

Hiperglicinemia no cetósica neonatal

(An Esp Pediatr 2002; 56: 71-72)

Sr. Editor:

La hiperglicinemia no cetósica (HNC) es un error innato del metabolismo de la glicina, que impide su degradación, acumulándose grandes cantidades de ésta en todos los tejidos. Es una enfermedad muy poco frecuente, y sólo se han publicado unos 150 casos desde la primera descripción¹. La HNC neonatal se caracteriza por un inicio precoz de los síntomas, con letargia, hipotonía, convulsiones y, frecuentemente, hipo. Estas manifestaciones pueden progresar rápidamente hacia un coma profundo, apnea y muerte. Muchos pacientes fallecen en el período neonatal o en el primer año de vida. Los que sobreviven por lo general manifiestan un importante retraso psicomotor y a menudo convulsiones. En esta carta se comunica un nuevo caso de esta infrecuente enfermedad.

Se trataba de una recién nacida a término de peso adecuado. Parto instrumental (ventosa). Test de Apgar 8/8 al minuto y a los 5 min de vida. Reanimación superficial. Ingresó en neonatología por distrés respiratorio leve, con resto de exploración física normal, salvo la presencia de hipo desde el nacimiento. A las 18 h de vida presentó un cuadro de deterioro neurológico progresivo, con hipotonía generalizada, letargia, abolición de reflejos y apnea y llegó al coma profundo a las 24 h, precisando intubación y ventilación mecánica. No se objetivaron movimientos convulsivos. Los estudios hematológicos y bioquímicos iniciales fueron normales (hemograma, bioquímica sanguínea, gasometría, amonio, ácido láctico en plasma) con ácidos orgánicos, cuerpos cetónicos y reductores en orina negativos. La ecografía cerebral, la tomografía computarizada y la resonancia magnética craneal demostraron un mínimo hematoma subdural en la hoz cerebral y adelgazamiento difuso del cuerpo caloso (fig. 1). El electroencefalograma mostró un patrón de brote supresión con enlentecimiento generalizado de la actividad eléctrica. Ante la sospecha clínica de HNC se estudiaron los aminoácidos en sangre, orina y líquido cefalorraquídeo (LCR), y objetivándose una importante elevación de glicina en LCR (tabla 1).

Una vez establecido el diagnóstico y tras el consentimiento paterno se inició tratamiento con benzoato sódico (500 mg/kg/día/4 h) y dextrometorfano (7,5 mg/kg/día/8 h), por sonda nasogástrica. A los 11 días de vida inició una mejoría neurológica, con respiraciones espontáneas, y aparición de reflejos oculares y de succión, aunque persistió la letargia y la hipotonía y comenzó a presentar movimientos mioclónicos. A los 21 días de vida la paciente fue dada de alta consciente y activa, permitiendo la alimentación oral, aunque con disminución generalizada del tono, sin fijar la mirada, y con movimientos mioclónicos de extremidades ante mínimos estímulos. En ese momento, los valores de glicina en plasma, LCR y orina continuaban siendo patológicos (tabla 1).

La glicina es un aminoácido no esencial, el más sencillo y abundante. Es catabolizada en distintos tejidos a través de un complejo enzimático mitocondrial²⁻⁵. Los defectos en la actividad de este sistema llevan a la acumulación de glicina fundamentalmente en el sistema nervioso central (SNC), donde activa dos receptores diferentes. El receptor clásico, localizado en la medula espinal, tiene funciones inhibitorias, lo cual provoca la apnea y el hipo de estos pacientes. El receptor N-metil-D-aspartato

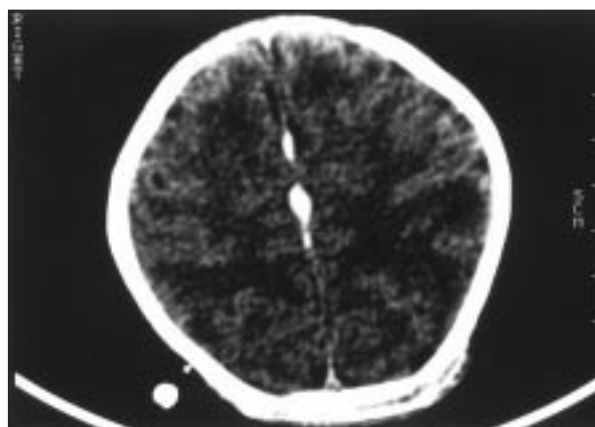


Figura 1. TC craneal: hemorragia subaracnoidea en la hoz craneal.

TABLA 1. Cuantificación de glicina en el momento del diagnóstico y a los 10 días de tratamiento

	Glicina en plasma (µmol/l)	Glicina en orina (mmol/mol creatinina)	Glicina en LCR (µmol/l)	LCR/plasma
Control	213 ± 79	710 ± 436	6,6 ± 2,6	0,02 ± 0,008
4 días de vida	1.658	18.689	118	0,12
16 días de vida	296,79	892	112,4	0,37

(NMDA) en la corteza cerebral tiene funciones excitadoras y su activación produce la lesión cerebral, las convulsiones y el patrón electroencefalográfico característico⁵.

La asociación de HNC y hemorragia intracraneal se ha descrito recientemente⁶. Nuestra paciente también presentaba un pequeño hematoma subdural, y aunque es posible que ambos hechos sean independientes, no puede descartarse que las hemorragias en el SNC se produzcan más frecuentemente en el estadio comatoso de la enfermedad por excitotoxicidad de los aminoácidos acumulados⁵.

Las alternativas terapéuticas para esta enfermedad son limitadas y poco exitosas, probablemente porque la exposición intraútero a valores elevados de glicina de un SNC en desarrollo conlleva una lesión neuronal irreversible. La terapia dietética no consigue mejoría porque la glicina no es un aminoácido esencial. El benzoato sódico se conjuga con la glicina para formar hipurato, que puede ser excretado por vía urinaria, facilitando de manera secundaria la eliminación de glicina, aunque no desciende sus valores en el SNC. Los ensayos terapéuticos actuales están centrados en el uso de antagonistas del receptor NMDA^{5,7-9}, siendo los más usados el dextrometorfano y la ketamina, aunque el rápido metabolismo de ésta dificulta su utilización. La terapia conjunta con dextrometorfano y benzoato utilizada por nosotros consiguió una bajada en los valores plasmáticos de glicina, pero no modificó los del LCR. A pesar de ello fue evidente la mejoría clínica. De todas formas se desconoce fehacientemente la eficacia de los tratamientos propuestos, así como las dosis necesarias de estos fármacos. Sin embargo, parece prudente iniciar el tratamiento lo más pronto posible, con el objeto de minimizar el

daño posnatal, a la espera de nuevos estudios que clarifiquen algo más el manejo de esta grave enfermedad.

A. Aparicio Hernán^a, R. Ortiz Movilla^a, M. Muro Brussí^a, L. Cabanillas Vilaplana^a, M.L. Lorente Jareño^b y M. Ugarte^c

^aUnidad de Neonatología. Servicio de Pediatría.

^bServicio de Radiología. Hospital Universitario de

Getafe. ^cDepartamento de Biología Molecular.

Universidad Autónoma de Madrid.

Correspondencia: Dra. A. Aparicio Hernán. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario de Getafe. Ctra. Toledo, km 12.500. 28905 Madrid. Correo electrónico: caralmu@teleline.es

BIBLIOGRAFÍA

- Gerritsen T, Kaveggia E, Waisman HA. A new type of idiopathic hyperglycinemia with hypo-oxaluria. *Pediatrics* 1965; 36: 882.
- Hayasaka K, Tada K, Fueki N. Nonketotic hyperglycinemia: Analysis of glycine cleavage system in typical and atypical cases. *J Pediatr* 1987; 110: 873-877.
- Koyata H, Hiraga K. The glycine cleavage system: Structure of a cDNA encoding human H-protein, and partial characterization of its gene in patients with hyperglycinemias. *Am J Hum Genet* 1991; 48: 351-361.
- Tada K. Nonketotic hyperglycinemia. Clinical and metabolic aspects. *Enzyme* 1987; 38: 27-35.
- Hamosh A, Hohnston JV, Valle D. Nonketotic hyperglycinemia. The metabolic and molecular bases of inherited disease. CD Rom. New York: McGraw-Hill, 1997.
- Lu FL, Wang PJ, Hwu WL, Tou Yav KL, Wang TR. Neonatal type of nonketotic hyperglycinemia. *Pediatr Neurol* 1999; 20: 295-300.
- Ohya Y, Ochi N, Lizotani N, Hayakawa C, Watanabe K. Nonketotic hyperglycinemia: Treatment with NMDA antagonist and consideration of neuropathogenesis. *Pediatr Neurol* 1990; 7: 65-68.
- Hamosh A, McDonald J, Valle D, Francomano C, Niedermeyer E, Johnston M. Dextromethorphan and high-dose benzoate therapy for nonketotic hyperglycinemia in an infant. *J Pediatr* 1992; 121: 131-135.
- Hamosh A, Maher JF, Belhs GA, Rasmussen SA, Hohnston MV. Long term use of high-dose benzoate and dextromethorphan for the treatment of nonketotic hyperglycinemia. *J Pediatr* 1998; 132: 709-713.

Intoxicación grave por zumo de arándanos

(*An Esp Pediatr* 2002; 56: 72-73)

Sr. Editor:

Los zumos de frutas se usan frecuentemente para solucionar el estreñimiento de los lactantes y niños por su contenido en fi-

bra o su capacidad para inducir una diarrea hiperosmolar¹. Con esta finalidad laxante, el zumo más utilizado en otros países es el de manzana, por su contenido en sorbitol², mientras que en España es el de naranja que carece de sorbitol pero contiene fibra. En este sentido, se presenta una intoxicación secundaria a la administración de zumo de frutas para solucionar el estreñimiento de una lactante.

Se trataba de una lactante de 4 meses que ingresó en el hospital por presentar un cuadro de vómitos y deposiciones tras la administración de 180 ml de zumo de arándanos. Los padres argumentan su uso por el estreñimiento pertinaz de la lactante que no había mejorado las semanas anteriores con el consumo de zumo de naranja. Al ingreso la niña estaba consciente, con llanto fuerte, ojos hundidos, mucosas secas, taquicardia (150 lat./min) y un peso de 4,7 kg (P₃). Se inició entonces perfusión intravenosa con suero salino fisiológico, siendo en ese momento los resultados analíticos más relevantes en sangre: glucemia, 301 mg/dl; urea, 20 mg/dl; natrema, 140 mEq/l y cloremia, 113 mEq/l. La gasometría refleja una acidosis metabólica (pH, 7,29; bicarbonato, 13 mmol/l; exceso de bases, -17,9 mmol/l) con hiato aniónico normal y osmolaridad plasmática 304 mOsm/kg. Se recogieron coprocultivo y muestra de heces para rotavirus. Tras el aporte intravenoso se aprecia poliuria con glucosuria sin cetonuria, y se corrigió posteriormente la hiperglucemia, pero persistió la acidosis metabólica motivo por el que precisó la administración de bicarbonato. Al reiniciar la alimentación oral con fórmula láctea, aparecen deposiciones diarreicas ácidas con presencia de cuerpos reductores, motivo por el que se sustituyó dicha fórmula por otra sin lactosa que corrigió definitivamente el cuadro. Los resultados del coprocultivo y el estudio de rotavirus fueron negativos.

El análisis bioquímico del zumo de arándanos reveló una osmolaridad de 509 mOsm/kg, proteínas 0,4 g% (p/v), hidratos de carbono 5,5 g% y grasa 0,1 g%. El análisis de los hidratos de carbono por 100 ml de producto fue: sacarosa, 0; glucosa, 2 g; fructosa, 3 g, y sorbitol, 0,015 g. La lactante no refirió problemas posteriores para la introducción del resto de alimentación complementaria.

Esta observación representa una intoxicación caracterizada por diarrea, hiperglucemia y acidosis metabólica, en la que la referencia de los padres al consumo previo de zumo de arándanos facilitó su aproximación diagnóstico-terapéutica. El zumo de arándanos es hiperosmolar y contiene más fructosa que el zumo de naranja. La ingesta de grandes volúmenes de líquidos hipertónicos ocasiona distensión abdominal, tránsito acelerado y diarrea³, efecto que aunque justifica su uso terapéutico como descontaminante intestinal en algunas intoxicaciones⁴, supone pérdidas gastrointestinales de bicarbonato que pueden ocasionar una acidosis metabólica como la que aquí se describe. Además de la hiperosmolaridad del zumo, otros factores determinantes de la diarrea fueron su contenido en fructosa y glucosa y las mínimas cantidades de sorbitol. La absorción de hidratos de carbono en el intestino no es igual para todos ellos y, así, mientras que la sacarosa y la glucosa son bien absorbidos, la fructosa se absorbe peor, y el sorbitol apenas se absorbe⁵. Teniendo en cuenta la composición del zumo, la glucosa ingerida fue 0,8 g/kg que, añadida a la fórmula láctea, supuso un aporte excesivo de glucosa determinante de la hiperglucemia y la glucosuria observadas. La niña recibió además una cantidad de fructosa (1,2 g/kg) que supera la cifra umbral descrita en lactantes para su correcta absorción intestinal (1 g/kg)⁶ y una mínima cantidad de sorbitol (0,57 mg/kg) que por no absorberse,