



CARTA AL EDITOR

Coexistencia de fibrosis quística y enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce de presentación neonatal[☆]



Concurrent neonatal presentation of cystic fibrosis and maple syrup urine disease

Sr. Editor:

La enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce (MSUD, OMIM, 248600) es una enfermedad autosómica recesiva, con una incidencia de 1/185.000 recién nacidos vivos. Se produce por una deficiencia en la actividad del complejo de la deshidrogenasa de los cetoácidos de cadena ramificada (BCKDH). Bioquímicamente, estos pacientes presentan un aumento de aminoácidos ramificados (valina, leucina e isoleucina) en plasma, orina y líquido cefalorraquídeo, así como la presencia de un aminoácido patológico y patognomónico de la enfermedad, la aloisoleucina. El exceso de estos aminoácidos conlleva una acidosis metabólica y edema cerebral, poniendo en riesgo su desarrollo psicomotor e incluso su vida¹. La evolución de la MSUD depende de las descompensaciones, generalmente son secundarias a infecciones, que determinan la aparición de secuelas neurológicas. El tratamiento consiste en una restricción de proteínas naturales y suplementada con productos especiales sin aminoácidos ramificados; algunos pacientes son respondedores a tiamina².

La fibrosis quística (FQ, OMIM, 219700) también es una enfermedad autosómica recesiva, con una incidencia de 1/6.000 recién nacidos vivos. Se debe a la presencia de mutaciones en el gen *CFTR*³⁻⁵ del cromosoma 7, que codifica la proteína CFTR, que funciona como un canal de cloro. Hay descritas alrededor de 1.900 mutaciones, siendo la mutación más frecuente la Phe508del^{6,7}. A nivel pulmonar, la alteración del funcionamiento de CFTR produce una secreción viscosa y deshidratada que interfiere el mecanismo de aclaramiento mucociliar⁸. Esta condición aumenta la susceptibilidad a la colonización e infección pulmonar crónica y produce una respuesta inflamatoria excesiva^{8,9}. Las mani-

festaciones clínicas en otros órganos incluyen insuficiencia pancreática, enfermedad hepática y pérdida de electrolitos en el sudor¹⁰.

Nuestro caso es una niña, primera hija de padres primos hermanos, de origen marroquí, fruto de un embarazo normal y parto a término sin complicaciones. A los de 10 días de vida acudió a su hospital por pérdida ponderal, dificultad para la succión, vómitos, llanto e irritabilidad. Se evidenció entonces hipotonía central con hipertonia periférica, así como episodios de braceo y pedaleo. Tres días más tarde se trasladó a la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos de nuestro hospital por sospecha de enfermedad metabólica por encefalopatía grave, coagulopatía, hemorragia digestiva alta y anemia. Se inició tratamiento mediante terapia de cofactores y hemodiafiltración. En el aminograma en sangre se detectaron unos niveles de leucina de 2.820 $\mu\text{mol/L}$ (normal 90-120 $\mu\text{mol/L}$) y una relación aloisoleucina/isoleucina > 0,7 indicativa de MSUD clásica. La actividad de descarboxilación de leucina en fibroblastos deficiente (17%) y la presencia de una mutación en homocigosis (IVS7 + 1G > A) en el gen *DBT* de la proteína E2 (transacetilasa) del complejo BCKDH, localizado en el cromosoma 1, confirmó el diagnóstico. El tratamiento mediante una dieta limitada en aminoácidos ramificados y suplementada con productos proteicos especiales resolvió progresivamente la clínica. No fue respondedora a tiamina. Sin embargo, el control metabólico de la paciente no se conseguía estabilizar.

En el cribado neonatal, se había detectado un aumento de la tripsina inmunorreactiva, por lo que se completó el estudio de FQ, objetivándose una clorimetría positiva (95-107 mEq/L) y una mutación Phe508del del gen *CFTR* en homocigosis. La determinación de elastasa-1 fecal en heces estaba disminuida (< 15 ng/g), lo cual era indicativo de insuficiencia pancreática. El inicio del tratamiento con enzimas pancreáticas permitió un adecuado control metabólico a partir de los 40 días de vida. La paciente tiene actualmente 3 años de vida y, aunque en condiciones normales su control metabólico es adecuado, se ha visto comprometido en varias ocasiones secundariamente a procesos infecciosos, que en ella se producen con mayor frecuencia que en otros pacientes en los que no coexiste una FQ. Su desarrollo psicomotor es normal.

Este caso indica que ante un paciente diagnosticado de una enfermedad genética que no tiene buena evolución a pesar de un tratamiento adecuado se debe sospechar la coexistencia de otras enfermedades, especialmente si existen

[☆] Presentado como póster sin defensa en el Congreso de la Asociación Española de Pediatría (Sevilla, junio del 2013).

antecedentes de consanguinidad. Esta es la primera descripción publicada de un paciente con MSUD y FQ.

Esta paciente nació de forma previa a la ampliación del cribado neonatal de enfermedades metabólicas. Un diagnóstico precoz habría podido evitar que presentara la descompensación aguda que puso en riesgo su vida. El diagnóstico de FQ a través del cribado neonatal permite la administración de enzimas pancreáticas y vitaminas liposolubles, un soporte nutricional adecuado y un diagnóstico y tratamiento de la colonización-infección bacteriana precoz. En este caso, los resultados del cribado neonatal para FQ fueron fundamentales para detectar la coexistencia de esta segunda enfermedad y poder estabilizar a la paciente.

Bibliografía

1. Quental S, Vilarinho L, Martins E, Teles EL, Rodrigues E, Diogo L, et al. Incidence of maple syrup urine disease in Portugal. *Mol Genet Metab.* 2010;100:385–7.
2. Morton DH, Strauss KA, Robinson DL, Puffenberger EG, Kelley RI. Diagnosis and treatment of maple syrup disease: A study of 36 patients. *Pediatrics.* 2002;109:999–1008.
3. Riordan JR, Rommens JM, Kerem B, Alon N, Rozmahel R, Grzelczak Z, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: Cloning and characterization of complementary DNA. *Science.* 1989;245:1066–73.
4. Kerem B, Rommens JM, Buchanan JA, Markiewicz D, Cox TK, Chakravarti A, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: Genetic analysis. *Science.* 1989;245:1073–80.
5. Rommens JM, Iannuzzi MC, Kerem B, Drumm ML, Melmer G, Dean M, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: Chromosome walking and jumping. *Science.* 1989;245:1059–65.
6. O'ullivan BP, Freedman SD. Cystic fibrosis. *Lancet.* 2009;373:1891–904.
7. Nieddu E, Pollarolo B, Merello L, Schenone S, Mazzei M. F508del-CFTR rescue: A matter of cell stress response. *Curr Pharm Des.* 2013;19:3476–96.
8. Geller DE, Rubin BK. Respiratory care and cystic fibrosis. *Respir Care.* 2009;54:796–800.
9. Rottner M, Freyssinet JM, Martínez MC. Mechanisms of the noxious inflammatory cycle in cystic fibrosis. *Respir Res.* 2009;10:23.
10. Davis BP. Cystic fibrosis since 1938. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;173:475–82.

A. Fernández-Menéndez^{a,*}, A. Lamas Ferreiro^{b,c},
M. Ruiz de Valbuena^b e Y.A. Bélanguer-Quintana^d

^a *Servicio de Pediatría, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Universidad de Alcalá, Madrid, España*

^b *Neumología Pediátrica, Unidad de Fibrosis Quística, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Universidad de Alcalá, Madrid, España*

^c *Instituto Ramón y Cajal de Investigación Sanitaria (Irycis)>, Madrid, España*

^d *Unidad de Enfermedades Metabólicas, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Universidad de Alcalá, Madrid, España*

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: dra.afm@hotmail.com
(A. Fernández-Menéndez).