

## Bibliografía

- Ristoff E, Mayatepek E, Larsson A. Long-term clinical outcome in patients with glutathione synthetase deficiency. *J Pediatr*. 2001;139:79–84.
- Martín-Hernández E, Quijada P, García MT. Trastornos congénitos del metabolismo del glutatión. En: Sanjurjo P, Baldellou A, editors. *Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias*. 3ed Madrid: Ergon; 2010. p. 773–84.
- Corrons JL, Álvarez R, Pujades A, Zarza R, Oliva E, Lasheras G, et al. Hereditary non-spherocytic haemolytic anaemia due to red blood cell glutathione synthetase deficiency in four unrelated patients from Spain: clinical and molecular studies. *Br J Haematol*. 2001;111:475–82.
- Hirono A, Lyori H, Sekine I, Ueyama Y, Chiva H, Kanno H, et al. Three cases of hereditary nonspherocytic hemolytic anemia associated with red blood cell glutathione deficiency. *Blood*. 1996;87:2071–4.
- Sykut-Cegielska J, Jurecka A, Taybert J, Gradowska W, Pajdowska M, Pronicka E. Trial of erythropoietin treatment in a boy with glutathione synthetase deficiency. *J Inher Metab Dis*. 2005;28:1153–4.
- McKenna R, Ahmad T, Tsao C-H, Fischer H. Glutathione reductase deficiency and platelet dysfunction induced by 1,3-bis(2chloroethyl)-1-nitrosurea. *J Lab Clin Med*. 1983;102:102–15.
- Spielberg SP, Boxer LA, Oliver JM, Allen JM, Schulman JD. Oxidative damage to neutrophils in glutathione synthetase deficiency. *Br J Haematol*. 1979;42:215–23.
- Al-Jishi E, Meyer BF, Rashed MS, Al-Essa M, Al-Hamed MH, Sakati N, et al. Clinical, biochemical, and molecular characterization of patients with glutathione synthetase deficiency. *Clin Genet*. 1999;55:444–9.

M.L. Couce<sup>a,\*</sup>, J. Moure<sup>a</sup>, A. Pérez-Muñuzuri<sup>a</sup>,  
L. Aldamiz-Echevarría<sup>b</sup> y J.M. Fraga<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Unidad de Diagnóstico y Tratamiento de Enfermedades Metabólicas, Servicio de Neonatología, Departamento de Pediatría, Hospital Clínico Universitario, Santiago de Compostela, España

<sup>b</sup> Unidad de Metabolismo Hospital de Cruces Bilbao España

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [maria.luz.couce.pico@sergas.es](mailto:maria.luz.couce.pico@sergas.es)  
(M.L. Couce).

doi:10.1016/j.janpedi.2010.09.028

## Dismorfias faciales asociadas a aciduria cetoglutárica

### Facial dysmorphism associated with ketoglutaric acid

Sr. Editor:

La aciduria cetoglutárica ha sido asociada con enfermedad neurológica con retraso del desarrollo psicomotor, convulsiones, ventriculomegalia, atrofia de corteza cerebral frontal y biparietal anterior, cisura de Silvio amplia, pero no con dismorfias faciales. Presentamos un paciente masculino con diagnóstico bioquímico de aciduria cetoglutárica por la presencia de hiperlactinemia y excreción urinaria de 2-cetoglutárico en dos oportunidades. Igualmente presentaba dismorfias faciales no reportadas como dolicocefalia, frente prominente, fontanela anterior abierta, epicanto bilateral, nariz pequeña, puente nasal ancho y deprimido, columela corta, *filtrum* largo y pabellones auriculares dismórficos de implantación baja (fig. 1). Además, presentó criptorquidia derecha, hipotonía troncal, convulsiones, ventriculomegalia, atrofia de corteza cerebral frontal y biparietal anterior, cisuras de Silvio amplias (fig. 2); Cariotipo en sangre periférica (950 bandas) 46,XY y hormonas tiroideas normales. Las manifestaciones neurológicas, neuroimágenes y bioquímicas sugieren el diagnóstico aciduria cetoglutárica debido a deficiencia del complejo 2- $\alpha$ -cetoglutarato deshidrogenasa. Las dismorfias faciales descritas no han sido reportadas previamente.

El complejo de la 2- $\alpha$ -cetoglutarato deshidrogenasa pertenece al grupo de los complejos de  $\alpha$ -cetoácidos deshidrogenasas y se ubica en el metabolismo del ciclo de

Krebs; está constituido por tres subunidades polipeptídicas: oxoglutarato deshidrogenasa (E1k), dihidrolipoil succiniltransferasa (E2k) y dihidrolipoil deshidrogenasa (E3). La deficiencia de alguno de sus componentes bloquea la actividad enzimática del complejo en el ciclo de Krebs con disminución en la producción de energía y acumulación de componentes tóxicos y en consecuencia desarrollo de enfermedad neurológica. Las manifestaciones neurológicas asociadas son ampliamente variables: retardo mental y convulsiones<sup>1</sup>, opistótonos, hipertonia troncal, hiperexcitabilidad<sup>2</sup>, hipotonía axial, comportamiento sicótico y síntomas piramidales<sup>3</sup>.

Las dismorfias craneo-faciales observadas, tales como dolicocefalia, frente prominente, fontanela anterior abierta, epicanto bilateral, nariz corta, puente nasal ancho y deprimido, columela corta, *filtrum* largo y pabellones auriculares dismórficos y de baja implantación, no han sido reportadas en la aciduria  $\alpha$ -cetoglutárica por deficiencia enzimática del complejo de la  $\alpha$ -cetoglutárica deshidrogenasa; éste es el primer caso que se publica, pero son similares a las reportadas en la deficiencia del complejo de la piruvato deshidrogenasa<sup>4–8</sup>, donde el 35% de los pacientes pueden presentar estas dismorfias faciales<sup>4–6</sup>.

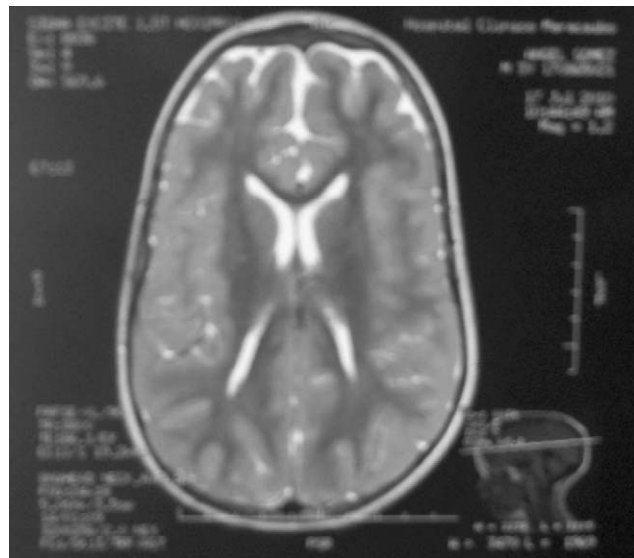
Los diagnósticos diferenciales planteados son las deficiencias de los complejos de la piruvato deshidrogenasa, el complejo de la  $\alpha$ -cetoácidos de cadena ramificada deshidrogenasa o la deficiencia combinada de los complejos de  $\alpha$ -cetoácidos deshidrogenasas, ya que la dihidrolipoamida deshidrogenasa (E3) es común a los tres complejos. La deficiencia combinada de estos complejos es infrecuente<sup>9</sup> y se detectan excreción de lactato, piruvato,  $\alpha$ -hidroxibutirato,  $\alpha$ -hidroxiisovalerato y  $\alpha$ -cetoglutarato<sup>10</sup>. De la misma manera, nuestro paciente no mostró excreción urinaria de metabolitos por deficiencia del complejo



**Figura 1** Dismorfias faciales: dolicocefalia, frente prominente, puente nasal ancho y deprimido, nariz de base ancha, pabellones auriculares rotados en su eje antero-posterior, *filtrum* largo, columela corta, pliegues epicánticos.

de la  $\alpha$ -cetoácidos de cadena ramificada deshidrogenasa. Excluyendo la posibilidad anterior, la excreción urinaria  $\alpha$ -cetoglutarato descarta la deficiencia del complejo de la piruvato deshidrogenasa aun cuando se evidenció atrofia cerebral, ventriculomegalia y ampliación de las cisuras de Silvio pero no lesiones en los ganglios de la base. La ampliación de las cisuras de Silvio puede sugerir el diagnóstico de aciduria glutárica I o aciduria glutárica II, pero la ausencia de metabolitos marcadores de 2-OH-glutárico y 3-OH-glutárico las descarta.

En conclusión, hasta la fecha no se reportan dismorfias faciales asociadas a la aciduria  $\alpha$ -cetoglutárica por



**Figura 2** Imagen de resonancia magnética que muestra la atrofia de corteza frontal con ampliación del espacio subaracnoideo.

déficit del complejo de la  $\alpha$ -cetoglutárica deshidrogenada, las cuales contribuirán a la delineación fenotípica del síndrome.

### Bibliografía

1. Haworth JC, Perry TL, Blass JP, Hansen S, Urquhart N. Lactic acidosis in three sibs due to defects in both pyruvate dehydrogenase and alpha-ketoglutarate dehydrogenase complexes. *Pediatrics*. 1976;58:564–72.
2. Dunkelmann RJ, Ebinger F, Schulze A, Wanders RJ, Rating D, Mayatepek E. 2-ketoglutarate dehydrogenase deficiency with intermittent 2-ketoglutaric aciduria. *Neuropediatrics*. 2000;31:35–8.
3. Guffon N, Lopez-Mediavilla C, Dumoulin R, Mousson B, Godinot C, Carrier H, et al. 2-Ketoglutarate dehydrogenase deficiency, a rare cause of primary hyperlactataemia: report of a new case. *J Inherit Metab Dis*. 1993;16:821–30.
4. Robinson BH, Macmillan H, Petrova-Benedict R, Sherwood WG. Variable clinical presentation in patients with deficiency of the pyruvate dehydrogenase complex. A review of 30 cases with a defect in the E1 component of the complex. *J Pediatr*. 1987;11:525–33.
5. Brown GK, Haan EA, Kirby DM, Scholem RD, Wraik JE, Rogers JG, et al. «Cerebral» lactic acidosis defects in pyruvate metabolism with profound brain damage and minimal systemic acidosis. *Eur J Pediatr*. 1988;147:10–4.
6. Robinson BH, Sherwood WG. Lactic acidemia. *J Inherit Metab Dis*. 1984;7 Suppl 1:69–73.
7. Stansbie D, Wallace SJ, Marsac C. Disorders of the pyruvate dehydrogenase complex. *J Inherit Metab Dis*. 1986;9:105–19.
8. MacKay N, Petrova-Benedict R, Thoene J, Bergen B, Wilson W, Robinson B. Lacticacidaemia due to pyruvate dehydrogenase deficiency, with evidence of protein polymorphism in the alpha-subunit of the enzyme. *Eur J Pediatr*. 1986;144:445–50.
9. Munnich A, Saudubray JM, Taylor J, Charpentier C, Marsac C, Rocchiccioli F, et al. Congenital lactic acidosis,  $\alpha$ -ketoglutaric aciduria and variant form of maple syrup urine disease due to a

single enzyme defect. Dihydrolipoyl dehydrogenase deficiency. *Acta Paediatr Scand.* 1982;71:167-71.

10. Robinson BH, Taylor J, Kahler SG, Kirkman HN. Lactic acidemia, neurologic deterioration and carbohydrate dependence in a girl with dihydrolipoyl dehydrogenase deficiency. *Eur J Pediatr.* 1981;136:35-9.

W. Delgado Luengo\*, H. Fleitas Cabello, E. Solís Áñez, L. Miranda Contreras y A. Morales-Machín

Laboratorio de Bioquímica Genética, Instituto de Investigaciones Genéticas, Facultad de Medicina, Universidad del Zulia, Hospital de Especialidades

*Pediátricas, Maracaibo, Estado Zulia, República Bolivariana de Venezuela*

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [wilmerdelgado16@gmail.com](mailto:wilmerdelgado16@gmail.com), [wilmerdelgado16@cantv.net](mailto:wilmerdelgado16@cantv.net) (W. Delgado Luengo).

doi:10.1016/j.anpedi.2010.11.021

## Artritis séptica por *Streptococcus pneumoniae*

### Septic arthritis due to *Streptococcus pneumoniae*

Sr. Editor:

La artritis séptica (AS) continúa siendo una importante enfermedad pediátrica por su potencial generación de secuelas permanentes<sup>1,2</sup>. La artritis neumocócica (AN) es infrecuente, predominando en pacientes pediátricos menores de dos años, aunque su incidencia quizás esté subestimada<sup>3,4</sup>. En el Hospital Infantil Universitario Niño Jesús (2007-2009) se procesaron 270 líquidos sinoviales de 186 pacientes (15 días-17 años). Se inocularon en viales de hemocultivo 168 muestras (Bactec™ 9240, Becton Dickinson Microbiology Systems, Sparks, MD) y 47 fueron además cultivadas directamente. A 29 pacientes se les recogió hemocultivo. Los aislados fueron identificados mediante disco de optoquina (bioMeriéux, SA., Lyon) y seroagrupados con partículas de látex (Slidex® pneumo-Kit, bioMeriéux, SA., Lyon). El CNM-ISCIH realizó su serotipado específico. Se efectuó estudio de sensibilidad (Vitek® 2 Compact, bioMeriéux, Inc., Durham, NC). Se revisaron retrospectivamente las historias clínicas de AN. El cultivo sinovial fue positivo en 24 muestras de 22 pacientes: *S. aureus* (3), *S. pneumo-*

*niae* (3), *S. pyogenes* (2), *K. kingae* (3), SCN (12), *S. viridans* (3), *K. kristinae* (1) y *Bacillus* spp. (1). Dos aislamientos de neumococo corresponden a un mismo paciente. De esas 24 muestras, 11 fueron sólo cultivadas directamente, 6 fueron únicamente inoculadas en vial de hemocultivo y en las 7 restantes se realizaron ambos procedimientos. Sólo un paciente tuvo bacteriemia por el mismo microorganismo (*S. aureus*) aislado del cultivo sinovial directo. De las 22 AS documentadas microbiológicamente, 2 (9%) tuvieron etiología neumocócica: Casos 1 y 2, ambos varones de 16 meses y 3 años de edad con afectación de cadera (uno con antecedente de AS). Las ecografías fueron patológicas. Se administró cloxacilina y cefotaxima el día del ingreso. Tras 24 horas de incubación se aisló *S. pneumoniae* (Caso 1: serotipo 19A, Caso 2: no disponible) del líquido sinovial inoculado en hemocultivo en un paciente y además por cultivo directo en el otro, siendo sensibles a penicilina y cefotaxima. No hubo secuelas significativas. La **tabla 1** muestra la evolución de los parámetros analíticos más significativos de ambos casos. El estudio corrobora que *S. pneumoniae*, aunque es causa infrecuente de AS, debe considerarse en el paciente pediátrico. Wang et al refieren tres casos de AN (5%) durante 13 años con un 62% de menores de 5 años. Sánchez Granada et al comunican 5 casos (12,8%) de AN en 14 años, siendo 4 menores de 15 meses. Es llamativo en nuestro trabajo un número parecido de casos en un período significativamente menor pudiendo explicarse, al menos en

Tabla 1 Evolución de los parámetros analíticos de los pacientes casos 1 y 2

Paciente caso 1						
Fecha	12/06/09	19/06/09	26/06/09	01/07/09		16/07/09
Leucocitos/ $\mu$ l	13.350 (33,6% N)	9.900 (7,5% N)	11.910 (27,8% N)	11.110 (12,9% N)		-
Plaquetas/ $\mu$ l	974.000	789.000	714.000	605.000		-
VSG (mm)	85	90	53	33	Alta	5
PCR (mg/dl)	4,9	1,1	0,7	< 0,5		< 0,5
Paciente caso 2						
Fecha	23/01/07	25/01/07	29/01/07	02/02/07		14/02/07
Leucocitos/ $\mu$ l	14.400 (53,8% N)	10.880 (43,7% N)	10.020 (33,1% N)	7.560 (31,1% N)		11.280 (35,3% N)
Plaquetas/ $\mu$ l	-	288.000	400.000	337.000		255.000
VSG (mm)	-	79	45	30	Alta	4
PCR (mg/dl)	60,2	10,9	0,6	< 0,5		< 0,5