

Diálisis peritoneal en un neonato con enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce. A propósito de un caso

Peritoneal dialysis in a neonate with maple syrup urine disease. A case report

Dra. Flavia Ramírez^a, Dra. Ivana Mato^b, Dr. Andrés Barboza^b y Dra. Natalia Cejas Bestard^c

RESUMEN

La enfermedad de jarabe de arce es una entidad autosómica recesiva producida por un error congénito en el metabolismo de tres aminoácidos esenciales de cadena ramificada: valina, leucina e isoleucina. La forma neonatal de esta enfermedad se manifiesta por un cuadro de compromiso neurológico grave y progresivo, asociado a un olor peculiar de la orina, consecuencia de la eliminación del exceso de estos aminoácidos. Este olor a azúcar quemada remeda a la melaza obtenida de los arces, lo que da nombre a esta enfermedad. El mejor método para eliminar estos tóxicos es la hemodiafiltración, pero, en los centros en los que esta práctica no es posible, la diálisis peritoneal constituye una alternativa.

Se presenta a un recién nacido con leucinosis, con compromiso grave del sistema nervioso central, en quien la diálisis peritoneal fue de utilidad para superar la descompensación metabólica.

Palabras clave: enfermedad de la orina de jarabe de arce, recién nacido, diálisis peritoneal.

ABSTRACT

Maple syrup disease is an autosomal recessive entity caused by a congenital error in the metabolism of three essential branched-chain amino acids: valine, leucine and isoleucine. The neonatal form of this disease is expressed by a severe and progressive neurological compromise, associated with a peculiar smell of urine, a consequence of the elimination of the excess of these amino acids. This smell of burnt sugar mimics the molasses obtained from maples, which gives its name to this disease. The best method to eliminate these toxins is hemodiafiltration, but in centers where this practice is not possible, peritoneal dialysis is an alternative.

We present a newborn with leucinosis with severe central nervous system involvement in whom peritoneal dialysis was useful to overcome metabolic decompensation.

Key words: maple syrup urine disease, infant newborn, peritoneal dialysis.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2020.e178>

a. Nefrología Pediátrica.

b. Neonatología.

c. Neurología Infantil.

Hospital Provincial Neuquén Dr. Eduardo Castro Rendón, Neuquén, Argentina.

Correspondencia:

Dra. Flavia Ramírez: framirez@hospitalneuquen.org.ar

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 17-2-2019

Aceptado: 23-9-2019

Cómo citar: Ramírez F, Mato I, Barboza A, Cejas Bestard N. Diálisis peritoneal en un neonato con enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce. A propósito de un caso. *Arch Argent Pediatr* 2020;118(2):e178-e182.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce, también conocida como leucinosis, es una entidad autosómica recesiva producida por un error congénito en el metabolismo de tres aminoácidos esenciales de cadena ramificada: valina, leucina e isoleucina.¹ La forma neonatal de esta enfermedad se manifiesta por un cuadro de compromiso neurológico grave y progresivo, asociado a un olor peculiar de la orina, consecuencia de la eliminación del exceso de estos aminoácidos. Este olor a azúcar quemada remeda a la melaza obtenida de los arces, lo que da nombre a esta enfermedad.

El mejor método para eliminar estos tóxicos es la hemodiafiltración, pero, en los centros en los que esta práctica no es posible, la diálisis peritoneal (DP) constituye una alternativa. Se describe el caso de un neonato con enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce y compromiso grave del sistema nervioso central, en quien la DP fue de utilidad para superar la descompensación metabólica.

REPORTE DE CASO

Se describe el caso de un recién nacido a término con adecuado peso para la edad gestacional, con puntaje de Apgar 9/10, que egresó sin complicaciones a las 48 horas de haber nacido, alimentándose con leche materna. Al cuarto día de vida, fue llevado a la consulta por rechazo del alimento. Se evidenció llanto patológico, bradipnea, tendencia al opistótonos y descenso del 14 % del peso. Con sospecha de sepsis o deshidratación hipernatrémica, se internó en el hospital de su localidad de origen. Se realizaron estudios, que no demostraron alteración (*Tabla 1*), y se inició el esquema antibiótico, que se suspendió al recibir el informe de los cultivos negativos.

Cinco días más tarde (9 días de vida), presentó mayor deterioro neurológico, por lo que se derivó a la Terapia Intensiva Neonatal de un hospital de mayor complejidad en la ciudad de Neuquén, a 400 km de su localidad de origen. Ingresó estuporoso y con poca respuesta a estímulos. Se realizaron nuevos estudios de laboratorio en sangre, orina y líquido cefalorraquídeo (LCR), que no detectaron alteraciones significativas (Tabla 1). El cariotipo fue normal. Se realizó la pesquisa neonatal obligatoria para la Argentina, que descartó hipotiroidismo congénito, hiperplasia suprarrenal congénita, enfermedad fibroquística, fenilcetonuria, déficit de biotinidasa y galactosemia.

Ante la sospecha de una enfermedad metabólica, se suspendió la alimentación, y se mantuvo la hidratación por vía endovenosa. Se enviaron muestras de sangre y orina para el estudio metabólico a un centro de mayor complejidad y se suplió al niño con carnitina, tiamina, biotina y vitamina B12 hasta obtener los resultados.

Se realizaron también ecografía abdominal, ecocardiograma y fondo de ojo, sin hallazgos patológicos. La ecografía cerebral mostró un aumento de la ecogenicidad en sustancia blanca de ambos hemisferios cerebrales e

hipoecogenicidad del núcleo caudado y el tálamo. En el electroencefalograma, se observaron paroxismos generalizados. En la resonancia nuclear magnética de cerebro, se evidenciaron imágenes compatibles con un grave edema, también atribuibles a enfermedad neurometabólica (Figura 1).

A los 16 días de haber nacido (séptimo día de internación en Terapia), se colocó asistencia respiratoria mecánica (ARM) por la ausencia de movimientos respiratorios producto del grave compromiso neurológico. En forma concomitante, se recibió el dosaje de leucina: 3100 $\mu\text{mol/l}$ (valor normal -VN-: 48-160 $\mu\text{mol/l}$), y se confirmó el diagnóstico de enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce. Como no se disponía de hemodiafiltración en nuestro Hospital, se solicitó la derivación del paciente a otros centros del país donde se pudiera realizar esta práctica. Como no fue posible, se decidió iniciar DP como terapia de depuración.

Se colocó un catéter de DP tipo tenckhoff e inició la diálisis con volúmenes de infusión de 30 ml/kg. La concentración de dextrosa usada fue del 1,5 %, y el tiempo de permanencia de cada baño de diálisis fue de 45 minutos. Por la fuga de líquido peritoneal, el primer día, se suspendió la diálisis luego de 9 horas y retomó al

TABLA 1. Estudios de laboratorio

Laboratorio	4° día de vida	9° día de vida	Valor de referencia
pH/CO ₂ /Bic.	7,33/42/17	7,42/30,7/19,6	
Sodio/potasio/cloro (mEq/l)	136/4,3/107	141/4,6/108	
Ácido láctico (mmol/l)	2	2	0,4-2,2
Creatinina (mg/dl)	1,1	0,5	0,3-0,6
Glucemia (mg/dl)	79	83	70-106
Calcio iónico (mg/dl)	4,5	3,8	4,2-5,4
Magnesio (mg/dl)	2,7	1,72	1,9-2,5
Fósforo (mg/dl)	6,7	4	3-6,5
Troponina I (ng/ml)		0,05	0,03-0,06
Amonio (ug/dl)	75	70	Hasta 80
CPK (UI/l)		113	24-195
TGO/TGP (UT/L)	44/15	20/21	Hasta 31/30
Glóbulos blancos (mm ³)	10900	14800	5000-13 000
Hemoglobina (g/dl)	16	17,4	10,7-14,7
Hematocrito (%)	50	49	35-45
Plaquetas (mm ³)	250 000	273 000	130 000-450 000
Análisis de orina	Sin alteraciones	Sin alteraciones	
Cuerpos cetónicos urinarios		Negativos	
Drogas de abuso en orina		Negativas	
LCR: citológico y físico-químico	Normal	Negativo	
Cultivos de sangre	Negativos	Negativos	
Cultivo de LCR	Negativo	Negativo	

CO₂: dióxido de carbono; TGO: transaminasa glutámico-oxalacética; TGP: transaminasa glutámico-pirúvica; CPK: creatina-fosfoquinasa; LCR: líquido cefalorraquídeo.

día siguiente sin complicaciones. Desde entonces, dializó en forma ininterrumpida con una máquina cicladora Baxter. A las 72 h de diálisis, comenzó a presentar movimientos espontáneos, apertura ocular y mejoría neurológica, por lo que logró salir de la ARM. Inició la alimentación por sonda nasogástrica con fórmula libre de leucina mediante gastroclisis continua y se instauraron las medidas generales para el manejo de la enfermedad, de acuerdo con el protocolo de seguimiento para la enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce.²

A las 80 h de diálisis, se realizó el dosaje de leucina: 1386 $\mu\text{mol/l}$. Si bien el paciente se encontraba clínicamente mejorado, continuó la diálisis con el objetivo de alcanzar niveles menores de 1000 $\mu\text{mol/l}$. A las 200 h de diálisis, el dosaje era de 630 $\mu\text{mol/l}$. Al recibir esta última determinación, se suspendió el procedimiento. Durante la terapia dialítica continua, se realizaron controles del medio interno en forma seriada, sin detectarse alteraciones.

Una vez superada la descompensación aguda, el paciente pudo ser derivado a otra institución, que contaba con un equipo multidisciplinario para el manejo de esta enfermedad. Allí el niño presentó lenta y progresiva mejoría de su compromiso neurológico. En la actualidad, continúa con dieta estricta y controles permanentes por el equipo multidisciplinario.

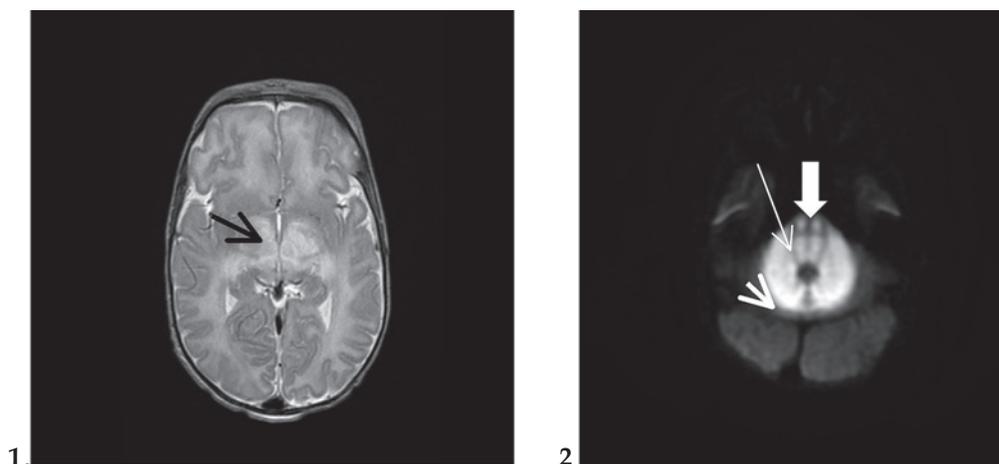
DISCUSIÓN

La enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce (OMIM #248600) es causada por un defecto del complejo enzimático de la deshidrogenasa de los aminoácidos ramificados: valina, isoleucina y leucina.³ Estos aminoácidos esenciales son importantes precursores de la gluconeogénesis, la producción de energía y participan también en la síntesis de ácidos grasos y colesterol.⁴

La disminución de este complejo enzimático resulta en la elevación de las concentraciones plasmáticas de los aminoácidos mencionados y de sus correspondientes cetoácidos. Se conoce que el metabolito de la isoleucina genera el olor típico en la orina, similar a azúcar quemada. Se cree que la neurotoxicidad es secundaria a la acumulación de leucina y sus metabolitos en el sistema nervioso central, aunque su mecanismo exacto se desconoce.⁵

Esta enfermedad tiene un patrón de herencia autosómico recesivo. Su incidencia es muy baja, estimada en 1 caso cada 86 000-185 000 recién nacidos vivos según las series.⁶ En las poblaciones en las que la enfermedad es más frecuente, como en las colonias menonitas de Pensilvania (1 cada 200 recién nacidos vivos), la pesquisa neonatal es obligatoria.³ En la Argentina, de acuerdo con la reglamentación actual, la pesquisa para leucinosis solo es obligatoria en la Ciudad Autónoma y en la provincia de Buenos Aires.

FIGURA 1. Resonancia nuclear magnética de cerebro: corte axial en secuencias T2



1. Hiperintensidad de forma bilateral y simétrica de globos pálidos, tálamos y brazo posterior de cápsula interna.
2. En secuencia de difusión, se observa una restricción de señal del haz corticoespinal (flecha ancha), protuberancia (flecha fina) y sustancia blanca cerebelosa (flecha corta).

Desde el punto de vista clínico, se identifican 5 formas de presentación: clásica o neonatal, intermitente, intermedia, respondedora a tiamina y por deficiencia de subunidad E3.¹ La forma clásica, que es la que presentaba nuestro paciente, se suele manifestar entre el 5° y el 10° día con rechazo del alimento, somnolencia y coma. Posteriormente, aparece falta de regulación neurovegetativa, dificultad respiratoria, apnea, bradicardia, hipotermia, hipotonía axial con episodios de hipertonia, que puede llegar incluso al opistótonos. La fontanela abombada puede ser señal de edema cerebral.

El diagnóstico se confirma al encontrar elevación de estos aminoácidos en sangre y orina, y por la presencia del metabolito L-aloisoleucina, patognomónico en esta patología. Se ha demostrado que el ácido α -cetoisocaproico, derivado de la leucina, causa apoptosis tanto en las células gliales como en las neuronales, lo que podría explicar el daño neurológico producido por la descompensación metabólica en cualquier momento de la vida.⁷

Ante la sospecha de la enfermedad, se recomienda la determinación de aminoácidos en plasma para detectar el aumento de aminoácidos de cadena ramificada y de isoleucina (metabolito de leucina). Los niveles de isoleucina pueden ser normales hasta el sexto día de vida, aún con niveles muy elevados de leucina. En la orina, la determinación de ácidos orgánicos urinarios puede servir para detectar hidroácidos y cetoácidos de cadena ramificada, que corroboran el diagnóstico. Si se detectan niveles elevados de isoleucina en plasma, no es necesaria la determinación en la orina.³ El estudio molecular para detectar la mutación de los genes causantes de la enfermedad puede usarse para confirmar el diagnóstico y como consejo genético para futuros embarazos.⁸

En el caso de los niños con sospecha de la enfermedad por antecedentes familiares o en los que se ha hecho la pesquisa neonatal, el manejo nutricional adecuado desde las primeras horas de vida evita el compromiso neurológico.⁹ En nuestro paciente, se sospechó una enfermedad metabólica al noveno día de vida y, a partir de allí, se suspendió la alimentación. La enfermedad se confirmó a los 16 días. Para entonces, el compromiso neurológico era grave, por lo que debió instaurarse una terapia de depuración para eliminar los tres aminoácidos y sus metabolitos.

Tanto la hemodiálisis como la hemodiafiltración venovenosa continua

(CVVHDF) constituyen los métodos más eficaces para la extracción de leucina. La hemodiálisis no es recomendable en los recién nacidos, ya que el procedimiento se asocia a inestabilidad hemodinámica y puede poner en riesgo la vida del paciente. La CVVHDF es más segura y efectiva; se estima en una media de 20 ± 8 horas el tiempo en que se logran alcanzar adecuados niveles de leucina.^{10,11}

En muchos centros, la CVVHDF no es una práctica disponible. Ante esta situación, la DP es una opción que debe considerarse para intentar acortar la exposición del sistema nervioso a los metabolitos tóxicos. Esta es una terapia más lenta pero efectiva y segura.¹² En nuestro paciente, a las 200 horas de diálisis continua, se alcanzaron niveles de leucina de $630 \mu\text{mol/l}$, aunque, ya a las 72 horas de DP, el niño había presentado mejoría neurológica franca.

De acuerdo con la bibliografía revisada, se recomienda que la DP sea continua (manual o con máquina cicladora). Los baños de diálisis deben realizarse con permanencias cortas (de 30 a 60 min) y con bajos volúmenes de infusión (de 10 a 30 ml/kg).¹³ Dado que estos niños tienen función renal normal, durante la diálisis continua, debe chequearse el medio interno para evitar su alteración. ■

Agradecimiento

A los enfermeros del Servicio de Diálisis Peritoneal de nuestro Hospital: Andrea Moya, Marcela Lagos y Rubén López.

REFERENCIAS

1. Blackburn P, Gass J, Vairo F, Farnham K, et al. Maple syrup urine disease: mechanisms and management. *Appl Clin Genet.* 2017; 10:57-66.
2. Cornejo EV, Castro CG, Fernández GE. Protocolo de seguimiento para enfermedad orina olor a jarabe de arce. [Acceso: 6 de julio de 2019]. Disponible en: <http://www.metabolicaschile.cl/archivos/Protocolos%20de%20Tratamiento/Protocolo%20MSUD%20final.pdf>.
3. Morton DH, Strauss K, Robinson D, Puffenberger E, et al. Diagnosis and treatment of maple syrup disease: a study of 36 patients. *Pediatrics.* 2002; 109(6):999-1008.
4. Burrage LC, Nagamani SC, Campeau PM, Lee BH. Branched-chain amino acid metabolism: from rare Mendelian diseases to more common disorders. *Hum Mol Genet.* 2014; 23(R1):R1-8.
5. Scaini G, Morais MO, Galant LS, Vuolo F, et al. Coadministration of branched-chain amino acids and lipopolysaccharide causes matrix metalloproteinase activation and blood-brain barrier breakdown. *Mol Neurobiol.* 2014; 50(2):358-67.
6. Quental S, Vilarinho L, Martins E, Teles EL, et al. Incidence of maple syrup urine disease in Portugal. *Mol Genet Metab.* 2010; 100(4):385-7.

7. Cornejo EV, Raimann BE. Actualización en el tratamiento agudo y crónico de la enfermedad orina olor a jarabe de arce de presentación neonatal. *Rev Chil Nutr.* 2005; 32(3): [Acceso: 6 de julio de 2019]. Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=46914633004>.
8. McCabe LL, McCabe ER. Genetic screening: carriers and affected individuals. *Annu Rev Genomics Hum Genet.* 2004; 5:57-69.
9. Van Calcar S. Nutrition management in Maple Syrup Urine Disease. In: Bernstein L, Rohr F, Helm J (eds.). *Nutrition Management of Inherited Metabolic Diseases: Lessons from Metabolic University.* Switzerland: Springer; 2015. Págs. 173-83.
10. Demirkol D, Şık G, Topal N, Çıtak A, et al. Continuous Venovenous Hemodiafiltration in the Treatment of Maple Syrup Urine Disease. *Blood Purif.* 2016; 42(1):27-32.
11. Celik M, Akdeniz O, Ozgun N, Ipek MS, et al. Short-term results of continuous venovenous haemodiafiltration versus peritoneal dialysis in 40 neonates with inborn errors of metabolism. *Eur J Pediatr.* 2019; 178(6):829-36.
12. Bilgin L, Unal S, Gunduz M, Uncu N, et al. Utility of peritoneal dialysis in neonates affected by inborn errors of metabolism. *J Paediatr Child Health.* 2014; 50(7):531-5.
13. Kara A, Gurgoze MK, Aydin M, Taskin E, et al. Acute peritoneal dialysis in neonatal intensive care unit: An 8-year experience of a referral hospital. *Pediatr Neonatol.* 2018; 59(4):375-9.