

Hace 50 años «Acta Pediátrica Española» publicaba...

AÑO XXII ACTA PEDIÁTRICA ESPAÑOLA NÚM. 259

SUMARIO DEL NÚMERO DE NOVIEMBRE DE 1964

FIGURA DE LA PEDIATRÍA

El profesor M. Cruz Hernández

ARTÍCULOS ORIGINALES

Trabajos doctrinales y casos clínicos

El síndrome de la trisomía autosómica 17-18, por los doctores José Luis Bezanilla y María Carmen Elorza

Oligofrenia, convulsiones y argininuria, por el doctor Ángel Peralta Serrano

Aminoaciduria en las enfermedades renales de la infancia, por los doctores M. Cruz Hernández, C. Gilabert y J.A. Molina Font

Otitis media del lactante, por el doctor Bernardo Pérez Moreno

Hace 50 años, *Acta Pediátrica Española* publicaba, en noviembre de 1964, diversos trabajos y notas clínicas.

El primero de ellos fue debido a los Dres. José Luis Bezanilla y María Carmen Elorza, sobre «El síndrome de la trisomía autosómica 17-18». A continuación, el Dr. Ángel Peralta Serrano publicó un original trabajo sobre «Oligofrenia, convulsiones y argininuria». En tercer lugar, los Dres. M. Cruz Hernández, C. Gilabert y J.A. Molina Font disertaron sobre «Aminoaciduria en las enfermedades renales de la infancia». Por último, el Dr. Bernardo Pérez Moreno realizó un amplio trabajo sobre la «Otitis media del lactante».

La figura del mes estuvo dedicada al profesor M. Cruz Hernández, nuevo catedrático de pediatría de la Facultad de Medicina de Barcelona.

En el primer trabajo, sobre «El síndrome de la trisomía autosómica 17-18», los Dres. Bezanilla y Elorza hicieron un repaso de la utilización de nuevos métodos de cultivo *in vitro*, que permitió grandes progresos en el estudio de los cromosomas. Se inician estos progresos cuando, en 1956, Tjio y Levan comprobaron que el número de cromosomas era en realidad de 46, y no de 48, tal como había establecido Painter 33 años antes.

Lejeune et al. fueron los primeros en describir una aberración cromosómica en uno de los pares autosómicos. Estos autores hallaron que en el mongolismo existían 3 cromosomas con las características morfológicas de los cromosomas correspondientes al par número 21 y, por tanto, el número total de cromosomas era de 47. A este tipo de alteración cromosómica, consistente en la presencia de un cromosoma por triplicado, se le conoce con el nombre de trisomía.

Los autores prosiguen su trabajo realizando una exacta descripción de los avances en el estudio cromosómico (figuras 1-4).

Finalmente, presentan su caso, correspondiente a una niña nacida en su domicilio después de un embarazo de 43 semanas y un parto sin complicaciones. Al nacimiento, presentó un peso de 2.120 g, una cianosis intensa, un llanto débil y un aspecto inmaduro, por lo que fue ingresada en una institución, donde se le detectó una contractura tónica de las extremidades superiores, así como un soplo sistólico y cianosis, que requirió un suministro de oxígeno.

Tenía un hermano, de 3,5 años de edad, que estaba sano; la madre, de 38 años de edad, y el padre, de 41 años, también estaban sanos; no había historia de abortos.

Durante los últimos meses del embarazo la madre notó que no ganaba peso como en el embarazo anterior, y observó que la niña se movía poco. No fue sometida a ninguna exploración radiológica ni tratamiento medicamentoso.

Una vez ingresada, la niña no cogió el pecho y hubo que alimentarla por sonda, con grandes dificultades, ya que la alimentación con biberón o a cucharaditas desencadenaba diversas crisis de cianosis severa. A los 15 días se apreció en la paciente una rinorrea purulenta derecha, que fue tratada con antibióticos, y una dermatitis seborreica generalizada.

Los estudios de laboratorio revelaron un grupo sanguíneo tipo 0 y un factor Rh positivo; el test de Wassermann de la madre fue negativo; se detectó una cifra de hematíes de 4.800.000 y una hemoglobina del 90%.

Durante este periodo, la paciente presentó un episodio de descompensación cardiaca, por lo que fue digitalizada.



Figura 1. Aspecto distrófico, con la posición constante en flexión de extremidades superiores



Figura 2. Posición característica de flexión de la mano con acabalgamiento de los dedos pulgar e índice sobre el dedo medio



Figura 3. Dolicocefalia con escalocefalia posterior. Hendiduras palpebrales estrechas, mandíbula poco desarrollada y pabellones auriculares de conformación tosca e implantación baja



Figura 4. Inmaduración ósea manifiesta por la ausencia del cuboides y de algunas de las falanges distales

A los 44 días de edad, con un peso de 2.500 g, fue trasladada al Servicio del Santo Hospital Civil del Generalísimo, de Bilbao. A su ingreso se apreciaba un estado distrófico, con aspecto algo moteado de la piel y una posición característica en flexión de los brazos y las manos (figura 1), con el dedo índice en la posición típica de acabalgamiento sobre el dedo medio (figura 2).

La cabeza era dolicocefálica, con una prominencia posterior, la mandíbula estaba poco desarrollada (figura 3), la boca era pequeña y las hendiduras palpebrales estrechas. Presentaba un marcado paladar ojival. Los pabellones auriculares tenían una implantación baja.

La auscultación pulmonar fue normal. Presentaba una cardiomegalia con hiperdinámica y un soplo pansistólico, rudo, de grado III/IV, más intenso en el cuarto-quinto espacio intercostal izquierdo, junto al esternón, pero audible en todos los focos. Se palpaba un *thrill* sistólico mesocárdico. Las arterias femorales eran palpables.

El abdomen era blando y depresible, y no se palpaba el hígado ni el bazo. No se apreciaron hernias. Había un cierto grado de hipertonía muscular, más marcada en las extremidades superiores, y en ocasiones el primer dedo de ambos pies adoptaba una posición de flexión dorsal, adquiriendo el aspecto de «dedo en martillo».

Durante su estancia en el servicio persistió la misma dificultad para la alimentación y fueron frecuentes las crisis de hipertonía muscular y apnea con cianosis severa. La curva ponderal permaneció estacionaria al principio y luego mostró una tendencia a descender paulatinamente. A los 15 días de hospitalización, la paciente desarrolló un absceso subcutáneo en el brazo izquierdo que drenó espontáneamente, tratado con penicilina hasta su total resolución.

A los 70 días de vida, después de presentar una serie de episodios de cianosis más intensos, la paciente falleció antes de que pudieran efectuarse los estudios cromosómicos. La au-



Figura 5. Radiografía lateral de cráneo mostrando la dolicocefalia con marcada prominencia occipital



Figura 6. En la radiografía anteroposterior del tórax se pudo apreciar cardiomegalia con hipervascularización de los campos pulmonares

topsia reveló una persistencia del conducto arterioso y una comunicación interventricular, un riñón en herradura con un uréter doble y un divertículo de Meckel (figuras 5-9).

Los autores terminan su trabajo comentando que las características fenotípicas y el cuadro clínico que presentaba esta pequeña paciente les hizo pensar que se encontraban en presencia de una trisomía autosómica 17-18. Más tarde, las malformaciones halladas en la autopsia parece que tendían a confirmar sus sospechas. No ignoraron el hecho de que el diagnóstico de certeza del síndrome se basa en la comprobación de la alteración cromosómica de los pares 17-18. Pero, como ya se ha observado, el síndrome clínico ha quedado establecido con unas características diferenciales tales que, en opinión de algunos autores, el diagnóstico puede realizarse fácilmente. Asimismo afirman que, apoyándose en estas autorizadas opiniones, decidieron la publicación de este caso, conscientes de la limitación que supone la carencia de un estudio cromosómico que corrobore su diagnóstico.

El segundo trabajo de este número, del Dr. Peralta Serrano, de Madrid, trataba sobre la «Oligofrenia, convulsiones y argininuria».

Las alteraciones del metabolismo protídico son, con rara frecuencia, la causa del retraso mental y de la aparición de convulsiones en el lactante. En algunas ocasiones el causante es un aminoácido, y en otras son varios aminoácidos.

Consden introdujo el estudio de los aminoácidos sobre papel (cromatografía), con técnicas sencillas y de fácil aplicación en el laboratorio clínico. En los errores innatos del metabolismo, no hay duda de que los lactantes, en su mayoría, son los que nutrirán este extenso campo de la patología pediátrica.

El cromatograma es de fácil realización; sin embargo, presenta el inconveniente de la valoración cuantitativa; sólo se puede valorar cualitativamente y, según la extensión y la inten-

sidad de color de la mancha, podemos hacernos una idea aproximada de la cantidad de aminoácido eliminado por la orina.

Los aminoácidos son moléculas o eslabones que, unidas entre sí, forman las proteínas. Los alfaaminoácidos son los más importantes para la clínica, y se pueden clasificar en alifáticos, cíclicos y sulfurados.

El autor continúa su estudio con una amplia descripción de las alteraciones de los aminoácidos, para presentar posteriormente su observación clínica: niño natural de Madrid, de 7 meses de edad, hijo único de padres consanguíneos (primos hermanos), con una gestación y parto normales; no tomó el pecho al nacer y pesó 3.600 g.

El Dr. Peralta Serrano lo evaluó a la edad de 2 meses, con la siguiente historia clínica: a los 6 días de nacer tuvo una crisis de convulsiones tónico-clónicas, con una pérdida de conciencia que le duró 2-3 minutos; desde entonces las convulsiones se repetían cada 8-10 días, algunas veces en número de 30-40 veces al día.

En la exploración se observa un niño hipertónico con evidente retraso mental; no intenta mantener la cabeza, no se fija en los objetos y presenta una indiferencia absoluta por el medio, hasta el extremo de que la madre creía que no veía. Después del muy considerable retraso psicomotor y las crisis epileptiformes (el autor presencia alguna con características de espasmos malignos, lo que le indujo a tratarle durante una temporada con ACTH y cortisona), lo que más llamó la atención a este especialista fue el carácter del cabello: muy escaso, corto y de un color indefinido; parecía quebradizo y presentaba un cierto matiz rojizo. La madre refería un olor «algo raro» en la orina del niño y de un color especial.

El autor comienza las exploraciones complementarias con un electroencefalograma, en el que aparecen descargas bilaterales sincrónicas y generalizadas de onda delta; se repitió en

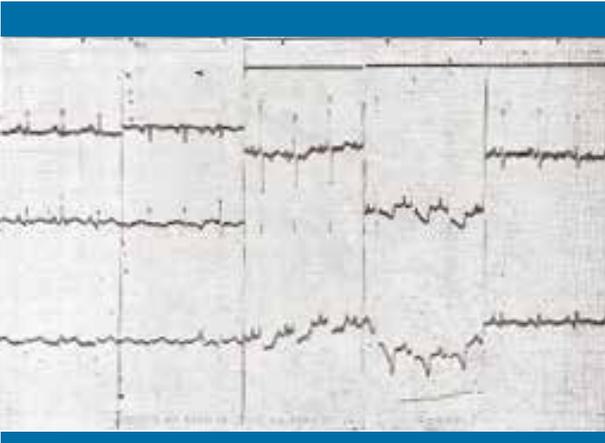


Figura 7. Hipertrofia ventricular izquierda y probable hipertrofia ventricular derecha. Este tipo de ECG con complejos RS en una amplia zona precordial es sugestivo de la existencia de comunicación interventricular

3 ocasiones más, y siempre se mantuvo con las mismas características, sin modificarse con los tratamientos antiépilépticos y antihipersarrítmicos.

El calcio en sangre era de 9,5 mg% (en 2 ocasiones más se obtuvieron cifras semejantes), el fósforo inorgánico de 6,2 mg%, la fosfatasa alcalina de 8 unidades Bondsaky, la colesterolina total de 2,28 g por mil (cifra elevada para la edad del niño), la glucemia basal de 0,87 g por mil, el recuento de leucocitos de 7.200 mm³, la cifra de hematíes de 4.600.000 mm³, la fórmula leucocitaria era normal y la urea en sangre del 0,27%. El estudio de fondo de ojo era normal, lo que confirmaba que la ceguera del niño era cortical debido a su oligofrenia profunda. En la orina no había glucosa, albúmina ni pigmentos biliares; el sedimento era normal y el ácido fenilpirúvico negativo.

En vista de que después de 3 meses con tratamiento anti-convulsivo no cedían las crisis en el paciente, cada vez más atípicas y frecuentes, el autor decidió hacer un estudio cromatográfico, en el que se detectó un aminoácido, o mejor un diaminooácido de la serie alifática (arginina), cuyo aclaramiento es nulo, es decir, normalmente no aparece en la orina, y su presencia en ella es siempre patológica. El autor había cambiado impresiones con los diferentes analistas, y parece ser que la mancha que en el cromatógrafo da la arginina es superponible a la mancha del ácido argininosuccínico, producto éste del metabolismo del ciclo de la ornitina; no obstante, cree que el Rf del ácido argininosuccínico debe ser distinto al de la arginina, por su diferente composición química molecular.

Actualmente (1964) se han publicado sólo 3 casos de argininosuciniuria: los 2 primeros casos en hermanos (en una familia de 4), uno varón y el otro mujer (Allan et al. Lancet. 1958); el tercer caso no presentaba antecedentes familiares, pero el hecho de haber comenzado la sintomatología al sexto día de la vida indica el carácter congénito de la afección (Levin et al. Arch Dis Child. 1961).

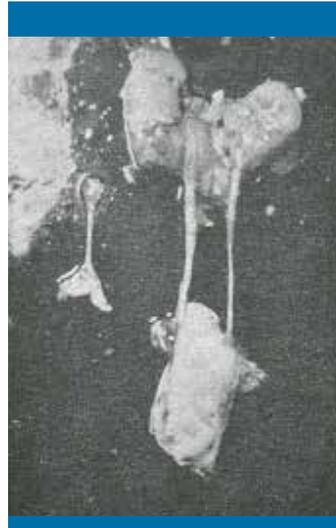


Figura 8. Riñón en herradura con un doble uréter, uno de los cuales fue involuntariamente seccionado



Figura 9. La amplia comunicación interventricular es fácilmente visible pero el conducto arterioso persistente queda oculto por la pared ventricular levantada

Como síntomas importantes de tal afección se encuentran el intenso retraso mental, las convulsiones y las alteraciones electroencefalográficas del tipo de ondas delta, puntas o puntas-onda. Las características del cabello eran similares en los 3 casos descritos: seco, quebradizo, frágil, endeble, corto y de nacimiento anómalo (en 2 casos también era un tanto áspero). El fondo de ojo era normal y el líquido cefalorraquídeo (LCR) también. El autor continuó observando si este paciente iniciaba una discreta hepatoesplenomegalia y llevó a cabo diversos estudios cromatográficos.

El estudio cromatográfico de aminoácidos en orina en los 3 casos descritos mostraba la presencia constante de un aminoácido identificado por Westall como ácido argininosuccínico, que también se encuentra en el plasma, aunque en pequeña cantidad, y en el LCR, en cantidad doble que en el plasma. Esta

enfermedad posiblemente sea consecuencia de la carencia de un fermento, la argininsuccinasa, que desdobla el ácido argininsuccínico en arginina y ácido fumárico; después, en el proceso metabólico normal, la arginina, por acción de la arginasa, se desdobla en ornitina y urea. Éste es uno de los mecanismos de la ureogénesis, relacionada con el ciclo de Krebs. La tasa más elevada de ácido argininsuccínico en el LCR y la ausencia de perturbaciones en el metabolismo de la urea parecen indicar que el defecto enzimático se encuentre en la formación de arginina por el sistema nervioso. En este caso, la consanguinidad (los padres eran primos hermanos) indica la importancia del factor genético de la enfermedad.

En cuanto al tratamiento, en un caso la dieta pobre en prótidos produjo una disminución en la alimentación de ácido argininsuccínico, aunque el curso de la enfermedad no mejoró.

A modo de conclusión, el autor presenta un caso de arginuria, que por la clínica es superponible al error congénito del metabolismo del ácido argininsuccínico; encuentra dificultad de separar cromatográficamente el ácido argininsuccínico de la arginina, y existen 3 posibilidades de que la mancha del cromatograma producida por el ácido argininsuccínico sea diferente de la producida por la arginina; en este caso se encontraría ante un nuevo error innato del metabolismo, que sería la argininuria. Del carácter congénito de la afección no se puede dudar, ya que en este caso apareció a los 6 días de nacer. La tasa, o mejor la mancha, producida por la arginina en el cromatograma es tan grande que está fuera de duda de que su cantidad aproximada, unas 800 gammas, es patológica y, como se ha demostrado, la arginina normalmente no aparece en la orina. La clínica de este caso es superponible al caso descrito por Levin et al. (Arch Dis Child. 1961).

En tercer lugar, el profesor Cruz Hernández, que se encontraba en Cádiz todavía, hasta su traslado a Barcelona, publicó, junto con sus colaboradores Gilabert y Molina Font, un amplio trabajo sobre «Aminoaciduria en las enfermedades renales de la infancia».

Los autores iniciaron su trabajo basándose en el estudio cromatográfico de 40 niños con diversas afecciones renales, junto con 10 niños sanos como grupo control. A muchos de los enfermos se les realizaron diversos cromatogramas para controlar su evolución. En algunos de ellos se estudió también la aminoacidemia. Las edades oscilaron entre los 8 meses y los 10 años. El grupo control se eligió en edades parecidas.

Después de una amplia discusión según diferentes teorías, los autores realizaron un resumen de su trabajo. Se llevó a cabo un estudio de cromatografía sobre el papel de los aminoácidos urinarios en niños afectados de enfermedades renales, comparándolos con un grupo control de niños sanos. El método empleado fue bidimensional ascendente, según la técnica de Awapara y Sato. En el grupo control de niños sanos se apreciaba una aminoaciduria fisiológica, que se puede considerar formada por los aminoácidos serina, glicina, taurina, treonina y alanina, y, en menor medida, por valina, ácido aspártico y b-alanina.

Se ha observado una hiperaminoaciduria en los niños afectados de síndrome nefrótico, tanto en sentido cuantitativo como cualitativo. En la fase compensada, persistía la intensidad de los aminoácidos normales y algunos anormales, aunque en menor cantidad, independientemente del tratamiento esteroideo y de la dieta hiperproteica. Se constató un peor pronóstico en los pacientes en que aparecían los aminoácidos leucina e isoleucina reiteradamente. La explicación de esta hiperaminoaciduria estriba, por una parte, en una mayor filtración glomerular y, sobre todo, en una afectación secundaria del túbulo proximal, y por otra parte, en la intervención de la hipotasemia, la hipovitaminosis de los grupos B, C y D, y de la afectación hepática. La hiperaminoaciduria de la nefropatía mixta es particularmente intensa, debida a la lesión de los endotelios vasculares del glomérulo junto con la afectación del túbulo proximal. La hiperaminoaciduria de la glomerulonefritis es más discreta que en el síndrome nefrótico, por existir sólo una afectación glomerular. En las piurias y pielonefritis aparece una aminoaciduria significativa, signo de una afectación tubular precoz. En el síndrome de Schönlein-Henoch no existe hiperaminoaciduria si no hay afectación glomerular, en cuyo caso es semejante a la hallada en la glomerulonefritis. Existe una hipoaaminoacidemia en el síndrome nefrótico, relacionada con la antigüedad del mismo.

Los autores incluyen una serie de cuadros en los que exponen la clasificación etiopatogénica de las hiperaminoacidurias: aminoaciduria en un grupo control de niños normales, aminoaciduria en el síndrome nefrótico, aminoaciduria en casos de nefropatía mixta, aminoaciduria en la glomerulonefritis, aminoaciduria en la pielonefritis, aminoaciduria en la nefropatía del síndrome de Schönlein-Henoch, litiasis renal y aminoácidos urinarios y, por último, piuria y aminoácidos urinarios.

Termina este número de *Acta Pediátrica Española* con un amplísimo trabajo sobre la «Otitis media del lactante», a cargo del Dr. Pérez Moreno, médico puericultor del Estado, que lo dedica *in memoriam* al Dr. Saturnino García Vicente, otorrinolaringólogo, y al Dr. Carlos Sáinz de los Terreros, pediatra, admirados maestros y llorados amigos.

El autor introduce su trabajo afirmando que la otitis es uno de los problemas más importantes de la pediatría; quiéralo o no, el pediatra auténtico tiene que enfrentarse con él. Pero enfrentarse a la otitis del lactante es hacerlo con gran parte de la patología más específica de esta edad, en la cual frecuentemente está presente esta afección, como causa o efecto, siempre asumiendo un papel importante y, a veces, decisivo.

Pero todavía hay una dificultad mayor: se ha podido llamar a la otitis del lactante «la enfermedad de los problemas» (Couper), de la discordia, no sólo porque en sí misma los comprende, por los trastornos graves que provoca, por su polimorfismo sintomático y su frecuente falta de sintomatología local ostensible, sino, sobre todo, por la actitud apasionada que muestra, siempre que aparece este problema «belicógeno».

El autor comenta que celebraría que si este trabajo contribuyera a aumentar la comprensión entre pediatras y otorrinolaringólogos, y facilitase su importantísima colaboración en beneficio de los enfermos, se daría por satisfecho.

A continuación, relata las fechas y los nombres desde que se describió la otitis por primera vez, en 1577 por Brow, a continuación en 1648-1683, posteriormente en 1859-1862, 1889, 1898, 1899, 1900... Así va desgranando toda la historia de la otitis del lactante, con fechas y autores que describe con una enorme pulcritud, recordando especialmente la memorable sesión del 10 de junio de 1941 en la Sociedad de Pediatría de París, donde Le Mée replanteó este problema. Finaliza su trabajo con la última nota del año 1962 de Tadeus Nowak, de Cracovia (Polonia), quien afirma que el problema de si la otitis media es una afección original o bien secunda-

ria no tiene importancia práctica, ya que debe considerarse el organismo como un todo. «Es sorprendente que entre nuestros enfermos (lactantes) aquejados de otitis, el otólogo, y además un otólogo experimentado, no diagnosticó una otitis media en 226 casos. En el aspecto otopediátrico hemos dejado de diagnosticar, por nuestra parte, la otitis media únicamente en 62 casos».

En mi opinión, la otitis media del lactante continúa siendo un problema muy actual en el año 2014, por lo que reviste una enorme importancia conocerla y tratarla a fondo.

Como afirmaba Cicerón, «no saber lo que ha sucedido antes de nosotros es como ser insensatamente niños». Nos gustaría que esta sección de «Hace 50 años...» fuera una pequeña historia de los años que reflejamos de la pediatría española. ■