

# ENFERMEDAD DE ORINA A JARABE DE ARCE

Dres. G. Albornoz<sup>a</sup>, J. Meritano<sup>a</sup>, C. Solana<sup>a</sup> y H. Amartino<sup>b</sup>

## Resumen

Las enfermedades metabólicas pueden presentarse con síntomas, signos y laboratorios inespecíficos, que si no se consideran entre los diagnósticos diferenciales pueden retrasar el diagnóstico de estos pacientes, lo que lleva a un alto grado de secuelas neurológicas o muerte en etapas tempranas. La enfermedad de Orina a Jarabe de Arce es una enfermedad metabólica de baja incidencia caracterizada por la acumulación de niveles tóxicos de valina, isoleucina y principalmente leucina.

Se presenta un paciente sin antecedentes que a los 11 días de vida comienza con mala actitud alimentaria, letargia y fontanela tensa. Descartadas las causas infectológicas se realizó un screening para enfermedades metabólicas. Se diagnosticó *Leucinosi*s (Enfermedad de orina con olor a Jarabe de Arce) y se inició el tratamiento con restricción de leucina, valina e isoleucina en la dieta. A los pocos días del tratamiento el paciente mostró evidencias de mejoría clínica y en los parámetros de laboratorio.

**Palabras clave:** Enfermedades metabólicas, leucinosi, aminoácidos ramificados, tratamiento dietario.

## Abstract

Clinical signs, symptoms and lab tests of neonatal metabolic diseases may be unspecific and a high grade of suspicion is necessary to include them among the differential diagnosis avoiding a significant delay in recognizing this condition and consequent risk of neurologic handicap or early dead. Maple syrup urine disease is a congenital metabolic disorder with a low rate of prevalence and characterized by a toxic accumulation of the amino acids valine, isoleucine and mainly leucine.

In this report we describe the history of a patient apparently healthy that on the 11<sup>th</sup> day after birth initiates symptoms like poor feeding, lethargy and tense fontanel. Excluded sepsis a work up for metabolic disease was performed, being diagnosed a leucinosi (Maple syrup urine disease). A dietary treatment with

leucine, valine and isoleucine restriction was immediately initiated and a few days after the patient showed significant clinical and lab improvement. A short description and discussion of this disease is presented.

## Introducción

La enfermedad de Orina con olor a Jarabe de Arce o leucinosi es una enfermedad metabólica de baja incidencia que se caracteriza por la deficiente actividad del complejo enzimático 2-cetoácido dehidrogenasa lo que lleva a la acumulación tisular y plasmática de los aminoácidos ramificados valina, isoleucina y principalmente leucina.

La incidencia de la enfermedad es variable, en la Argentina es de 1:250.000 recién nacidos; en la población anglosajona de 1:290.000 RN, y en la población Menonita de EEUU, altamente endogámica, llega a cifras de 1:200 RN.

En su forma clásica afecta a los neonatos o lactantes en los primeros meses de vida con cuadros de acidosis y cetosis graves, de alta mortalidad y alto grado de secuelas neurológicas irreversibles.

El diagnóstico temprano y el tratamiento oportuno permitirían un mejor pronóstico a largo plazo.

El tratamiento consiste en restricción dietética de estos aminoácidos de por vida. A partir de la presentación del caso de un paciente realizamos la revisión del tema.

## Caso clínico

Paciente de sexo masculino, recién nacido de término y peso adecuado (40 sem/3.550 g), producto de un embarazo controlado. Madre portadora de hemofilia A. Presentación cefálica, líquido amniótico claro, puntaje de Apgar 9/10. Alta a los 3 días de vida.

A los 11 días se presentó con irritabilidad y mala actitud alimentaria, regular estado general, quejido, fontanela anterior tensa por lo que

a. Servicio de Neonatología. Hospital Materno Infantil "Ramón Sarda".

b. Neurólogo Infantil. Depto de Pediatría Hospital Universitario Austral.

se internó con sospecha de meningitis. Se le realizaron hemocultivos sin realización de punción lumbar por portación materna de Hemofilia A y se medicó con Ampicilina y Gentamicina. Posteriormente se confirmó el diagnóstico de Hemofilia en el paciente con un KPTT alterado y un Factor VIII <1%.

El hemograma de ingreso fue normal y presentó EAB: 7.26/29/55/13/-14; Iono: 138/5. Se le realizó una ecografía cerebral que evidenció asimetría en las estructuras del tálamo con leve ecogenicidad derecha.

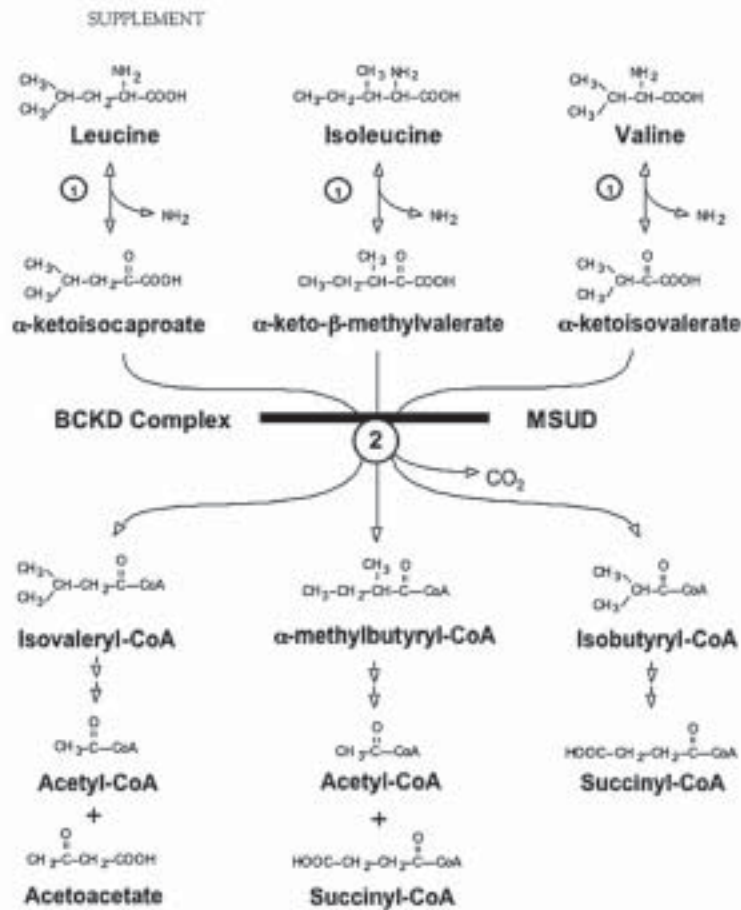
Los resultados de los cultivos fueron negativos y el esquema antibiótico se fue modificando de acuerdo a la clínica del paciente finalizando el mismo con ampicilina, ceftriaxona y aciclovir. Se realizaron serologías para enterovirus, HVS y CMV que fueron negativas y se realizaron un fondo de ojo y ecocardiograma que no presentaron alteraciones.

Al noveno día de internación el paciente se encontraba con mala evolución clínica, llanto con estridor, succión inefectiva, estrabismo divergente bilateral, RFM +, ojos de muñeca, fontanela anterior amplia con diastasis de suturas, hipotonía de miembros inferiores con ángulo poplíteo de 180° e hipotonía de miembros superiores que con los días fue evolucionando a hipertonía de los 4 miembros. Llamó la atención el olor que presentaba el sudor del paciente.

Se realizaron TAC y nueva ECO cerebral que informaron hipodensidad a nivel bilateral y simétrico en región lenticular, subtalámico y a nivel de tronco encefálico, un EEG con aisladas descargas de punta onda a predominio derecho.

Por los datos y la clínica del paciente se decidió realizar screening para enfermedades metabólicas con dosaje de ácido láctico, amonio, aminoácidos plasmáticos, acilcarnitinas en sangre y ácidos orgánicos en orina.

Figura 1



Degradación oxidativa de los aminoácidos ramificados (valina, leucina e isoleucina). Transaminación por una enzima aminotransferasa de aminoácidos de cadena larga (reacción 1).

La descarboxilación oxidativa de los aminoácidos es catalizada por un complejo enzimático v mitocondrial deshidrogenasa de acetoácidos de cadena larga (reacción 2).

El bloqueo metabólico de esta segunda reacción es la consecuencia de la enfermedad de Orina con olor a Jarabe de Arce.

Branched-Chain Amino Acids: Metabolism, Physiological Function, and Application. Chuang, Chuang, Wynn.

The Journal of Nutrition 136: 243S-249S, 2006.

A los 32 días de vida, a partir de los resultados de la pesquisa metabólica, se llega al diagnóstico de leucinosis (Enfermedad de jarabe de Arce) con amonio de 203  $\mu\text{g}/\text{dl}$  (VR: h'100); en los aminoácidos plasmáticos: Valina: 1.458  $\mu\text{mol}/\text{l}$  (VR: 64-294), Isoleucina: 935 (VR:31-86) y Leucina: 4.867(VR:47-155).

Se interconsultó con el servicio de Nutrición y Metabolismo del Hospital Garrahan y se inició alimentación con leche libre de aminoácidos esenciales, MSUD analog<sup>®</sup> a 150 ml/kg/día.

A las 48 h de iniciado la alimentación libre de aminoácidos esenciales se realizó dosaje de aminoácidos ramificados evidenciándose un descenso inicial: Valina: 334  $\mu\text{mol}/\text{l}$  (6,4-29,4), Isoleucina: 244,1  $\mu\text{mol}/\text{dl}$  (4,5-17,5) y Leucina: 1,9  $\mu\text{mol}/\text{dl}$ .<sup>3,11</sup>

Se incorporaron valina (38mg/kg/día), leucina (65 mg/kg/día) e isoleucina (38 mg/kg/día) como

leche maternizada a la fórmula láctea sin aminoácidos esenciales para cubrir las necesidades basales de estos aminoácidos y tiamina a 300 mg/día.

A la semana de iniciado el tratamiento el paciente se encontraba en buen estado general con llanto más enérgico, mayor movilidad ocular, nistagmus, mayor amplitud de los movimientos activos y pasivos, fontanela anterior normotensa, succión efectiva, marcado disminución del olor en el sudor y mejor interacción del vínculo madre-hijo. Se realizó una RMN previo al alta que informó moderado ensanchamiento de los espacios subaracnoideos corticales y bifrontales, lesiones de sustancia blanca bilateral y simétrica que comprometen los centros semioviales, brazos posteriores de capsulas internas y dorso pontomesencefálico.

Iniciado el tratamiento y corroborado el des-

**Tabla 1. Clasificación Clínica**

Clasificación	Clínica predominante	Característica bioquímica	Actividad enzimática
<b>Clásica</b>	Inicia al 5° 10° día de vida, vómito, letargia, distonía, cetoacidosis, convulsiones.	Acumulación de aminoácidos y cetoácidos de cadena larga.	0-2%
	Signos de encefalopatía con fontanela abombada. Olor característico a jarabe de arce en piel, cerumen y orina.	Aumento marcado de Aloisoleucina (metabolito de la Leucina: patognomónico).	
<b>Intermedia</b>	Presentación al 5° 7° mes por clínica y olor. Anorexia, vómitos crónicos, retardo del crecimiento y retardo mental.	Aumento de VIL con Aloisoleucina.	3-30%
<b>Intermitente</b>	Desarrollo temprano normal. Diagnóstico en preescolar o adolescencia. Episodios desencadenados por infecciones e ingesta alta de proteínas. Episodios de ataxia, letargia, vómitos, cetoacidosis e hipoglucemias.	VIL normal con aumentos en periodos sintomáticos.	5-20%
<b>Respondedora a Tiamina</b>	Similar a las formas intermedia o intermitente. Depende de Tiamina con requerimiento de dieta.	Desciende los valores de VIL con Tiamina.	2-40%
<b>Deficiencia de Subunidad E3</b>	Presentación a los 2-6 meses de vida con importante acidosis láctica, deterioro neurológico, movimientos anormales e hipotonía.	Moderado aumento de VIL con aumento de $\alpha$ -cetoglutarato y piruvato.	0-25%

censo inicial de valina, leucina e isoleucina en sangre se otorgó el alta hospitalaria con estricto seguimiento clínico ambulatorio.

### Discusión

La enfermedad de Orina con olor a Jarabe de Arce o Leucinosiis es un trastorno metabólico de

herencia autonómica recesiva causado por la acumulación de leucina, valina, isoleucina y sus metabolitos asociados. El defecto se produce por la alteración a nivel de la degradación de estos aminoácidos ramificados por la deficiencia de la enzima deshidrogenasa de los  $\alpha$ -cetoácidos de cadena larga (*Figura 1*).

**Tabla 2.**

#### Terapia intensiva en enfermedad de la orina con olor a Jarabe de Arce con compromiso de conciencia

- Estricto control de ingresos y egresos.
- Evaluar el uso de diuréticos como furosemida y/o manitol para control de edemas.
- Suspender la alimentación previa.
- Asegurar 120-140 kcal/kg/día con 40-50% de lípidos y 3-4g/kg/día de aminoácidos esenciales y no esenciales.
- Aportar 80-120mg/kg/día de Isoleucina y Valina.
- El objetivo de esta terapia es disminuir el nivel de Leucina a  $>750\mu\text{Mol/L}$  en 24 hs.
- Mantener parámetros clínicos estables para comenzar alimentación con fórmulas específicas.

#### Terapia intensiva en enfermedad de la orina con olor a Jarabe de Arce sin compromiso de conciencia y con descompensación metabólica

- Asegurar 120-140 kcal/kg/día.
- Iniciar alimentación con formulas sin Leucina, Valina e Isoleucina asegurando un aporte de aminoácidos esenciales y no esenciales de 3-4 g/kg/día.
- Aportar los requerimientos de Leucina, Valina e Isoleucina con leche humana o maternizada
- Con este tratamiento se deben alcanzar valores de leucina de 100-300  $\mu\text{Mol/L}$  y alcanzar una ganancia de peso de 20-30g/día y crecimiento de talla en percentil adecuado.

Ref: Pediatrics 2002; 109(6): 999-1008.

**Tabla 3: Recomendaciones de nutrientes en Enfermedad de orina olor a Jarabe de Arce.**

Edad (meses)	Valina mg/kg/día	Isoleucina mg/kg/día	Leucina mg/kg/día	Proteína g/kg/día	Calorías kcal/kg/día
0<3	42-70	36-60	600-100	3,5-3,0	145-95
3<6	35-60	30-50	50-85	3,5-3,0	145-95
6<9	28-50	25-40	40-70	3,0-2,5	135-80
9<12	21-38	18-33	30-55	3,0-2,5	135-80
Años	mg/día	mg/día	mg/día	g/día	kcal/día
1-4	190-400	165-325	275-535	>30	1.300
4-7	250-490	215-420	360-695	>35	1.700
7-11	285-550	245-470	410-785	>40	2.400

Ref: The Ross metabolic Formula Sistem. Nutrition Support Protocols, 4<sup>th</sup> edition, USA, 2001; 74-102.

El recién nacido se presenta asintomático desde el nacimiento hasta el inicio de las manifestaciones clínicas que varía de horas a semanas.

Las manifestaciones iniciales se presentan con fatiga muscular, dolor epigástrico, vómitos y anorexia, disfunción neurológica como alteración del estado de conciencia, alteración del sueño, irritabilidad, excitabilidad, alucinaciones, distonía, ataxia, estupor y coma, acidosis metabólica, hiponatremia con redistribución de agua al espacio intracelular, edema cerebral que se localiza en el núcleo dentado, núcleo rojo, globo pálido, hipotálamo y amígdalas.

El diagnóstico se realiza midiendo los niveles de aminoácidos ramificados en plasma u orina. La presencia de Aloisolecina que es un metabolito de la leucina es considerada patognomónica de la enfermedad y se puede detectar desde las 14 horas de vida.

Existe la posibilidad de realizar screening neonatal en una muestra de sangre seca en papel, la muestra debe ser tomada después de las 12 horas de vida porque antes los niveles de leucina no son confiables. En nuestro país no se realiza este estudio de forma sistemática en recién nacidos.

Existen cinco formas de presentación que difieren en la edad de presentación, la gravedad, la presentación clínica y los niveles de enzima descarboxilaza funcionante. La forma clásica es la más frecuente, la de inicio más temprano y la que menor niveles de enzima presenta (*Tabla 1*).

El tratamiento principal es la terapia dietaria que debe mantenerse de por vida. El objetivo es mantener niveles reducidos de aminoácido de cadena ramificados y conseguir la desaparición de los niveles de Aloisolecina. A los 3 meses de iniciada la alimentación los niveles plasmáticos de VIL deben encontrarse dentro de los rangos referentes para la enfermedad.

Otra posibilidad de tratamiento que se encuentra en estudio es el trasplante hepático. El tratamiento con Tiamina es el tratamiento indicado en el subtipo respondedor a Tiamina (*Tabla 2*).

Es importante aportar los niveles basales de VIL para prevenir déficit prologado de estos aminoácidos que son esenciales y que por excesiva restricción dietaria pueden producir pérdida o detención de ganancia de peso, caída del crecimiento del perímetro cefálico, fisura de labios, descamación de la piel, inmunodeficiencia, desmielinización, temblor anorexia, mareos, irritabilidad, llanto persistente, diarrea, anemia, hi-

poalbuminemia y desbalance de aminoácidos (disminución de colesterol e isoleucina, aumento de lisina, fenilalanina, serina, tirosina, valina) (*Tabla 3*).

Los factores pronósticos dependen de la edad en que se realiza el diagnóstico ya que el desarrollo neurológico es pobre cuando el diagnóstico se realiza después de los 7 días de vida y malo cuando se realiza después de los 14 días, el grado de compromiso en el momento del diagnóstico, nivel de Leucina al momento del diagnóstico, el buen control dietario y el control de las infecciones que pueden llevar a descompensaciones metabólicas.

No se ha encontrado en la bibliografía ninguna asociación de esta enfermedad con Hemofilia A, siendo esta una asociación casual en el paciente.

## Conclusiones

Los errores congénitos del metabolismo pueden presentarse con síntomas y signos clínicos y bioquímicos muy inespecíficos por lo que la sospecha diagnóstica debe ser considerada en todo paciente con descompensación sin diagnóstico etiológico claro, recordando aquello de que “no se diagnostica lo que no se piensa y no se piensa lo que no se conoce”.

Existen algunos elementos clínicos y antecedentes que los neonatólogos deben tener en cuenta para la sospecha de enfermedad metabólica congénita, como los antecedentes familiares (muerte súbita de hermanos, abortos espontáneos), síntomas relacionados con el ayuno o desencadenados por la incorporación de algún alimento o cambio de leche, síntomas graves acompañando a enfermedades leves, olor inusual en la piel o el pañal, dismorfias, hipotonía, vómitos, convulsiones, etc. Acompañados de alteraciones del laboratorio como anomalías hematológicas (citopenias), acidosis metabólica, hipoglucemia, aumento del amonio plasmático o ácido láctico, urea baja, cetonuria, alteraciones de las enzimas hepáticas.

Es de suma importancia recolectar muestras en el momento de la descompensación que permitan lograr un diagnóstico etiológico.

No podemos dejar de mencionar que un número importante de enfermedades pueden ser diagnosticadas por la pesquisa neonatal. Esta es una acción de medicina preventiva que detecta condiciones específicas en el recién nacido, cuyo diagnóstico y tratamiento precoz disminuyen significativamente la morbilidad o incapacidad relacionada.

## Bibliografía consultada

1. Morton, Strauss, Robinson. Diagnosis and treatment of Maple Syrup Disease: A study of 36 Patients. *Pediatrics* 2002; 109(6):pp.999-1008.
2. Chuang, Chuang, Wynn. Branched-Chain Amino Acids: Metabolism, Physiological Function, and Application. *The Journal of Nutrition* 2006; 136:243S-249S.
3. Cornejo, Raiman. Actualización en el tratamiento agudo y crónico de la Enfermedad orina olor a Jarabe de Arce. *Revista Chilena de Nutrición* 2005; 32:3.
4. Renwick, Walker. The Fourth Workshop on the Assessment of Adequate Intake of Dietary Amino Acids: General Discussion of Session 3 and Overall Workshop Discussion. *The Journal of Nutrition*, 2005; 135:1602S-1606S.
5. Celia I. Kaye and the Committee on Genetics Newborn Screening. *Fact Sheets Pediatrics* 2006; 118(3):e934-e963.
6. Rossato N. Pesquisa Neonatal Obligatoria. *PRONEO Sexto Ciclo*. 2007; 4:131-189.
7. Brosnan JT. The Fourth Workshop on the Assessment of Adequate Intake of Dietary Amino Acids: General Discussion of Sessions 1 and 21. *The Journal of Nutrition* 2005; 135:1576S-1579S.
8. Branched-Chain Ketoaciduria: Maple Syrup Urine Disease *Pediatrics* 1996; 98:477-479.
9. Cayssials A, Bay L. Errores congénitos del metabolismo. *PRONEO Cuarto Ciclo*. 2004; 3:137-190.
10. Guía para pediatras. Sospecha de errores congénitos del metabolismo. *Arch Argent Pediatr* 2007; 105(3):262-270.
11. Kahler Stephen. Metabolic Disorders Asóciate With Neonatal Hypogluccemia. *NeoReviews* 2004; 5(9):377-381.