



## CARTA AL EDITOR

### Nueva mutación como causa de enfermedad de jarabe de arce: c.1128-1130delCinsTT

#### Maple syrup urine disease caused by a new mutation: C.1128-1130delCinsTT

Sr. Editor:

La enfermedad de jarabe de arce (maple syrup urine disease [MSUD]) es una aminoacidopatía caracterizada por un marcado aumento de la concentración de leucina, isoleucina y valina (aminoácidos de cadena larga, BCAA) en todos los fluidos corporales. Herencia autosómica recesiva, con una incidencia mundial de 1/185.000 recién nacidos (1-5/100.000 en Europa)<sup>1,2</sup>.

Se debe al déficit de actividad del complejo multienzimático BCKD, por mutaciones en los genes que codifican sus componentes catalíticos, que son 3: E1 o descarboxilasa, E2 o dihidrolipoil transacilasa, este caso, y E3 o dihidrolipoil deshidrogenasa<sup>1,2</sup>.

Presentamos a un recién nacido de 6 días de vida que ingresa en UCI neonatal. Antecedentes, primer hijo de padres sanos, consanguinidad de segundo grado. Presentaba mal estado general, letargia, quejido, hipotonía generalizada y reflejos muy débiles. Tendencia a la postura en opistótonos, con episodios de hipotonía axial e hipertonia de extremidades. Resto de la exploración, normal.

Se inicia estudio etiológico, descartándose patología infecciosa y otras causas de convulsión neonatal. Cetosis, ausencia de acidosis e hiperlactatoacidemia. Destaca hiperamonemia (149,8 mg/dL), orientando el diagnóstico hacia una metabolopatía congénita<sup>1,2-4</sup>.

El estudio de los aminoácidos en plasma, LCR y orina muestra niveles elevados de leucina (3.426  $\mu\text{mol/L}$  en plasma y su cetoácido, Ac. 2-oxoisocaproico 1.863  $\mu\text{mol/L}$ ), valina, isoleucina y aloisoleucina. Cociente aloisoleucina/leucina: 0,95. Compatible con enfermedad de jarabe de arce<sup>1,2-4</sup>.

El estudio enzimático y genético confirman el diagnóstico: demostración del defecto enzimático, de forma indirecta, midiendo la descarboxilación de (1-<sup>14</sup>C)-leucina en fibroblastos cultivados (actividad de BCKD menor del 2% respecto a la normalidad). El estudio genético en biopsia de piel, revela la mutación en el gen 1p31, que codifica

el componente catalítico E2 de BCKD. Porta en homocigosis el cambio c.1128-1130 del CinsTT no descrito hasta el momento<sup>5</sup>.

La RM cerebral presenta un patrón patológico típico de MSUD, con áreas de hipo/hiperintensidad en imágenes potenciadas en T1/T2, en corteza perirrolándica, sustancia blanca profunda del cerebro, vertiente dorsal del tronco del encéfalo, brazo posterior de la cápsula interna y ganglios basales, todo ello de manera bilateral y absolutamente simétrico.

La evolución fue desfavorable. A su ingreso, se inicia tratamiento empírico y sintomático, y se conecta a ventilación mecánica.

Se realizaron técnicas extracorpóreas. Tras conocer el diagnóstico y de forma urgente, se realiza exanguinotransfusión, con leve y transitorio descenso de los niveles de leucina hasta 3.050  $\mu\text{mol/L}$ . Veinticuatro horas después se inicia diálisis peritoneal, con descenso lento y no significativo de leucina (a las 72 h 1.014  $\mu\text{mol/L}$ , y a los 4 días, 730  $\mu\text{mol/L}$ ), aunque sin modificación de la cifra de amonio.

Además, alimentación parenteral exenta de proteínas y enteral con leche exenta de aminoácidos ramificados, con relativa mejoría clínica<sup>3,4-6</sup>.

A los 18 días de vida presentó deterioro clínico importante y complicaciones respiratorias (infiltrado alveolar diseminado bilateral y neumotórax recurrentes), sin respuesta al tratamiento intensivo.

El electroencefalograma presentaba una actividad fundamental enlentecida, con ondas lentas de pequeña difusión y episodios de supresión de actividad. Éxito a los 18 días de vida.

Comentario: en la forma clásica o neonatal grave, el periodo asintomático puede durar 1 o 2 semanas, dependiendo del grado de deficiencia de actividad de BCKD, y no necesariamente de la cantidad de proteínas ingeridas.

El edema cerebral es una complicación frecuente y potencialmente mortal. Es pronóstico el diagnóstico precoz y el inicio urgente y agresivo del tratamiento, basado en disminuir las altas concentraciones de BCAA, disminución del metabolismo e incremento del anabolismo, junto a un apoyo adecuado, como técnicas extracorpóreas. Podrían haber mejorado la evolución de la enfermedad el uso de parenteral exenta de aminoácidos ramificados, el empleo de fenilacetato por vía intravenosa recientemente descrito en pacientes con esta entidad<sup>7</sup> y otras técnicas de depuración, como la hemodiafiltración venovenosa<sup>6</sup>.

Nuestro paciente era portador en homocigosis de una mutación hasta ahora no descrita, para el componente catalítico E2 de BCKD. Padres de consanguinidad grado II, en los que se confirmó mediante genética molecular la presencia del cambio sobre ambos alelos (heterocigotos, asintomáticos). Dado que la posibilidad de tener un hijo afectado era del 25%, en el siguiente embarazo se realizó diagnóstico prenatal, mediante análisis de ADN extraído de células fetales obtenidas por amniocentesis en el primer trimestre de gestación. Dado que el feto era portador, se continuó con el embarazo. En este caso, podría haberse realizado diagnóstico genético preimplantacional<sup>2</sup>.

Hasta hoy, se han identificado más de 60 variantes alélicas para los 4 genes que codifican las subunidades de los complejos BCKD. La proporción de MSUD debida a mutaciones en DBT (tipo 2) es del 20%.

Al igual que en otras enfermedades del metabolismo, la terapia génica es una opción futura.

## Bibliografía

1. Dalmau Serra J, Fernández Sánchez A, Sánchez-Valverde Visus A. Protocolo de diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de jarabe de arce. Unidad de Nutrición y Metabolopatías. Hospital Infantil la Fe, Valencia. Centro de Bioquímica y Genética Clínica. Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia. Unidad de Gastroenterología y Nutrición. 2006.
2. Strauss KA, Puffenberger EG, Morton DH. En: Pagon RA, Bird TD, Dolan CR, Stephens K, Adam MP, editores. *Maple syrup urine disease*. GeneReviews™ [Internet]. Seattle: University of Washington. 1993-2006 [actualizado 15 Dic 2009].
3. Couce Pico ML, Castiñeiras Ramos DE, Bóveda Fontán MD, Iglesias Rodríguez AJ, Cocho de Juan JA, Fraga Bermúdez JM. Advances in the diagnosis and treatment of maple syrup urine disease: Experience in Galicia (Spain). *An Pediatr (Barc)*. 2007;67:337-43.
4. Rodríguez-Pombo P, Navarrete R, Merinero B, Gómez-Puertas P, Ugarte M. Mutational spectrum of maple syrup urine disease in Spain. *Hum Mutat*. 2006;27:715.
5. 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 Metab*. 2010;99:333-45. Epub 2010 Jan 12.
6. Morton DH, Strauss KA, Robinson DL, Puffenberger EG, Kelley RI. Diagnosis and treatment of maple syrup disease: A study of 36 patients. *Pediatrics*. 2002;109:999-1008.
7. Brunetti-Pierri N, Lanpher B, Erez A, Ananieva EA, Islam M, Marini JC, et al. Phenylbutyrate therapy for maple syrup urine disease. *Hum Mol Genet*. 2011;20:631-40, <http://dx.doi.org/10.1093/hmg/ddq507>. Epub 2010 Nov 23.

C. Ledro Carabaño\*, M. Granero Asencio,  
L. Bardallo Cruzado, I. Alonso Rueda, P. Jiménez Parrilla,  
M.R. Santano Gallinato y S. Luna Lagares

*Hospital Universitario Macarena, Sevilla, España*

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [carmenci@hotmail.com](mailto:carmenci@hotmail.com)

(C. Ledro Carabaño).