

Descompensación metabólica aguda como debut de enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce

Acute Metabolic Decompensation As The Onset of Maple Syrup-Scented Urine Disease

Liubka María Pérez Mederos^{1*} <https://orcid.org/0000-0002-4480-2430>

Humberto Álvarez Luna¹ <https://orcid.org/0000-0003-4497-2306>

Marcos Luis García² <https://orcid.org/0000-0002-6635-0113>

Cecilio González Benavides² <https://orcid.org/0000-0003-4690-661x>

Gretsy Arcas Ermeso³ <https://orcid.org/0000-0001-7527-0206>

¹Hospital Pediátrico “José Luis Miranda”. Santa Clara, Villa Clara, Cuba.

²Hospital Provincial “Arnaldo Milián Castro”. Santa Clara, Villa Clara, Cuba.

³Centro Provincial de Genética Médica. Santa Clara, Villa Clara, Cuba.

* Autor para la correspondencia: liubkapm@infomed.sld.cu

RESUMEN

Introducción: La enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce constituye una afección rara que se produce por un error congénito en el metabolismo de los aminoácidos de cadena ramificada. La forma de presentación intermitente con encefalopatía y acidosis metabólica en la niñez establece un reto diagnóstico y una emergencia neurológica. Su sospecha y tratamiento inmediato resultan primordiales para mejorar el pronóstico de supervivencia.

Objetivo: Exponer la experiencia sobre la presentación clínica intermitente de la enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce en una paciente pediátrica que ingresó en dos ocasiones por manifestaciones de encefalopatía.



Presentación del caso: Paciente femenina de nueve años con antecedentes prenatales, perinatales y posnatales normales, hija de padres no consanguíneos. A los seis años presentó un episodio de acidosis metabólica y edema cerebral; y a los nueve, una encefalopatía posterior a una apendicectomía. La intermitencia de encefalopatía con edema cerebral demostrado por tomografía de cráneo y la acidosis metabólica con brecha aniónica elevada permitieron sospechar de una aminoacidopatía e iniciar el tratamiento. Las pruebas metabólicas en orina confirmaron el diagnóstico de la enfermedad de la orina citada.

Conclusiones: Aunque la enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce resulta rara, la presencia de episodios agudos intermitentes de encefalopatía y acidosis metabólica inexplicables se consideran clave para su sospecha e inicio inmediato de tratamiento dietético. La rapidez con que se traten estos pacientes influye positivamente en el pronóstico de la enfermedad, cuyo desenlace es fatal en muchos casos.

Palabras clave: enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce; complejo deshidrogenasa de los aminoácidos de cadena ramificada; aminoácidos de cadena ramificada; descompensación metabólica.

ABSTRACT

Introduction: Maple syrup-scented urine disease constitutes a rare condition caused by an inborn error in branched-chain amino acid metabolism. The intermittent presentation with encephalopathy and metabolic acidosis in childhood is a diagnostic challenge and a neurological emergency. Its suspicion and immediate treatment are paramount to improve survival prognosis.

Objective: To report the experience of intermittent clinical presentation of maple syrup smelling urine disease in a pediatric patient admitted twice due to manifestations of encephalopathy.

Case presentation: Nine-year-old female patient with normal prenatal, perinatal and postnatal history, daughter of non-consanguineous parents. At six years of age she presented an episode of metabolic acidosis and cerebral edema; and at nine years of age, an encephalopathy following an appendectomy. The intermittent encephalopathy with cerebral edema demonstrated by cranial tomography and the metabolic acidosis with elevated anion gap led to the suspicion of an



aminoacidopathy and the initiation of treatment. Urine metabolic tests confirmed the diagnosis of the aforementioned urine disease.

Conclusions: Although maple syrup urine disease is rare, the presence of intermittent acute episodes of encephalopathy and unexplained metabolic acidosis are considered key to its suspicion and immediate initiation of dietary treatment. The rapidity with which these patients are treated positively influences the prognosis of the disease, the outcome of which is fatal in many cases.

Keywords: maple syrup urine disease; branched-chain amino acid dehydrogenase complex; branched-chain amino acids; metabolic decompensation.

Recibido: 02/10/ 2022

Aceptado: 07/12/2022

Introducción

La enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce (MSUD) es un error congénito del metabolismo (ECM) de los aminoácidos de cadena ramificada (BCAA) de carácter autosómico recesivo. Las primeras informaciones acerca de la enfermedad la proporcionaron *Menkes*, *Westall* y *Dancis* (citado por *Bustos* y otros, y *Feng* y otros).^(1,2)

Menkes describe la enfermedad, por primera vez, en 1954, en cuatro recién nacidos con encefalopatía, acidosis metabólica y orina con olor a jarabe de arce. En 1957 *Westall* demuestra concentraciones elevadas de BCAA en sangre y en 1959 considera que la descarboxilación oxidativa de estos aminoácidos constituye la responsable de la enfermedad, lo que confirma *Dancis* en 1960.^(1,2)

La enfermedad se debe a un mal funcionamiento del complejo enzimático deshidrogenasa de los alfa-cetoácidos de cadena ramificada (BCKAD), que es responsable del segundo paso en el catabolismo de los BCAA leucina, isoleucina y valina. Se describen más de 190 mutaciones en los cuatro genes (BCKDHA, BCKDHB, DBT y DLD) que codifican para los tres componentes



catalíticos diferentes de este complejo: E1 o descarboxilasa con sus subunidades E1 alfa y E1 beta, E2 dihidrolipoiltransacilasa, y E3 o dihidrolipoil deshidrogenasa; y las enzimas reguladoras asociadas: BCKD fosfatasa y BCKD quinasa.^(1,3)

La incidencia de la enfermedad varía con una media de 1:85 000-185 000, y resulta muy superior en las poblaciones en las que existe el efecto del gen fundador como en Pensilvania (1:200), la población de judíos de Ashkenazi, Filipinas, gitanos de Portugal y una tribu aborígen al sur de Taiwán.^(2,4,5,6,7,8) Aunque en la provincia de Villa Clara se diagnosticaron otros pacientes con ECM del tipo de las acidurias orgánicas, este es el primer caso de MSUD que se registra. Existen cinco formas clínicas de presentación, y la neonatal resulta la más frecuente.⁽³⁾ El *screening* neonatal por espectrometría de masas en tándem (MS-MS) es muy importante para el diagnóstico y tratamiento precoz de la forma clásica. Se trata de un examen costoso y muchas naciones subdesarrolladas, Cuba incluida, no cuentan con esta posibilidad.⁽¹⁾

Ante la presencia de manifestaciones clínicas que propicien sospechar esta enfermedad en cualquiera de sus variantes, se valora por genética y se realizan estudios moleculares de análisis de ácidos orgánicos en orina mediante la espectrometría de masas y cromatografía de gases.^(1,3) En ausencia del *screening* neonatal se sospecha la enfermedad en neonatos con encefalopatía, coma, rechazo al alimento, vómitos, letargia y distonía en las primeras 24 horas de nacido. En niños mayores los episodios recurrentes de irritabilidad, letargia, rechazo al alimento, vómitos y orina y cerumen con olor a azúcar quemada hacen sospechar la enfermedad.⁽³⁾

Se pueden determinar los aminoácidos plasmáticos para medir las concentraciones de aloisoleucina o hacer cromatografía de gases y espectrometría.^(1,3) Existen estudios moleculares que identifican las mutaciones en los genes BCKDHA y BCKDHB.^(4,9) También consta aumento de cetoácidos en sangre y en orina.^(2,3)

El tratamiento incluye la limitación de ingestión de leucina, isoleucina y valina (VIL) hasta el requerimiento mínimo que proporcione un crecimiento y desarrollo adecuados, la adición de suplementos vitamínicos, el manejo del paciente grave con descompensación metabólica y el trasplante hepático en determinadas circunstancias.^(3,8) Aunque el pronóstico mejora tras un diagnóstico precoz, las descompensaciones metabólicas ante situaciones de estrés pueden ocurrir

aún con el tratamiento dietético. Esta enfermedad continúa siendo una condición letal en muchos países subdesarrollados, aun cuando se detecte tempranamente.^(8,10)

El objetivo de esta investigación fue exponer la experiencia sobre la presentación clínica intermitente de la enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce en una paciente pediátrica que ingresó en dos ocasiones por manifestaciones de encefalopatía.

Presentación del caso

Paciente femenina de 9 años con antecedentes de proceder de embarazo y parto sin complicaciones; hija de padres no consanguíneos. Evoluciona con neurodesarrollo y aprendizaje normal.

A los 6 años se admitió en el hospital Pediátrico “José Luis Miranda” de Santa Clara, con vómitos y somnolencia. Había presentado vómitos cuatro días previos al ingreso, que cesaron durante dos días y reaparecieron tras la ingestión de arroz y carne de cerdo. A las 3 h de ser admitida en el hospital la consciencia comenzó a deteriorarse; se observó decaída y somnolienta, a pesar de no tener más vómitos ni presentar fiebre. La gasometría demostró la presencia de acidosis metabólica con criterio de corrección (pH: 7,16; pCO₂:18,1: mm Hg; HCO₃: 9,2 mml/L; BE: 20,1 mml/L; SO₂: 95 %; Osm: 269mmol/L; Na: 143 mmol/L; K: 3,93 mmol/L; Cl: 106 mmol/L; Ca: 1,36 mmol/L). Presentó Hb: 12,9 mmol/L; Hto: 0,37; leucocitos: 12;9 x1 0⁹ con polimorfos: 0,43; linfocitos: 0,55; monocitos: 0,01 y eosinófilos: 0,01. La glucemia: 8,1 mmol/L. El Imbert fue positivo. El Rx de tórax y el ultrasonido abdominal resultaron normales. Se admitió ese mismo día en la unidad de cuidados intensivos (UCI) con la impresión diagnóstica de cetoacidosis diabética como debut de diabetes mellitus tipo 1 y se inició tratamiento con fluidoterapia e infusión de insulina simple.

La tomografía de cráneo demostró edema cerebral y se trató con manitol. A los dos días ya estaba consciente, orientada con lenguaje claro y coherente y se egresó a los 14 días con seguimiento por consulta de endocrinología con sospecha de diabetes mellitus. Esta posibilidad se descartó tres meses después del egreso.



La paciente se mantuvo saludable durante los tres años siguientes y en 2020 ingresó con fiebre de 38 °C de un día de evolución, cuatro vómitos y dolor abdominal. Se intervino quirúrgicamente de urgencia por una apendicitis. A los tres días se egresó y 7 h después resultó readmitida con un cuadro confusional agudo, somnolencia y lenguaje incoherente, sin fiebre.

Presentaba acidosis metabólica, alcalosis respiratoria, hipocalcemia y brecha aniónica (anión Gap) aumentado (pH: 7,12, PCO₂: 14,2; PO₂: 84 mmol/L; SO₂: 99 %; HCO₃: 11,5; EB: 23,4; anión Gap 18,7; Na: 133mmol/L; K: 2,9 mmol/L; Ca: 0,9 mmol/L; Cl: 108 mmol/L; ácido láctico: 1,4 mmol/L). La química sanguínea mostró: glucemia de 6,1 mmol/L; leucocitos 11,3 x 10⁹/L, P: 0,65, L: 0,32, M: .003, E: 0.00; plaquetas: 290 x 10⁹/L.

El ultrasonido abdominal fue normal. En la tomografía axial computarizada (TAC) de cráneo se observó edema cerebral. Se usó ventilación asistida mecánica durante cinco días. Se sedó, se inició tratamiento con manitol y se corrigió la acidosis. Siete días después se encontraba recuperada totalmente y se trasladó a la sala de neurología. Se mantuvieron los cuidados de la herida quirúrgica y se vio asintomática durante cinco días, cuando, de forma súbita, comenzó con cuadro confusional agudo, disartria, movimientos coreoatetósicos de miembros superiores, y progresó a nistagmo en minutos y manifestaciones piramidales. Al examen físico se observó disartria, lenguaje incoherente, movimientos coreoatetósicos, Babinski bilateral y clonus rotuliano inagotable. Se trasladó a UCI con la impresión diagnóstica de una encefalitis autoinmune o un ECM del tipo de las aminoacidopatías o de las acidurias orgánicas. Se inició tratamiento con metilprednisolona IV 30mg/kg/día. La TAC de cráneo simple urgente demostró empeoramiento radiológico, hipodensidades de ganglios basales, ambos tálamos, núcleos grises de cerebelo y sustancia gris y blanca de manera bilateral y simétrica de lóbulos frontales fundamentalmente cara mesial y bitemporal, parcheada en algunas zonas, que atraviesan la sustancia gris, marcada hipodensidad del tallo encefálico con borramiento de los espacios subaracnoideos supratentoriales y de cisternas supraselar y perimesencefálica.

Se valoró por la especialista en genética; se prescribieron dieta, suplementos vitamínicos, L-carnitina, vitamina B6 y biotina, y se tomó muestra de orina para tamizaje de ECM. Evolucionó desfavorablemente con deterioro de la consciencia y pasadas 48 h requirió ventilación mecánica.



Al día siguiente presentaba acidosis metabólica e hipernatremia severas y coma sin reflejos de tallo encefálico. Se realizó diálisis peritoneal en dos ocasiones. Falleció 8 días después de la recaída con impresión diagnóstica de ECM del tipo de las aminoacidopatías o de las acidurias orgánicas. Esta sospecha se corroboró por genética que demostró la presencia de la enfermedad de orina con olor a jarabe de arce. Se les proporcionó consejo genético a los padres que constituyen un matrimonio joven y estable con posibilidades de más hijos en el futuro.

Discusión

Los BCAA leucina, isoleucina y valina forman parte de los nueve aminoácidos esenciales que se incorporan al organismo por medio de dietas ricas en proteínas y que son muy importantes para la síntesis y función proteica, la señalización celular y el metabolismo de la glucosa.⁽³⁾ El catabolismo de estos aminoácidos resulta esencial para las funciones fisiológicas normales.

En un primer paso, la enzima aminotransferasa de cadena ramificada actúa en la mitocondria en las células del músculo esquelético y transforma la leucina, isoleucina y valina en sus alfa-cetoácidos.

Durante el segundo paso actúa el complejo enzimático BCKAD, que convierte los alfa-cetoácidos en acetil-CoA, succinil-CoA y acetoacetato. Cuando no hay un catabolismo adecuado de los BCAA, el aumento de sus concentraciones en el organismo provoca disfunción del sistema inmune, esquelético y del sistema nervioso central. El mal funcionamiento del BCKAD resulta responsable de la MSUD.^(3,8,11,12)

Existen cinco formas clínicas de presentación de la MSUD en dependencia de la actividad residual de la BCKAD cuya clasificación fenotípica se basa en la tolerancia a la leucina y la respuesta metabólica a la enfermedad. Esto tipos denominados clásico, intermedio, intermitente, con respuesta a la tiamina y con deficiencia de E3; están categorizados en dependencia de la edad de debut, severidad de los síntomas, respuesta a la tiamina y hallazgos bioquímicos.⁽³⁾

La forma clásica neonatal tiene menos de 2 % de actividad enzimática residual. Se presenta con olor a azúcar quemada en cerumen y orina durante las primeras semanas de vida (desde las 12 h



de nacido), trastornos en la alimentación, irritabilidad, letargia, apnea, opistótonos, pedaleo, coma y muerte temprana por edema cerebral.

El diagnóstico temprano durante el cribaje neonatal a través de la MS-MS permite la intervención dietética temprana y cambiar el curso de la enfermedad, que sin diagnóstico evoluciona inexorablemente hacia la muerte.

El tratamiento debe iniciarse en los primeros siete a diez días de nacido para evitar complicaciones neurológicas irreversibles como la discapacidad intelectual presente casi en la totalidad de los pacientes diagnosticados después de los 14 días de nacido.⁽¹³⁾ Aun cuando se realiza un diagnóstico temprano resultan frecuentes las comorbilidades neuropsiquiátricas como la ansiedad, la depresión, trastornos del movimiento, la discapacidad intelectual y el retardo global del neurodesarrollo.

Existen herramientas para la detección oportuna de estas comorbilidades y la remisión de los pacientes a los especialistas. Las lesiones dermatológicas como erupción, eczema o psoriasis debido a altas concentraciones séricas de leucina se presentan hasta en el 50 % de los pacientes. También puede observarse dermatitis por las bajas concentraciones de isoleucina.⁽⁸⁾

La forma intermedia presenta hasta el 30 % de actividad enzimática residual. En el primer mes de vida estos pacientes están sanos, solo puede existir orina y cerumen con olor a azúcar quemada. Durante la lactancia comienzan los trastornos en la alimentación, el pobre crecimiento, el retardo en el neurodesarrollo y las mismas manifestaciones clínicas que la forma clásica.⁽³⁾

La forma respondedora de tiamina es rara y se presenta con un cuadro clínico semejante a la forma intermedia. Como parte del tratamiento dietético se añaden suplementos de tiamina.

La presentación con deficiencia de E3 tiene una expresión clínica muy variable, desde debut temprano con manifestaciones neurológicas hasta debut en la adultez con hepatopatía. No obstante, su forma de presentación más frecuente es severa, con encefalopatía, acidosis metabólica, dificultad en la alimentación, insuficiencia hepática y muerte temprana.⁽³⁾

La paciente descrita presentó la forma intermitente de la enfermedad. Esta forma cursa con crecimiento y desarrollo normales incluso sin manejo dietético, pero durante situaciones de stress como infecciones, fiebre, ejercicio, trauma o cirugía, en las que se produce catabolismo de



proteínas endógenas; ocurre encefalopatía debido a la intoxicación por leucina. Las concentraciones séricas de leucina se mantienen elevadas solo durante la descompensación metabólica, cuyos episodios recurrentes deben indicar sospecha de la enfermedad.^(1,3)

Existe coincidencia con la chilena *Cornejo* y otros⁽¹³⁾ acerca de los factores precipitantes de las crisis como el estrés, y sobre la edad de debut con descompensación metabólica de la forma intermitente en etapa escolar y en la adolescencia. Las dos descompensaciones metabólicas de la paciente descrita ocurrieron por la alta ingesta proteica a los seis años y tras la cirugía por apendicitis a los nueve años;^(1,3) no obstante, *Pode-Shakeed* y otros⁽¹⁴⁾ plantean que la edad de debut de la forma intermitente se ubica entre cinco meses y dos años, y que esta forma representa un reto diagnóstico pues puede incluso pasar desapercibida durante el *screening* neonatal.

Esta paciente no presentó manifestaciones neuropsiquiátricas como trastorno por déficit de atención e hiperactividad, ansiedad, depresión o trastorno obsesivo compulsivo, a diferencia de lo descrito en el 36 % de los casos estudiados por *Kenneson* y otros,⁽⁸⁾ en 2018, que describe 39 pacientes con MSUD con edades entre cuatro meses y 41 años, 24 de ellos diagnosticados a través del *screening* neonatal. Se asume entonces, que la mayoría pertenecían a la forma clásica. Sí se coincide con el hecho de que al debut presentaran alteraciones de la consciencia, ataxia y trastornos del movimiento.⁽⁸⁾ Este dato apoya el criterio que el caso presentado expresaba la forma fenotípica intermitente, razón por la que la paciente no requirió terapia física del lenguaje u ocupacional como sí ocurrió en el 86 % de los pacientes de *Shellmer* y otros⁽¹⁵⁾ en Pittsburgh.

La mayoría de los estudios publicados no plantean una adecuada clasificación fenotípica o describen solamente pacientes diagnosticados en el *screening* neonatal, con el fenotipo clásico que representa el 80 % de los casos, como el estudio de *Jiang* y otros,⁽¹⁶⁾ en China con 52 pacientes con fenotipo clásico, recogidos en la literatura desde 1990 hasta el 2019; los 24 pacientes de *De Castro-Hamoy*⁽¹⁷⁾ y otros en Filipinas; los 14 pacientes con trasplante hepático del Hospital de Pittsburgh en EE. UU., y el caso diagnosticado en Matanzas, Cuba⁽¹⁾ en el 2014.

En el 2020 *Stroek* y otros,⁽¹⁸⁾ describen 112 pacientes con MSUD, 20 de ellos con fenotipos no clásicos, pero tampoco especifican cuántos de ellos presentaban la forma clínica intermedia, intermitente, respondedora de tiamina o con deficiencia de E3.



La paciente descrita en el presente artículo no tenía historia de consanguinidad, lo que coincidió con los 24 pacientes con forma clásica de MSUD descritos por *De Castro-Hamoy* y otros,⁽¹⁷⁾ en 2016, sin embargo, 5 de ellos si presentaban antecedentes patológicos familiares de MSUD.

Teniendo en cuenta que la MSUD es tratable con restricción dietética de BCAA y la adición de tiamina; el diagnóstico precoz resulta muy importante. El cribado neonatal se realiza en 34 países que incluyen a EE. UU. (desde 1964), 5 provincias de Canadá, 22 países europeos, 8 países de Asia, en Costa Rica y Uruguay.⁽¹⁷⁾

Aunque en la forma clásica siempre está presente una elevación patognomónica de aloisoleucina, esta suele estar ausente incluso en un segundo control con MS-MS en las variantes, debido a la actividad enzimática residual. En estos casos, a veces el diagnóstico no es posible hasta que aparezca una crisis metabólica con encefalopatía y edema cerebral demostrado por imágenes, y se detecten concentraciones elevadas de BCAA como ocurrió en la paciente presentada.⁽¹⁷⁾ La acidosis metabólica con alteraciones clínicas como confusión, alteración de consciencia, ataxia y psicosis pudieran constituir indicadores de sospecha de una MSUD.⁽¹⁴⁾ El edema cerebral en la MSUD puede ser difuso o local severo, es de apariencia citotóxico y durante la fase de descompensación metabólica la resonancia (RMN) de cráneo con técnicas convencionales y de difusión muestra aumento de la señal en sustancia blanca en T2 y flair.^(19,20)

Aunque la gravedad de la paciente en este trabajo no permitió que se hiciera una RMN, la TAC de cráneo demostró hipodensidades de ganglios basales, núcleos grises de cerebelo y sustancia gris y blanca de manera bilateral y simétrica, sugerentes de desmielinización.

Cuando en el cribado neonatal se detectan concentraciones elevadas de leucina se debe hacer un segundo examen para descartar los falsos positivos debido a la hidroxiprolinemia benigna.^(3,17) Si se detectan concentraciones elevadas de BCAA debe hacerse la cromatografía de gases-espectrometría de masas en tándem, la prueba de la dinitrofenilalanina, la detección cuantitativa de aminoácidos plasmáticos por cromatografía líquida de MS-MS y la prueba molecular confirmatorio en los casos sospechosos.^(3,21) El diagnóstico prenatal resulta posible mediante la toma de muestras de las vellosidades coriónicas entre la semanas 11 y 14 del embarazo o mediante la amniocentesis entre las semanas 16 y 20.⁽²²⁾



En Cuba el diagnóstico se realiza a través de estudios moleculares de análisis de ácidos orgánicos en orina mediante la espectrometría de masas y cromatografía de gases. Aún no existe la posibilidad de hacer el diagnóstico prenatal ni el *screening* neonatal para MSUD como parte del tamizaje de ECM. La mayoría de los casos descritos en la literatura se diagnosticaron mediante el *screening* neonatal.⁽¹⁸⁾

El tratamiento incluye el manejo dietético y terapéutico encaminado a mantener las concentraciones plasmáticas de leucina entre 50 y 200 $\mu\text{mol/L}$ y los valores de valina e isoleucina en rangos máximos; medidos en sangre de 2 a 4 h posprandial.⁽³⁾ Existen tablas para la prescripción de leucina, isoleucina, valina, proteínas y calorías según la edad de los pacientes. La prescripción de leucina se inicia con el valor mínimo recomendado y cada cambio requiere una posterior medición de sus concentraciones séricas, que determinan el porcentaje que se debe aumentar o disminuir según el requerimiento correspondiente a la edad.

Se reducirán los valores de leucina y se incrementará el aporte de líquido durante los períodos de estrés metabólico como enfermedad, vacunación y fiebre. Las concentraciones plasmáticas de isoleucina y valina deben mantenerse en los rangos superiores para prevenir las deficiencias y competir con su ingreso a través de la barrera hematoencefálica.⁽³⁾

Se deben administrar 2,5g/kg/día de proteínas con la inclusión de leche maternizada, leche materna y fórmula especial sin valina, isoleucina y leucina (VIL) cuando los valores de leucina resultan menores de 200 $\mu\text{mol/L}$. Esta fórmula especial representa entre el 70 y el 90 % del aporte proteico en los mayores de un año.

Se debe respetar el aporte calórico y de líquidos requeridos para el adecuado crecimiento y desarrollo de los niños en cada etapa de la vida, así como suplementar de 50-100 mg de tiamina diaria desde el diagnóstico para evitar alteraciones gastrointestinales. El esquema de vacunación se cumplirá cuando los valores de leucina resulten menores de 200 $\mu\text{mol/L}$. Es importante realizar, anualmente, un perfil bioquímico, lipídico y hemograma.⁽³⁾

La descompensación metabólica puede provocar edema cerebral y daño neurológico irreversible y aún sin diagnóstico confirmatorio se hace la prescripción nutricional. Esta fase del tratamiento

se dirige a reestablecer el balance metabólico, disminuir los valores de leucina, evitar el catabolismo proteico endógeno y favorecer el anabolismo.

Se debe suspender la lactancia materna y fórmula maternizada e iniciar el aporte de calorías de 120 a 150 Kcal/kg por vía parenteral (glucosa y líquidos por vía central), enteral u oral según la tolerancia y estado general del paciente. En caso de hiperglicemia se debe usar insulina. Entre 4 y 72 h después de suspenderse las proteínas se debe administrar la fórmula libre de VIL con el requerimiento mínimo de proteínas, comenzando con 1/3 del total de la fórmula especial correspondiente al requerimiento proteico establecido e ir aumentando. La osmolaridad de esta fórmula debe resultar menor de 450 mmol/l, 750 mmol/L y 1000 mmol/L en lactantes, niños y adultos, respectivamente. Se recomienda iniciar L-leucina y L-isoleucina en forma libre, aportando la cantidad correspondiente al rango inferior de cada aminoácido. Cuando la concentración de leucina desciende por debajo de 200 $\mu\text{mol/L}$, se inicia la administración de leucina.⁽¹³⁾

De Lonlay y otros⁽²³⁾ describieron la evolución de 126 episodios de descompensación metabólica aguda en 54 pacientes con MSUD de fenotipo no precisado (30 eran niños) y comprueban que la administración intravenosa de soluciones libres BCAA, reduce la estadía hospitalaria a 5,4 días en adultos, no así en niños. Encuentran menos adultos descompensados, lo que sugiere que con la edad se aumenta la tolerancia a la leucina.

La diálisis peritoneal se considera en pacientes comatosos con acidosis metabólica refractaria y anormalidades electrolíticas.^(3,24) Su objetivo consiste en disminuir las concentraciones de leucina por debajo de 1000 $\mu\text{mol/L}$ a las 48 h.⁽³⁾ Al igual que el 33 % de los pacientes de *De Castro-Hamoy* y otros⁽¹⁷⁾ esta paciente requirió diálisis peritoneal.

Existe consenso en que a pesar de la suspensión de administración de BCAA y la realización de diálisis, las crisis metabólicas agudas representan un alto riesgo para la vida.^(8,10,22)

El trasplante de hígado de un donante fallecido no relacionado o de padres vivos portadores de la enfermedad persigue el propósito de restablecer parcialmente la función del BCKDC en la periferia.^(6,8,25,26,27) Está indicado en pacientes con disfunción enzimática severa (generalmente en la forma clásica) o cuando no hay posibilidad de mantener el tratamiento dietético, controlar periódicamente los niveles de BCAA o de acceder a tratamiento metabólico de emergencia.⁽¹⁰⁾



Aunque este proceder no provee una cura para los enfermos ni revierte las alteraciones físicas, cognitivas o psiquiátricas existentes, sí evita la progresión de la enfermedad, aumenta la tasa de supervivencia y permite que estos pacientes retornen a su dieta habitual.^(8,22) Después del trasplante hepático las concentraciones de aminoácidos se mantienen dos veces por encima de lo normal y en situaciones de stress pueden desencadenar descompensaciones metabólicas.^(8,10,28)

El pronóstico neurológico de los pacientes con MSUD depende de la interacción de muchos factores como el *background* genético, frecuencia del control plasmático de los aminoácidos, calidad del control metabólico, la proporción desfavorable de leucina con respecto a sus aminoácidos competidores en la barrera hematoencefálica, la prevención de daño encefálico severo irreversible durante las crisis, la prevalencia de hiperleucinemias y deficiencia de BCAA (específicamente valina). Estos factores ejercen mayor influencia en el infante y niño pequeño.⁽¹⁰⁾ La enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce continúa siendo una condición letal en muchos países subdesarrollados, aun cuando se detecte tempranamente.^(8,10) En 1988, antes de que existiera un servicio para el manejo de enfermedades metabólicas en Lancaster, el 39 % de los pacientes fallecían debido a herniación cerebral antes de los seis años de vida. En Vietnam, a pesar de realizarse el diagnóstico prenatal desde 2006, 11 de los 12 pacientes diagnosticados en la etapa neonatal fallecieron en el curso de 3 años.⁽¹⁰⁾ De Castro-Hamoy y otros⁽¹⁷⁾ documentan, en 2016, que de los 24 pacientes diagnosticados por *screening* neonatal durante los últimos 2 años, 8 fallecieron. Incluso, en circunstancias clínicas ideales existe un riesgo elevado de descompensación metabólica que pone en peligro la vida del paciente.

Las imágenes de lesiones extensas y simétricas fundamentalmente en los ganglios basales detectadas en TAC o RMN de cráneo, resultan muy útiles para apoyar la impresión diagnóstica. La rapidez con que se traten estos pacientes influye positivamente en el pronóstico de la enfermedad, cuyo desenlace resulta fatal en muchos casos.

Se concluye que, aunque la enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce es rara, la presencia de episodios agudos intermitentes de encefalopatía y acidosis metabólica inexplicables en un paciente previamente sano resulta clave para su sospecha.

Referencias bibliográficas

1. Busto Aguiar R, Castellanos Farreras ME, Font Pavón L, Rodríguez E, Rodríguez B. Enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce. Caso único en Cuba. Rev Méd Electrón. 2014 [acceso 05/05/2021];36(5). Disponible en: <http://www.revmatanzas.sld.cu/revista%20medica/ano%202014/vol5%202014/tema13.htm>
2. Feng W, Jia J, Guan H, Tian Q. Case report: maple syrup urine disease with a novel DBT gene mutation. BMC Pediatr. 2019;19(1):494. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12887-019-1880-1>
3. Blackburn PR, Gass JM, Vairo PE, Farnham KM, Atwal HK, Macklin S, *et al.* Maple syrup urine disease: mechanisms and management. Appl Clin Genet. 2017 [acceso 03/05/2021];2017(10):57-66. Disponible en: <https://www.dovepress.com/maple-syrup-urine-disease-mechanisms-and-management-peer-reviewed-fulltext-article-TACG#>
4. Zeynalzadeh M, Tafazoli A, Aarabi A, Moghaddassian M, Ashrafzadeh F, Houshmand M, *et al.* Fourteen novel mutations of the BCKDHA, BCKDHB and DBT genes in Iranian patients with maple syrup urine disease. J Pediatr Endocrinol Metabol. 2018;31(2):205-12. DOI: <https://doi.org/10.1515/jpem-2017-0305>
5. Abiri M, Karamzadeh R, Mojibafan M, Alaei MR, Jodaki A, Safi M, *et al.* Analysis of novel mutations in maple syrup urine disease patients from Iran. Metab Brain Dis. 2017;32(1):105-13. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11011-016-9867-1>
6. Xu J, Jakher Y, Ahrens-Nicklas RC. Brain branched-chain amino acids in maple syrup urine disease: implications for neurological disorders. Int J Mol Sci. 2020;21(20):7490. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms21207490>
7. Chapman KA, Gramer G, Viall S, Summar ML. Incidence of maple syrup urine disease, propionic acidemia, and methylmalonicaciduria from newborn screening data. Mol Genet Metab Rep. 2018;15:106-9. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ymgmr.2018.03.011>
8. Kenneson A, Osara Y, Pringle T, Youngborg L, Singh RH. Natural history of children and adults with maple syrup urine disease in the NBS-MSUD Connect registry. Mol Genet Metab Rep. 2018;15:22-7. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ymgmr.2018.01.001>



9. Qumental S, Gusmão A, Rodríguez-Pombo P, Ugarte M, Vilarinho L, Amorim A, *et al.* Revisiting MSUD in Portuguese Gypsies: evidence for a founder mutation and for a mutational hotspot within the BCKDHA Gene. *Ann Hum Genet.* 2009;73:298-303. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1469-1809.2009.00518.x>
10. Mazariegos GV, Morton DH, Sindhi R, Soltys K, Nayyar N, Bond G, *et al.* Liver transplantation for classical maple syrup urine disease: long-term follow-up in 37 patients and comparative United Network for Organ Sharing experience. *J Pediatr.* 2012;160(1):116-21. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2011.06.033>
11. Sperringer JE, Addington A, Hutson SM. Branched-Chain Amino Acids and Brain Metabolism. *Neurochem.* 2017;42(6):1697-709. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11064-017-2261-5>
12. Strauss KA, Puffenberger EG, Carson VJ. Maple syrup urine disease. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, editors. *Gene Reviews®.* 2006. Seattle (WA): University of Washington, D. C. Seattle; 2021 [acceso 03/05/2021]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1319/>
13. Cornejo V, Castro G, Fernández E. Protocolo de seguimiento para enfermedad orina olor a jarabe de arce. *Rev Chil Nutr.* 2005 [acceso 03/05/2021]. Disponible en: http://www.inta.cl/protocolos_de_seguimiento/protocolo_MSUD_final.pdf
14. Pode-Shakked N, Korman SH, Pode-Shakked B, Landau Y, Kneller K, Abraham S, *et al.* Clues and challenges in the diagnosis of intermittent maple syrup urine disease. *Eur J Med Genet.* 2020; 63(6):103901: DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2020.103901>
15. Shellmer DA, DeVito Dabbs A, Dew MA, Noll RB, Feldman H, Strauss KA, *et al.* Cognitive and adaptive functioning after liver transplantation for maple syrup urine disease: a case series. *Pediatr Transplant.* 2011;15(1):58-64. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1399-3046.2010.01411.x>
16. Jiang HH, Guo Y, Shen X, Wang Y, Dai TT, Rong H, *et al.* Neonatal maple syrup urine disease in China: two novel mutations in the BCKDHB gene and literature review. *J Pediatr Endocrinol Metabol.* 2021;34(9):1147-56. DOI: <https://doi.org/10.1515/jpem-2020-0746>
17. De Castro-Hamoy LG, Chiong MA, Estrada SC, Cordero CP. Challenges in the management of patients with maple syrup urine disease diagnosed by newborn screening in a developing



- country. *J Comm Genet.* 2017 [acceso 05/05/2021];8(1):9-15. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5222756/>
18. Stroek K, Boelen A, Bouva MJ, De Sain-van der Velden M, Schielen PCJI, Maase R, *et al.* Evaluation of 11 years of newborn screening for maple syrup urine disease in the Netherlands and a systematic review of the literature: Strategies for optimization. *JIMD Rep.* 2020;54(1):68-78. DOI: <https://doi.org/10.1002/jmd2.12124>
19. Li Y, Liu X, Duan CF, Song XF, Zhuang XH. Brain magnetic resonance imaging findings and radiologic review of maple syrup urine disease: Report of three cases. *World J Clin Cases.* 2021;9(8):1844-52. DOI: <https://doi.org/10.12998/wjcc.v9.i8.1844>
20. Cheng A, Han L, Feng Y, Li H, Yao R, Wang D, *et al.* MRI and clinical features of maple syrup urine disease: preliminary results in 10 cases. *Diagn Interv Radiol.* 2017;23(5):398-402. DOI: <https://doi.org/10.5152/dir.2017.16466>
21. Strauss KA, Wardley B, Robinson D, Hendrickson C, Rider NL, Puffenberger EG, *et al.* Classical maple syrup urine disease and brain development: principles of management and formula design. *Mol Genet Metabol.*2010 [acceso 03/05/2021];99(4):333-45. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20061171/>
22. Tanacan A, Gurbuz BB, Aydin E, Erden M, Coskun T, Beksac MS. Prenatal Diagnosis of Organic Acidemias at a Tertiary Center. *Balkan J Med Genet.* 2019;22(1):29-34. DOI: <https://doi.org/10.2478/bjmg-2019-0003>
23. De Lonlay P, Posset R, Mütze U, Mention K, Lamireau D, Schiff M, *et al.* Real-world management of maple syrup urine disease (MSUD) metabolic decompensations with branched chain amino acid-free formulas in France and Germany: A retrospective observational study. *JIMD Rep.* 2021;59(1):110-9. DOI: <https://doi.org/10.1002/jmd2.12207>
24. Sánchez-Pintos P, Meavilla S, López-Ramos MG, García-Cazorla Á, Couce ML. Intravenous branched-chain amino-acid-free solution for the treatment of metabolic decompensation episodes in Spanish pediatric patients with maple syrup urine disease. *Front Pediatr.* 2022;10:969741. DOI: <https://doi.org/10.3389/fped.2022.969741>



-
25. Atwal PS, Macmurdo C, Grimm PC. Haemodialysis is an effective treatment in acute metabolic decompensation of maple syrup urine disease. *Mol Genet Metabol Rep.* 2015;4:46-8. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ymgmr.2015.07.001>
26. Roilides I, Xinias I, Mavroudi A, Loannou H, Savopoulou P, Invrios G, Heterozygous liver transplantation for maple syrup urine disease: first European reported case. *Pediatr Transplant.* 2016;20(6):846-50. DOI: <https://doi.org/10.1111/ptr.12736>
27. Yasui T, Suzuki F, Hara S, Watanabe N. Successful living donor liver transplantation for classical maple syrup urine disease. *Pediatr. Transplant.* 2016;20(5):707-10. DOI: <https://doi.org/10.1111/ptr.12738>
28. Al-Shamsi A, Baker A, Dhawan A, Hertecant J. Acute metabolic crises in maple syrup urine disease after liver transplantation from a related heterozygous living donor. *JIMD Rep.* 2016;30:59-62. DOI: https://doi.org/10.1007/8904_2016_532

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

