluch M, Rodés M, Maya A, Campistol J, Pascual P, Suormala T, Baumgartner R. Methylmalonic aciduria with homocystinuria: biochemical studies, treatment, and clinical course of a CblC patient. *Eur J Pediatr* 1990;**149**:412-415.
- Loirat C, Ogier de Baulny H, Baudouin V, Peuchmaur M. Hemolytic uremic syndrome (HUS) in children with vitamin B12 intracellular metabolism deficiency. *Pediatr Nephrol* 1994;**8**:C41 (abstract).