



RELATO DE CASO

Uma experiência terapêutica no manejo da doença da urina do xarope do bordo

Management of a case of maple syrup urine disease - the use of gluco-insulinotherapy

Laura B. Jardim, Carlos S. Martins, Ricardo F. Pires, Maria Teresa Sanseverino, Lília Refosco, Rita de Cássia Vieira, Eliana de A. Trotta, Carmen Vargas, Eurico Camargo Neto e Roberto Giugliani

Resumo

Relata-se aqui o manejo terapêutico realizado em um paciente portador da Doença da Urina do Xarope de Bordo, com diagnóstico e encaminhamento tardios (2 e 5 meses). Uma vez que o paciente apresentava níveis extremamente elevados de leucina no plasma (1956 micromoles/L, para um normal de até 77), houve necessidade de se realizar uma glicoinsulino terapia nos primeiros dias de tratamento, seguida posteriormente da dieta específica para esta doença (hipercalórica e restrita em aminoácidos de cadeia ramificada). Além de uma breve revisão sobre o assunto, os autores enfatizam as grandes dificuldades de se realizar um diagnóstico precoce e de se obter fórmulas alimentares específicas para esta doença, no Brasil.

J. pediatr. (Rio J.). 1995; 71(5):279-284: Doença da Urina do Xarope de Bordo, aminoacidopatias, erros inatos do metabolismo.

Introdução

A Doença da Urina do Xarope de Bordo (MSUD, do inglês "maple syrup urine disease") é um distúrbio metabólico de início pós-natal, caracterizado pelo acúmulo, nos líquidos corporais, dos 3 aminoácidos de cadeia ramificada (AACR): valina, isoleucina e leucina. Além de este acúmulo ser tóxico ao sistema nervoso central, ele também produz um odor urinário muito peculiar, que dá nome à doença. Por sua vez, o excesso dos AACR resulta de uma deficiente descarboxilação oxidativa dos ceto-ácidos de cadeia ramificada (CACR) correspondentes àqueles aminoácidos. A metabolização dos CACR dá-se dentro das mitocôndrias e é catalizada por um complexo multienzimático chamado de "desi-

Abstract

We report here the treatment and poor outcome of a case of Maple Syrup Urine Disease with late diagnosis and retrieval (2 and 5 months, respectively). As the proband had quite high levels of plasmatic leucine (1956 micromol/L for a normal upper limit of 77), we started immediately with a gluco-insulin therapy to produce anabolism in the infant. When leucine has fallen to 275,3 micromol/L, we instituted feeding with branched chain amino acid-free protein and high energy from carbohydrates. After reviewing briefly the clinical, biochemical and therapeutic aspects of this disorder, we comment on the great difficulties of making early diagnosis and of obtaining the specific dietetic formulas to Maple Syrup Urine Disease, in Brazil.

J. pediatr. (Rio J.). 1995; 71(5):279-284: Maple syrup urine disease, amino acid inherited disorders, inborn errors of metabolism.

drogenase dos ceto-ácidos de cadeia ramificada" (BCKD, do inglês "branched chain keto acid dehydrogenase") (ver Figura 1). Sabe-se que todos os constituintes deste complexo multienzimático são codificados por genes nucleares, e as mutações que os afetam são herdadas de modo autossômico recessivo. Sabe-se também que este complexo BCKD é regulado por suas próprias enzimas quinase e fosfatase, e que a primeira delas é inibida pela tiamina pirofosfato. Desse modo, esse cofator, em quantidades saturadoras, pode estabilizar o BCKD e aumentar a sua capacidade catalítica¹.

Como a MSUD é, na verdade, um distúrbio decorrente de diferentes bloqueios metabólicos dentro de um complexo enzimático (o BCKD), as manifestações clínicas da mesma são bastante variadas e compreendem pelo menos 7 subtipos (ver Tabela 1)^{1,2}.

Na forma clássica da MSUD, o bebê permanece bem até os 4 a 7 dias de vida, quando então os efeitos do acúmulo dos AACR e dos CACR começam a se fazer notar: inquietude e rejeição ao aleitamento, seguidos de cetoacidose com ap-

Unidade de Genética Médica, Serviço de Pediatria e Serviço de Nutrição do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Departamentos de Medicina Interna, Pediatria e Genética da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Laboratório Nobel de Porto Alegre.

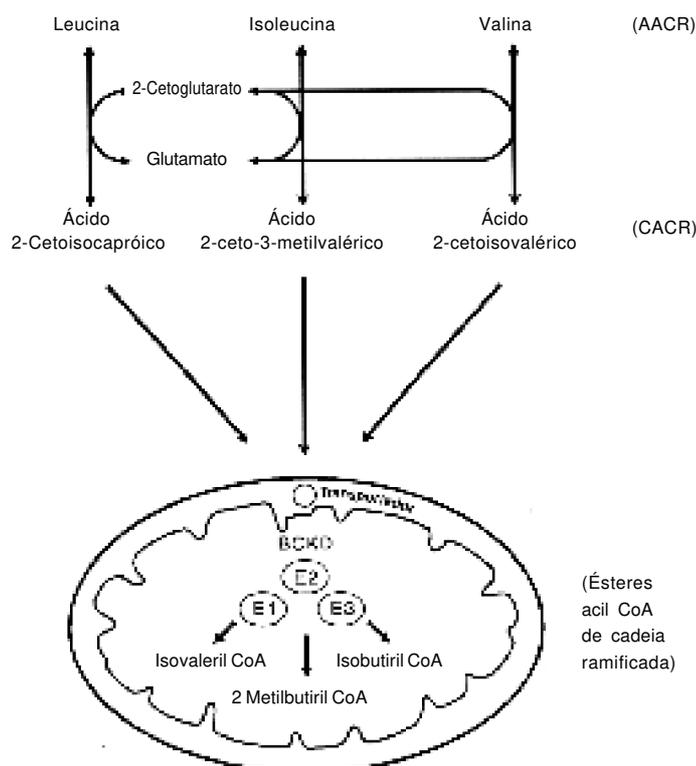


Figura 1 - Rota da metabolização de aminoácidos de cadeia ramificada. Na doença da urina do xarope de bordo, o bloqueio pode se dar em qualquer lugar dentro do complexo multienzimático BCKD (branched chain keto-acid, dehydrogenase): E1, E2 ou E3. AACR: aminoácidos de cadeia ramificada; CACR: cetoácidos de cadeia ramificada.

Adaptada de Danner e Elsas, 1989.

néia, coma e morte neonatal, ou de letargia e cetoacidose recorrentes. Se o paciente não tratado sobreviver às primeiras semanas de vida, sequelas neurológicas serão a regra: severo retardo de desenvolvimento psicomotor, posturas distônicas, oftalmoplegia e convulsões^{1,3}.

A triagem neonatal, possibilitando o diagnóstico e o tratamento antes das 2 semanas de vida, tem melhorado em muito o prognóstico destas crianças. O tratamento consiste na rápida redução das concentrações séricas dos AACR, particularmente a leucina, e na manutenção destes aminoácidos dentro de janelas terapêuticas, que permitam o desenvolvimento e o crescimento normais. Estes objetivos são alcançados com a restrição dietética dos AACR, através da administração de fórmulas protéicas artificiais livres dos mesmos, e com o uso auxiliar da tiamina^{1,4,5}.

Entretanto, como estes aminoácidos têm uma depuração renal bastante lenta, às vezes a suspensão de sua ingestão não é suficiente para o rápido controle sérico dos AACR. Nestes casos, a instalação de uma diálise peritoneal, de uma hemofiltração ou de uma glico-insulinoterapia, como medida anabolizante, são fundamentais para o sucesso terapêutico^{1,3,6,7}.

O diagnóstico pré-natal é possível de ser realizado através da medida da descarboxilação da [1-C¹⁴]Leucina em amostra de vilosidade coriônica ou em células do líquido amniótico⁸.

Como a frequência desta desordem pode ser, ao menos no nosso meio, maior do que a literatura comenta - 1/84.156, num levantamento realizado em recém-nascidos brasileiros, versus a frequência européia e norte-americana de 1/275.000^{1,9} -, e como o Hospital de Clínicas de Porto Alegre é um centro de referência para o tratamento das aminoacidopatias em geral, nós a seguir relataremos nossa primeira experiência terapêutica da MSUD. Nossos objetivos foram o de tornar disponível esta experiência a todos os colegas pediatras e o de enfatizar a grande importância que a cooperação interdisciplinar teve para o sucesso que era possível se esperar deste episódio.

Relato do Caso

L.K.M., masculino, D. N. 24/11/1991, procedente do Paraná, veio encaminhado a este Hospital aos 5 meses com história de letargia e de irritabilidade desde os primeiros dias de vida, acompanhados de ausência de desenvolvimento

Tabela 1 - Classificação clínica da doença da urina do xarope de bordo

Fenótipo	Idade de início	Sintomas	Leucina plasmática (micromoles/L)	Características Bioquímicas
Clássico	Neonatal até o 1º ano	Cetoacidose, convulsões, apnéia e hipoglicemia	1000-5000	Proteínas do BCKD presentes
Intermediário	Infância à vida adulta	Ataxia progressiva, RDPM e retardo de crescimento	400-2000	Proteínas do BCKD presentes
Intermitente	Infância à vida adulta	Ataxia e cetoacidose intermitentes	50-4000	Proteínas do BCKD presentes
Responsivo	Infância à vida adulta	Mais leve do que a forma clássica	50-5000	Aumento da atividade do BKCD com o uso de tiamina
Deficiência de E1 beta	Neonatal	Iguais à forma clássica; morte precoce	4000	Células GM 1654
Deficiência de E2	Neonatal	Apnéia, coma e cetoacidose	4000	Ausência de E2 por imunoblot
Deficiência de E3	Neonatal	Hipotonia com lesão progressiva do SNC	400-600	Ausência de E3 por imunoprecipitação

RDPM: retardo do desenvolvimento psicomotor; BCKD: branched chain keto-acid dehydrogenase (ver texto); E1, E2, E3: componentes da BCKD (ver figura 1)
Adaptado de Danner e Elsas, 1989

psicomotor, de 5 episódios de broncopneumonia e de alterações eletroencefalográficas que motivaram a administração de fenobarbital. Aos 2 meses de vida, foram realizadas cromatografias de aminoácidos urinários e sanguíneos, nas quais foram constatados excessivos níveis de leucina, de isoleucina e de valina (os AACR).

O bebê era filho de pais não consanguíneos de origem ucraniana e alemã e tinha um irmão e uma irmã saudáveis.

Ao internar, ainda sem tratamento, aos 5 meses, o paciente apresentava opistótono contínuo, ausência de contato visual e períodos de apnéia que foram aumentando de frequência. O seu peso era de 5.600 g e seu comprimento era de 62 cm, denotando desnutrição aguda, estágio 1 de Waterlow¹⁰. Estava gemente e teve o primeiro episódio de crise convulsiva tônico-clônica generalizada.

Imediatamente antes da instituição de uma dieta hipoprotéica (1g/kg/dia) e hipercalórica (130 Cal/kg/dia), associada à administração de tiamina*, coletamos uma amostra de plasma para a quantificação dos aminoácidos através da técnica de cromatografia líquida de alto desempenho ("high performance liquid chromatography", ou HPLC).

Os resultados obtidos no primeiro dia, na vigência de uma dieta livre, foram de valina: 300,8 micromoles/L (normal até 161), isoleucina: 262,8 micromoles/L (normal até 39) e leucina: 1956,3 micromoles/L (normal até 77) (ver Tabela 2).

Esses níveis foram virtualmente diagnósticos para MSUD, mas também nos obrigaram a tomar medidas urgentes de controle sérico dos AACR, em especial da leucina. A fórmula alimentar artificial, livre dos AACR só seria obtida em alguns dias, e a criança passara a apresentar apnéias repetidas e ominosas. Mesmo que fosse iniciada imediatamente, a dieta específica não seria capaz de reduzir de forma rápida os níveis de valina, de leucina e de isoleucina até as concentrações aceitas para um tratamento de manutenção (ver Tabela 2).

Assim, o bebê foi levado à CTI pediátrica, onde realizou-se administração parenteral, durante 21 horas, de insulina associada a glicose em quantidade suficiente para manter a glicemia normal. Nosso intuito era o de promover um intenso anabolismo, com a captura celular desses aminoácidos. A eficácia dessa medida pode ser evidenciada através dos níveis plasmáticos dos AACR obtidos algumas horas após a suspensão da glico-insulinoterapia: as concentrações da valina e da isoleucina tinham sido reduzidas para aquelas consideradas normais e até menores do que os limites terapêuticos. A leucina plasmática havia praticamente atin-

* O propósito da administração de tiamina é o de ativar o complexo BCKD, naqueles raros casos de MSUD fenótipo responsivo (ver Tabela 1 e introdução).

gido os níveis de controle (ver Tabela 2). A leucina tem uma importância especial, pois parece ser o metabólito mais tóxico que se acumula nesta doença. Assim, de 1.956,3 micromoles/L iniciais, do dia 1, a leucina foi reduzida para 275,3 micromoles/L, no dia 3 (para uma janela terapêutica de 80 a 200 micromoles/L, durante a terapêutica de manutenção), tendo isso ocorrido ainda antes da administração da fórmula alimentar especial.

A partir do terceiro dia da internação, o paciente começou a apresentar sinais de melhora clínica, uma vez que a postura em opistótono desapareceu e as apnéias não mais ocorreram. O paciente tornou-se alerta durante a maior parte do dia, voltando a ter contato visual com sua mãe. Uma tomografia cerebral computadorizada realizada na ocasião demonstrou atrofia cerebral difusa, sem qualquer evidência de edema na fossa posterior.

Quatro dias após a glico-insulinoterapia, obtivemos a fórmula artificial livre dos AACR (Analog MSUD, doado pela *Ross Laboratories*, Ohio, USA) usada como única alimentação do bebê nos 16 dias subseqüentes. Com um regime de 100 g deste derivado de aminoácidos por dia, em mamadeiras, administrávamos o equivalente a 151 Cal/kg/dia e a 2,3 g de equivalente protéico/kg/dia (a dieta era, em outras palavras, hipercalórica, pois o bebê internara com baixo peso).

Sabe-se que os AACR são essenciais para o crescimento do bebê, e que sua ingestão não deve ser totalmente restringi-

da¹. Desse modo, no planejamento nutricional desta criança, houve a prescrição de:

1) uma quantidade limitada de proteína natural, capaz de oferecer as quantidades necessárias de valina, isoleucina e leucina - aproximadamente 1,5 g/ kg/dia;

2) complemento protéico livre destes AACR, para que as necessidades nutricionais fossem preenchidas - aproximadamente 100 g de Analog MSUD;

3) ingestão de outros alimentos energéticos, para permitir o crescimento e, simultaneamente, impedir o catabolismo - 50-55% de açúcares e 30-35% de lipídios/dia;

4) fluidos necessários.

Infelizmente, o Analog MSUD não é produzido no Brasil. Em função de dificuldades financeiras, os pais foram obrigados a interromper o tratamento específico por 3 meses, durante os quais mantivemos a criança com a dieta hipoprotéica e hipercalórica original, na qual o conteúdo de leucina era de 600 mg/dia. Os efeitos dessa suspensão podem ser observados na Tabela 2. Três meses depois, foi possível recomeçar o tratamento, que desde então sofreu uma série de irregularidades. Por fim, o paciente passou a retornar para as avaliações ambulatoriais após longos intervalos, em função da distância entre nosso hospital e sua cidade de origem.

Atualmente, o paciente tem 2 anos e está apenas se sentando sem apoio.

Tabela 2 - Fluxogramas dos controles plasmáticos dos AACR, associados às medidas terapêuticas simultâneas

	Valor normal (micromoles/L)	Janela terapêutica p/ a MSUD	Dia 01 (diagnóstico)	Dia 03	Dia 07	Dia 23	Dia 35	Dia 76	Dia 186	Dia 318	Dia 438
Valina	até 161	200-425	300,8	34	16,2	12,5	58,3	81,8	10,4	213,0	164,1
Isoleucina	até 39	40-90	262,8	60,2	34,4	132,5	163,8	243,4	11,5	96,2	109,0
Leucina	até 77	80-200	1956,3	275,3	178,0	138,3	187,4	690,9	144,6	666,9	367,5
Idade			5m			5m15d		7a15d			1a7m
Dieta			Livre	Hipoprot. Hipercal.	ANALOG MSUD isolado			Hipoprot. Hipercal.	ANALOG MSUD mais proteína natural		
Outra Terapêutica				Tiamina							
			Insulin.								

AACR: Aminoácidos de Cadeia Ramificada; MSUD: Doença da Urina do Xarope de Bordo; Hipoprot.: Hipoprotéica; Hipercal.: Hipercalórica; ANALOG MSUD: fórmula alimentar livre de aminoácidos de cadeia ramificada; Insulin.: insulinoterapia

Para documentação do bloqueio metabólico específico, uma biópsia de pele foi coletada, a partir da qual obtiveram-se fibroblastos cultivados. Nessas células, foi medida a descarboxilação da [1-C14]Leucina, sendo que o resultado obtido foi de 0,2 pmol/3h/10 Ug de proteína. Os controles simultâneos, normais (n=3) foram de 91, 100 e 129 pmol/3h/10 Ug de proteína. A descarboxilação da leucina foi, portanto, extremamente deficiente, o que foi consistente com o diagnóstico de MSUD.

Discussão

O prognóstico dos portadores da MSUD tem mudado nitidamente nos últimos 10 anos, no Primeiro Mundo, em decorrência do aperfeiçoamento dos programas de triagem neonatal, do diagnóstico e do manejo terapêutico dessa doença^{1,5,11,12,13}. Danner e Elsas (1989), por exemplo, compararam seus casos diagnosticados até 1980 com os diagnosticados a partir desse ano e demonstraram que de lá para cá não só não houve mortes entre os 10 últimos casos por eles tratados, como também o QI alcançado foi superior a 90 pontos em 7 dos 10 pacientes. Todos estes 10 pacientes relatados a partir de 1980, entretanto, haviam sido diagnosticados e tratados com menos de 30 dias de vida.

À luz do relativo otimismo apontado pela literatura, podemos ponderar que o prognóstico dos portadores da MSUD depende, na verdade, de dois fatores principais:

- da precocidade com que é feito o diagnóstico;

- da eficácia com que é alcançado o controle bioquímico, a partir da terapêutica nutricional e medicamentosa.

O primeiro desses fatores reflete a disponibilidade da triagem efetivamente neonatal para todos os recém-nascidos de uma população, seguida da recuperação rápida dos casos positivos e de uma rápida decisão diagnóstica. O caso aqui apresentado é exemplar do que não deveria acontecer. Apesar de o bebê ter nascido num dos poucos estados brasileiros onde o *screening* neonatal é oferecido a todos os recém-nascidos, ele escapou a essa triagem, que consistiu de uma medida quantitativa do aminoácido fenilalanina (triagem voltada especificamente para a fenilcetonúria, que não detecta a MSUD, entre outras aminoacidopatias). A seguir, apesar de terem sido obtidos fortes indícios de MSUD aos 2 meses de vida, o paciente demorou outros 3 meses para chegar a um serviço preparado para seu diagnóstico e tratamento. Por fim, não obstante estivéssemos preparados para o seu atendimento, não dispúnhamos do medicamento imprescindível para tais casos, que é a fórmula alimentar livre dos AACR.

A respeito do segundo aspecto determinante do prognóstico nesses casos - vale dizer, a eficácia do controle bioquímico propriamente dito -, podemos comentar que as medidas terapêuticas empregadas, quando disponíveis, foram bem sucedidas. Tudo nos leva a crer que, fosse o diagnóstico precoce e fosse o Analog MSUD disponível para ele, teríamos boas chances de auxiliar o bebê a ter uma evolução psicomotora favorável.

Essa conclusão baseou-se não somente na evidente rapidez e disponibilidade dos ensaios quantitativos dos aminoácidos, mas também no trabalho da equipe multidisciplinar responsável pelo manejo intensivo e nutricional. Essa equipe, formada por geneticistas clínicos, bioquímicos, nutricionistas e intensivistas pediátricos, está, pois, preparada para atender novos casos de MSUD, ou de outros erros inatos do metabolismo de manejo complexo.

Agradecimentos

Agradecemos ao Dr. Anthony H. Fensom, do Guy's Hospital de Londres, pela realização do ensaio de descarboxilação da [1-C14]Leucina em fibroblastos.

Referências bibliográficas

1. Danner DJ e Elsas LJ. Disorders of branched chain amino acid and keto acid metabolism. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, ed. The metabolic basis of inherited disease. 6ª ed. New York: McGraw-Hill, 1989:671.
2. Nobukuni Y, et al. Molecular diagnosis of maple syrup urine disease: screening and identification of gene mutations in the branched-chain alpha-ketoacid dehydrogenase multienzyme complex. *J Inher Metab Dis*, 15 (5) : 827-33.
3. Casadevall I, Ogier H, Germain Jf, Daoud P, Hartmann JF, Mercier JC e Beaufils F. Continuous arteriovenous hemofiltration. Management in case of neonatal leucinosi. *Arch Fr Pediatr* 1992; 49 (9) : 803-805.
4. Naughten ER, Saul IP, Roche G, Mullins C. Early diagnosis and dietetic management in newborn with MSUD. Birth to six weeks. *J Inherited Metab Dis* 1985; 8: 131.
5. Treacy E, Clow CL, Reade TR, Chitayat D, Mamer OA, Scriver CR. Maple syrup urine disease: interrelations between branched chain amino-, oxo- and hydroxyacids; implications for treatment; associations with CNS dysmyelination. *J Inherited Metab Dis* 1992; 15: 121-135.
6. McMahon Y e MacDonell RC. Clearance of branched chain amino acids by peritoneal dialysis in maple syrup urine disease. *Adv Perit Dial* 1990; 6: 31-34.
7. Thompson GN, Butt WW, Shann FA, Kirby DM, Henning RD, Howells DW e Osborne A. Continuous venovenous hemofiltration in the management of acute decompensation in inborn errors of metabolism. *J Pediatr* 1991; 118: 879-884.
8. Shih VE, Mandell R. Prenatal diagnosis of amino acid and related disorders. In: Milunsky A, ed. Fetus diagnosis, prevention and treatment. 3ª ed. London: The Johns Hopkins University Press, 1992: 353.
9. Camargo Neto E, Schulte J, Lewis E e Giugliani R. Report from a wide range brazilian screening program. Proceedings of 9th Neonatal Screening Symposium, North Carolina, abril de 1992, p. 44.
10. Waterlow JC. Classification and definition of protein-calorie malnutrition. *Br Med J* 1972; 3: 566.



11. Kaplan P, et al. Intellectual outcome in children with maple syrup urine disease. *J Pediatr* 1991; 119: 46-50.
12. Nord A, van Doorninck WJ e Greene C. Developmental profile of patients with maple syrup urine disease. *J Inherited Metab Dis* 1991;14; 881-889.
13. Parsons HG, Carter RJ, Unrath M e Snyder FF. Evaluation of branched-chain amino acid intake in children with maple syrup urine disease and methylmalonic aciduria. *J Inher Metab Dis* 1990; 13: 125-136.

Endereço para correspondência:

Profa. Laura B. Jardim

Unidade de Genética Médica

Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Rua Ramiro Barcelos, 2350

CEP 90035-003 - Porto Alegre - RS