

ENFERMEDAD DE LA ORINA DE JARABE DE ARCE. A PROPÓSITO DE UN CASO. HOSPITAL DEL NIÑO.

Dr. Luis Felipe Barrios Saavedra

Médico residente de Pediatría de II año.

Resumen

Las enfermedades metabólicas como la enfermedad de la orina de jarabe de arce, constituyen patologías potencialmente mortales o con secuelas importantes al no implementarse un tratamiento adecuado a tiempo. Su diagnóstico depende de un cuadro clínico compatible con varias enfermedades.

Presentamos el caso de un neonato de 8 días de vida que ingresa con datos inespecíficos de sepsis y que luego por una sospecha clínica, se le realiza el tamizaje metabólico, encontrando niveles elevados de los aminoácidos específicos para la enfermedad de la orina de jarabe de arce.

Se realiza luego una revisión de la patología, recalmando en la sospecha clínica como clave para el diagnóstico.

Palabras clave: enfermedad de la orina de jarabe de arce, enfermedades metabólicas.

Abstract

Innate errors of metabolism, such as maple syrup urine disease, are mortal diseases or with several sequels if the optimal treatment fail to achieve in a short time. Diagnostic depend of a clinical compatible with many diseases.

We present a case of a 8 days old neonate that is admitted with no specific clinical of sepsis and after, for a clinical suspect, a metabolic screening was made, finding high levels of specific amino acids for maple syrup urine disease.

A review of this disease was carried, reinforced in the clinical suspicion as clew for the specific diagnostic.

Key words: maple syrup urine disease, innate errors of metabolism.

Introducción

Las enfermedades metabólicas constituyen, en su mayoría, patologías potencialmente mortales o con secuelas importantes si no son tratadas a tiempo, mientras que, en muchos casos, con una terapéutica adecuada, el individuo puede cursar una vida normal. Este es el caso de la enfermedad de la orina de jarabe de arce, donde con una suplementación dietética óptima puede alcanzarse un nivel de vida adecuado, dependiendo de la severidad de la enfermedad y el tiempo de evolución de la misma.

Los signos y síntomas de esta patología no son específicos o excluyentes de otras entidades, a excepción del olor característico que adquieren las secreciones corporales cuando el paciente se encuentra en crisis aguda con acumulación de metabolitos tóxicos en el organismo.

De allí la importancia de incluir en nuestro marco de diagnóstico diferencial, sobre todo durante el periodo neonatal y en la lactancia temprana, las enfermedades metabólicas al encontrarnos ante un paciente con signos y síntomas vagos o inespecíficos que pueden confundir con cuadros infecciosos sin foco determinado.

CASO CLÍNICO

Enfermedad actual:

Neonato masculino, hijo de padres oriundos de San Blas, residentes en Santa Ana, que llega al cuarto de urgencias del Hospital del Niño por presentar 1 día de evolución con irritabilidad, sudoración, respiración irregular (pausas evidentes seguidas de taquipnea) e hiporexia. Sin

predominio de horario y sin factores desencadenantes asociados.(alimentación, baño)

Antecedentes:

- Personales: no contributores.
- Perinatales: primer producto de madre de 19 años G1P1C0A0, sin control prenatal, gestación a término con parto vaginal eutóxico en Hospital Santo Tomás, llanto fuerte e inmediato al nacer, peso al nacer de 2220 g., Apgar 9/9, egresó junto a su madre. Niega patologías neonatales.
- Familiares: negados.

Alimentación:

- Lactancia materna exclusiva.

Examen físico:

Fue admitido a sala de neonatología con el siguiente examen físico:

Peso: 2,320 g. Talla: 49 cm. Perímetro cefálico: 34 cm.
Fc: 140 x'. Fr: 36 x'. T°: 36.0°C.

GENERAL: Irritable por momentos, alternando con hipoactividad. Estado general regular.

CABEZA: Normocéfalo, sin exostosis o depresiones. Fontanela anterior normotensa.

OÍDOS: Pabellones normoimplantados, conductos auditivos permeables, sin secreciones, lesiones o anomalías.

BOCA: Mucosa rosada, hidratada, sin lesiones o anomalías.

CUELLO: Cilíndrico, sin adenopatías.

TÓRAX: Simétrico, pectum excavatum visible.

CORAZÓN: RsCsRs, soplo sistólico suave, II/VI de intensidad, predominio en tórax posterior.

PULMONES: Rudeza respiratoria bilateral, no estertores audibles.

ABDOMEN: Globoso, blando, depresible, no visceromegalias. RHA presentes.

EXTREMIDADES: Simétricas, sin edema o lesiones.

GENITALES: Sin anomalías o lesiones.

NEUROLÓGICO: Espasticidad generalizada, en miembros superiores hipertonia en flexión, en miembros inferiores hipertonia en extensión. Reflejos de búsqueda y succión débiles. Reflejo de Moro simétrico pero incompleto.

Exámenes de laboratorio al ingreso:

- Biometría hemática: Glób. Blancos: 24,700; neutrófilos 67%; linfocitos 19%; monocitos 8%; eosinófilos 1%; bandas 4%; metamielocitos 1%; Hb 14.5; Hcto 44%; Plaq 280 000.
- Química: Glic 78 mg/dl, creat 0.6 U/L, N. de U. 10, Na⁺ 137 mEq/l, K⁺ 4.3 mEq/l, Cl⁻ 98 mEq/l, CO₂ 16, Ca⁺⁺ 8.9 mg/l.
- Punción lumbar: no patológica.

Exámenes de gabinete:

- Radiografía de tórax: Infiltrado apical derecho. Reforzamiento parahiliar bilateral. Silueta cardiaca normal.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

- Sepsis neonatal
- Neumonía apical derecha

Durante sus primeras horas de estancia cursa con dificultad respiratoria progresiva, se realiza gasometría capilar que reporta: pH 7.17, pCO₂ 48, pO₂ 36, HCO₃ 15, saturación de O₂ 55%; por lo que se decide dar apoyo con ventilación mecánica, la cual continúa por 5 días, más manejo con antibióticos de amplio espectro.

Se le realiza ultrasonido cerebral al segundo día de estancia, reportándose: Edema cerebral difuso.

Al extubar cursa con apneas y olor peculiar (dulzón), por lo que se realiza tamizaje metabólico que detecta aumento en los niveles de leucina, isoleucina y valina tanto en suero como en orina con prueba de dinitrofenilhidrazina positiva, diagnosticándose: Enfermedad de la orina de jarabe de arce.

EVOLUCIÓN Y MANEJO

- Se le realizó #2 exanguíneotransfusiones y se indicó fórmula especial con éxito inicial.
- Desarrolló dos episodios de neumonías nosocomiales, con hiperreactividad bronquial subsecuente.
- Ultrasonido cerebral: control a los 26 días de vida con resolución de edema cerebral.
- Cardiología diagnóstica: foramen ovale permeable sin repercusión hemodinámica.
- Neumología recomendó uso de corticoides inhalados y beta 2 agonistas para manejo de hiperreactividad bronquial.
- Posteriormente con difícil manejo de su enfermedad metabólica, pues presentó hipoglucemia refractaria al tratamiento con la fórmula especial enteral, por lo que se mantuvo con infusiones de dextrosa parenteral.
- Desarrolló acrodermatitis propia de la deficiencia de isoleucina que secundariamente se infectó con levaduras, nuevamente se complicó con episodio de neumonía nosocomial y sepsis subsecuente de la cual fallece a los 68 días de vida.
- Su manejo incluyó suplementación específica de aminoácidos leucina y valina, con múltiples cuantificaciones de niveles séricos de aminoácidos.

DISCUSIÓN

• DEFINICIÓN:

Desorden del metabolismo de los aminoácidos de cadena ramificada caracterizado por la acumulación de cetoácidos, resultando en episodios de vómitos, deshidratación y acidosis metabólica severa.

• EPIDEMIOLOGÍA:

- Incidencia: 1/125,000 – 300,000.
- Dos casos previos reportados en Panamá.
- Edad de inicio: Recién nacido (dentro de la 1ra. semana de vida)
- Factores de riesgo:
 - Familiar
 - Herencia autosómica recesiva
 - Cromosomas afectados: 19q13.1-q13.2 (Tipo I); 1p31 (Tipo II); 6p22-p21 (Tipo III)
 - Defecto genético que produce alteración en la conformación tercearia de la enzima: Deshidrogenasa de alfacetocetos de cadena ramificada, subunidad E1a (Tipo I); subunidad E2 (Tipo II); subunidad E1b (Tipo III)
 - Incidencia similar entre hombres y mujeres.
 - Secta de los Menonitas con mutación distinta e incidencia más elevada. (1/760)

• PATOGÉNESIS:

1. Deshidrogenasa de α -cetoácidos de cadena ramificada.

- Complejo enzimático responsable de la descarboxilación de aminoácidos de cadena ramificada (AACR) – leucina, isoleucina, valina
- Enzima mitocondrial consistente de 4 subunidades: E1a, E1b, E2 y E3 con el gen para cada subunidad localizado en diferentes cromosomas.
- Esta enzima usa la tiamina pirofosfatasa como coenzima.

2- Defecto genético.

- Expresión defectuosa de la subunidad de la α -cetoácido deshidrogenasa → acumulación de AACR y sus metabolitos en los fluidos del cuerpo (sangre, orina, LCR, cerumen) → manifestaciones metabólicas y neurológicas.
- Existen 3 variantes de la enfermedad que se diferencian por la actividad de la deshidrogenasa, la cual varía así:
 - Clásica (<2 %)
 - Intermedia (2-8 %)
 - Intermitente (8-16 %)

• CLÍNICA:

Tipo Clásica

Inicio dentro de la primera semana de vida, después de un periodo libre de síntomas de 3-4 días.

○ Manifestaciones metabólicas:

- Apnea
 - ↑ leucina, isoleucina, valina, aloisoleucina.
 - Alanina disminuida (responsable de la hipoglicemia).
 - Puede ser normal en la variante intermitente entre episodios.
- Hipoglicemia
- Hiporexia
- Olor a jarabe de arce de la orina y sudor.
 - ✓ No aparece en el cerumen hasta los 2 meses
- Llanto agudo
- Vómitos

○ Manifestaciones neurológicas:

- Letargia → coma (con hipertonicidad)
- Hipertonicidad, rigidez muscular, opistotónos.
- Movimientos de boxeo y pedaleo en extremidades.
- Ptosis bilateral, oftalmoplejía, diplegia facial.

Tipo Intermedia

- Inicio de la infancia a la adolescencia.
- Puede desarrollar retraso psicomotor leve-moderado.
- Los episodios son precipitados por el estrés:
 - Infecciones (otitis media, respiratorias, etc.)
 - Inmunizaciones

- Aumento brusco en la ingesta de proteínas.
- Cirugía
- Los episodios se caracterizan por:
 - Ataxia aguda
 - Irritabilidad
 - Olor a jarabe de arce.
 - Letargia y vómitos progresivos.

Tipo Intermitente

- Inicio de escolar a adolescente.
- Similar a la forma intermedia.

• **INVESTIGACIONES:**

- Diagnóstico definitivo:
 - Actividad enzimática deficiente en leucocitos o cultivos de fibroblastos de piel.
 - Perinatal
 - Actividad enzimática deficiente en amniocitos o cultivos de células de vellosidades coriónicas.
- Sangre:
 - Acidosis metabólica, deshidratación durante un episodio.
 - Cromatografía de aminoácidos.
- Orina:
 - Aminoácidos en orina: Elevación de leucina, isoleucina y valina.
 - Ácidos orgánicos urinarios: Elevación de cetoácidos de leucina, isoleucina y valina.
 - Prueba de tamizaje (para episodios agudos)
 - % sol de DNPH en HCl 2N.
 - Mezcla de partes iguales de sol DNPH, orina y agua destilada.
 - Prueba positiva: turbidez (1+) a precipitado amarillo-naranja (4+)
 - El precipitado amarillo es difenilhidrazina.

• **MANEJO:**

- Metas:
 - Evitar y controlar los episodios sintomáticos agudos.
 - No existe curación.
- Estrategias:

Episodio agudo:

 - Corregir desequilibrio hidroelectrolítico y acidosis. Puede requerirse diálisis peritoneal o exanguineotransfusión para remover los cetoácidos.
 - Dieta:
 - Revertir el catabolismo con aporte calórico adecuado oral o parenteral. (fórmula libre de AACR-MSUD fórmula)
 - Disminuir la ingesta proteica.

Manejo crónico:

- Consejería:

- Desorden crónico que puede descompensarse y producir déficit neurológico severo e incluso muerte súbita.
- Plan para infecciones agudas:
 - ✓ Tratamiento agresivo de infecciones.
 - ✓ Monitoreo de orina con 2,4 DNPH.
 - ✓ Monitoreo de comportamiento y olor de oídos.
 - ✓ Dieta:
 - MSUD fórmula – baja en AACR.
 - Producto 80056 de Mead-Johnson con alto contenido calórico y libre de AACR.
 - Restricción de proteínas.
 - Brindar requerimientos mínimos de leucina, isoleucina y valina.
 - Suplementación con tiamina (vitamina B1).

o Monitorización:

- Crecimiento y desarrollo.
- Niveles séricos de leucina, isoleucina y valina 2 veces / semana.
- Vigilar por acrodermatitis enteropática cuando los niveles séricos de isoleucina son muy bajos.
- Mantener los niveles de leucina <300 umol/L.

o Pronóstico:

- En la variante clásica no tratada sobreviene la muerte antes de los 2 años de edad.
- Depende de la actividad enzimática y el manejo de los episodios agudos.
- El nivel intelectual varía inversamente con los niveles séricos de leucina.

CONCLUSIONES

El diagnóstico temprano de las enfermedades metabólicas es esencial para intervenir lo antes posible y así evitar secuelas prevenibles, por lo tanto debe sospecharse en todo neonato con síntomas y signos inespecíficos como fiebre sin foco definido, hipotermia, irritabilidad, hiporexia, hipotonía e hipertonia, acidosis metabólica, apnea, etc.

Existen varias enfermedades en las cuales el olor del paciente o sus secreciones puede ayudarnos a llegar al diagnóstico específico.

Esperamos que en un futuro no muy lejano se instaure a nivel institucional el tamizaje metabólico en nuestro país.

Referencias

1. Meneghelli J, et al. PEDIATRÍA, Meneghelli. Vº edición. Editorial Médica Panamericana, S.A. Argentina. 1997, capítulos 343 y 350.
2. Behrman, et al.. Nelson Textbook of Pediatrics. Sixteenth Edition. W. B. Saunders Company. U.S.A. 2000, cap. 82.6.
3. Chuang D. MSUD: It has come a long way. J. Pediatrics. 1998, 132: 17-23.
4. Nyhan WI. Treatment of the acute crisis in maple syrup urine disease. Arch Pediatr Adolesc Med. 1998 Jun; 152(6): 593-8.
5. Wendel U. Liver transplantation in maple syrup urine disease. Eur J Pediatr. 1999 Dec; 158 S60-4.
6. Goodman S, Greene C. Metabolic Disorders of the Newborn. Ped in review. 1994, 15(9): 13-26.
7. American Academy of Pediatrics Committee on Genetics. Newborn screening fact sheets. Pediatrics. 1989; 83: 449-64.

Tabla 1. Errores innatos del metabolismo de aminoácido asociados con olor anormal.

Enfermedad Metabólica	Olor de la Orina
Acidemia glutárica (tipo II)	Pie sudoroso
Hawkinsinuria	Piscina
Acidemia isovalérica	Pie sudoroso
Enfermedad de la orina de jarabe de arce	Jarabe de Arce
Hipermetioninemia	Repollo hervido
Fenilcetonuria	Mohoso
Trimetilaminuria	Pescado dañado
Tirosinemia	Repollo hervido