

“Perdone doctor, pero este niño huele a regaliz”

(An Esp Pediatr 2001; 54: 612-614)

Sr. Director:

Se requirió nuestra presencia en la Maternidad para valorar un recién nacido varón de 4 días de vida. Tenía aspecto desnutrido, *livedo reticularis* generalizada, hipertonía con tendencia a la flexión de las cuatro extremidades, y lo más llamativo, un llanto agudo prácticamente continuo. Llevaba 24 horas con rechazo parcial de las tomas, y había perdido más peso del habitual.

Procedía de un embarazo normal, controlado. El parto había sido una cesárea por fracaso de inducción a las 38 semanas de gestación, con test de Apgar de 9 al minuto y 10 a los 5 min. El peso y la talla estaban en el P₅₀ y el perímetro cefálico en el P₉₇. Los padres eran jóvenes, parientes muy lejanos, sin otros antecedentes de interés.

El recién nacido fue trasladado a la unidad neonatal, donde se practicaron hemograma, bioquímica, proteína C reactiva (PCR) y punción lumbar, que fueron normales, y se tomaron muestras para hemocultivo y urocultivo.

En las siguientes 12 h la exploración física no varió, tan sólo parecía alternar episodios de flaccidez absoluta con la hipertonía de base que presentaba.

La enfermera responsable del niño comentó que su compañera del turno de noche había dejado la siguiente nota: “No sé si será importante, pero a este niño le huele muchísimo la orina a regaliz”. En ese momento, se decidió iniciar una dieta exenta en aminoácidos ramificados sin esperar el resultado del aminograma en sangre y orina.

La enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce (EOJA) resulta de un trastorno en el metabolismo de los aminoácidos de

cadena ramificada (ACR)¹. La transaminación inicial de la valina, leucina, isoleucina a sus cetoácidos (CTA) suele producirse normalmente, pero no así la descarboxilación oxidativa de éstos, que tiene como consecuencia una acumulación de los aminoácidos y sus cetoácidos en sangre, orina y líquido cefalorraquídeo (fig. 1)².

Basándose en las distintas formas clínicas y en la respuesta a la tiamina, pueden diferenciarse distintos tipos de EOJA: forma clásica, intermedia, intermitente, sensible a tiamina y deficiencia de dihidroliipoil deshidrogenasa¹.

La incidencia es de 1/200.000 recién nacidos, afecta por igual a ambos sexos y se transmite de forma autosómica recesiva¹⁻³. En nuestro caso, una vez sospechada la enfermedad, se reincidió en la historia clínica; el padre refirió que hacía 20 años una hermana suya había fallecido a los 4 meses de edad, desconociendo el motivo de la muerte. Posteriormente, y una vez confirmado el caso, supimos que se había tratado de un caso de EOJA.

Al igual que nuestro niño, la forma clásica suele iniciarse en los primeros días de vida con falta de apetito y dificultad en las tomas, llanto continuo y alteraciones neurológicas en forma de hipertonía y flaccidez, convulsiones y evolución al coma y muerte¹. Actualmente se cree que las manifestaciones neurológicas son debidas al aumento de leucina y sus cetoácidos, mientras que el aumento de isoleucina sólo intensifica el olor a jarabe de arce y el de valina no produce manifestaciones clínicas evidentes³. Las distintas teorías sobre la causa final que produce la lesión cerebral hacen referencia a una disminución de la fuente energética cerebral y de los neurotransmisores y una interrupción de la producción de mielina y de la migración oligodendroglial⁴. Como nuestro caso, es típico que estos niños tengan un perímetro cefálico con tendencia a la macrocefalia, debido al importante edema cerebral que suelen presentar en el momento del diagnóstico^{1,2,5}. El control y la evolución del perímetro cefálico es fundamental en estos pacientes.

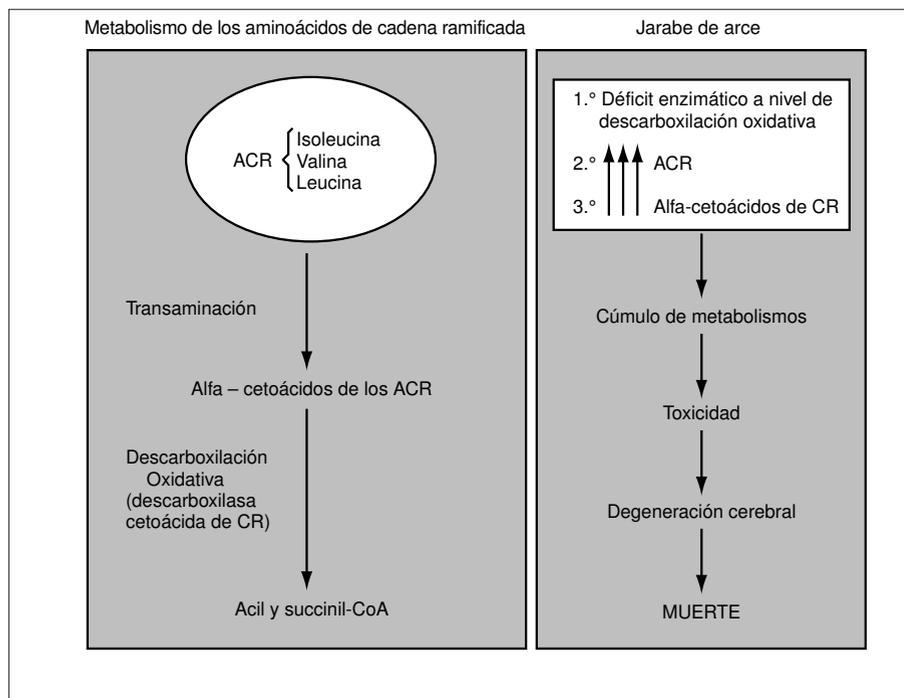


Figura 1. Esquema simplificado del metabolismo de los aminoácidos de cadena ramificada y las alteraciones que se producen en la enfermedad de orina con olor a jarabe de arce. ACR: aminoácidos de cadena ramificada; CR: cadena ramificada.

Clásicamente los 10-12 primeros días de vida se consideran esenciales para establecer el diagnóstico en la forma clásica de la enfermedad, ya que realizar el diagnóstico en edades posteriores se acompaña de trastornos neurológicos irreversibles y de una mortalidad muy elevada¹⁻³. En cuadros tan complejos como las metabolopatías, es fundamental la sospecha clínica y posteriormente encuadrar al enfermo en uno de los 5 grupos de la clasificación de Saudubray para intentar llegar a un diagnóstico precoz. Nuestro caso se encuadra en el grupo I (tipo intoxicación), pero la clave fundamental en el diagnóstico fue el olor dulzón de la orina y de la piel del niño, provocado por la acumulación de aminoácidos (sobre todo isoleucina) y sus cetoácidos. Aun así, ese olor particular ha de ser identificado por alguien con experiencia, ya que son varias las metabolopatías que pueden acompañarse de un olor peculiar, aunque sólo en el caso que nos ocupa el olor es "relativamente" agradable.

En algunos países, la EOJA forma parte del cribado metabólico neonatal, con la importancia que esto representa para el diagnóstico y tratamiento precoz de esta enfermedad³.

Una vez sospechada la EOJA y en espera de confirmarla con el aminograma en sangre y orina, es necesario iniciar una alimentación hipercalórica y exenta de aminoácidos de cadena ramificada. Inicialmente suelen administrarse 3 g/kg/día de proteínas sin aminoácidos ramificados y dextrinomaltosa para aportar en torno a las 180-200 kcal/kg/día, lo cual evita así el catabolismo proteico. Si el diagnóstico no se hubiera realizado de forma precoz y la situación clínica del paciente fuera crítica, puede intentarse la diálisis peritoneal o exanguinotransfusión para disminuir con rapidez los valores de ACR y CTA⁶. El control intensivo de las cifras de ACR en el momento del inicio de la enfermedad es fundamental (fig. 2), ya que la leucina, valina e isoleucina han de mantenerse dentro de un intervalo, de tal forma que si los valores de uno de ellos disminuyen, se produce un catabolismo proteico que lleva al aumento de los otros dos.

Existen en el mercado valina e isoleucina como aminoácidos aislados, lo que ayuda a mantener sus cifras dentro de los anteriores intervalos. Es particularmente importante mantener la isoleucina en las concentraciones adecuadas, ya que cuando sus cifras son persistentemente bajas se produce una de las complicaciones más frecuentes y graves de estos pacientes, el síndrome de la piel escaldada⁷.

Cuando la leucina ha disminuido hasta valores normales, debe ser aportada en forma de proteínas de alto valor biológico; es decir, como proteínas de una fórmula de inicio maternizada. Así, se tiende a aportar 3 g/kg/día de proteínas totales, 2,5 g/kg en forma de proteínas sin ACR y 0,5 g/kg como proteínas naturales. En estos niños suele ensayarse el tratamiento con tiamina (100 mg/8 h) durante 3 semanas por si se tratara de una forma sensible a la tiamina. Además, estos pacientes suelen requerir L-arginina (400 mg/día) debido al aumento de amonio que presentan. En el momento de iniciarse la enfermedad, así como durante los episodios de descompensación, se emplea carnitina (100 mg/kg) por el déficit que se produce cuando ésta se combina con los CTA.

El paciente que presentamos fue diagnosticado al cuarto día de vida, iniciándose desde ese mismo momento el tratamiento, mostrando una evolución clínica muy favorable, con normalización progresiva de la exploración neurológica, desaparición del llanto y ganancia ponderal mantenida. Una vez superada la fase aguda es fundamental el tratamiento dietético de mantenimiento y de las descompensaciones agudas, muy características de estos pacientes cuando presentan procesos infecciosos⁸. Con 3,5 meses de vida, nuestro paciente tiene realizada una TC craneal de control, donde han desaparecido las lesiones de edema cerebral de sustancia blanca encontradas en la TC del inicio de la enfermedad. Ha precisado un ingreso de 48 h por una descompensación debida a una diarrea por rotavirus.

Para completar el estudio es necesario determinar la deficiencia en la descarboxilación de ACR en leucocitos y cultivos de linfoblastos o fibroblastos (biopsia de piel), que en la forma

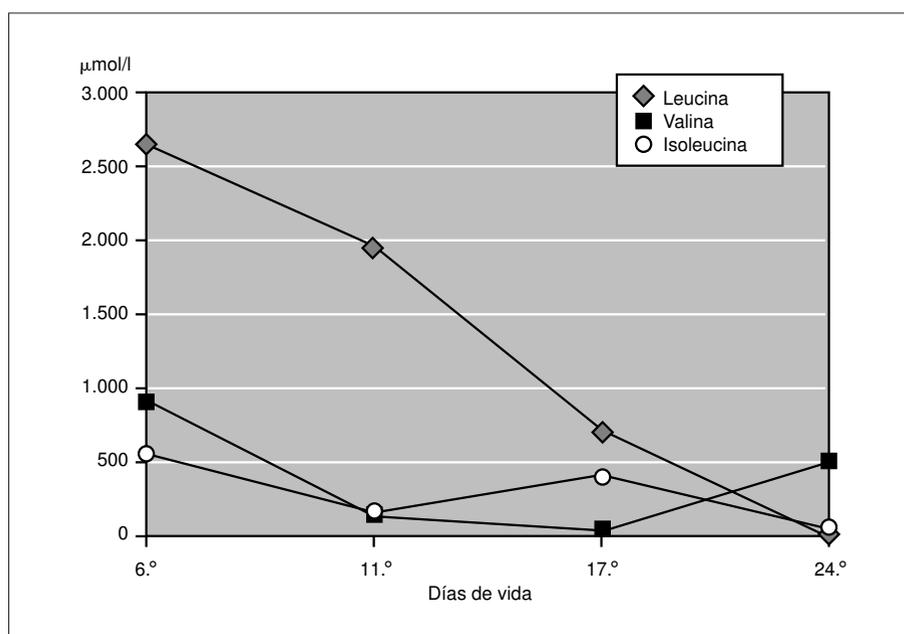


Figura 2. Cuantificación y evolución con el paso de los días de los aminoácidos de cadena ramificada.

clásica suele ser menor del 2%¹. Asimismo, es obligatorio ofrecer a estas familias la posibilidad del diagnóstico prenatal en futuros embarazos mediante análisis directo en tejidos o cultivos celulares de vellosidades coriónicas y el estudio molecular para el diagnóstico de portadores¹.

La forma clásica de EOJA tiene mal pronóstico. Sin embargo, si se realiza el diagnóstico y tratamiento precoz puede conseguirse un desarrollo psicomotor normal entre los 3 y 5 años de edad¹⁻².

El trasplante hepático constituye actualmente una alternativa terapéutica esperanzadora⁹. Una de sus máximas limitaciones la constituye la existencia de lesiones neurológicas irreversibles, lo que vuelve a subrayar la importancia del diagnóstico precoz.

Agradecimientos

Desde estas líneas, queremos agradecer a la Dra. Mercedes Martínez-Pardo Casanova (Unidad de Enfermedades Metabólicas del Servicio de Pediatría del Hospital Ramón y Cajal, Madrid) su colaboración y ayuda en el manejo de nuestro niño, sin la cual, estamos seguros que la evolución inicial tan satisfactoria del paciente no habría sido posible.

**M. Marrero Calvo^a, A. Martín Sanz^a,
T. Lema Garrett^a, A. de Carlos Campo^a,
C. Grande Sáez^b y J.M. Merino Arribas^c**

^aUnidad de Neonatología. Servicio de Pediatría.

Hospital Nuestra Señora de Sonsoles. Ávila.

Servicios de ^bMedicina Interna y ^cPediatría.

Hospital General Yagüe. Burgos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Fernández Sánchez A, Dalmau Serra J, García Gómez AM, Cabello Tomás ML, Martínez Pardo M. Protocolo de diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de jarabe de arce. *An Esp Pediatr* 1997; 89: 9-13.
2. Cidras Pidre M, García Martínez R, Feret Siguile MA, Clemente Yago F, Escrivá Tomás P, Orts Serrano F et al. Enfermedad de jarabe de arce: un caso con diagnóstico precoz y tratamiento dietético. *An Esp Pediatr* 1991; 34: 92-94.
3. Chuag DT. Maple syrup urine disease: it has come a long way. *J Pediatr* 1998; 132: 17-23.
4. Korein J, Sansaricq C, Kalmijn M, Honig J, Lange B. Maple syrup urine disease: clinical, EEG, and plasma amino acid correlations with a theoretical mechanism of acute neurotoxicity. *Int J Neurosci* 1994; 79: 21-45.
5. Rivello JJ, Rezvani I, DiGeorge AM, Foley CM. Cerebral edema causing death in children with maple syrup urine disease. *J Pediatr* 1991; 119: 42-45.
6. Thompson GN, Butt WW, Shann FA, Kirby DM, Henning RD, Howells DX et al. Continuous venovenous hemofiltration in the management of acute descompensation in inborn errors of metabolism. *J Pediatr* 1991; 118: 879-880.
7. De Raeve I, De Meirleir L, Ramet J, Vandenplas Y, Gerlo E. Acrodermatitis enteropathica-like cutaneous lesions in organic aciduria. *J Pediatr* 1994; 124: 416-420.
8. Nyhan WL, Rice-Kelts M, Klein J, Barshop BA. Treatment of the acute crisis in maple syrup urine disease. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1998; 152: 593-598.
9. Wendel U, Saudubray JM, Bodner A, Schadewaldt P. Liver transplantation in maple syrup urine disease. *Eur J Pediatr* 1999; 158: 60-64.

Síndrome de megavejiga-microcolon-hipoperistaltismo intestinal

(*An Esp Pediatr* 2001; 54: 614-615)

Sr. Director:

El síndrome de megavejiga-microcolon-hipoperistaltismo intestinal puede englobarse dentro de las pseudoobstrucciones intestinales primarias, como una forma de presentación de una miopatía visceral¹. Como tal pseudoobstrucción se caracteriza por síntomas y signos semejantes a los de una obstrucción intestinal, pero sin una verdadera obstrucción mecánica.

La anatomía patológica no es específica, aunque suele predominar la degeneración del músculo liso y la sustitución por colágeno² como sucede en el caso presentado por Rite et al³.

Las formas de presentación congénita tienen en general una mayor afectación al nacimiento con tendencia a la mejoría o a la estabilización durante los primeros meses de vida¹.

Hasta la fecha no existe una prueba diagnóstica específica de la pseudoobstrucción intestinal. La historia clínica y los hallazgos radiológicos (distensión abdominal y niveles hidroaéreos) sugieren el diagnóstico. La manometría antroduodenal y la biopsia intestinal abarcando todo el grosor de la pared pueden ayudar a clarificarlo, pero en la mayoría de casos no modifican el tratamiento⁴. Aunque la confirmación histológica no es imprescindible para el diagnóstico, algunos autores, incluyendo la Conferencia de Consenso sobre diagnóstico de la pseudoobstrucción intestinal en niños¹ proponen obtener una muestra de tejido aprovechando una laparotomía por cualquier otra indicación^{1,5}.

Un adecuado soporte nutricional por vía enteral o, si ésta no es posible, por vía parenteral, es imprescindible para conseguir el crecimiento y desarrollo adecuados. El tratamiento del sobrecrecimiento bacteriano puede facilitar la mejoría clínica y disminuir el riesgo de lesión hepática y de sepsis. Los tratamientos con procinéticos, en especial cisaprida, eritromicina u octeótrido proporcionan resultados controvertidos. El trasplante intestinal constituye una alternativa para los casos con mala evolución o con complicaciones graves a causa de la nutrición parenteral⁶.

La variabilidad de la afectación puede condicionar un mejor o peor pronóstico. En nuestra corta experiencia (un único paciente que se describe a continuación), la evolución puede ser favorable, a diferencia del comunicado por Rite et al³ o en la serie de Granata⁷.

La paciente era una recién nacida a término que fue diagnosticada intraútero de masa abdominal (9 x 6,5 cm), por lo que se realizó una cesárea en la semana 39. En la laparotomía practicada a las 12 h de vida se encontró una megavejiga sin obstrucción uretral. Al segundo día de vida con el inicio de la alimentación oral presentó distensión abdominal y abundantes restos gástricos. Durante el primer mes de vida se produjeron varios episodios de obstrucción intestinal, en uno de los cuales se realizó una nueva laparotomía que demostró un rectosigma de pequeño calibre y una gran dilatación de asas de intestino delgado y del resto de colon, sin malrotación ni intestino corto. Se realizó una colostomía de descarga con el diagnóstico inicial (que luego se comprobó erróneo) de enfermedad de Hirschsprung. La mala evolución con nuevos episodios obstructivos llevaron a