

evidente, permite hacer el diagnóstico con relativa facilidad mediante el estudio metabólico pertinente.

La alfa-manosidosis es una glucoproteínosis debida a un déficit de la alfa manosidasa, enzima necesaria para el catabolismo de las cadenas oligosacáridas que forman parte de las N-glicoproteínas. Es éste un trastorno infrecuente, con una prevalencia estimada de 1 caso por 500.000⁶.

Clásicamente se describen dos tipos de alfa-manosidosis³. El tipo I, o forma infantil, es un cuadro grave, de inicio entre los 3 y 12 meses de vida. Se caracteriza por retraso mental y motriz graves, rasgos toscos, hepatoesplenomegalia, disostosis múltiple, cataratas, opacidades corneales y sordera, y cursa con deterioro progresivo y muerte precoz. El tipo II, o forma juvenil, se inicia entre el primer y cuarto año de vida con retraso mental y pérdida auditiva progresiva. El cuadro tiene un curso prolongado y se extiende hasta la vida adulta, con posibilidad de evolucionar a hidrocefalia (como en las mucopolisacaridosis) y paraplejia espástica.

Sin embargo, hoy en día se admite que hay un *continuum* entre estos dos tipos y, por lo tanto, la clínica puede ser muy variable. Así, aunque los síntomas puedan ser poco expresivos en la cara y el esqueleto, en la primera consulta –momento en el que se suele solicitar atención por trastornos del lenguaje, dificultades cognitivas, trastornos del aprendizaje o problemas de conducta– debemos guiarnos por la exploración detallada de rasgos ligeramente toscos, lo cual nos pondrán en alerta sobre la posibilidad de estar ante alguna de estas enfermedades.

Esto es lo que ocurrió con nuestro paciente, que presentaba rasgos faciales levemente toscos y un discreto fenotipo de mucopolisacaridosis. Estos factores, junto con un moderado retraso del lenguaje, esplenomegalia y hernia umbilical, sugirieron una posible enfermedad de depósito lisosomal. La oligosacariuria y la reducción de actividad de la alfa-manosidasa condujeron al diagnóstico de alfa-manosidosis.

El diagnóstico no requirió procedimientos invasivos⁷ y el suero y el plasma fueron útiles para demostrar un déficit grave de la enzima (0%-15%). El déficit parcial de alfa-manosidasa se pudo confirmar también en leucocitos y/o en cultivo fibroblastos. El patrón hereditario es autosómico recesivo, y se localizó el defecto génico en el cromosoma 19 (19p13.2-q12)³. Estudios realizados por Sbaragli et al⁸ han demostrado la existencia de nuevas mutaciones del gen *MAN2B1* responsables del déficit enzimático, que ponen de manifiesto un alto grado de heterogeneidad mutacional en la alfa-manosidosis, comparable al observado en muchos otros trastornos lisosomales.

En la actualidad no existe, a diferencia de otras enfermedades lisosomales, como la enfermedad de Gaucher tipo I o de Fabry, un tratamiento efectivo. Existen varios ensayos terapéuticos entre los que destaca el trasplante de células madre hematopoyéticas con resultados hasta ahora poco alentadores, mientras que la reposición enzimática sólo es, por el momento, una hipótesis. El diagnóstico prenatal es posible mediante la biopsia de vellosidades coriales o por cultivo de amniocitos⁹.

En conclusión, queremos destacar que, en niños con retrasos del lenguaje y rasgos faciales toscos, es preciso realizar en la valoración diagnóstica el estudio de oligosacáridos en orina –además del de los mucopolisacáridos–, lo cual nos puede permitir, como en nuestro caso, diagnosticar una enfermedad lisosomal, como la alfa-manosidosis¹⁰.

**F.M. Pérez Fernández^a, R. Camino-León^a,
E. López Laso^a, A. Collantes Herrera^a,
M.^a J. Coll Rosell^b y A. Chabas Bergón^b**

^aServicio de Pediatría, Críticos y Urgencias.
Unidad Neuropediatría. Hospital Universitario
Materno-Infantil Reina Sofía. Córdoba.

^bInstituto de Bioquímica Clínica.
Hospital Clínico. Barcelona. España.

Correspondencia: Dr. F.M. Pérez Fernández.
Historiador Manuel Salcines, 6, Blq. 4, 3.º B.
14004 Córdoba. España.
Correo electrónico: megacurro@msn.com

BIBLIOGRAFÍA

1. Michalski JC, Klein A. Glycoprotein lysosomal storage disorders: K- and L-mannosidosis, fucosidosis and K-N-acetylgalactosaminidase deficiency. *Biochim Biophys Acta*. 1999;1455: 69-84.
2. Thomas GH. Disorders of glycoprotein degradation: Alpha-mannosidosis, beta-mannosidosis, fucosidosis, and sialidosis. En: Schriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, editors. *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. 8th ed. New York: McGraw-Hill; 2001. p. 3507-33.
3. Berg T, Hilde M, Riise F. Spectrum of mutations in α -mannosidosis. Mutations in α -mannosidosis. *Am J Hum Genet*. 1999; 64:77-88.
4. Autio S, Louhimo T, Helenius M. The clinical course of mannosidosis. *Ann Clin Res*. 1984;14:93-7.
5. Chester MA, Lundblad A, Ockerman PA. Mannosidosis. En: Durand P, O'Brien JS, editors. *Genetic errors of glycoprotein metabolism*. Berlin: Springer-Verlag; 1982. p. 89-122.
6. Dreyfus JC. Lysosomal diseases. *Med Sci*. 1995;10:749.
7. Abeling NG, Rusch H. Improved selectivity of urinary oligosaccharide screening. *J Inher Metab Dis*. 1999;19:260-2.
8. Sbaragli M, Bibi L, Pittis MG, Balducci C, Heikinheimo P, Ricci R, et al. Identification and characterization of five novel *MAN2B1* mutations in Italian patients with alpha-mannosidosis. *Human Mutation*. 2005;25:320. Mutation in Brief #781 (2005). Disponible en: <http://www3.interscience.wiley.com/homepages/38515/pdf/781.pdf>
9. Peter C, Steward CG; Working Party on Inborn Errors European Bone Marrow Transplant Group. Hematopoietic cell transplantation for inherited metabolic diseases: An overview of outcomes and practice guidelines. *Bone Marrow Transplant*. 2003;31:229-39.
10. Daniel P, Winchester B, Warren CD. Mammalian alpha-mannosidases-multiple forms but a common purpose? *Glycobiology*. 1996;4:551-66.

Déficit de acil-coenzima A deshidrogenasa de ácidos grasos de cadena media

Sr. Editor:

El déficit de acil-coenzima A deshidrogenasa de cadena media (MCAD) es el trastorno más frecuente de la oxidación de los áci-

dos grasos. Diversos estudios señalan que éste y otros defectos enzimáticos del metabolismo de los ácidos grasos son responsables de casos atribuidos a síndrome de muerte súbita del lactante y síndrome de Reye precoz.

Lactante de etnia gitana de 6 meses acude a urgencias por somnolencia e hiporreactividad en las últimas 6 h. Padecía síntomas catarrales con fiebre de hasta 39,2 °C axilar desde hacía 2 días, sin ingesta de alimentos en las 12 h previas. Los padres eran primos hermanos y, en la exploración física, destacaba una faringe hiperémica con mucosidad abundante, subcrepitanes bibasales, decaimiento y somnolencia con buena respuesta a estímulos dolorosos y sin signos de focalidad. Presentaba un desarrollo ponderoestatural adecuado, genitales normoconfigurados y ausencia de defectos en la línea media. En las analíticas realizadas se observó discreta leucocitosis con linfocitosis, glucemia 12 mg/dl, GOT 68 UI/l, urea 65 mg/dl, proteína C reactiva (PCR) 1,28 g/dl y cuerpos cetónicos urinarios. Se realizaron, además, pruebas de creatinfosfoquinasa (CPK), ácido láctico, amonio, equilibrio ácido-base, bioquímica y citología en el líquido cefalorraquídeo (LCR), radiografía de tórax, cultivos de sangre, heces, orina y LCR, con resultados negativos. Ingresó tras reposición intravenosa de glucosa, y posteriormente se realizaron ecografías transfontanelar y abdominal, electroencefalograma (EEG) y determinaciones plasmáticas en el momento de la hipoglucemia de hormona de crecimiento, cortisol, insulina/glucemia, hormona tiroestimulante (TSH) y T4 libre sin hallazgos patológicos. Se estudiaron aminoácidos y ácidos orgánicos en plasma, orina y LCR, con hallazgos compatibles con déficit de MCAD (valores supranormales de acilglicinas en orina y de acilcarnitinas de 6 a 8 átomos de carbono en plasma, con carnitina libre, total y esterificada normales). Se inició tratamiento con carnitina, riboflavina y medidas dietéticas. El estudio genético confirmó la condición de homocigoto de la paciente para la mutación G985A en el gen de la MCAD, y los padres y 2 de sus 3 hermanos resultaron portadores de la misma. Los resultados del estudio familiar (tabla 1) muestran una excelente correlación genético-bioquímica, hallazgo bien conocido¹.

El déficit de MCAD afecta a 1 de cada 10.000 habitantes (1:6.500-17.000), con predominio en caucasianos²⁻⁵. Se hereda con patrón autosómico recesivo y en más del 90% de los casos se debe a la mutación G985A^{3,6}. La frecuencia de portadores de la misma en europeos de raza blanca oscila entre 1 de cada 40 y 1 de cada 55^{2,4}, aunque se ha observado en 1 de cada 17 individuos⁷ en un estudio español realizado en la etnia gitana.

Se manifiesta generalmente durante los primeros 2 años de vida, con episodios de hipoglucemia hipocetósica y encefalopatía metabólica aguda desencadenados por períodos de ayuno prolongados o enfermedades intercurrentes. En tales circunstancias se produce un aumento de las demandas energéticas, con lo que se agotan antes las reservas de glucógeno y se recurre al metabolismo de los ácidos grasos que, al estar bloqueado, conduce a hipoglucemia, acumulación de metabolitos tóxicos y disminución secundaria de las concentraciones plasmáticas de carnitina con aumento de la concentración de carnitina esterificada en orina. Dejada a su evolución natural podría tener una tasa de mortalidad del 20-25%^{5,8}, habiéndose demostrado que un diagnóstico precoz modifica drásticamente su curso, previniendo casos del síndrome de la muerte súbita del lactante (SMSL) e importantes secuelas neurológicas^{5,8,9}. Ya está incluida en el cribado neonatal sistemático en partes de Europa, Estados Unidos y Australia⁵. En España, se realiza en Galicia y, próximamente, en Murcia y Andalucía dentro del cribado neonatal expandido.

La actitud diagnóstica ante un lactante con hipoglucemias de origen incierto debe ser realizar en el momento agudo una analítica básica de orina, hemograma y bioquímica sanguínea, un estudio hormonal, aminoácidos y ácidos orgánicos en sangre y orina, y estudio de carnitina plasmática (libre y esterificada). Los hallazgos característicos de hipoglucemia hipocetósica y aciduria dicarboxílica pueden no darse en todos los casos, como en nuestra paciente, en quien se objetivaban cuerpos cetónicos en orina (presentando además valores normales de carnitina libre y esterificada en plasma), y en otros en que la aciduria dicarboxílica sólo se produce en agudizaciones. Por ello, ante un elevado índice de sospecha debe instaurarse un tratamiento y continuar el estudio diagnóstico. Una vez confirmado, el tratamiento¹⁰ consiste en evitar ayunos prolongados y triglicéridos de cadena media, administrar fécula de maíz (sobre todo antes de las horas de sueño, como forma de aporte sostenido de glucosa), carnitina (50-100 mg/kg/día v.o.-v.i.) y riboflavina (100-300 mg/día v.o.-v.i.).

Ante episodios de hipoglucemia de etiología incierta se debe considerar el déficit de MCAD, sobre todo si existe consanguinidad. El estudio genético y metabólico del paciente y su familia son de gran utilidad para la confirmación diagnóstica e identificación de enfermos y portadores, reduciendo la morbimortalidad asociada a esta enfermedad y permitiendo un adecuado consejo genético.

TABLA 1. Resultado del estudio de ácidos orgánicos plasmático de la paciente y su familia

	Paciente (homocigoto)	Padre (portador)	Madre (portador)	Hermano 1 (sano)	Hermano 2 (portador)	Hermano 3 (portador)	Valores normales
C6	1,283	–	–	–	0,313	0,375	0,05-0,12
C8	5,286	0,594	0,64	–	0,59	0,699	0,07-0,19
C10:1	–	0,578	0,585	–	0,334	0,35	0,05-0,26
C10	–	0,774	0,762	–	0,426	0,598	0,12-0,28

Valores expresados en $\mu\text{mol/l}$.

Entre paréntesis se expone el estado (homocigoto/portador/sano) con respecto a la mutación G985A. Obsérvense los niveles muy elevados en la paciente, normales en el hermano sano y discretamente incrementados en los portadores.

C6: hexanoilcarnitina; C8: octanoilcarnitina; C10:1: decanoilcarnitina; C10: decanoilcarnitina.

**D. Crespo Marcos^a, J.C. López-Menchero Oliva^a,
A. Carreño Beltrán^b, R. Rodríguez Fernández^b
y A. Rodríguez Sánchez^a**

^aUnidad de Metabolismo y Desarrollo Infantil.

^bSección de lactantes. Departamento de Pediatría.
Hospital General Universitario Gregorio Marañón.
Madrid. España.

Correspondencia: Dra. A. Rodríguez Sánchez.
Unidad de Metabolismo y Desarrollo Infantil.
Departamento de Pediatría.
Hospital General Universitario Gregorio Marañón.
Doctor Esquerdo, 46. 28007 Madrid. España.
Correo electrónico: davidkrespo@yahoo.com,
davidcrespomarcos@gmail.com

BIBLIOGRAFÍA

1. Waddell L, Wiley V, Carpenter K, Bennetts B, Angel L, Andresen BS, et al. Medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency: genotype-biochemical phenotype correlations. *Mol Genet Metab.* 2006;87:32-9.
2. Rinaldo P, Matern D, Bennett MJ. Fatty acid oxidation disorders. *Annu Rev Physiol.* 2002;64:477-502.
3. Nyhan WL, Ozand PT. Medium chain acyl coA dehydrogenase deficiency. En: EDITORES. Atlas of metabolic diseases. London: Chapman & Hall; 1998. p. 223-8.
4. De Vries HG, Niezenkoning K, Kliphuis JW, Smit GPA, Scheffer H, Tenkate LP. Prevalence of carriers of the most common medium-chain acyl CoA dehydrogenase (MCAD) deficiency mutation (G985A) in the Netherlands. *Hum Genet.* 1996;98:1-2.
5. Rhead WJ. Newborn screening for medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency: A global perspective. *J Inherit Metab Dis.* 2006;29:370-7.
6. Coates PM, Tanaka K. Workshop on molecular aspects of MCAD deficiency. Mutations causing medium-chain acyl-coA dehydrogenase deficiency: a collaborative compilation of the data from 172 patients. En: Coates PM, Tanaka K, editors. *New developments in fatty acid oxidation.* New York: Wiley-Liss; 1992. p. 499-506.
7. Martínez G, García-Lozano JR, Ribes A, Maldonado MD, Baldellou A, Pineda M, et al. High risk of medium chain acylcoenzyme A dehydrogenase deficiency among gypsies. *Pediatr Res.* 1998;44:83-4.
8. Iafolla AK, Thompson RJ, Roe CR. Medium-chain acyl-coA dehydrogenase deficiency: clinical course in 120 affected children. *J Pediatr.* 1994;124:409-15.
9. Klose DA, Kolker S, Heinrich B, Prietsch V, Mayatepek E, Von Kries R, et al. Incidence and short-term outcome of children with symptomatic presentation of organic acid and fatty acid oxidation disorders in Germany. *Pediatrics.* 2002;110:1204-12.
10. Solis JO, Singh RH. Management of fatty acid oxidation disorders: A survey of current treatment strategies. *J Am Diet Assoc.* 2002;102:1800-6.

Síndrome de neck-tongue, una entidad que se debe recordar

Sr. Editor:

El síndrome de neck-tongue (SNT) es una entidad caracterizada por la aparición de episodios paroxísticos de dolor cervical, acompañados de parestesias de la lengua ipsolateral¹. Los episodios son breves y generalmente no superan los 60 s.

Poco frecuente en pediatría, hasta el momento sólo se han descrito 11 casos en niños menores de 14 años².

Presentamos el caso de una paciente de 14 años, sin antecedentes de interés, que consulta por episodios súbitos de dolor cervical asociados a parestesias de la hemilengua ipsolateral de un año y medio de evolución.

El dolor, de predominio izquierdo, aparecía con giros bruscos de la cabeza hacia la izquierda e irradiaba hacia la región preauricular y retroauricular. No presentaba puntos gatillo, cefalea ni otra sintomatología neurológica asociada.

Los episodios, de pocos segundos a algunos minutos de duración, podían presentarse varias ocasiones durante un mismo día y finalizaban con disestesias y parestesias de la lengua del mismo lado.

En la exploración física sólo destacaba una escoliosis corregida con alza de 0,5 cm. Las pruebas de imagen realizadas (radiografía cervical y resonancia magnética [RM]) fueron normales, orientándose como un síndrome de cuello-lengua o neck-tongue.

Se siguió tratamiento conservador con analgesia y fisioterapia cervical.

Los controles clínicos efectuados durante 2 años han mostrado una mejoría clínica progresiva con disminución del número de episodios e intensidad de los mismos.

El SNT es un tipo de cefalea poco frecuente caracterizado por episodios breves y paroxísticos de dolor cervical asociados a parestesias de la lengua ipsolateral. Se ha asociado también a otras manifestaciones clínicas como la disartria, congestión nasal, sialorrea, debilidad facial, alucinaciones gestatorias o disregulaciones parasimpáticas³. El espectro de edad es muy amplio, aunque se han descrito pocos casos pediátricos. Existe también una forma familiar benigna, sin anomalía anatómica asociada, con resolución espontánea de la clínica durante la adolescencia⁴.

Las primeras hipótesis sobre su fisiopatogenia apuntaban hacia una etiología compresiva secundaria a una rotación de C2⁵, explicando las alteraciones sensitivas de la lengua por la compresión de las conexiones aferentes propioceptivas del nervio lingual que pasan por el nervio hipogloso hacia la parte ventral de C2⁶. Otros autores han sugerido que un espasmo o la hipertonicidad muscular podrían ser la causa del cuadro⁷. Analizando los dos mecanismos fisiopatogénicos sugeridos, parece lógico que las dos teorías puedan ser aceptadas, dependiendo de la presentación clínica de cada caso y de su respuesta al tratamiento.

El diagnóstico es fundamentalmente clínico. La radiografía de columna cervical o la RM cervical son las pruebas de imagen que más información van a ofrecernos. En 2004, Bodory⁸ sugirió una clasificación basándose en la presentación clínica. El SNT no complicado, que agrupa los casos idiopáticos o asociados a traumatismos, y el SNT complicado con aquellos casos que presentan lesiones orgánicas asociadas, como pueden ser malformaciones, procesos degenerativos, osteoartritis, masas, anquilosis o un caso asociado a fractura de la base occipital derecha.