

CASOS CLÍNICOS

Encefalopatía precoz y progresiva secundaria a error innato del metabolismo de los aminoácidos de cadena ramificada

A. J. MARTÍN SANZ*; A. M. DE CARLOS CAMPOS*; T. LEMA GARRETT*;
J. L. HERNANZ SANZ*; M. J. RUIZ LÓPEZ** y M. UGARTE PÉREZ***

RESUMEN: La enfermedad de orina de jarabe de arce (EOJA) es un error congénito del metabolismo de los aminoácidos de cadena ramificada, que provoca el almacenamiento de metabolitos: isoleucina, leucina, valina y de sus alfa-cetoácidos, causando una encefalopatía progresiva. Se comunica un nuevo caso de EOJA. Empezó a los 5 días de vida con un cuadro neurológico progresivo que mejoró con una dieta pobre en proteínas y con una infusión intravenosa de suero glucosado. Los análisis mostraron un aumento de las transaminasas y una hiperamonemia. El diagnóstico de EOJA se confirmó por medio de estudio enzimático. La EOJA se transmite mediante herencia autosómica recesiva. El diagnóstico exacto es importante para hacer un consejo genético y además porque ya hay técnicas para el diagnóstico intrauterino. PALABRAS CLAVE: ENFERMEDAD DE ORINA DE JARABE DE ARCE, ERROR CONGÉNITO DEL METABOLISMO, ENCEFALOPATÍA METABÓLICA.

PRECOCIUS AND PROGRESSIVE ENCEPHALOPATY DUE TO AN INBORN ERROR OF METABOLISM OF BRANCHED-CHAIN AMINOACIDS (SUMMARY): The maple sugar urine disease (MSUD) is an inborn error of metabolism of branched-chain aminoacids, which induce a storage of metabolites: isoleucin, leucin, valin and their alfa-ketoacids, causing a progressive encephalopathy. A new case of MSUD is reported. He started at 5 days of age with a progressive neurological picture that transitory improved with a protein restriction and glucose intravenous infussion. The analysis showed increased transaminases and hyperamoniemia. The diagnosis of MSUD was confirmed by enzymatic study. The MSUD is transmitted by recessive autosomic inheritance. The exact diagnosis is important for a genetic advise and besides, because the prenatal diagnosis is now available. KEY WORDS: MAPLE SUGAR URINE DISEASE, INBORN ERROR OF METABOLISM, METABOLIC ENCEPHALOPATHY.

INTRODUCCIÓN

Dentro de las alteraciones congénitas del metabolismo de los aminoácidos de cadena ramificada (leucina, isoleucina, valina) destaca la Enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce (EOJA), descrita por vez primera por Menkes y cols. en 1954 (1). Estos autores describían una

familia en la que cuatro de sus seis hijos fallecieron, antes de la primera semana de vida, con un cuadro neurológico severo y progresivo; destacando una característica común en todos ellos: su orina olía a jarabe de arce o "azúcar quemada". En el año 1957 se observa, en otro caso similar, un aumento importante de los ami-

* Servicio de Pediatría. Hospital Ntra. Sra. de Sonsoles. Ávila.

** UCI Hospital Niño Jesús. Madrid.

*** Dto. Biología molecular. Universidad Autónoma, Cantoblanco. Madrid.

noácidos de cadena ramificada en la orina y sangre (2). Dos años después Menkes aprecia también un aumento de los alfa-cetoácidos derivados de las cadenas de estos aminoácidos (3). Posteriormente Dancis y cols. consideran que este incremento de aminoácidos en la orina provenía de su alto nivel en sangre, debiéndose producir un bloqueo de su metabolismo inmediatamente después de la aparición de los alfa-cetoácidos secundario a un defecto oxidativo en su descarboxilación, lo que daría lugar a un acúmulo de todos los metabolitos proximales de la vía metabólica (4).

La EOJA consiste, por tanto, en un bloqueo en el metabolismo de los aminoácidos de cadena ramificada, produciéndose un acúmulo de metabolitos: isoleucina, leucina, valina y sus correspondientes alfa-cetoácidos, causantes por su toxicidad de una encefalopatía precoz y

progresiva (fig.1). Su incidencia se estima en 1 por cada 121.647 recién nacidos vivos según un estudio realizado en Europa (5) y en 1 de cada 224.000, según un estudio americano posterior (6), por lo tanto tendrían que pasar teóricamente entre 100 y 150 años para describir un nuevo caso de EOJA en nuestro medio, aunque dado el grado de endogamia existente en nuestra provincia pensamos que no se alcanzarán estos pronósticos. Por este motivo, así como la importancia que tiene la realización del diagnóstico precoz para la realización de un consejo genético adecuado, presentamos un nuevo caso de esta enfermedad.

CASO CLÍNICO

Se trata de un recién nacido varón sin rasgos malformativos, primer hijo de padres jóvenes no consanguíneos, sin

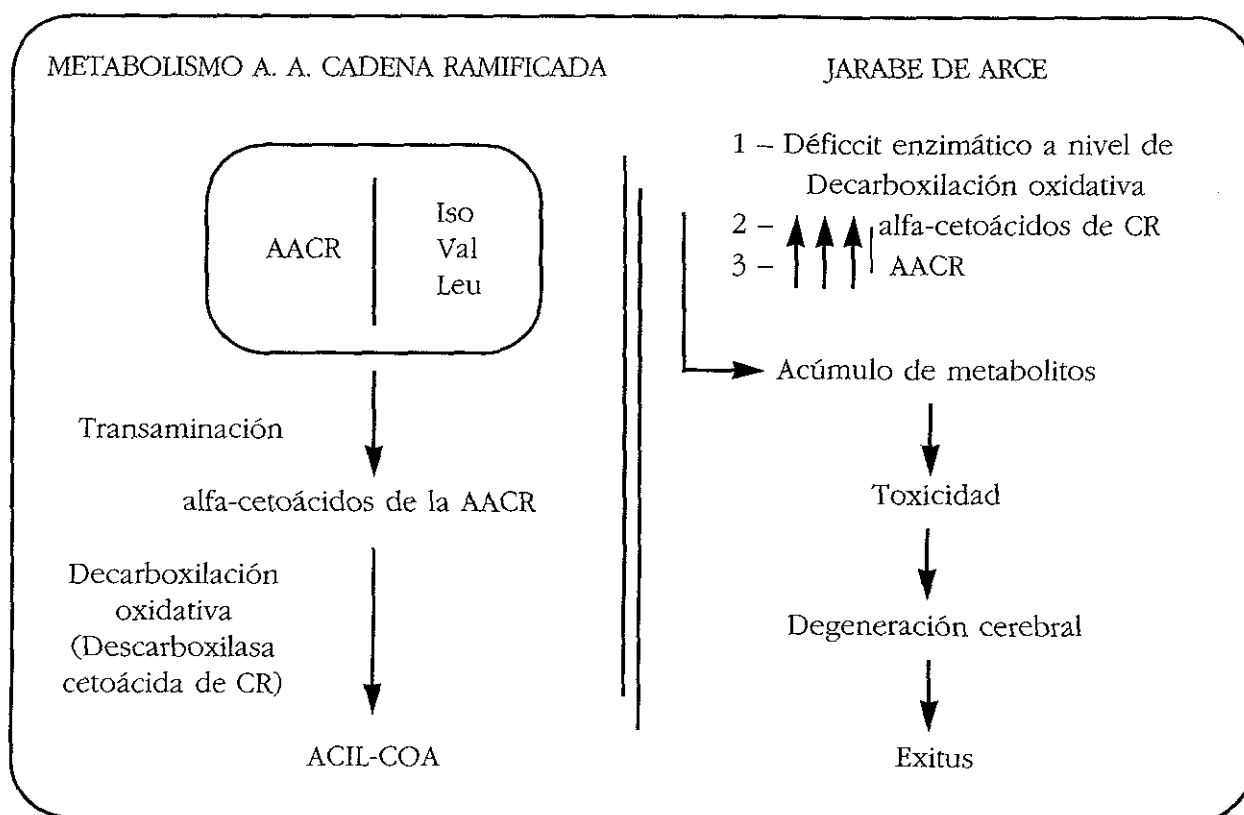


FIG. 1. Esquema global del metabolismo de los aminoácidos de cadena ramificada y las alteraciones que se producen en la EOJA.

antecedentes familiares y personales de interés (no mortinatos, no abortos ni patología neurológica). Fruto de una gestación a término, controlada y que cursa sin incidencias, el parto es eutócico con test de Apgar de 9/10. Al nacimiento presenta un peso de 3.520 gr. (p50), una longitud de 49 cm. (p50) y un perímetro cefálico de 35 cm. (p50). Alta domiciliaria al tercer día de vida asintomático y con una alimentación mixta.

Comienza al 5º día de vida con un cuadro clínico neurológico progresivo de aparición precoz, caracterizado por dificultad en las tomas, decaimiento, llanto débil, hipotonía generalizada, arreflexia, convulsiones, pupilas mióticas escasamente reactivas, obnubilación y coma profundo. Presenta una buena coloración de piel y de mucosas, así como una buena perfusión periférica y una hepatomegalia de 3 cm. Ingresa con un peso de 3.300 gr. Se sospecha en un principio un cuadro infeccioso atípico que no responde a antibioterapia. El niño mantiene sus constantes vitales con una buena diuresis y una orina de características normales; presenta una discreta mejoría las primeras horas de ingreso, coincidiendo con restricción dietética y fluidoterapia con suero glucosado, mejoría que cede de forma evidente 24 horas después con la administración parenteral de una solución de aminoácidos. El paciente recibe tratamiento con suero glucosado hipertónico, corrección de iones, triple terapia antibacteriana, corticoides y barbitúricos.

En los exámenes complementarios destaca una leucopenia con predominio de PMN a los 4 días de su ingreso y una tendencia a hipoglucemia mantenida. Dentro de los límites de la normalidad estaban: ionograma (leve hiperpotasemia), calcio, magnesio, urea, creatinina, proteína C reactiva, sistemático y sedimento de orina, inmunoglobulinas (IgM, IgG, IgA), estudio de coagulación, PDF, fibrinógeno y protrombina (79%). Las radiografías de craneo, tórax y abdomen

eran normales. El estudio virológico (heces, orina, suero, L.C.R. y frotis faríngeo), cultivos periféricos y centrales, TORCH, serología luética y VHB, screening de fenilcetonuria e hipotiroidismo, L.C.R., equilibrio ácido-base, fondo de ojo y TAC craneales (en dos ocasiones) fueron negativos. Destaca un incremento de transaminasas (GOT: 142, GPT: 107) y una hiperamonemia (184,5 mg./dl.).

Ante la sospecha de enfermedad metabólica se remiten, al Centro de diagnóstico de enfermedades moleculares de Cantoblanco, las muestras necesarias para su confirmación detectándose valores aumentados de Leucina, Isoleucina y Valina, así como de sus alfa-cetoácidos, valores compatibles con la enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce (fig. 2).

El paciente es derivado a la UCI infantil del Hospital del Niño Jesús donde es éxitus 24 horas después por bradicardia progresiva. Dentro de los estudios complementarios premortem destaca, una normalización de las cifras de amonio y transaminasas tras suspensión de aporte nitrogenado. Se realiza una ecografía transfontanelar compatible con edema cerebral y la realización de un nuevo TAC craneal demuestra ya zonas hipodensas de distribución generalizada sugestiva de infartos múltiples. El EEG mostraba un registro hipoactivo con actividad paroxística irregular.

DISCUSIÓN

Aunque existen variantes de la EOJA (7), el caso que presentamos es la forma clásica de presentación de la enfermedad en el período neonatal; después de un intervalo asintomático el paciente comienza con trastornos en la alimentación y un cuadro neurológico grave, precoz y progresivo, que lleva al niño a un coma y posteriormente a la muerte con importante deterioro neurológico. Dentro

de la secuencia clínica, nuestro paciente presentaba todos los hechos característicos de la enfermedad, excepto el que define a la misma: la orina era de características normales, dato este descrito en la literatura y que no descarta la ausencia de la EOJA (8).

Habitualmente, los recién nacidos con un error congénito del metabolismo (ECM) de comienzo agudo nacen de una gestación a término, parto eutócico, peso adecuado y permanecen asintomáticos días o semanas, antes que se manifieste el trastorno, todo ello presente en el caso que presentamos. A su vez existen más de 70 errores congénitos que se manifiestan de forma aguda en las primeras etapas de la vida, aunque se desconoce su incidencia exacta, se estima en 1:5.000 recién nacidos, pudiéndose tratar hoy en día muchos de ellos con éxito. Por otra parte, se piensa actualmente que, hasta el 20% de los síntomas de sepsis en recién nacidos a término podrían deberse a errores congénitos del metabolismo no diagnosticados, por lo tanto estos trastornos que aisladamente son raros, globalmente representarían un porcentaje considerable (9).

El pediatra y el neonatólogo se encuentran a menudo ante neonatos o lactantes con sintomatología severa e inespecífica de presentación aguda, que exigen el planteamiento de un diagnóstico diferencial entre diversas patologías como son entre otras los procesos infecciosos, malformaciones cardíacas, trauma obstétrico, ingestión de tóxicos, alteraciones metabólicas, patología gastrointestinal o los ECM, no siendo raro que estas últimas se olviden porque suelen simular las manifestaciones clínicas de las causas más frecuentes (10). Estas consideraciones que desde un punto de vista teórico están bien desarrolladas, llegado el momento práctico entrañan muchas dificultades; la principal es conocer: ¿cuándo debemos sospechar un ECM en un recién nacido con síntomas inespecíficos y qué

batería de pruebas iniciales solicitar para orientar su diagnóstico?. De forma práctica y ante unos síntomas clínicos sugestivos, como eran los que presentaba nuestro paciente (rechazo del alimento, letargia, vómitos, trastornos respiratorios, hipotonía, convulsiones y coma), existen unos hallazgos de laboratorio orientativos que nos pueden ayudar como son: la acidosis metabólica, hiperamoniemia y la hipoglucemia. Así, los ECM de comienzo agudo se podrían dividir en dos categorías diagnósticas principales: ECM con acidosis metabólica y ECM con hiperamoniemia. Las hipoglucemias constituyen otro grupo importante y pueden presentarse con o sin acidosis metabólica (11). A partir de aquí se realizarán determinaciones más específicas como niveles de piruvato, lactato y aminoácidos en sangre y orina, haciendo hincapié en la importancia que tiene una adecuada recogida (fase aguda) y transporte de la muestra para el diagnóstico de la enfermedad.

El amonio es uno de los principales intermediarios del catabolismo de los compuestos nitrogenados, deriva de las proteínas dietéticas u orgánicas, aparece en el plasma y es producido fundamentalmente en el tracto digestivo. En el caso que presentamos encontramos, una vez descartadas otras patologías, una hiperamoniemia significativa en la fase aguda de la enfermedad que posteriormente, con dieta restrictiva en aminoácidos, desciende; en esta fase álgida se encuentran aumentados a su vez los valores de Leucina, Isoleucina y Valina, así como de sus alfa-cetoácidos, valores que disminuyen de forma significativa con la eliminación dietética de aporte protéico (fig. 2). Por ello una hiperamoniemia importante sin acidosis metabólica en un neonato es sugestiva de la EOJA. Otras entidades como la hiperamoniemia transitoria neonatal presentan cifras elevadas de amonio y requieren tratamiento enérgico y precoz con la recuperación habitual del

Determinación de AACR y sus alfa-cetoácidos	Paciente	Valores Normales (mg/dl)
Valina	7,2	2,1
Leucina	49,7	1,7
Isoleucina	6,3	0,8
Aloisoleucina	5,6	0
Alfa-cetoisovelérico	1,4 (0,6)	0,1
Alfa-L-Metil-N-Valérico	3,0 (1,1)	0,8
Alfa ceto isocaproico	15,7 (9,1)	1,9

FIG. 2. Determinación de los valores de leucina, isoleucina y valina y de sus alfa-cetoácidos en el caso presentado y comparación con la normalidad. Entre paréntesis las determinaciones tras la suspensión de ingesta protéica.

paciente; también se puede encontrar hiperamoniemias leves en la asfisia perinatal (12).

El tratamiento de la EOJA se divide en dos fases: inmediato y crónico. El primero, ocurre con frecuencia antes de establecerse el diagnóstico, son pacientes en situaciones precomatosas o comatosas, la terapia consiste en la eliminación de la fuente de metabolitos nocivos, esto es, una dieta exenta de aminoácidos de cadena ramificada, estableciendo un balance calórico de forma endovenosa con soluciones de glucosa hipertónica y prevención de complicaciones como la hipotermia, deshidratación, infección o acidosis. En algunos casos es necesario la realización de diálisis peritoneal para la eliminación de tóxicos, técnica ésta que parece más efectiva que la exanguinotransfusión (13,14). Se están ensayando sustancias como el benzoato de sodio, fenilacetato sódico y fenibutirato de

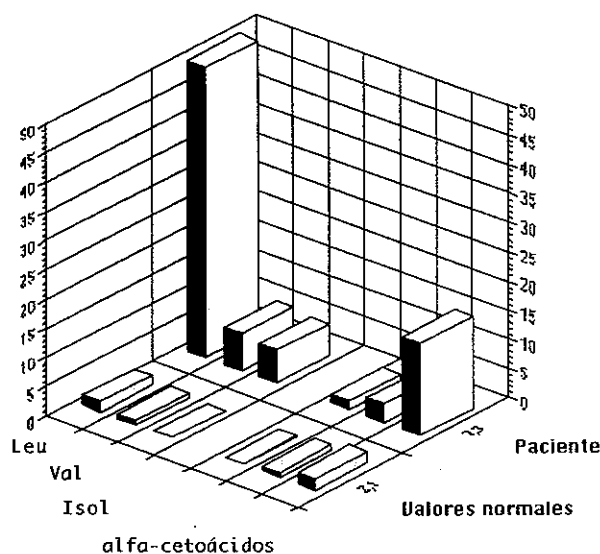


FIG. 3. Gran elevación de la leucina, isoleucina y valina y de sus alfa-cetoácidos en el enfermo comparado a valores normales.

sodio para la fase aguda y crónica, que eliminarían del organismo las sustancias nitrogenadas residuales mediante la for-

mación de compuestos excretables como el ácido hipúrico y la glutamina conjugada (15). El tratamiento crónico conlleva, en la mayoría de las ocasiones, un diagnóstico muy precoz de la enfermedad; en la práctica coincide habitualmente con el antecedente de un hermano anterior fallecido afecto de la EOJA. Este tratamiento consiste en una restricción dietética continuada de los aminoácidos implicados, son tratamientos de por vida y exigen un control nutricional, médico y de laboratorio intermitente y continuo a cargo de un equipo de especialistas en trastornos metabólicos. Últimamente el cálculo de la alimentación de estos niños se lleva a cabo mediante técnicas informáticas que agiliza la terapia (16). La complejidad del tratamiento se debe a que se afecta el metabolismo de tres aminoácidos esenciales; si uno de ellos presenta un nivel elevado se producen alteraciones neurológicas, si el nivel de cualquiera de ellos desciende se produce catabolismo protéico y se elevan los otros dos. Por este motivo esta terapéutica no ha sido muy satisfactoria ya que es difícil controlar el equilibrio nutricional de la dieta; así, un quinto de los niños fallecen a pesar de un seguimiento correcto dietético y la mayor parte de los otros tiene bajos coeficientes intelectuales y un desarrollo anormal (17, 18).

El "screening" neonatal que tenemos establecido en nuestro país abarca a la fenilcetonuria y al hipotiroidismo, no realizándose otros por su escasa incidencia; en algunos centros de Estados Unidos existe un despistaje de la EOJA que observa en los primeros días de vida el incremento de los tres aminoácidos ramificados en sangre aunque la sospecha clínica es fundamental ya que los resultados podrían llegar al comienzo o después de la instauración de la enfermedad (19). No obstante, con estos despistajes se pueden realizar diagnósticos precoces con el consiguiente beneficio de los pacientes, así lo atestigua un estudio rea-

lizado en Austria donde funciona uno de los programas más completos y con más experiencia en "screening neonatal" que abarca a la fenilcetonuria, hipotiroidismo, galactosemia, homocistinuria, EOJA y la deficiencia de biotinidasa (20).

La esperanza de la EOJA está actualmente en manos de la genética, Mitsubuchi y cols. (21) han analizado el mapa genético de la EOJA en una comunidad endogámica, como son los menonitas de Pensylvania, comunidad evangélica de orígenes anabaptistas que se trasladó a Estados Unidos desde Holanda en el siglo XVII, donde la EOJA es mil veces más frecuente que en la población general afectando a un niño menonita de cada 176. El defecto de la EOJA se encuentra en un gen llamado el E 1 alpha, que codifica parte de una gran enzima implicada en el metabolismo de algunos aminoácidos. Hoy se está trabajando sobre ello y una vez reunidos los datos suficientes en animales de experimentación, los estudios en humanos podrían comenzar en los próximos años (22, 23, 24, 25). Pero de momento la EOJA provoca en la mayoría de los niños una rápida degeneración cerebral que provoca la muerte en estado de descerebración, desgraciadamente como todos los ECM no tiene síntomas ni signos específicos y puede confundirse con otros cuadros que con frecuencia, para añadir mayor dificultad, se acompañan de una sepsis, y si el niño muere se atribuye la causa de la muerte a la sepsis quedando sin diagnosticar el trastorno fundamental. Por ello la sospecha clínica sigue siendo el pilar fundamental del diagnóstico. Esto es importante ya que en el ejemplo que presentamos pudimos llegar a un diagnóstico concreto y se pudo brindar un asesoramiento genético a los padres con las características de la enfermedad y el riesgo de recurrencia para futuros hijos (1:4). La EOJA es un trastorno congénito del metabolismo de los aminoácidos que se hereda con carácter autosómico recesivo

en la que se puede realizar un diagnóstico prenatal en biopsia de vellosidad corial. El diagnóstico intraútero demuestra la decarboxilasa cetoácida de cadena ramificada en los cultivos de células

amnióticas que permite un preciso y rápido diagnóstico de afectación fetal entre las nueve y once semanas de gestación (26).

BIBLIOGRAFÍA

1. MENKES, J. H.; HURTS, P. L.; GRAIG, J. M. (1954): "A new syndrome progressive familial infantile cerebral dysfunction associated with an unusual urinary substance". *Pediatrics*, 14: 462.
2. WESTALL, R. G.; DANCIS, J.; MILLER, S. (1957): "Maple sugar urine disease". *Amer. J. Dis. Child.*, 94: 571.
3. MENKES, J. H. (1959): "Maple syrup disease: isolation and identification of organic acids in the urine". *Pediatrics*, 23: 348.
4. DANCIS, J.; LEVITZ, M.; WESTALL, R. G. (1960): "Maple sugar urine disease: Branched-chain Ketoaciduria". *Pediatrics*, 25: 72.
5. Collective results of mass screening for in born metabolic errors in eight european countries. *Acta Ped. Scand.*, (1973) 62: 413.
6. NYLOR, E. V.; GUTHRIE, R. (1978): "Newborn screening for maple urine disease". *Pediatrics*, 61: 262.
7. KLEIJER, W. J.; NIERMEIJER, M. F. (1980): "Intermittent neurological symptoms in a girl with a maple syrup urine disease variant". *Neuropediatrics*, 11: 377-383.
8. MOYA, M.; TAPIA, M.; JUSTE, M.; GONZÁLEZ, J. y ORTS-SERANO, F. (1987): "Enfermedad de la orina en Jarabe de arce". *M.D.P. Monografías de Pediatría*.
9. ARN, P. H.; VALLE, D. L.; BRUSILOW, S. W. (1988): "In born errors of metabolism: not rare, not hopeless". *Comtemp. Pediatr.*, 5: 47-63.
10. BURTON, B. K. (1987): "In born errors of metabolism: the clinical diagnosis in early infancy". *Pediatrics*, 79: 359-369.
11. WARD, J. C. (1990): "Errores congénitos del metabolismo de presentación aguda en lactantes". *Pediatrics in review* (ed. esp.). 11: 205-216.
12. HUDAK, M. L.; JONES, M. D.; BRUSILOW, S. W. (1985): "Differentiation of transient hyperammonemia of the newborn and urea cycle enzyme defects by clinical presentation". *J. Pediatr.* 107: 712-719.
13. BOSCH, V.; CIDRAS, M.; MATEO, M.; PAYÁ, E.; MONTSERRAT, F. (1983): "Dialisis peritoneal como medida de urgencia en la enfermedad de Jarabe de Arce: un caso con diagnóstico precoz y tratamiento dietético". *An. Esp. Pediatr.*, 18: 345.
14. RING, E.; ZOBEL, G. (1992): "Hemofiltration in acute neonatal metabolic crisis". *Wien Klin. Wochenschr.*, 104: 674-677.
15. BATSHAW, M. L., MONAHAN, P. S. (1987): "Treatment of urea cycle disorders". *Enzyme*. 38: 242-250.
16. CIDRAS, M.; GARCÍA, R.; FERET, M. A.; CLEMENTE, F.; ESCRIVÁ, P.; ORTS, F. y JIMÉNEZ, B. (1991): "Enfermedad de Jarabe de Arce: un caso con diagnóstico precoz y tratamiento dietético". *An. Esp. Pediatr.*, 34: 92-94.
17. HILLIGES, C; AWISZUS, D.; WENDEL, U. (1993): "Intellectual performance of children with maple syrup urine disease". *Eur. J. Pediatr.*, 152: 144-147.
18. ROWSON, R.; GUIBAND, P. (1985): "Long term outcome of organic acidurias. Survey of 105 fresh cases (1967-1983)". *J. Inherit. Metab. Dis. Suppl.* 1:10-16.
19. SYNDERMAN, N. S.; SAUSARICQ, C. (1985): "Newborn screening for maple syrup urine disease". *J. Pediatr.*, 8:259-261.
20. WIDHALM, K (1992): "25 years Austrian screening program for inborn errors of metabolism at the Vienna University". *Wien. Klin. Wochenschr.*, 104: 510-513.
21. MITSUBUCHI, H.; MATSUDA, I.; NOBUKUNI, Y.; HEIDENREICH, R.; INDO, Y; ENDE, F.; MALLEE, J.; SEGAL, S. (1992): "Gene analysis of Mennonite maple syrup urine disease kindred using primer-specified restriction map modification". *J. Inherit. Metab. Dis.* 15: 181-187.
22. DAVIS, J. R.; WYNN, R. M.; COX, R. P.; CHUANG, D. T. (1992): "Expression and assembly of a functional E1 component (alpha 2 beta 2) of mammalian branched-chain alpha-Ketoacid dehydrogenase complex in Escherichia coli". *J. Biol. Chem.* 265: 16.601-6.
23. FISCHER, C. W.; FISCHER, C. R.; CHUANG, J. L.; LAU, K. S.; CHUANG, D. T.; COX, R. P. (1993): "Occurrence of a 2bp (AT) deletion allele and a nonsense (G-to-T) mutant allele at the E2 (DBT) locus of six patients with maple syrup urine disease: multiple-exon skipping as a secondary effect of the mutations". *Am. J. Hum. Genet.* 52: 414-424.
24. NOBUKUNI, Y.; MITSUBUCHI, H.; OTHA, K.; AKA-BOSHI, I.; INDO, Y; ENDO, F.; MATSUDA, I. (1992): "Molecular diagnosis of maple syrup urine

- disease: screening and identification of gene mutations in the branched-chain alpha-Ketoacid dehydrogenase multienzyme complex". *J. Inherit. Metab. Dis.* 15: 827-833.
25. PEINEMANN, F. and DANNER, D. J. (1994): "Maple syrup urine disease 1954 to 1993". *J. Inherit. Metab. Dis.* 17: 3-15.
26. KLEIJER, W. L.; HORSMAN, D.; MANCINI, G. M. S. (1994): "First trimester diagnosis of maple syrup urine disease on intact chorionic villi". *New. Eng. J. Med.* 313: 1.608.

Petición de separatas:

A. J. MARTÍN SANZ
Servicio de Pediatría. Hospital Ntra. Sra. de Sonsoles.
Ctra. de Madrid, Km 109.
05004. ÁVILA.