Source text:

1. Case Presentation

A 5-year-old boy presented with complaints of fever, vomiting, poor feeding, and lethargy for the first time at the age of 11 months. We observed that the patient had pallor and tachypnea and was drowsy. Further evaluation suggested high anion-gap metabolic acidosis with ketonuria (urine ketones 3+) and normal electrolyte, blood sugar (94 mg/dL), vitamin B12, and homocysteine levels. Plasma ammonia and plasma lactate were 118 units and 2.9 units, respectively. Transcranial magnetic stimulation results were normal, but gas chromatography mass spectrometry analysis of urine revealed elevated 3-OH propionic acid [12.39 retention time (RT)] and methyl malonic acid levels [16.92 RT, Suppl Figure 1, in Supplementary Material available online at https://doi.org/10.1155/2017/8984951]. Since then, the patient was on a low-protein diet and carnitine, biotin, thiamine, and vitamin B12 injections. The child was thereafter admitted to the hospital on seven occasions with acute decompensation and managed as per protocol. Mutational analysis for methylmalonic acidemia (MMA) showed a single heterozygous missense variant c.976 A>G (p.Arg326Gly) in exon 5 of the *MUT* gene (genomic coordinates: chr 6: 49421405): a variant of uncertain significance. Chromosomal microarray analysis did not reveal any major deletion or duplication that could disrupt the gene. Since exon 3 and exon 6 were not adequately covered by next generation sequencing (NGS), further evaluation by Sanger sequencing for targeted exons was performed, and a second mutation in exon 3 c.753 G>A (p.=) was identified. The variants were predicted as damaging by the SIFT database (Suppl data) and as deleterious by Polyphen-2 and MutationTaster, but they were absent in the ExAC database. Brain magnetic resonance image of the patient (from the age of four years) showed multifocal cystic encephalomalacic changes with surrounding gliosis in deep white matter predominantly in frontoparietal regions (Figure 1). During the latest admission of the patient to the hospital, we observed fresh neurological findings in the form of perioral tremors, generalized hypertonia, and generalized dystonia with clonus with exaggerated deep tendon reflexes. The patient was treated with intravenous dextrose and sodium bicarbonate and was continued on carnitine and vitamin B12 injections. Plasma ammonia and plasma lactate were 18 units and 4.9 units, respectively. Brain magnetic resonance image of the patient revealed bilateral basal ganglia hyperintensities, suggestive of metabolic stroke. After the subsidence of acute crisis, he was discharged on carnitine vitamin B12 injections, and trihexyphenidyl. His parents were counseled regarding the prognosis and for prenatal diagnosis for subsequent pregnancies.

Translated Text:

2. Presentación de un caso

Un niño de 5 años de edad se presentó con síntomas de fiebre, vómitos, mala alimentación y letargo por primera vez a la edad de 11 meses. Observamos que el paciente estaba con palidez, taquipnea y somnolencia. Una evaluación adicional sugirió acidosis metabólica con alta brecha aniónica con cetonuria (cetonas 3+ en orina) y niveles normales de electrolitos, azúcar en la sangre (94 mg/dL), vitamina B12 y homocisteína. El amoníaco en plasma y el lactato en plasma fueron 118 unidades y 2,9 unidades, respectivamente. Los resultados de la estimulación magnética transcraneal fueron normales,

pero el análisis de orina de espectrometría de masas por cromatografía de gases reveló niveles elevados de ácido 3-OH propiónico [tiempo de retención (tR) de 12,39] y ácido metilmalónico [tR de 16,92, figura adicional 1, en el material adicional disponible en línea en https://doi.org/10.1155/2017/8984951]. Desde entonces, el paciente ha seguido una dieta baja en proteínas y ha recibido inyecciones de carnitina, biotina, tiamina y vitamina B12. El niño fue admitido en el hospital en siete ocasiones con descompensación aguda y tratado según el protocolo. El análisis mutacional para la acidemia metilmalónica (MMA) mostró una única variante heterocigótica de missense c.976 A>G (p.Arg326Gly) en el exón 5 del gen *MUT* (coordenadas genómicas: Cr 6: 49421405): una variante de significado incierto. El análisis de microarrays cromosómicos no reveló ninguna eliminación o duplicación importante que pudiera alterar el gen. Debido a que el exón 3 y el exón 6 no fueron tratados adecuadamente por la secuenciación de próxima generación (NGS), se realizó una evaluación adicional por la secuenciación de Sanger para exones específicos, y se identificó una segunda mutación en el exón 3 c.753 G>A (p.=). Se predijo que las variantes eran perjudiciales para la base de datos SIFT (datos de los proveedores) y perjudiciales para el Polyphen-2 y MutationTaster, pero no figuraban en la base de datos ExAC. La imagen de resonancia magnética cerebral del paciente (a partir de los cuatro años de edad) mostró cambios encefalomádicos multifocales con gliosis circundantes en la materia blanca profunda, predominantemente en las regiones frontoparietales (Figura 1). Durante la última admisión del paciente en el hospital, observamos nuevos hallazgos neurológicos en forma de temblores periorales, hipertonía generalizada y distonía generalizada con clonus con reflejos tendinosos profundos exagerados. La paciente fue tratada con dextrosa intravenosa y bicarbonato de sodio y continuó con inyecciones de carnitina y vitamina B12. El amoníaco en plasma y el lactato en plasma fueron 18 unidades y 4,9 unidades, respectivamente. La imagen de resonancia magnética cerebral del paciente reveló hiperintensidades de ganglios basales bilaterales, lo que sugiere un accidente cerebrovascular metabólico. Después de la desaparición de la crisis aguda, fue dado de alta con inyecciones de carnitina, vitamina B12 y trihexifenidilo. A sus padres se les aconsejó sobre el pronóstico y el diagnóstico prenatal de los embarazos subsiguientes.