

Enfermedad de orina en jarabe de arce clásica: La importancia del examen clínico en trastornos neurometabólicos: La detección precoz y manejo oportuno. Reporte de caso.

Pablo Valladares-Sánchez,⁽¹⁾ Mario A. Castellanos-Coutiño,⁽¹⁾ Manuel E. Borbolla-Sala,⁽¹⁾ Magali Sierra-Sala⁽²⁾

valla_73@hotmail.com

RESUMEN

La enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce (MSUD) por sus siglas en inglés Maple Syrup Urine Disease o cetoaciduria de cadena ramificada es causada por una deficiencia en la actividad del complejo de la deshidrogenasa de los cetoácidos, acumulándose en la sangre valina, isoleucina y leucina. La acumulación produce una encefalopatía neonatal grave con alto riesgo de secuelas neurológicas permanentes y de muerte sin tratamiento adecuado.

El presente caso muestra las características clínicas de una enfermedad clásica, el cual tuvo una evolución satisfactoria gracias a la sospecha diagnóstica y al manejo médico oportuno. Los avances tecnológicos en medicina y la oportunidad de contar en nuestro medio con estas herramientas fueron de gran relevancia para diagnosticar y tratar ésta enfermedad metabólica poco común.

SUMMARY

The urine disease with smell of maple syrup (MSUD) for its acronym in English cetoaciduric of branched-chain or Maple Syrup Urine Disease is caused by a deficiency in the activity of the complex of the dehydrogenase of Keto acids, valine, isoleucine and Leucine to accumulate in the blood. The accumulation produces a severe neonatal encephalopathy with high risk of permanent neurological sequelae and death without proper treatment.

This case shows the clinical features of a classical disease, which had a satisfactory evolution through the diagnostic suspicion and appropriate medical management. Technological advances in medicine and the opportunity to have in our environment with these tools were very important to diagnose and treat this rare metabolic disease.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce (MSUD por sus siglas en inglés Maple Syrup Urine Disease) o cetoaciduria de cadena ramificada es causada por una deficiencia en la actividad del complejo de la deshidrogenasa de los cetoácidos, acumulándose en la sangre valina, isoleucina y leucina. La acumulación produce una encefalopatía neonatal grave con alto riesgo de secuelas neurológicas permanentes y de muerte sin tratamiento adecuado. Se hereda con carácter autosómico recesivo, afecta por igual a ambos sexos, siendo su incidencia de 1/200.000 recién nacidos y 1:200 en comunidades menonitas estadounidenses y de Oriente Medio, por su alta consanguinidad en este grupo étnico.^{1,2} El presente artículo busca, mediante la descripción de un caso clínico del Hospital Regional de Alta Especialidad del Niño Rodolfo Nieto Padrón de Villahermosa, Tabasco, resaltar la importancia que tiene el examen clínico del recién nacido, los datos neurológicos y la detección mediante un tamiz metabólico ampliado, así como las estrategias de manejo, y una referencia oportuna a un tercer nivel de atención, demostrando que gracias a los progresos técnico-científicos actualmente se puede evitar la mortalidad, alcanzando en muchos casos, una sobrevida a largo plazo sin secuelas neurológicas mayores, todo ello con un manejo interdisciplinario que logre un control metabólico adecuado. Es necesario diferenciar la fase en la que se encuentra el paciente (fase aguda o fase de mantenimiento). Los objetivos en la fase de descompensación metabólica aguda se basan en tres puntos: eliminar los metabolitos tóxicos, soporte nutricional y conseguir anabolismo. La utilización de hemofiltración, hemodiálisis, diálisis peritoneal es una de las primeras medidas, junto con las modificaciones dietéticas que aportan un mínimo energético y libre de aminoácidos esenciales implicados que intentan controlar los niveles de

⁽¹⁾Departamento de Neurología y Neonatología del Hospital Regional de Alta Especialidad del Niño "Dr. Rodolfo Nieto Padrón, Villahermosa, Tabasco, México.

⁽²⁾ Coordinador Médico del programa de Tamizmas en Tabasco, México.

aminoácidos en sangre. La utilización de fórmulas dietéticas modificadas artificialmente constituye uno de los pilares del tratamiento en estos pacientes.¹

REPORTE DE CASO

Recién nacido masculino, originario de Macuspana, Tabasco, producto de la segunda gestación, de madre de 23 años de edad, padre de 34 años con consanguinidad positiva, hermano de 5 años sano, embarazo con infecciones vaginales durante el mismo, nace por parto a las 39 semanas, con adecuada transición a la vida extrauterina, llanto y respiración espontánea. Peso al nacer de 2840grs, talla 55 cm, Apgar de 9 a los 5 min. Egreso sin complicaciones, alimentado con leche materna y fórmula de inicio complementaria; a los 7 días de vida inicia con disminución de la ingesta en forma progresiva. A los 11 días de vida muestra datos clínicos de deshidratación con succión débil progresiva, letargia e hipotonía que se van intensificando progresivamente, bradicardia y bradipnea. El examen físico confirmó hipoactividad, pobre respuesta a estímulos, hipotonía, reflejos miotáticos exaltados con olor corporal fétido y orina con olor característico. La fontanela se encontró abombada,

con diastásis de suturas. Requirió intubación endotraqueal, reposición hídrica intravenosa con manejo en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales. Se descartó etiología infecciosa.

Ante un cuadro sugestivo de encefalopatía neonatal de inicio precoz, se considero como causa un error innato del metabolismo. El tamiz metabólico en orina demuestra la presencia de cetoácidos (test de dinitrofenilhidrazina). Mediante espectrometría de masas de Tándem se demostró elevaciones anormales de leucina y valina confirmando el diagnóstico de Enfermedad con orina en Jarabe de Arce con la disminución de los metabolitos posterior a la diálisis peritoneal (Cuadro 1). Se tomó electroencefalograma en etapas iniciales y se evidenció que había bajo voltaje generalizado y actividad aguda ocasional secundaria a encefalopatía (Figura 1).

CUADRO 1. Reporte de laboratorio que muestra los metabolitos antes y después del tratamiento de diálisis peritoneal.

Fecha de Muestra	LEUCINA $\mu\text{mol/L}$	VALINA $\mu\text{mol/L}$
26.07.11	3,693.65	761.93
29.07.11	1,159.57	64.06
05.08.11	771.38	57.76

FIGURA 1. EEG que muestra bajo voltaje generalizado y actividad aguda anormal ocasional.

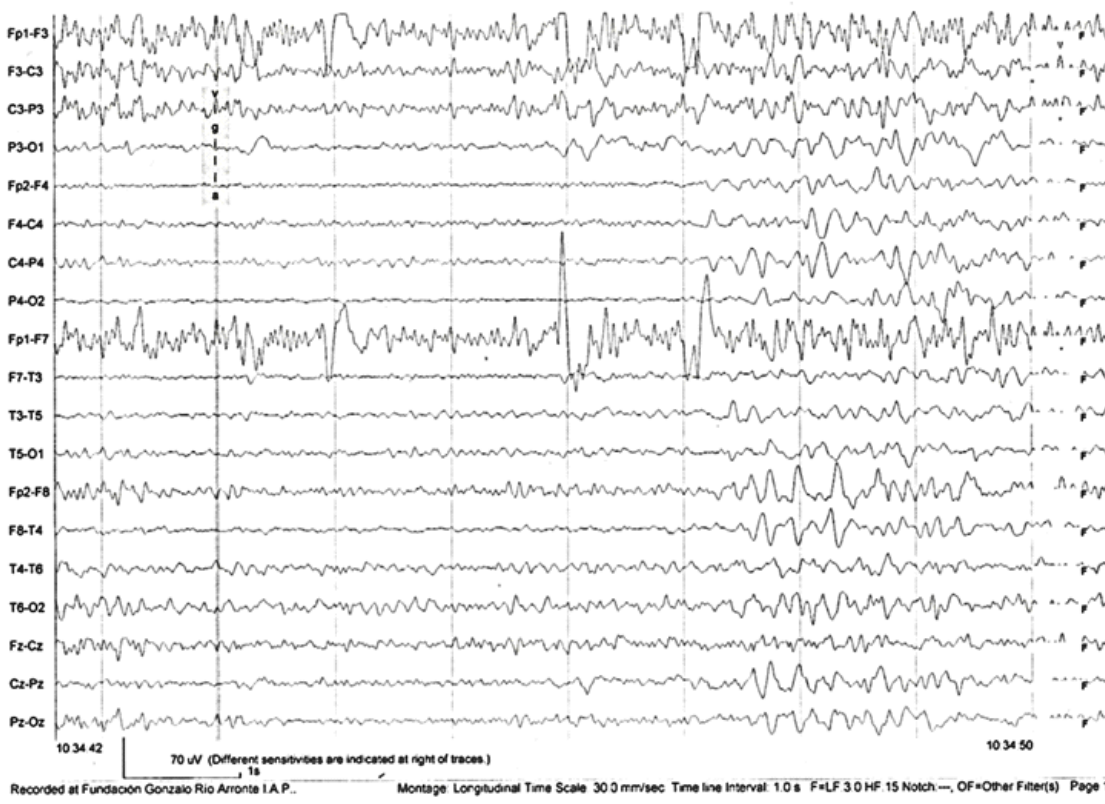


FIGURA 2. EEG que muestra mejoría en la actividad cerebral después del tratamiento.



Posterior a la confirmación diagnóstica, tratamiento específico y a la mejoría clínica evidente, se realizó un segundo electroencefalograma el que mostró actividad cerebral normal (Cuadro 2).

Se realizó Tomografía Cerebral (Figura 3) que evidenció cambios en parénquima cerebral por edema y la hipoxia, hemorragia intraventricular en astas occipitales. Se continúa con la vía oral con fórmula de alimentación especial libre de aminoácidos de cadena ramificada. Así como diálisis peritoneal con solución estándar con una hora de estancia en cavidad. Documentando disminución de leucina, isoleucina y valina con mejoría del estado general logrando su extubación exitosa, mejoría del tono y mejoría en el manejo de secreciones así como reinicio de succión adecuada con tolerancia oral, egresándose del servicio de forma satisfactoria con fórmula láctea maternizada, especial libre de aminoácidos ramificados y benzoato de sodio.

DISCUSIÓN

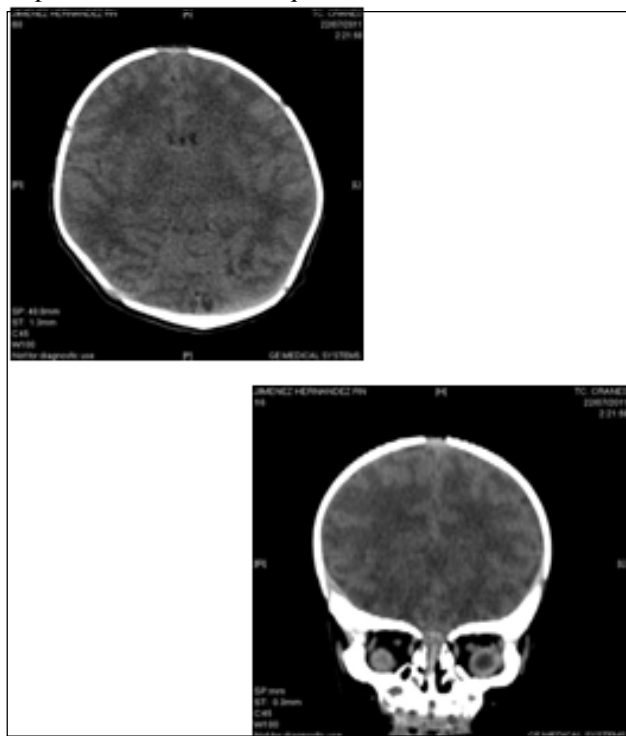
Las ventajas de un diagnóstico temprano de los trastornos

innatos del metabolismo son obvias. Se ha determinado que cuando el tratamiento se inicia en las primeras 72 hrs de vida, se reducen considerablemente la morbi-mortalidad, y los costos relacionados al cuidado de estos pacientes. En este caso clínico se pudo sospechar de forma clínica la presencia de un error innato del metabolismo confirmándose mediante el Tamiz neonatal ampliado. En la MSUD el dato clínico característico distintivo es el olor de la orina y el cerumen a jarabe de arce, en nuestro paciente la sospecha diagnóstica mediante este signo fue primordial para establecer la ruta terapéutica inicial.² La diálisis peritoneal fue el método terapéutico utilizado para disminuir los niveles plasmáticos de leucina y valina, y la recuperación neurológica fue progresiva hasta lograr el retiro de la ventilación mecánica y la succión espontánea en nuestro paciente. Lin en 2002³ reportaron un caso con MSUD al cual sometieron a hemofiltración obteniendo recuperación neurológica en cuestión de horas. En nuestro paciente la recuperación fue progresiva hasta normalizar los niveles plasmáticos de leucina. La diálisis peritoneal sigue siendo un recurso eficaz utilizado ampliamente en pediatría, el cual pudo disminuir los niveles plasmáticos de leucina mejorando con esto el estado neurológico en el paciente.

Uno de los aspectos importantes dentro del manejo y seguimiento en estos pacientes, es el vigilar la capacidad cognitiva, ya que se ha reportado aproximadamente un 62% de los pacientes cursan con retraso mental,⁴ pero otras discapacidades pueden agregarse si el paciente curso con edema cerebral severo.

La experiencia en otros países⁵ en el manejo de estos pacientes es amplia, sin embargo este caso clínico deja un precedente en nuestro medio, en el conocimiento y manejo terapéutico de este raro padecimiento.

FIGURA 3. TC cerebral en donde se observa edema cerebral importante con cambios isquémicos.



CONCLUSIÓN

La MSUD es una entidad bastante rara confirmada mediante un Tamiz ampliado, la cual pudo manejarse de forma oportuna en nuestro hospital estableciendo un plan de tratamiento específico teniendo una evolución favorable. Se estableció además un plan dietético estricto libre de aminoácidos ramificados como tratamiento ambulatorio.

Antes de la llegada del programa de tamizaje ampliado a los recién nacidos, muchos pacientes con enfermedades metabólicas quedaban sin diagnóstico o en un subdiagnóstico. Actualmente gracias a los avances tecnológicos en este rubro, los servicios hospitalarios pueden ofrecer mayor capacidad de diagnóstico y de

tratamiento disminuyendo con esto la discapacidad permanente, y en ocasiones la morbi-mortalidad en pacientes con Errores Innatos del Metabolismo, sin embargo la sospecha etiológica mediante un examen clínico detallado orientará el diagnóstico y con esto la terapéutica inicial.

RECOMENDACIONES

En la exploración física del paciente pediátrico, además de valorar constantes vitales, no debemos obviar el examen neurológico, que incluye actitud del paciente, estado de conciencia, evaluar el tono muscular, reactividad al medio, la calidad de los reflejos primarios si es un recién nacido, organomegalias. Las dismorfias pueden orientar el diagnóstico si además encontramos disfunción orgánica. A continuación se muestran algunos datos clínicos que debemos indagar en neonatos, lactantes y escolares que están bajo sospecha de un error innato del metabolismo.⁶

Datos clínicos que sugieren un Error innato del metabolismo

Neonatos y lactantes

- Dismorfias
- Crisis convulsivas
- Hipotonía
- Disfunción hepática y hepatomegalia
- Encefalopatía y coma
- Anormalidades oftalmológicas, en el pelo y el tejido graso

Escolares

- Encefalopatía y coma inexplicable
- Eventos vasculares cerebrales isquémicos
- Síndrome extrapiramidal
- Ataxia aguda
- Disfunción hepática
- Falla cardíaca
- Neuropatía periférica
- Ataxia crónica
- Miopatía, rhabdomiolisis
- Vómitos crónicos inexplicables
- Trastornos psiquiátricos intermitentes
- Regresión mental, mioclonías
- Crisis convulsivas.

REVISIÓN DE LA LITERATURA (MSUD)

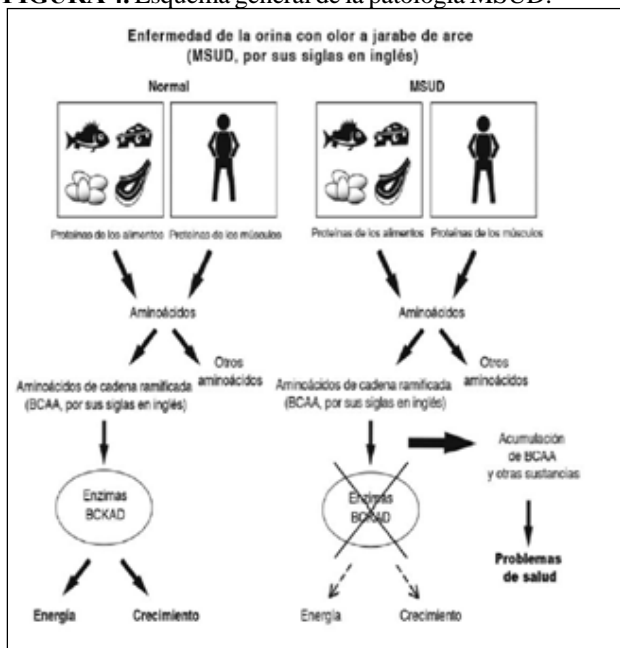
FISIOPATOLOGÍA

Los aminoácidos de cadena ramificada en un primer paso se metabolizan a sus correspondientes α -cetoácidos de cadena ramificada y posteriormente mediante el complejo

multienzimático deshidrogenasa (BCKD), se produce una descarboxilación oxidativa. La enfermedad de jarabe de arce es causada por la deficiencia de BCKD y se caracteriza por el acúmulo de los aminoácidos ramificados y sus cetoácidos en todos los líquidos corporales (plasma, orina, LCR) que son neurotóxicos, sobretodo la leucina (Figura 4). Además por este bloqueo metabólico se genera aloisoleucina, compuesto formado por racemización no enzimática a partir de la isoleucina, encontrándose sistemáticamente en los pacientes con jarabe de arce.³

El efecto principal de los metabolitos acumulados se produce en el cerebro, ocasionando en efecto tóxico directo⁷ que se traduce en disfunción y eventualmente muerte de las neuronas. Por una combinación de edema citotóxico y de edema intersticial producido por la liberación de mediadores inflamatorios, se genera edema cerebral, responsable a su vez de abombamiento de fontanelas y de diastásis de suturas, que precipitan a un desenlace fatal de la enfermedad.⁸

FIGURA 4. Esquema general de la patología MSUD.



DIAGNÓSTICO

Basado en la presentación clínica y respuesta bioquímica a la administración de tiamina, estos pacientes se dividen en cinco fenotipos clínicos y bioquímicos diferentes: clásica, intermedia, intermitente, sensible a tiamina y deficiencia de dihidrolipoil deshidrogenasa. En los pacientes con esta enfermedad se detecta un aumento cualitativo de aminoácidos

ramificados en plasma, se puede apreciar por métodos utilizados en screening (cromatografía en capa fina) durante el periodo neonatal. Los aminoácidos valina, isoleucina, y aloisoleucina se encuentran aumentados en plasma, orina, y líquido cefalorraquídeo determinados por cromatografía de intercambio iónico, cromatografía de alta resolución o electroforesis alto voltaje.

El diagnóstico diferencial es con la acidemias orgánicas que afectan lo aminoácidos de cadena ramificada como la academia metilmalónica, isovalérica, y propiónica.

CUADRO CLINICO

El complejo fisiopatológico está relacionado a la acumulación de los aminoácidos en el plasma y órganos en especial leucina, referida anteriormente como Leucinosis. Las intoxicaciones leves pueden aparecer con aumentos mínimos de la concentración de leucina en plasma. Los eventos catastróficos se presentan en neonatos después de un parto fisiológico o cuadros de sepsis y por ejercicio, cirugía, o traumas en niños mayores. En neonatos con un MSUD clásico, el parto normal, desencadena un catabolismo endógeno de proteínas elevando los niveles de los 3 aminoácidos independientemente si se inicio la vía oral o no. A las 48 hrs después del parto, en pacientes sin tratamiento, se presenta cetonuria, con olor característico a jarabe de Maple utilizado en la preparación de alimentos, mostrándose irritables, pobre tolerancia a la vía oral, hiporreactividad, alteraciones del tono como hipotonía o distonía. Al 4to día de vida los signos neurológicos son la distonía, irritabilidad o letargia, alteración del patrón respiratorio hasta la apnea, crisis neonatales, y signos focales de edema cerebral, culminando con un estado de coma. Por el tiempo que requiere el diagnostico definitivo, muchos niños requieren manejo en una Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales aplicando medidas urgentes para la eliminación de los aminoácidos como la diálisis o la hemodiálisis, así como para manejar la severa encefalopatía ya establecida. En niños mayores los signos clínicos incluyen fatiga muscular, vómitos, dolor abdominal y en descompensaciones agudas, muestran discapacidad intelectual, trastornos de sueño, anorexia, hiperactividad, alucinaciones, distonía, ataxia, estupor y coma. La muerte es debida a edema cerebral con herniación transtentorial. El síndrome neurológico esta relacionado al edema subcortical de la sustancia gris con isquemia secundaria. Existen 5 formas clínicas de presentación, que incluye la forma clásica, intermedia, intermitente, que muestran fluctuación del cuadro clínico y variabilidad de presentación en el tiempo; una sensible a tiamina que responde a dosis intermitentes de esta vitamina, y la forma atípica que cursa con acidosis láctica, pirúvica y elevación de alanina.

PRONÓSTICO

En la forma clásica de la enfermedad el pronóstico es malo, ya que puede evolucionar con múltiples episodios de cetoacidosis desencadenados por infecciones, vacunaciones, estrés y ayunos prolongados.⁹ Dicho pronóstico depende de varios factores que deben ser evaluados conjuntamente: edad de diagnóstico, concentración de leucina a dicha edad, concentración media de leucina durante los primeros años, etc. Con tratamientos eficaces iniciados los primeros 10-20 días de vida se consigue desarrollo psicomotor normal a los 3-5 años de edad. Las formas intermedias, intermitentes y sensibles a tiamina tienen mejor pronóstico.

Existe en la actualidad experiencia muy limitada en el trasplante hepático,¹⁰ aunque en un futuro próximo constituirá una alternativa al tratamiento, igual que la terapia génica.

TRATAMIENTO

Es necesario diferenciar la fase en la que se encuentra el paciente (fase aguda o fase de mantenimiento). Los objetivos en la fase de descompensación metabólica aguda se basan en tres puntos: eliminar los metabolitos tóxicos, soporte nutricional y conseguir anabolismo. El primer aspecto se consigue con diálisis peritoneal, hemodiálisis o exanguinotransfusión, siendo desde el punto de vista práctico la diálisis peritoneal la más efectiva.¹¹

La técnica escogida debe iniciarse con urgencia en pacientes metabólicamente descompensados, aunque existe controversia sobre las indicaciones precisas. Es fundamental inducir anabolismo con fórmulas alimentarias exentas de aminoácidos de cadena ramificada, o con nutrición parenteral si su estado es crítico. Se acepta que las indicaciones de iniciar al mismo tiempo diálisis peritoneal o hemodiálisis son: la no tolerancia de la alimentación por sonda nasogástrica, concentración de leucina plasmática superior a 2.500-3.000 nmol/l (32-39 mg/dl), síntomas neurológicos graves, edad mayor de 11-15 días de vida; así mismo, debe iniciarse una de estas técnicas si tras 24 horas de nutrición oral/parenteral hay deterioro clínico y/o concentración de leucina ha descendido menos de 500 nmol/L (6,5 mg/dl), permaneciendo por encima de 1000 nmol/L (13 mg/dl). La tiamina ha demostrado efectividad en las formas respondedoras, por lo que todo paciente con reciente diagnóstico se deberá a someter a ensayo clínico de tres semanas para evaluar si corresponde a las formas sensibles a dicho suplemento.¹² En la fase de mantenimiento, el objetivo del tratamiento es mantener las concentraciones plasmáticas de los AACR en

los niveles próximo posible a los valores normales,¹ limitando la ingesta de los mismos, mientras que se provee una nutrición que mantenga el desarrollo y crecimiento. Las fórmulas comerciales disponibles se basan en una dieta libre de aminoácidos de cadena ramificada que brinden un aporte de 2-3 g/kg/día de equivalente proteico y de 20 a 24 Kcal/oz de aporte calórico. Los controles se deben realizar midiendo semanalmente los aminoácidos de cadena ramificada durante la fase inicial, para luego hacerlos menos frecuentes.²

REFERENCIAS

1. DA de Luis Román, o. Izaola Jáuregui. Enfermedad de jarabe de arce: una entidad rara que debemos recordar. A propósito de su manejo dietético, *An. Med. Interna (Madrid)* 2005; 22(10): 493-497.
2. Gómez Castro J.F., Espinosa García E y cols, Enfermedad de Orina en Jarabe de Arce: Mejoría Clínica Asociada a Detección Precoz y Manejo Oportuno. Reporte de Caso y Revisión de Literatura. 2008; 16(1): 99-105
3. Chuang, D, Shih, V. Maple syrup urine disease (branched chain keto aciduria). En Scriver C, Beaudet A, Sly W, Valle D, eds. *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*, tomo II, capítulo 87, parte 8. Editorial Mc Graw-Hill, Nueva York, 2001; 1971-2006.
4. Kaplan, P, Mazur A, Field, M, y cols. Intellectual outcome in children with maple syrup urine disease, *J Pediatrics*. 1991; 119(1): 48-50.
5. Cornejo V. En Actualización en el tratamiento agudo y crónico de la enfermedad con orina en jarabe de arce. *Rev Chil de Nutrición* 2005. 32(3): 200-206.
6. Linda de Meirleier MD, *Inborn Errors of metabolism. Current management in Child neurology*. Fourth edition. BC Decker inc. 2009. Chapter 57; 383-389.
7. Breningstall G. Approach to diagnosis of oxidative metabolism disorders. *Ped Neurol*. 1993; 2: 253-54.
8. Treacy E. Interrelations between branched-chain amino and hydroacids, implications for treatment, associations with CNS dysmyelination. *J Inherited Metab Dis*. 1992; 15: 121-122.
9. Chuag DT. Maple syrup urine disease: it has come a long way. *J Pediatrics* 1998; 132S: 17-23.
10. Wendel U, Saudubray JM, Bodner A, Schadewaldt P. Liver transplantation in maple syrup urine disease. *Eur J Pediatrics* 1999; 158: 60-64.
11. Lin MC, Chen CH, Fu LS, Jan SL. Management of acute decompensation of neonatal maple syrup urine disease with continuous arteriovenous haemofiltration: report of one case. *Acta Paediatr Taiwan* 2002; 43: 281-284.