

Aunque la candidiasis es la infección por hongos más frecuente en pacientes con VIH o sida, es excepcional que se presente en forma de afectación del sistema nervioso central [10]. En el 70% de los pacientes con meningitis por *Candida* sp. hay afectación extraneurológica activa [9]. Habitualmente el período desde el comienzo de los síntomas hasta el diagnóstico es prolongado y llega en ocasiones a los 12 meses [12]. Las series más largas coinciden en que la combinación de anfotericina B con 5-flucitosina durante al menos tres semanas parece la opción terapéutica adecuada; el fluconazol queda como un tratamiento de mantenimiento, aunque se desconoce el riesgo real de recaídas [10,13]. La mortalidad por meningitis crónica por *Candida* sp oscila entre el 11 y el 31%, con lo que, a pesar del retraso en el diagnóstico, el pronóstico no es malo [10,13].

En conclusión, la MNP es una entidad excepcional y, en caso de precisar tratamiento anti-biótico empírico condicionado por un deterioro clínico del paciente, este tratamiento debería cubrir la posibilidad de infección por *M. tuberculosis* en la población general, mientras que en los pacientes con infección por VIH, especialmente en aquellos usuarios de drogas por vía parenteral, se debería tener en cuenta la posibilidad tanto de *M. tuberculosis* como de *Candida* sp.

J. García-García^a, E. González-Escoda^b,
V. Navarro-López^b, R. Hernández-Lorido^c,
J. Gregori-Colomé^b, S. Mola-Caballero de Rodas^c

Aceptado tras revisión externa: 19.06.06.

^a Servicio de Medicina Interna. ^b Unidad de Enfermedades Infecciosas. ^c Sección de Neurología. Hospital Vega Baja. Orihuela, Alicante, España.

Correspondencia: Dr. Vicente Navarro López. Servicio de Medicina Interna. Unidad de Enfermedades Infecciosas. Hospital de Torreveja. Ctra. Torreveja-San Miguel de Salinas, s/n. E-03186 Torreveja (Alicante). E-mail: vicente@dominolandia.com

BIBLIOGRAFÍA

1. Peacock JE, McGinnis MR, Cohen MS. Persistent neutrophilic meningitis. *Medicine* 1984; 63: 379-95.
2. Peacock JE. Persistent neutrophilic meningitis. *Infect Dis Clin North Am* 1990; 4: 747-67.
3. Prieto de Paula JM, Folgueral-Pérez M, Galán-Ramos J, Cosín-Ochaita J. Meningitis neutrofílica persistente y abscesos cerebrales en varón con sarcoidosis pulmonar y tratamiento esteroideo. *Rev Clin Esp* 2000; 200: 489-90.
4. Kershaw P, Freeman R, Templeton D, DeGirolami PC, DeGirolami U, Tarsy D, et al. *Pseudallescheria boydii* infection of the central nervous system. *Arch Neurol* 1990; 47: 468-72.
5. Arias-Gómez M, Requena-Caballero I, Lema-Devesa C, Suárez-Dono J, Llovo-Martínez J, Martino V. Meningitis simultánea por *Candida* y tuberculosis como debut de sida. *An Med Interna* 2001; 18: 479-80.
6. Swartz MN. Chronic meningitis: many causes to consider. *N Engl J Med* 1987; 317: 957-9.
7. Coyle PK. Overview of acute and chronic meningitis. *Neurol Clin* 1999; 17: 691-710.

8. Krueger DW, Larson EB. Recurrent fever of unknown origin, coma and meningismus due to a leaking craniopharyngioma. *Am J Med* 1988; 84: 543-5.
9. Gurguí-Ferrer M. Meningitis crónica. Ahora y aquí. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1989; 7: 179-82.
10. Casado JL, Quereda C, Oliva J, Navas E, Moreno A, Pintado V, et al. Candidal meningitis in HIV-infected patients: analysis of 14 cases. *Clin Infect Dis* 1997; 25: 673-6.
11. Alba D, Torres E, Molina F, Vázquez JJ. Pleocitosis neutrofílica en la meningitis brucelar. *Med Clin (Barc)* 1992; 99: 478.
12. Del Pozo MM, Bermejo F, Molina JA, De la Fuente EC, Martínez-Martín P, Benito-León J. Chronic neutrophilic meningitis caused by *Candida albicans*. *Neurologia* 1998; 13: 362-6.
13. Nguyen NH, Yu VL. Meningitis caused by *Candida* species: an emerging problem in neurosurgical patients. *Clin Infect Dis* 1995; 21: 323-7.

Embriopatía por fenilcetonuria materna: una causa de retraso mental

En 1957 Dent describió por primera vez la embriopatía por fenilcetonuria materna (MPKU) [1]; ésta se caracteriza por microcefalia, retraso mental, rasgos dismórficos y malformaciones congénitas (especialmente cardíacas) [2]. Se presenta en neonatos hijos de madres con hiperfenilalaninemia (HPA) que no han tomado medidas dietéticas ni antes ni durante la gestación, y es el resultado del efecto tóxico que los niveles elevados de fenilalanina (Phe) en la sangre materna ejercen sobre el embrión o el feto en desarrollo [3]. La gravedad de esta embriopatía está directamente relacionada con estos niveles de Phe [4] antes de la gestación y durante ésta: si se mantienen por debajo de 360 µmol/L, la MPKU no se desarrollará [1]. El problema radica en que hay mujeres en edad fértil (mayores de 25 años) que desconocen que padecen fenilcetonuria (PKU) porque los programas masivos de diagnóstico neonatal de esta enfermedad no se generalizaron en España hasta los años 1980-1985, según las diferentes comunidades autónomas [5].

Lactante varón de 3 meses que consultó por microcefalia. Los padres eran jóvenes, no consanguíneos, y la madre padecía un retraso mental leve no filiado. Era el primer hijo de esta pareja, fruto de la segunda gestación (la primera finalizó en aborto espontáneo). Fue un neonato prematuro (edad gestacional de 35 semanas) con un perímetro craneal al nacimiento de 27,5 cm (< P3) y una cardiopatía (comunicación interventricular perimembranosa-muscular). Las pruebas de cribado neonatal para fenilcetonuria, galactosemia e hipotiroidismo realizadas por espectrometría de masas en tándem fueron normales.

En la exploración a los tres meses, persistía la microcefalia, una *facies* no muy definida y no había un retraso evidente en la adquisición de los hitos del desarrollo. En ese momento se

solicitó una radiografía de cráneo, que fue normal. La ecografía trasfontanelar no mostró alteraciones. Un cariotipo, una exploración oftalmológica y una serología TORCH resultaron normales.

A los seis meses persistían la microcefalia y la cardiopatía. La cara era redondeada, con *filtrum* largo, labio superior fino, telecanto, hipertelorismo y orejas de implantación baja. Había un retraso en la adquisición de los hitos del desarrollo dado que el paciente no giraba sobre sí mismo, no se mantenía sentado sin ayuda, mantenía el puño cerrado, no cogía objetos ni los pasaba de una mano a otra, y no balbuceaba. En ese momento se realizaron una resonancia magnética (RM) cerebral y un electroencefalograma (EEG), que resultaron normales, y se solicitaron niveles de fenilalanina en la sangre materna, con un resultado de 1.515 µmol/L, lo que sirvió para establecer el diagnóstico de MPKU.

La Phe es un aminoácido esencial que se obtiene de la dieta y que el organismo utiliza para la síntesis proteica. La Phe sobrante se elimina por la vía de la tirosina a expensas de la enzima fenilalaninahidroxilasa. El déficit de esta enzima o de su cofactor (la tetrahidrobiopterina) causa una acumulación de este aminoácido en los líquidos corporales y en el sistema nervioso central. La gravedad de la HPA depende del grado de déficit enzimático y puede oscilar desde concentraciones plasmáticas elevadas (más de 1.200 µmol/L o fenilcetonuria) o ligeramente elevadas (120-360 µmol/L). La PKU es una enfermedad de herencia autosómica recesiva que aboca a los que la padecen a una serie de trastornos neurológicos (retraso mental, convulsiones, microcefalia, alteraciones en los dientes y olor desagradable) si no siguen una dieta especial.

Los hijos de madres con PKU no padecerán la enfermedad (a no ser que el padre también la padezca o sea portador), pero sí pueden contraer una embriopatía irreversible por hiperfenilalaninemia materna si la madre con PKU no siguió una dieta estricta baja en Phe antes del embarazo y durante éste [2].

Esta embriopatía se caracteriza por retraso en el crecimiento intrauterino, microcefalia, retraso mental y múltiples malformaciones (principalmente cardíacas) [6]. Estas alteraciones son el resultado del efecto teratógeno generado por niveles elevados de Phe en la sangre materna y fetal durante el desarrollo intrauterino. Cuanto más elevados sean estos niveles durante el embarazo, mayor será el riesgo de embriopatía [7].

Se ha demostrado la existencia de un transporte activo trasplacentario de Phe, lo que genera un gradiente positivo hacia el feto, especialmente alto durante el primer trimestre [5, 8]. Los niveles plasmáticos de Phe fetal serán de 1,2 a 1,9 veces más elevados que en la sangre materna y actuarán de forma lesiva sobre diferentes órganos, entre los cuales el cerebro es especialmente vulnerable [5]. Se ha demostrado que existe una alteración en la producción de neurotransmisores y en la mielinización del sistema nervioso central, lo que se manifiesta en algunos casos como un adelgazamiento del cuerpo calloso [2,5]. La Phe com-

pite, a su paso por la barrera hematoencefálica y trasplacentaria, con la tirosina y otros aminoácidos imprescindibles para un desarrollo fetal adecuado, déficit que predispone a la aparición de malformaciones en el feto [6].

Las alteraciones neurológicas más frecuentes son la microcefalia, el retraso mental, la epilepsia, los déficit cognitivos y los trastornos de comportamiento [5]. El retraso mental y la microcefalia aparecen hasta en el 92% de los hijos de madres sin tratar [9].

A estos problemas neurológicos se les sumarán alteraciones cardíacas en el 15% de los casos (tetralogía de Fallot, coartación de aorta o defectos septales). Existe un fenotipo característico: fisuras palpebrales amplias, glabella prominente, hipertelorismo, epicanto, paladar ojival, estrabismo, *filtrum* largo, labio superior fino, puente nasal ancho, micrognatia y orejas de implantación baja con pabellón auricular poco desarrollado [5].

Otras asociaciones menos frecuentes son las anomalías de la columna vertebral, la atresia de esófago, las cataratas o el retraso ponderal. Las madres con PKU sufren un número mayor de abortos espontáneos [10].

El diagnóstico pasa por una clínica compatible asociada a la confirmación de niveles elevados de Phe en la sangre materna. Estos pacientes suelen presentar alteraciones en el EEG, aunque sin un patrón característico, y en la RM cerebral se observa una incidencia aumentada de hipoplasia de cuerpo calloso [2].

Una vez establecido el daño, sólo existe la posibilidad de un tratamiento sintomático, pero podemos evitar, con un diagnóstico adecuado, que el paciente tenga hermanos con el mismo problema. La única forma de prevenir esta embriopatía es con una dieta estricta. Los resultados del tratamiento dietético y, por tanto, el pronóstico final dependen del momento en que se inicie la dieta, de la calidad del control metabólico, del nivel nutricional de la madre durante el embarazo, de su cociente intelectual y del genotipo materno para el déficit enzimá-

tico [11]. En diferentes estudios se ha llegado a la conclusión de que si se inicia una dieta al menos 12-16 semanas antes del embarazo y se mantiene un control metabólico estricto con niveles de Phe inferiores a 360 $\mu\text{mol/L}$, los efectos teratogénicos de la Phe sobre el embrión o el feto son mínimos o nulos [1,6,11]. El tratamiento preventivo comienza con la planificación de los embarazos.

El cribado de metabolopatías para el diagnóstico neonatal de la PKU no se generalizó en España hasta 1980-1985, como ya se ha mencionado; por ello, puede existir un grupo numeroso de mujeres en edad fértil (mayores de 20-25 años) con PKU o algún grado de HPA que desconocen que padecen estas alteraciones [5]. Esto las llevaría, de forma inevitable, a tener hijos con retraso mental. Otro factor que hay que tener en cuenta es el número creciente de mujeres inmigrantes procedentes de países donde no está generalizado el cribado metabólico neonatal, lo que nos obliga a estar alerta ante esta embriopatía.

En conclusión, ante un neonato o lactante con microcefalia, y máxime si a ésta se le añaden una cardiopatía y una dismorfia facial, deberíamos solicitar los niveles de Phe en la sangre materna en busca de una posible hiperfenilalaninemia materna no diagnosticada, con el objetivo de evitar el retraso mental y las alteraciones propias de esta embriopatía en un futuro hijo.

**M.E. Vázquez-López^a, S. Martínez-Regueira^a,
R. Pego-Reigosa^b, F.J. González-Gómez^a,
C. Somoza-Rubio^a, R. Morales-Redondo^a**

Aceptado tras revisión externa: 24.07.06.

^aServicio de Pediatría. ^bSección de Neurología. Hospital Xeral-Calde. Lugo, España.

Correspondencia: Dra. María Esther Vázquez López. Servicio de Pediatría. Hospital Xeral-Calde. Doctor Severo Ochoa, s/n. E-27004 Lugo. E-mail: esther.vazquez.lopez@sergas.es

BIBLIOGRAFÍA

1. Lee P, Lilburn M, Baudin J. Maternal phenylketonuria: experiences from the United Kingdom. *Pediatrics* 2003; 112: 1553-6.
2. Nissenkorn A, Michelson M, Ben-Zeev B, Lerman-Sagie T. Inborn errors of metabolism. A cause of abnormal brain development. *Neurology* 2001; 56: 1265-72.
3. Rouse B, Azen C. Effect of high maternal blood phenylalanine on offspring congenital anomalies and developmental outcome at ages 4 and 6 years: the importance of strict dietary control preconception and throughout pregnancy. *J Pediatr* 2004; 144: 235-9.
4. Waisbren SE, Azen C. Cognitive and behavioural development in maternal phenylketonuria offspring. *Pediatrics* 2003; 112: 1544-7.
5. Campistol-Plana J, Arellano-Pedrola M, Poo-Argüelles P, Escofet-Sotera C, Pérez-Olarte MA, Vilaseca-Busca MA. *An Esp Pediatr* 1999; 51: 139-42.
6. Lee PJ, Ridout D, Walter JH, Cockburn F. Maternal phenylketonuria: report from the United Kingdom Registry 1978-1997. *Arch Dis Child* 2005; 90: 143-6.
7. Committee on Genetics. American Academy of Pediatrics. Maternal phenylketonuria. *Pediatrics* 2001; 107: 427-8.
8. Magee AC, Ryan K, Moore A, Trimble ER. Follow up of fetal outcome in cases of maternal phenylketonuria in Northern Ireland. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2002; 87: F141-3.
9. Jardim LB, Palma-Dias R, Silva LC. Maternal hyperphenilalaninemia as a cause of microcephaly and mental retardation. *Acta Paediatr* 1996; 85: 943-6.
10. Feillet F, Abadie V, Berthelot J, Maurin N, Ogier H, Vidailhet M, et al. Maternal phenylketonuria: the French survey. *Eur J Pediatr* 2004; 163: 540-6.
11. Clarke JT. The maternal phenylketonuria project: a summary of progress and challenges for the future. *Pediatrics* 2003; 112: 1584-7.