

SOCIEDAD DE PSIQUIATRIA Y
NEUROLOGIA INFANCIA Y
ADOLESCENCIA



BOLETIN

SOCIEDAD DE PSIQUIATRIA

Y NEUROLOGIA DE LA INFANCIA

Y ADOLESCENCIA

AÑO 6 - Nº 1 - MAYO 1995

ISSN 0717-1331

DIRECTORIO 1994 - 1995

Presidenta:	Dra. Ledia Troncoso
Vice-Presidenta:	Dra. Ximena Keith
Secretario:	Dr. Tomás Mesa
Tesorerera:	Dra. Perla David
Directores:	Psic. Violeta Cádiz Dra. Lilian Cuadra Fonoaud. Marcelo Díaz Dra. Isabel López Psic. Carmen G. Perales Dra. Erna Raimann Dr. Marcelo Devilat
Past-President:	

Directora del Boletín: Isabel López

Comité Editorial: Freya Fernández / Gabriela Sepúlveda / Marcelo Díaz / Ricardo García

Esmeralda 678 of. 303, Fonos: 6331955 - 6396171, Fax: 6391085 - Santiago

BOLETIN
SOCIEDAD DE PSIQUIATRIA
Y NEUROLOGIA DE LA INFANCIA
Y ADOLESCENCIA

AÑO 6 - Nº 1 - MAYO 1995

CONTENIDOS

TRABAJOS ORIGINALES

Adrenoleucodistrofia ligada al cromosoma X
Dras. Marta Hernández, María de los Angeles Avaria, Mónica Troncoso, Isabel López. 3

Acidemia Propiónica y metilmalónica. Análisis de 7 casos clínicos.
*M.Sc. Verónica Cornejo, Dra. Erna Raimann, Ps. Ximena Godoy, Dra. Ledía Troncoso,
Nut. Jenny Arteaga, Dra. Marta Colombo.* 9

REVISIONES

Neurobiología del lenguaje
Dr. Fernando Novoa 14

Escafocefalia
Dr. Alejandro Cáceres 20

REUNIONES Y CONGRESOS 27

SUGERENCIAS PARA LAS CONTRIBUCIONES 28

ADRENOLEUCODISTROFIA LIGADA AL CROMOSOMA X

*Drs. Marta Hernández Ch., María de los Angeles Avaria B.,
Mónica Troncoso Sch., Isabel López S.*

*Servicio de Neuropsiquiatría Infantil, Hospital Clínico San Borja-Arriarán. Departamento de
Pediatría y Cirugía Infantil, Facultad de Medicina, Campus Centro, Universidad de Chile.*

INTRODUCCION

La adrenoleucodistrofia ligada al X (X-ADL) es una afección neuroendocrinológica hereditaria que afecta a 1/20.000 hombres (13) ya sea como adrenoleucodistrofia (ALD) cerebral en niños o como adrenomieloneuropatía (AMN) en adultos. La forma infantil es la más severa con inicio de los síntomas entre los 5-12 años de edad, un desarrollo normal previo al inicio de la neurodegeneración, con deterioro de funciones cerebrales superiores y progresión hasta la muerte del paciente, tres a diez años después de iniciada la enfermedad (17). La AMN es una forma moderada que se inicia entre los 15 y 30 años, caracterizada por paraparesia espástica severa, neuropatía periférica y alteraciones esfinterianas progresivas.

Esta enfermedad fue descrita por primera vez por Siemerling y Creutzfeldt en 1924 describiéndola como "encefalomielitis esclerosante bronceada". En 1970 Blaw le asignó el nombre de Adrenoleucodistrofia ya que morfológicamente está caracterizada por desmielinización e inflamación del Sistema Nervioso Central (SNC) y atrofia de la corteza adrenal. Bioquímicamente hay acumulación de ácidos grasos saturados de cadena muy larga (AGCML), predominantemente C 26:0 (ácido hexacosanoico), en lípidos del SNC, tejido periféricos y sangre. Esta acumulación es producto de una alteración de la betaoxidación en los peroxisomas, razón por la cual en la actualidad se incluye esta entidad en el grupo de las enfermedades peroxisomales. Los estudios de función adrenal, con el test de estimulación con ACTH, revela bajos niveles de cortisol plasmáticos y 17-cetoesteroides urinarios.

La ADL-X tiene 6 subtipos que varían en severidad desde la forma cerebral infantil rápidamente progresiva hasta una forma en que el paciente permanece asintomático a través de

la vida. No existen métodos bioquímicos para diferenciarlas hasta que aparecen los típicos cambios en la Resonancia Nuclear Magnética (RNM) o se inician los cambios neuropsicológicos. Estos subtipos son: 1. ALD-X forma infantil 2. ADL-X forma adolescente 3. ADL-X forma adulto 4. Adrenomieloneuropatía. 5. ADL heterocigotos 6. Enfermedad de Addison sin compromiso neurológico.

CASOS CLINICOS

Se presentan dos pacientes de 7 y 10 años previamente sanos diagnosticados recientemente que iniciaron deterioro de funciones cerebrales superiores en forma progresiva.

Paciente 1: Varón de 7 años, hijo único, madre sana, padre fallecido de hemorragia intracraneana, no consanguíneos. Sin morbilidad previa, cuatro meses antes de su diagnóstico inicia deterioro de rendimiento escolar, falta de concentración, fatigabilidad fácil, trastornos de la memoria, dificultad para expresarse, lenguaje arrastrado, dificultad para realizar deportes. En su examen neurológico destacó paciente vigil, confuso, incapaz de realizar pruebas atencionales directas e inversas, memoria alterada (reciente, inmediata y de evocación) pruebas de cálculo de 2 dígitos, juicio y abstracción muy reducidas, lenguaje poco fluido, mal modulado, no comprende más de una orden correlativa, lectoescritura muy empobrecida. Pares craneales no se observó atrofia óptica. III-VI destacaba la dificultad para seguir objetos, con apraxia de la mirada y alteración de la mirada sacádica. En el examen somatomotor se constató hipertonia de extremidades inferiores y Babinski bilateral, reflejos osteotendíneos exaltados, disdiadococinesias, dismetría. Sensibilidad cortical destaca aestereognosia y atopognosia. La Resonancia Nuclear Magnética (RNM) en T2 muestra zonas de extensa

desmielinización occipital que atraviesan la línea media comprometiendo esplénium del cuerpo caloso y en T1 destaca la intensa captación de gadolinio. Potenciales evocados visuales normales, velocidad de conducción normal.

DISCUSION

El inicio de la ALD -X (forma infantil) ocurre usualmente entre los 4 -8 años, con un margen de 3 a 12 años, clínicamente es la más severa, los niños tienen un desarrollo normal hasta los 6 -10 años hasta que se inicia el proceso manifestado por disfunción progresiva del SNC ,manifestándose inicialmente por mal rendimiento escolar alteraciones de la memoria y labilidad emocional. Los signos motores se manifiestan principalmente por alteración de la marcha, espasticidad y alteración del equilibrio. Tardíamente hay disartria, afasia y agnosia visual. La duración de la enfermedad es variable, pero lo habitual es el deceso entre 3 a 10 años de iniciada la neurodegeneración. Las convulsiones son poco frecuente hasta etapas tardías.

Bioquímica

El estudio bioquímico de la ALD -X muestra una acumulación de AGCML, lo que es característico de los desórdenes peroxisomales. Se ha demostrado una deficiencia en la actividad de la enzima ligoceroil con ligasa peroxisomal.

Los peroxisomas son organelos citoplasmáticos limitados por una sola membrana y están presente en todas las células del cuerpo excepto en glóbulos rojos maduros. Su nombre deriva del hecho que contienen oxidasas que reducen el peróxido de hidrógeno a agua. Recientemente se ha demostrado que tienen funciones adicionales y se han localizado mas de cincuenta enzimas en su interior lo que afirma su rol en múltiples procesos oxidativos, entre ellos la síntesis de plasmalógenos, síntesis de dolicoles y de colesterol, oxidación de ácidos grasos de cadena muy larga, degradación de radicales libres, producción y oxidación de peróxido de hidrógeno etc. La clasificación de los desórdenes peroxisomales incluye 3 grupos:

- 1.- Alteración de la biogénesis y ensamblaje peroxisomal. En estos hay disminución del número y aparición de membranas peroxisomales fantasma: Síndrome de Zellweger, ALD neonatal y enfermedad de Refsum Infantil.
- 2.- Peroxisomas presentes, normales en estructura y cantidad, pero defecto enzimático único: Están en este grupo las ALD-X, enfermedad de Refsum clásica, acatalasemia.
- 3.- Peroxisomas presentes, normales en estructura y número pero con defecto enzimático múltiple: Ccondrodistrofia rizomiélica punctata, Pseudo Refsum y Pseudo Zellweger.

Patogénesis

La patogénesis de las lesiones cerebrales es desconocida. Se ha postulado que el exceso de AGCML alteraría la estabilidad de la mielina e induciría lesiones desmielinizantes. La acumulación de lípidos en lesiones activas del cerebro sugieren mecanismos inmunológicos involucrados.

Hay evidencias que la acumulación anormal de ésteres de colesterol deteriorarían las células de la médula adrenal. Se han encontrado ésteres de colesterol anormales en estas células con cantidades escasas de retículo endoplasmático rugoso, lo cual alteraría la esteroidogénesis normal. Esto se comprobaría con la falta de respuesta de la médula adrenal a ACTH.

Neuropatología

En la forma infantil la desmielinización es extensa y simétrica y predomina en los lóbulos occipitales, parietales y parte posterior de los lóbulos temporales. El compromiso de los lóbulos frontales es inconstante y no hay compromiso de las fibras arcuatas. Las estructuras de la línea media (cuerpo caloso, fornix) y los tractos y nervios ópticos están siempre severamente afectados. El compromiso del cerebelo es raro, el tronco cerebral y médula espinal pueden afectarse secundariamente. Al examen

microscópico, la porción central de la zona desmielinizada es asiento de una marcada gliosis fibrilar y severo compromiso axonal. En la periferia en las lesiones más recientes hay una gran reacción inflamatoria con infiltrado perivascular. En estas zonas activas hay una sorprendente acumulación de linfocitos.

Genética

La ALD-X es uno de los desórdenes heredo-degenerativos más frecuentes. El 70% de las mujeres heterocigotas tienen síntomas y signos neurológicos pero pocas desarrollan una enfermedad severa.

El gen se ha localizado en el brazo largo del cromosoma Xq 28, asociado con otros genes ligados al X como glucosa 6 fosfatasa, visión de colores, factor VIII. La medición de AGCML en plasma permite identificar a heterocigotos obligados.

Las enormes diferencias en la clínica sugieren que la variabilidad fenotípica se debería a causas secundarias, posiblemente inmunológicas, o por influencia de genes modificadores, hasta ahora no identificados.

La detección de portadores es importante, específicamente para un diagnóstico prenatal, ya que hay mujeres que pueden tener un cuadro lentamente progresivo y podrían beneficiarse con un manejo dietético.

El estudio bioquímico buscando AGCML en fibroblastos de piel vellosidades coriónicas o líquido amniótico tiene un 8% de falsos negativos, en cambio asociado al uso de pruebas de DNA de polimorfismo múltiple lleva a una certeza diagnóstico de 100%.

Neuroimágenes

TAC.: En estados avanzados, muestra amplias zonas hipodensas en la sustancia blanca cerebral posterior extendiéndose a través de la línea media vía esplenium del cuerpo calloso. En el borde anterior de la zona de avance puede haber captación de contraste. La atrofia cerebral es más tardía.

RNM: Es claramente superior en demostrar las lesiones y permite además un buen análisis de las lesiones del sistema visual (cuerpos geniculados laterales y radiaciones ópticas), vías auditivas y tractos piramidales en el tronco cerebral. Las anomalías de la densidad o señales anormales en TAC o RNM respectivamente representan áreas de desmielinización y edema, la desmielinización respeta parcialmente la sustancia blanca subcortical con sus fibras arcuatas. La captación de medio de contraste observado en la periferia corresponde a ruptura de la barrera hematoencefálica en áreas de desmielinización activa.

Tratamiento

Varias modalidades de tratamiento se han realizado en los desórdenes paroxismales, específicamente manipulaciones dietarias y trasplantes de médula ósea.

Dieta

La simple restricción dietaria de AGCML no lleva a mejoría clínica ni bioquímica de la enfermedad.

En 1986 se encontró un inhibidor de la elongación de ácidos grasos en fibroblastos de pacientes con ADL, el ácido oleico, y se iniciaron series con trioleato glicerol solo o combinado con trierucate glicerol. Ambos ácidos grasos insaturados competirían con los ácidos grasos saturados para la elongación de las cadenas del sistema enzimático. Esto aumentaría los AGCML insaturados, que presumiblemente no son tóxicos, mientras que se limitaría la síntesis de AGCML saturados, presumiblemente tóxicos.

El empleo de esta dieta, también llamada Aceite Lorenzo llevó a la normalización de AGCML en un lapso de 4 semanas.

Desafortunadamente esto no se acompañó de mejoría clínica y empezaron a aparecer efectos secundarios como linfocitopenia y trombocitopenia.

Trasplante de Médula Osea

Este tratamiento se basa en que las células

microgliales cerebrales derivan de las células totipotenciales de la médula ósea. Estas células con sistema peroxisomal normal atravesarían la barrera hematoencefálica del receptor y degradarían los ácidos grasos de cadena muy larga, a través de un proceso de betaoxidación normal, ejerciendo un efecto beneficioso sobre los mecanismos que llevan a desmielinización.

Se han publicado casos de mejoría bioquímica, neuroradiológica y clínica en pacientes transplantados.

El potencial efecto beneficioso del trasplante de médula ósea debe ser balanceado en relación a los riesgos del procedimiento.

Beta Interferón

El beta interferon es una citoquina producida por la astrogliia, microglia y macrófagos perivasculares activados y es parte de la respuesta inmune celular, además tiene una acción reguladora de la síntesis de factor de necrosis tumoral alfa y gamma interferon, los que estarían involucrados en el proceso desmielinizante destructivo producido en la sustancia blanca cerebral de pacientes con adrenoleucodistrofia.

También se ha visto su aplicación en esclerosis múltiple tumores y enfermedades virales importantes donde los resultados han sido efectivos a la fecha.

No se ha descrito en la actualidad efectos colaterales adversos excepto una reacción semejante a estado gripal durante el inicio de esta enfermedad.

BIBLIOGRAFIA

1. Aicardi J, Bax M, Gillberg C, Ogier H. Metabolic Diseases of the Nervous System in Childhood. En: Diseases of the Nervous System in Children. J Aicardi, 1992, pp 467-477.
2. Lee SH, T. Linda Chi, Jacqueline A. Bello. White Matter Disease. En: Cranial MRI and CT. Lee SH, Rao Krishna, Zimmerman R. 1990. pp 707-727.
3. Goldfisher S., Collins J, Rapin I. Peroxisomal Defects in Neonatal-Onset and X-Linked Adrenoleukodystrophies. Science, 1985, 227: 67-70.
4. Johnson R. Griffin J. Inherited Neurodegenerative Diseases of Childhood. En: Current Therapy in Neurologic Disease. Editores: RT Johnson y JW Griffin, 1993, pp 338-339. Mosby Year Book, St Louis, USA.
5. Moser Hugo W. Peroxisomal Disease. En: Current Opinion in Neurology and Neurosurgery 1992, 5: 355-358.
6. Victor M, Adams RD. Enfermedades Metabólicas hereditarias del Sistema Nervioso Central. En: Principles of Neurology, Third Edition 1988. R Adams, M Victor pp: 767-778.
7. Jaap Valk and Marjo S. van der Knaap. Peroxisomal and lisosomal disease. En: Current Opinion in Neurology and Neurosurgery 1991:4, 843-851.
8. Sakkubai Naidu and Hugo Mosser. Peroxisomal Disorders. En: Pediatric Neurology 1994. Kenneth E. Swaimann. pp 1357-1383.
9. Chaves-Carballo E. Detection of Inherited Neurometabolic disorders. Pediatr Clin NA 1992, 39: 801-818.
10. Vinken. Leukoencephalopathies caused by metabolic disorders. Handbook of Clinical Neurology. 1987 ed. Vinken, Vol 3(4): 583-560.
11. Phillips J, Lockman L, Shapiro E. CSF findings in Adrenoleukodystrophy. Pediatr Neurol 1994, Vol.10. Nº 4, 289-294.
12. Bernheimer H, Budka H, Muller P. Brain Tissue Immunoglobulins in Adrenoleukodystrophy. Acta Neuropathol (Ber) 1983, 59: 95-102.
13. Moser J, Marie Douar A. Sarde. Putative X-linked. Adenoleukodystrophy gene. Nature 1993, 361: 726-730.

14. Moser H, Moser A. Adrenoleukodystrophy: Survey of 303 cases. *Ann Neurology*, 1984, 16:628-641.
15. Romero C, Dieteman JL, Kurtz D. Adrenoleukodystrophy. Value of contrast-enhanced MR imaging. *J Neuroradiology* 1990, 17: 267-276.
16. Kamei A, Houdoy S, Takashima S. Peroxisomal disorders in children: Immunohistochemistry and neuropathology. *J Pediatr* 1993, 122: 573-9.
17. Brow F, Voigt R, Singh A. Peroxisomal Disorders: Neurodevelopmental and Biochemical Aspects. *AJDC*. 1993,147: 617-625.
18. Notarangelo L, Parolini O, Baiguini G. Carrier detection in linked adrenoleukodystrophy. *Eur.J.Pediatrics* 1992, 151: 761-763.
19. Aubourg P, Sack G. Linkage of Adrenoleukodystrophy to a polymorphic DNA Probe. *Ann Neurology* 1987, 21: 349-352.
20. Korfeld R, Moser A, Moser H. Solvent Vapor Abuse Leukoencephalopathy comparison to adrenoleukodystrophy. *J Neuropathol Exp Neurol*, 1994, 53: 123-132.
21. Aubourg P, Blanche S, Janbeque I. Reversal of early Neurologic and Neuroradiologic manifestation of ADL-X by Bone Marrow Transplantation. *NEJM* 1990, 322: 1860-69.
22. Moser H. Lorenzo Oil Therapy for Adrenoleukodystrophy. A prematurely amplitud hope. *Ann Neurol* 1993, 34: 142-151.
23. Aubourg P, Adamsbau C, Lavadard-Rousseau M. A two year trial of oleic and erucic acid (Lorenzo Oil) as treatment for Adeno-leukodystrophy. *NEJM*, 1993, 329: 1254-1264.
24. Schaumburg H, Powers M, Raine C. Adrenoleukodystrophy. A Clinical and Patological Study of 17 cases. *Arch Neurol*, 1975, 2: 577-591.
25. Unkrig-CJ, Schroeders R, Scharf RE. Lorenzo's Oil and lymphocitopenia. *NEJM*, 1994, 330: 577.
26. Tzika A, Balls W, Vigneron D. Childhood adrenoleukodystrophy Assesmente with Proton MR Spectroscopy. *Radioloy*, 1993, 189: 467-80.
27. Coria F, Garcia-Viejo MA, Delgado JA. Diagnostic of X-adrenoleukodystrophy phenotypic variants. *Act Neurol Scand*. 1993, 87: 499-502.
28. Farrel DF, Hamilton SR, Knauss TA. X-linked adrenoleukodystrophy: Adult cerebral variant. *Neurology*, 1993, 43: 1518-1522.
29. Powers J, Jan Liu, Moser A and Moser W. The inflammatory myelinopathy of adrenoleukodystrophy: Cells, Effector Molecules and Pathogenetic implications. *J Neuropathol Exp Neurol*, 1992, 51: 630-643.

ACIDEMIA PROPIONICA Y METIL-MALONICA. ANALISIS DE 7 CASOS CLINICOS.

*Msc. Verónica Cornejo, Dra. Erna Reimann, Ps. Ximena Godoy, Dra. Ledia Troncoso,
Nut. Jenny Arteaga, Dra. Marta Colombo
Unidad de Genética y Enfermedades Metabólicas, INTA, Universidad de Chile,
Hospital Van Buren, Valparaíso.*

INTRODUCCION

Las acidemias orgánicas son errores congénitos del metabolismo de los aminoácidos (aa): Valina (Val), Isoleucina (Iso), Treonina (Treo), Metionina (Met) y del ácido pirúvico. Desde 1966 en que Tanaka descubrió la Acidemia Isovalérica, se han descrito alrededor de 50 acidemias orgánicas, dentro de las cuales se encuentra la Acidemia Propiónica (AP) y la Acidemia Metilmalónica (AMM). Ambas se caracterizan por presentar episodios recurrentes de cetosis, acidosis con aumento del anión gap, vómitos y deshidratación.

La AP es una enfermedad metabólica de herencia autosómica recesiva que se produce por alteración de la enzima propionil CoA carboxilasa. Se caracteriza por presentar cetosis, que en el período de recién nacido (RN) puede estar ausente, vómitos y deshidratación con acidosis metabólica que lleva al coma y la muerte. El 30% de estos niños hace convulsiones y el 20% tiene crisis mioclónicas. Bioquímicamente presentan hiperglicinemia, aciduria metil-cítrica e hiperamonemia. También puede observarse neutropenia, trombocitopenia, y ocasionalmente, anemia y osteoporosis (1).

La AMM es ocasionada por una déficit de la enzima metilmalonil CoA mutasa, acumulándose grandes cantidades del metabolito ácido metilmalónico, cuya presencia en orina permite establecer el diagnóstico. El defecto enzimático puede producirse también por una alteración de una apoenzima o por la deficiencia del cofactor dioxiadenosilcobalamina. Tiene un cuadro clínico y bioquímico semejante a la AP, ya que la vía metabólica alterada es la misma e involucra los mismos cuatro (aa) esenciales (Val, Met, Iso, Treo).

Estas patologías tienen dos formas de manifestación clínica: neonatal aguda con una

progresión fulminante de la sintomatología descrita e intercurrente con cetoacidosis reiterada en relación a cuadros infecciosos o a ingestas altas de proteínas. Si estas enfermedades no son diagnosticadas precozmente y tratadas adecuadamente, dejan secuelas neurológicas graves tales como retardo mental o pueden conducir a la muerte (2,3).

El tratamiento en AP y AMM consiste en una dieta hipercalórica (150 cal/Kg/día), normoproteica restringida en los (aa) Val, Iso, Treo, Met., aporte de leche especial sin estos cuatro aa, suplementación con vitaminas, minerales y Biotina (10 mg/día) en AP y de B12 (1 ml/día) en AMM (5). Debido a que tanto el ácido propiónico como metilmalónico forman un complejo con la Carnitina, los niños con algunas de estas acidemia orgánica, deben ser suplementados con L-Carnitina para mantener la homeostasis intra celular y evitar déficit secundarios de esta amina.(4,5)

PACIENTES

Se presentan 4 pacientes con AP y 3 pacientes con AMM. Todos los niños mantienen un seguimiento sistemático en el Policlínico de Enfermedades Metabólicas del INTA, Universidad de Chile.

RESULTADOS

Se realizaron evaluaciones clínico-nutricionales, bioquímicas, psicológicas y neurológicas en forma periódica.

De los 4 niños con AP, dos presentaron la forma neonatal aguda (7 y 21 días de vida) y los 2 restantes debutaron con episodios de acidosis y cetosis reiteradas (10 y 22 meses). Los de manifestación neonatal, fueron hospitalizados

por compromiso de conciencia y estado vímitos, deshidratación, acidosis metabólica
epiléptico no convulsivo. Todos presentaron (Tabla 1)

Tabla 1
ANTECEDENTES CLINICOS EN 4 NIÑOS CON AC. PROPIONICA

PERIODO AGUDO Nº CASO	1	2	3	4
Edad diagnóstico	10 meses	7 días	22 meses	21 días
Edad actual	1 a 6 meses	2 años	2 a 4 años	1 a 1 mes
Motivo consulta	RDPSM	Vómitos Probl. Alimentación Compromiso Conciencia progresivo y coma	S. Hipotónico Vómito Desnutr. Secundaria Acidosis Metabólica	Letargia, Somnolencia Hipotonía Estatus Epiléptico no convulsivo
Examen Bioquímicos	Amonio 50.7 um% Neutropenia Ac. Láctico 27.7 mg% I glicina sangre I Ac. Propiónico	Amonio 898 ug% I glicina sangre I Ac. Propiónico I Propionil - glicina	Ac. láctico 55 ug% I glicina sangre I Ac. 3 OHButírico I Ac. Propiónico I Propionil - glicina	Amonio: 1.40 umol/L Neutropenia I glicina sangre I Ac. Propiónico Propionil - glicina
Tratamiento Inicial	Nutricional	Diálisis Peritoneal	Nutricional	Diálisis Peritoneal

De los niños con AMM, sólo uno tuvo presentación neonatal (24 h), con polipnea, leve hepatoesplenomegalia y acidosis metabólica. Los otros dos niños manifestaron reiteradas

cetoacidosis que requirieron hospitalización, hasta que se estableció el diagnóstico (9.5 y 8 m) (Tabla 2).

Tabla 2
ANTECEDENTES CLINICO EN 3 NIÑOS CON ACIDEMIA METILMALONICA

PERIODO AGUDO Nº CASO	5	6	7
Edad diagnóstico	9,5 meses	8 meses	24 horas
Edad actual	2 a 3 meses	1 a 4 meses	9 meses
Motivo consulta	Vómito deshidratación Ac. Metabólica Hospitalización (2-4-6-9 1/2 meses)	Vómito Compromiso conciencia Ac. Metabólica I amonio	Polipnea Hepatoesplenomegalia leve Ac. Metabólica
Exámenes Bioquímicos	Ac. Láctico 27.8 mg/dl Anemia (Hto. 27%) I glicina sangre I Ac. Metil Malónico I Ac. Metil Cítrico	Amonio 200 ug% I glicina sangre I Ac. M. Malónico I Ac. M. Cítrico	Amonio 365 ug% Ac. Láctico 86 mg/dl I glicina sangre I Ac. M. Malónico I Ac. Metil Cítrico
Tratamiento Inicial	Nutricional	Nutricional	Nutricional

Los exámenes bioquímicos revelaron un aumento de glicina en sangre y orina y de lactacidemia en todos los casos. Dos de las AP presentaron hiperamonemia (1300-365 mol/L).

Se estableció el diagnóstico por cuantificación de los ácidos orgánicos por cromatografía de gases. Las AP presentaron un aumento de ácidos 3 OH propiónico y metilcítrico y de propionil glicina. En las AMM se encontró un aumento de los ácidos metilmalónico, metilcítrico, málico y glutárico. Los niños con AP de presentación neonatal requirieron de diálisis peritoneal para establecer rápidamente el balance metabólico. El niño con AMM de presentación neonatal, no requirió de diálisis debido a la precocidad del diagnóstico. Sólo necesitó la instauración de un tratamiento nutricional adecuado.

Actualmente todos los niños se encuentran en

un programa de seguimiento y sus edades fluctúan entre los 9 y 28 meses de edad. Los 7 niños están en una dieta restringida en Val, Iso, Treo, Met, con una ingesta de proteína entre 1.8-2.4 g/Kg/día, calorías de 120-150 cal/Kg/día, L-carnitina de 100 mg/Kg/día. Debido a que la dieta no logra cubrir algunos nutrientes, los niños con AP y AM son suplementados con (aa) libres (Val-Met-Iso) y zinc (10 mg/kg/día), calcio, hierro y vitaminas.

En relación a su examen neurológico, cuatro niños presentaron hipotonía generalizada al momento del diagnóstico. Durante el seguimiento, que tiene un rango de 2 meses a 2 años, se ha encontrado que todos los niños presentan un retraso en el desarrollo psicomotor, de leve a moderado, un buen contacto psicosocial, trastornos de lenguaje y mantienen una leve hipotonía generalizada (Tabla 3 y 4).

Tabla 3
EVALUACION NEUROLOGICA EN 4 NIÑOS CON ACIDEMIA PROPIONICA

Nº CASO	1	2	3	4
Edad Actual	1 a 6 meses	2 años	2 años	1 a 1 mes
Ex. Neurológico	Reflejos simétricos Marchar 13-14 m Tono muscular normal Lenguaje Exp. 14-15 m Psicosocial 16-17 m S. Cerebeloso difuso	Ev. Motor: 12-13 m Lenguaje Compr. 18 m Lenguaje Exp. 12 m Psicosocial 15 m Leve hipertonia distal Hiperreflexia	RDPSM Hipotonía Central	Buen contacto visual Fija mirada . Sigue objetos Ev. Motor 2,5-3 m Psicomotor: 3-4 m Hipotonía axial +++

Tabla 4
EVALUACION NEUROLOGICA EN 3 NIÑOS CON ACIDEMIA METILMALONICA

Nº CASO	5	6	7
Edad Actual	2 a 3 meses	1 a 4 meses	9 meses
Ex. Neurológico	DSM adecuado Lenguaje exp.: 2 a Lenguaje comp.: 2 a Psicosocial: 2 a Leve Hipotonía Axial	RDSM Hipotonía Central	Buen contacto visual Sonríe Paracafda vertical + D. Motor: 5-6 ms D. Psicosocial: 5 m Hipotonía Axial

Las evaluaciones psicométricas demuestran que de los 7 niños, 3 presentan un retardo moderado

y 3 son limítrofes. Un caso ha sido diagnosticado recientemente (Tabla 5).

Tabla 5
DESARROLLO PSICOMOTOR EN 4 NIÑOS CON AC. PROPIONICA (AP)
Y 3 NIÑOS CON AC. METILMALONICA (AMM)

Nº CASO	ENFERMEDAD METABOLICA	EDAD DIAGNOSTICO (meses)	EDAD EVALUACION	CD MENTAL*	CD MOTOR*
1	AP	10 ms	18	66	103
2	AP	7 ds	24	80	87
3	AP	22 ms	s/eval	-	-
4	AP	21 ds	13	84	50
5	AMM	9,5 ms	24	69	77
6	AMM	8 ms	13,5	80	82
7	AMM	24 hrs	5	67	71

(* Escala Bayley)

CONCLUSION

Se concluye que el pronóstico en los niños con AP o AMM dependerá de la precocidad del diagnóstico, de la severidad del cuadro clínico y de las descompensaciones metabólicas que sufran durante su seguimiento.

BIBLIOGRAFIA

1. Fernández J, Saudubray JM, Tada K. Inborn Metabolic Diseases. Diagnosis and treatment. Springer, Verlag, Berlin Heidelberg, 1990.
2. Fentn W, Rosemberg LE. Disorders of Propionate and Methylmalonate Metabolism. Chapter 41, Part VI. En: The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease. Vol.I. Scriver Ch, Beaudet A, Sly W, Valle D (eds). 7th.edition McGraw-Hill, Inc. Health Professions Division, USA, 1995; 1015-1077.
3. Saudubray JM, Ogier H, Charpenter C, Dehondt E, Coude FX et al. Neonatal management of organic acidurias. Clinical update J. Inher Metab Dis 1984, 7: 2-9.
4. Leonard JV, Daish P, Naughten ER, Bartlett K. The management and longterm outcome of organic acidurias. J Inher Metab Dis, 1984, 7 (Suppl.1):13-17.
5. Acosta P. Nutrition support of infants with propionic acidemia and methylmalonic acidemia. Protocols 10. En: Ross metabolic formula system. Nutrition support protocols (A6224). Eds: Ross Laboratories 1993; 253-274.