

## Enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce. Caso único en Cuba

### Maple syrup urine disease. A unique case in Cuba

Dr. Ricardo Busto Aguiar,<sup>I</sup> Dra. María Elena Castellanos Farreras,<sup>I</sup> Dra. Lisset Font Pavón,<sup>I</sup> Dra. Eldalina Rodríguez,<sup>I</sup> Lic. Bárbara Rodríguez<sup>II</sup>

<sup>I</sup> Hospital Provincial Pediátrico Docente Eliseo Noel Caamaño. Matanzas, Cuba.

<sup>II</sup> Filial Tecnológica Mártires del 27 de Noviembre. Matanzas, Cuba.

---

#### RESUMEN

La leucinosis, también conocida como enfermedad de la orina olor a jarabe de arce, es un error innato del metabolismo de los aminoácidos de cadena ramificada (valina, isoleucina y leucina), cuya acumulación produce una encefalopatía neonatal grave, que de no ser diagnosticada y tratada de forma precoz y oportuna, lleva invariablemente a una aparición de secuelas neurológicas permanentes y un posterior desenlace letal. El diagnóstico se hace por la clínica, de la que existen 5 formas; y por la presencia de aminoácidos de cadena ramificada (leucina, isoleucina y valina y sus correspondientes cetoácidos) elevados en orina y sangre. Se trata del primer y único caso reportado en Cuba, con diagnóstico y seguimiento por equipo multidisciplinario (a nivel provincial y nacional) en el Hospital Provincial Pediátrico Docente Eliseo Noel Caamaño, de Matanzas. Se realizó una revisión de la literatura sobre la enfermedad, resaltando su fisiopatología, formas clínicas, diagnóstico, así como el tratamiento a seguir, demostrando cómo el país dispone de todos los recursos necesarios para el costoso tratamiento de la enfermedad, logrando una vez más evadir el bloqueo impuesto por los Estados Unidos.

**Palabras clave:** leucinosis, niño, aminoácidos de cadena ramificada, orina.

---

#### ABSTRACT

Leucinosis, also known as maple syrup urine disease, is an innate mistake of the branched chain amino acids (valine, isoleucine and leucine), which concentration

produce a serious neonatal encephalopathy that, if it is not precociously and timely diagnosed and treated, unavoidably leads to the emergence of permanent neurologic sequels and the subsequent lethal outcome. The diagnosis is reached clinically, in five different ways, and based on the presence of higher levels of branched chain amino acids (leucine, isoleucine and valine and their correspondent keto acids) in urine and blood. We dealt with the first and unique case reported in Cuba, diagnosed and followed up by a multidisciplinary team (at the national and provincial level) in the Teaching Pediatric Provincial Hospital Eliseo Noel Caamaño, of Matanzas. We carried out a review of the literature on the disease, highlighting its physiopathology, clinical forms, diagnosis, and also the treatment to apply, showing that the country has the necessary resources for the disease expensive treatment, evading again the blockade imposed by the United States of America.

**Key words:** leucinosis, child, branched chain amino acids, urine.

---

## INTRODUCCIÓN

Los errores innatos del metabolismo (EIM), son enfermedades monogénicas, en su mayoría de herencia autosómica recesiva y de afectación multisistémica, aunque el Sistema Nervioso Central suele ser el más afectado. Alrededor del 50 % se presenta en la etapa neonatal, con manifestaciones clínicas inespecíficas y comunes.<sup>(1-3)</sup> Estos errores son provocados por el bloqueo de una vía metabólica, secundario a una deficiencia enzimática, que a su vez está determinada por una mutación en el o los genes correspondientes. Estos defectos individualmente son de baja frecuencia, pero en conjunto se estima una incidencia de 1/3000 recién nacidos vivos.<sup>(4)</sup>

Numerosas enfermedades infantiles están provocadas por mutaciones en los genes que codifican proteínas concretas. Estas mutaciones pueden alterar la estructura primaria de una proteína o la cantidad sintetizada. En cualquier caso, tanto si es una enzima, un receptor, un vehículo de transporte, una membrana o un elemento estructural, su capacidad funcional se afecta de modo relativo o grave. A comienzos del siglo XX Garrod denominó al conjunto de estos trastornos bioquímicos: errores congénitos (o innatos) del metabolismo.<sup>(1)</sup>

En 1954, Menkes y colaboradores informaron sobre un nuevo síndrome en cuatro hermanos que presentaban un cuadro de disfunción cerebral progresiva con excreción por orina de una sustancia no habitual con olor que recordaba al jarabe de arce, por lo cual denominaron a este síndrome con el nombre de enfermedad de la orina con olor a jarabe de Arce (en inglés, Maple Syrup Urine Disease o MSUD). Westall y colaboradores, en 1957, encontraron niveles elevados de aminoácidos de cadena ramificada (BCAA) en sangre y luego Menkes, en 1959, aisló los correspondientes cetoácidos en la orina de estos pacientes y sugirió que el trastorno se debía al bloqueo de la descarboxilación oxidativa de los BCAA, hecho que fue confirmado por Dancis en 1960.<sup>(5,6)</sup> Esta entidad se conoce también como leucinosis, la que de no diagnosticarse y tratarse precozmente, el tóxico se acumularía afectando varias partes de su organismo, fundamentalmente el cerebro y provocando un importante deterioro neurológico del niño hasta convertirlo en una parálisis cerebral infantil.<sup>(7)</sup>

## PRESENTACIÓN DE CASO

Recién nacida CPR, de 9 días, nacida de parto eutócico, peso 2 700 gramos, apgar 9/9, que se alimenta exclusivamente con lactancia materna. Fue valorada en el Hospital General Intermunicipal Dr. Mario Muñoz Monroy, de Colón, porque la mamá notó que tenía disminución de la succión del pecho, que dormía mucho y mamaba poco y con poca fuerza, así como que presentaba movimientos “raros” de la boca y los ojos, lo que fue interpretado como convulsión, remitiéndose la paciente al Hospital Provincial Pediátrico Docente Eliseo Noel Caamaño, de Matanzas. Allí se le realiza punción lumbar, que resulta negativa. Estando ingresada se constata que los movimientos se intensifican, afectando miembros superiores, y se inicia tratamiento con fenobarbital, tomándose muestras de orina y sangre para estudio de posible enfermedad metabólica. Se inicia tratamiento con dieta de restricción como se establece para la mayoría de las metabolopatías y 20 días después se recibe resultado confirmando leucinosis o enfermedad de orina con olor a jarabe de arce, primer y único caso reportado en Cuba. Se establecen coordinaciones con el Programa de Atención Materno Infantil nacional y se inicia su estudio y seguimiento mediante un grupo multidisciplinario (genética, nutrición y pediatría) en Matanzas y a nivel nacional. Permanece ingresada por 5 meses, egresando a su casa con seguimiento estricto por el grupo multidisciplinario y sus médicos de la atención primaria.

Se realizan gestiones a nivel nacional para garantizar la alimentación de la paciente, que consiste en un suplemento denominado Anamix Infant (figura 1), que no es más que un producto exento de los aminoácidos de cadena ramificada (leucina, isoleucina y valina), que no puede metabolizar la paciente por su enfermedad, y que se produce en países desarrollados a un costo elevado en euros, y que producto del bloqueo impuesto por los Estados Unidos a Cuba hubo necesidad de hacerlo llegar por vía de un tercer país, lo que encarece mucho más el producto.



**Fig.1.** Suplemento Anamix Infant.

## DISCUSIÓN

El nombre de esta enfermedad se debe a que la orina de los pacientes tiene un olor característico a jarabe de arce, azúcar quemado o curry. En este trastorno se produce una deficiencia del complejo multienzimático deshidrogenasa de los alfacetoácidos ramificados (BCKD), que bioquímicamente se caracteriza por un

incremento en plasma y orina de los aminoácidos ramificados (leucina, isoleucina, valina y aloisoleucina) y de los correspondientes alfacetoácidos.<sup>(8-12)</sup>

Bloqueo por deficiencia del complejo multienzimático deshidrogenasa de los cetoácidos de cadena ramificada (BCKD). (Fig. 2)

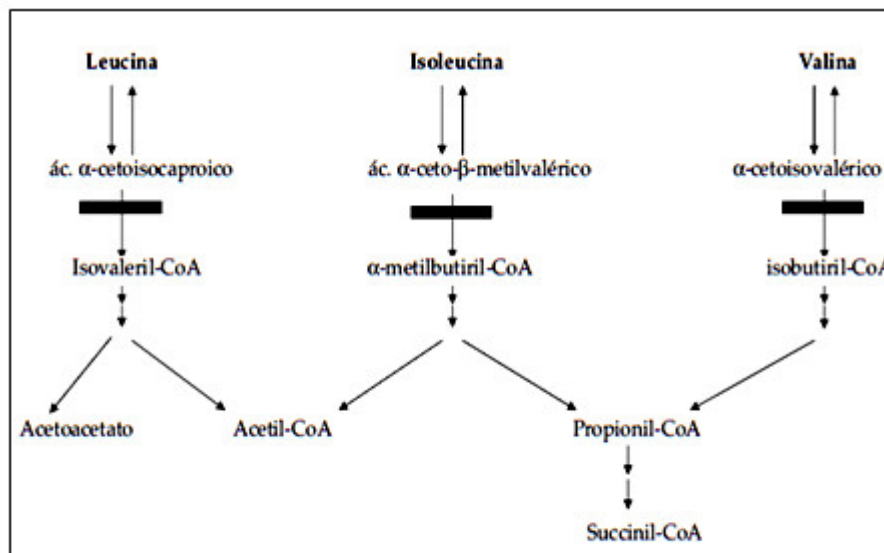


Fig. 2. Vías metabólicas de los aminoácidos ramificados.

### Fisiopatología<sup>(10,12)</sup>

En la MSUD hay una deficiencia en la actividad del complejo BCKD. Este complejo tiene 3 componentes catalíticos diferentes: E1 o decarboxilasa, dependiente de tiamina, que consta de dos subunidades, E1α y E1β; E2 o dihidrolipoil transacilasa, y E3 o dihidrolipoil deshidrogenasa, y dos enzimas asociadas reguladoras: BCKD fosfatasa y BCKD quinasa.

Mediante estudios moleculares se ha comprobado que la MSUD se origina por mutaciones en los genes que codifican los componentes catalíticos de BCKD, y que se localizan en los cromosomas 19q13.1, 6p21-p22, 1p31, y 7q31-q32.

La complejidad del metabolismo de los BCAA así como su heterogeneidad genética explica la diversidad en la expresión clínica y bioquímica de esta enfermedad, caracterizada de una manera general por la acumulación de los BCAA y sus correspondientes BCKA, debido a la ya citada reversibilidad de la transaminación inicial. Asimismo, el bloqueo en el metabolismo del BCKA de la isoleucina permite la formación por racemización no enzimática de la aloisoleucina, encontrada sistemáticamente en los pacientes afectados de MSUD.

La leucina y su cetoácido correspondiente, el ácido α-cetoisocaproico, parecen ser los metabolitos más tóxicos, especialmente si su cociente es superior a 1. Las altas concentraciones de leucina y ácido α-cetoisocaproico interfieren el metabolismo de las neuronas y astrocitos, siendo la causa de la disfunción cerebral. Además, las altas concentraciones de leucina parecen disminuir los mecanismos fisiológicos de regulación del volumen celular mediante dos mecanismos: captación de aminoácidos osmóticamente activos e interrupción de la síntesis de proteínas por un transporte desbalanceado de L-aminoácidos neutros, produciéndose edema cerebral. A esto se añade la hiponatremia inducida por alteraciones en la homeostasis hidroelectrolítica controlada por hormonas (natriurética, vasopresina).

Con todo ello se establece una asociación entre hiponatremia, disminución de la osmolaridad plasmática y edema cerebral progresivo, que son la causa de la sintomatología durante los períodos de descompensación metabólica.

Desde un punto de vista clínico, se identifican 5 formas de presentación: <sup>(1-3,8,9)</sup>

1. Clásica o neonatal: se manifiesta entre los 5 y 10 días de vida, con rechazo de la alimentación, somnolencia y coma. Posteriormente, aparece falta de regulación neurovegetativa, distress respiratorio, apnea, bradicardia e hipotermia. Destaca una hipotonía axial con episodios de hipertonia que puede llegar incluso al opistótono; se desarrolla edema cerebral y hay fontanela abombada, lo que se confunde con una meningitis. Tienen un olor característico a azúcar quemada o jarabe de arce en piel y orina.

El diagnóstico se confirma al encontrar elevación de los aminoácidos valina, leucina e isoleucina (VIL) en sangre y orina, y por la presencia del metabolito L-aloisoleucina, patognomónico en esta patología.

Recientemente se ha demostrado que el ácido  $\alpha$ -cetoisocaproico derivado de la leucina causa apoptosis tanto en células gliales como neuronales, lo que podría explicar el daño neurológico producido por la descompensación metabólica en cualquier momento de la vida.

2. Intermitente: se manifiesta en etapa preescolar o en la adolescencia, con episodios recurrentes desencadenados por infecciones e ingesta alta de proteínas. Los síntomas más importantes son letargia, vómitos, ataxia, deshidratación, cetoacidosis e hipoglicemia. La elevación de los aminoácidos VIL en suero se detectan solo en los períodos de descompensación y dependiendo de la gravedad de la crisis pueden quedar secuelas neurológicas.

3. Intermedia: presentan anorexia persistente, vómitos crónicos, retardo de crecimiento y retardo mental. Los aminoácidos VIL están elevados permanentemente pero en menor grado que la forma clásica y hay L-aloisoleucina. Estos pacientes son diagnosticados entre el quinto mes y los 7 años, por retardo en el desarrollo y por un olor especial. Los episodios de encefalopatía aguda son raros.

4. Respondedora a tiamina: es similar a la forma intermedia, y es dependiente de tiamina (suplementación con 10 y 1000 mg/día). No se ha descrito ningún paciente tratado exclusivamente con tiamina, requiriéndose la complementación con la dieta restringida en los aminoácidos ramificados.

5. Deficiencia en la subunidad E3: es muy poco frecuente y el cuadro clínico es similar a la forma intermedia, con aumento de los aminoácidos VIL, ácido láctico, ácido pirúvico y  $\alpha$ -cetoglutárico. Entre los 2 y 6 meses se produce una importante acidosis láctica, con deterioro neurológico, hipotonía y movimientos anormales.

## **Manifestaciones clínicas**

Síntomas de la forma clásica<sup>(7-11)</sup>

Los síntomas comienzan cuando se le administran proteínas al bebé, normalmente poco tiempo después del nacimiento, como es la lactancia materna. Algunos de los primeros síntomas son falta de apetito; debilidad al mamar; pérdida de peso; llanto agudo; orina que huele a jarabe de Arce o azúcar quemado.

Los bebés tienen episodios denominados "crisis metabólicas"; muchas de ellas no reciben tratamiento adecuado. Algunos de los síntomas de una crisis metabólica son: demasiado sueño, pereza, irritabilidad, vómitos, episodios en los que el tono muscular alterna entre la rigidez y la flaccidez, edema cerebral, convulsiones; acidosis metabólica y coma, que puede terminar en la muerte.

#### Diagnóstico de laboratorio<sup>(12,13)</sup>

Las concentraciones plasmáticas normales de los aminoácidos ramificados, 2-3 horas pos ingesta, son: leucina 80-200  $\mu\text{mol/L}$  (1,0-2,6 mg/dl), isoleucina 40-90  $\mu\text{mol/L}$  (0,5-1,2 mg/dl) y valina 200-425  $\mu\text{mol/L}$  (2,3-5,0 mg/dl). En la EOOJA estos BCAA, así como la aloisoleucina, se hallan elevados en todos los fluidos corporales (sangre, LCR, orina). La presencia de aloisoleucina es característica de la enfermedad. Los pacientes MSUD también excretan en orina, en concentraciones elevadas, los BCKA correspondientes a estos aminoácidos. La determinación de la concentración de los BCAA por cromatografía de intercambio iónico o electroforesis de alto voltaje, es clave para establecer el diagnóstico.

Los estudios enzimáticos y moleculares confirman el diagnóstico. La demostración del defecto enzimático se lleva a cabo de forma indirecta midiendo la descarboxilación de [1-<sup>14</sup>C]- leucina en fibroblastos cultivados o en linfoblastos. El estudio molecular permite, además, la identificación de portadores en estas familias.

#### Métodos diagnósticos<sup>(13)</sup>

- Cualitativo: 2,4 dinitrofenilhidralacina
- Semicuantitativo: TLC
- Cuantitativo: cuantificación de aminoácidos

Actualmente, en Cuba se halla en fase investigativa la determinación de la leucina, valina e isoleucina mediante HPLC, pero aún en esta fase no podemos contar con la posibilidad de cuantificar estos aminoácidos. Para el diagnóstico de confirmación se determinaron los picos obtenidos en la lectura, teniendo en cuenta muestras de controles sanos de edad similar al caso. Sin embargo, para el seguimiento que se propone, esto se realizaría comparando como referencia los resultados obtenidos en muestras anteriores de la propia paciente. Para ello, se envían semanalmente muestras de sangre y orina de la paciente al Centro Nacional de Genética.

#### Tratamiento<sup>(13)</sup>

El manejo terapéutico incluye tres premisas fundamentales.

1. Medidas de desintoxicación.
2. Evitar el catabolismo.
3. Favorecer el anabolismo.

El objetivo del tratamiento de los pacientes afectados de MSUD es la rápida normalización de los niveles de BCAA y, en especial, de la leucina por ser el aminoácido ramificado más neurotóxico. Dado que la mayoría de casos son diagnosticados por un cuadro neurológico grave con descompensación metabólica por ser la forma de presentación más común (neonatal clásica), es urgente el tratamiento de la enfermedad en esta fase aguda. Posteriormente, debe realizarse

un tratamiento de mantenimiento para conseguir un crecimiento y desarrollo adecuado, y evitar o detectar precozmente las crisis de descompensación.

### **Metas del control metabólico<sup>(14)</sup>**

Niveles plasmáticos de leucina: durante el seguimiento debe mantenerse en rangos de 50 a 200 uM/l. Valores inferiores a 50 uM/l inducen catabolismo proteico endógeno.

Niveles plasmáticos de valina e isoleucina: mantener siempre en rangos máximos, ya de esa forma se previene el ingreso de leucina al cerebro, especialmente durante descompensaciones. Los niveles de estos aminoácidos deben ser obtenidos en muestra de sangre tomadas 2 a 4 horas postprandiales.

### **Prescripción nutricional fase aguda**

Se inicia aunque no haya diagnóstico confirmado.

Suspensión de lactancia materna o fórmula maternizada. Iniciar aporte de calorías (120-150 kcal/kg) vía parenteral y/o enteral según tolerancia y estado general del paciente. Para la vía enteral, se hace con una fórmula que habitualmente se usa en los posibles errores innatos del metabolismo, constituida por:

- 2 cucharadas de leche en polvo
- 2 cucharadas de maicena
- 2 cucharadas de azúcar blanca
- 1 cucharadita de aceite vegetal
- Disuelto en 1 litro de agua.

De esta fórmula láctea se administran 6 tomas diarias según edad del paciente, sin sobrepasar el litro diario.

Por vía parenteral, se utiliza glucosa y lípidos vía central. Si hay hiperglicemia usar insulina (alimentación parenteral).

La fórmula libre de VIL (ANAMIX Infant) se introduce de 48 a 72 horas de haber suspendido las proteínas, y se inicia utilizando los cálculos establecidos, y constituye el 75 % de la fórmula diaria. El 25 % restante es de la fórmula láctea descrita anteriormente.

Iniciar suplementación de L-valina y L-isoleucina en forma libre, aportando la cantidad correspondiente al rango inferior de cada aminoácido, cuando sea posible.

El edema cerebral se puede prevenir con aportes de 4-6 mEq/Kg/día de cloruro sódico en la fórmula láctea.

Si las medidas anteriores no son suficientes para reducir los niveles de aminoácidos y cetoácidos; y además persisten las manifestaciones de intoxicación luego de 24 horas, debe iniciarse técnicas extracorpóreas que favorezcan la reducción de los metabolitos tóxicos.

## Repercusión social

El compuesto ANAMIX existe en varias formulaciones. El ANAMIX Infant es para lactantes y se produce en países desarrollados, a un costo de aproximadamente 300 euros el pote. El país invirtió una suma importante de dinero a fin de garantizar toda la cantidad del alimento necesaria para el primer año de vida, comprándolo en Europa e intruciéndolo a Cuba por un tercer país, a fin de evadir el bloqueo impuesto por Estados Unidos a nuestro país.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- Behrman Richard E, Kliegman Robert M, Jenson Hal B. Nelson Tratado de Pediatría. Vol 1. 16 ed. USA: McGraw-Hill Interamericana; 2000.
- 2- Valdés Armenteros R, Ruiz Tellechea Y, Morilla Guzmán A, Domínguez Dieppa F, Montes López E, Camejo Plasencia A, et al. Neonatología Diagnóstico y Tratamiento. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2012 [citado 6 Nov 2013]. Disponible en:  
[http://www.bvs.sld.cu/libros/neonatologia\\_diagnostico\\_ttmo/indice\\_p.htm](http://www.bvs.sld.cu/libros/neonatologia_diagnostico_ttmo/indice_p.htm)
- 3- Borbolla Vacher L, García Martínez DA. Capítulo 27. Enfermedades genéticas. En: Pediatría. Tomo I. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2006. p. 277 [citado 6 Nov 2013]. Disponible en:  
[http://www.bvs.sld.cu/libros\\_texto/pediatria\\_tomoi/partevi\\_cap27.pdf](http://www.bvs.sld.cu/libros_texto/pediatria_tomoi/partevi_cap27.pdf)
- 4- Repetto G, Durán G. Genética y enfermedades metabólicas. En: Guiraldes E, Ventura Juncá P. Manual de Pediatría [citado 6 Nov 2013]. Disponible en:  
<http://escuela.med.puc.cl/paginas/publicaciones/manualped/GeneticaEnfMetab.html>
- 5- Gómez Castro JF, Espinosa García E, Barrera LA, Etcheverry OY. Práctica clínica. Enfermedad de orina en jarabe de arce: Mejoría clínica asociada a una detección precoz y manejo oportuno. Reporte de caso y revisión de literatura. Rev Fac Med [Internet]. 2008;16(1) [citado 2 Nov 2013]. Disponible en:  
<http://www.doaj.org/doaj?func=fulltext&aId=158980>
- 6- Pontón RA. Enfermedades relacionadas con la nutrición. Errores congénitos del metabolismo de las Primidinas y Purinas. Invenio [Internet]. 2010 [citado 4 Nov 2013];13 (24):147-65. Disponible en:  
<http://www.redalyc.org/pdf/877/87714453011.pdf>
- 7- Farreras R, Rozman C. Temas de Medicina Interna. 14 ed. USA: Ediciones Harcourt; 2000.
- 8- Cornejo V, Castro G, Fernández E. Protocolo de seguimiento para enfermedad orina olor a jarabe de arce [Internet]. [citado 8 Dic 2013]. Disponible en:  
[http://www.inta.cl/protocolos\\_de\\_seguimiento/protocolo\\_MSUD\\_final.pdf](http://www.inta.cl/protocolos_de_seguimiento/protocolo_MSUD_final.pdf)
9. Cornejo V, Raimann E. Actualización en el Tratamiento agudo y crónico de la Enfermedad Orina Olor a Jarabe de Arce de presentación neonatal. Rev Chil Nutr [Internet]. 2005 [citado 8 Nov 2013];32(3). Disponible en:  
[http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0717-75182005000300004&lng=en&nrm=iso&tlng=en](http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-75182005000300004&lng=en&nrm=iso&tlng=en)



10- Morton DH, Strauss KA, Robinson DL, Puffenberger EG, Kelley RL. Diagnosis and treatment of maple syrup urine disease: a study of 36 patients. *Pediatrics*. 2002;109(6):999-1008. Citado en PubMed; PMID: 12042535.

11- Martín Sánchez MJ, Legarda Tamara M, Dalmau Serra J. Errores innatos del metabolismo: aproximación diagnóstica en Atención Primaria. *Bol Pediatr [Internet]*. 2007 [citado 8 Nov 2013];47:111-5. Disponible en: [http://www.sccalp.org/boletin/200/BolPediatr2007\\_47\\_111-115.pdf](http://www.sccalp.org/boletin/200/BolPediatr2007_47_111-115.pdf)

12- Medline Plus [Internet]. EE UU: Biblioteca Nacional de Medicina [citado 8 Nov 2013] Enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce. Disponible en: <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/000373.htm>

13- Di Rocco M, Biancheri R, Rossi A, Allegri AEM, Vecchi V, Tortori-Donati P. MRI acute intermittent maple syrup urine disease. *Neurology*. 2004;63(6):1078. Citado en PubMed; PMID: 15452301.

14- Hoffmann B, Helbling C, Schadewaldt P, Wendel U. Impact of longitudinal plasma leucine levels on the intellectual outcome in patients with classic MSUD. *Pediatr Res*. 2006;59(1): 17-20. Citado en PubMed; PMID: 16326996.

Recibido: 6 de julio de 2014.

Aprobado: 4 de agosto de 2014.

*Ricardo Busto Aguiar*. Hospital Provincial Pediátrico Docente Eliseo Noel Caamaño. Santa Isabel e/ Compostela y América. Matanzas, Cuba. Correo electrónico: [busto.mtz@infomed.sld.cu](mailto:busto.mtz@infomed.sld.cu)

## **CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO**

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 [Internet]*. 2014 Sep-Oct [citado: fecha de acceso];36(5). Disponible en: <http://www.revmatanzas.sld.cu/revista%20medica/ano%202014/vol5%202014/tema13.htm>