





## ENFERMEDAD DE LA ORINA CON OLOR A JARABE DE ARCE: REPORTE DE DOS CASOS

### MAPLE SYRUP URINE DISEASE: REPORT OF TWO CASES

 Wendy Lizeth Mendoza Jamanca <sup>1,a</sup>,  Carmen Rosa Dávila-Aliaga <sup>2,b</sup>,  Pilar Medina-Alva <sup>2,c</sup>,  
 Rosa Alvarado Merino <sup>2,c</sup>

#### RESUMEN

La enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce es un error congénito del metabolismo, con la encefalopatía aguda como manifestación neonatal común. **Caso 1.** Una neonata de 7 días presentó somnolencia y rechazo a la lactancia, evolucionando a fallo ventilatorio, compromiso neurológico, acidosis metabólica y muerte. Los análisis mostraron niveles elevados de aminoácidos de cadena ramificada y una prueba genética confirmó el diagnóstico. **Caso 2.** Un neonato de 10 días ingresó con rechazo a la lactancia, hipoglucemia y convulsiones. Los análisis revelaron aminoácidos ramificados elevados y el diagnóstico fue confirmado genéticamente. Recibió nutrición parenteral y fórmula especial, con mejoría neurológica progresiva. Actualmente, con 2 años 7 meses, sigue en control multidisciplinario. **Conclusión.** La detección precoz de esta enfermedad en el tamizaje neonatal mejora significativamente el pronóstico neurológico.

**Palabras clave:** Enfermedad de la Orina de Jarabe de Arce, neonato, infante, errores Innatos del Metabolismo de los Aminoácidos, Enfermedades Metabólicas. (Fuente: Decs).

#### ABSTRACT

Maple syrup urine disease is a congenital metabolic disorder, commonly presenting as acute neonatal encephalopathy. **Case 1.** A 7-day-old neonate exhibited somnolence and refusal to breastfeed, later developing respiratory failure, neurological impairment, metabolic acidosis, and death. Elevated levels of branched-chain amino acids and a confirmatory genetic test established the diagnosis. **Case 2.** A 10-day-old neonate was admitted with breastfeeding refusal, hypoglycemia, and seizures. Elevated branched-chain amino acids confirmed the diagnosis genetically. The patient received parenteral nutrition and a special formula, leading to progressive neurological improvement. Currently, at 2 years and 7 months, the patient remains under multidisciplinary follow-up. **Conclusion.** Early detection of maple syrup urine disease through neonatal screening significantly improves neurological outcomes. (Source: Mesh NLM).

**Keywords:** Maple syrup urine disease, neonate, infant, Amino Acid Metabolism, Inborn Errors, Metabolic Diseases.

#### INTRODUCCIÓN

La enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce (MSUD, por sus siglas en inglés) es un trastorno autosómico recesivo infrecuente que afecta el metabolismo de los aminoácidos de cadena ramificada (ACR): leucina, isoleucina y valina. Esta condición se origina por la deficiencia en la actividad del complejo enzimático 2-cetoácido deshidrogenasa de cadena ramificada (BCKD), lo que resulta en la acumulación tóxica de estos aminoácidos y sus derivados, desencadenando manifestaciones clínicas severas, como daño neurológico irreversible o la muerte si no se diagnostica y trata de manera oportuna <sup>(1,2)</sup>.

Anivel global, la incidencia de MSUD es de 1 caso por cada 185,000 recién nacidos, con una frecuencia notablemente

mayor en poblaciones con alta consanguinidad, como los Menonitas <sup>(3,4)</sup>. A pesar de los avances en el diagnóstico temprano mediante programas de tamizaje neonatal en países desarrollados, en diversas regiones, incluyendo partes de América Latina, la enfermedad continúa siendo una amenaza significativa debido a la falta de detección sistemática, lo que subraya la importancia de la sospecha clínica y el manejo adecuado <sup>(3-6)</sup>.

Los casos clínicos presentados en este estudio ilustran la variabilidad en la presentación clínica de la MSUD y los desafíos diagnósticos y terapéuticos que implica, especialmente en regiones con acceso limitado a recursos diagnósticos y terapéuticos. Asimismo, se discute la aparición de manifestaciones cutáneas raras, como la acrodermatitis dismetabólica, una complicación

<sup>1</sup> Departamento de Neonatología, Instituto Nacional Materno Perinatal, Lima, Perú.

<sup>2</sup> Facultad de Medicina Hipólito Unanue, Universidad Nacional Federico Villarreal, Lima, Perú.

<sup>a</sup> Médico Residente de Neonatología

<sup>b</sup> Médico Pediatra – Neonatóloga

<sup>c</sup> Médico Neuropediatra

**Citar como:** Mendoza Jamanca WL, Dávila-Aliaga CR, Medina-Alva P, Alvarado Merino R. Enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce: reporte de dos casos. Rev Peru Investig Matern Perinat. 2024; 13(2): 39-43. DOI: <https://doi.org/10.33421/inmp.2024391>

asociada a la deficiencia de aminoácidos durante el tratamiento, poco frecuente en la literatura <sup>(1,3,7,8)</sup>.

El objetivo de este reporte es destacar la importancia del diagnóstico temprano y el manejo multidisciplinario en la MSUD, a través de la presentación de dos casos clínicos que evidencian la variabilidad fenotípica de la enfermedad y los retos en su tratamiento.

A continuación, se presentan dos casos de recién nacidos afectados por esta enfermedad, atendidos en el Instituto Nacional Materno Perinatal.

## REPORTE DE CASO

### Reporte de Caso 1

Se presenta el caso de una recién nacida a término (39 semanas de gestación), con un peso al nacer de 3000 gramos, talla de 49 cm y perímetro cefálico de 33 cm. La madre, primigesta de 33 años, tuvo un control prenatal adecuado. El padre reportó la muerte de dos hermanos antes del primer año de vida, sin causa conocida. La neonata fue dada de alta al tercer día, alimentada exclusivamente con leche materna.

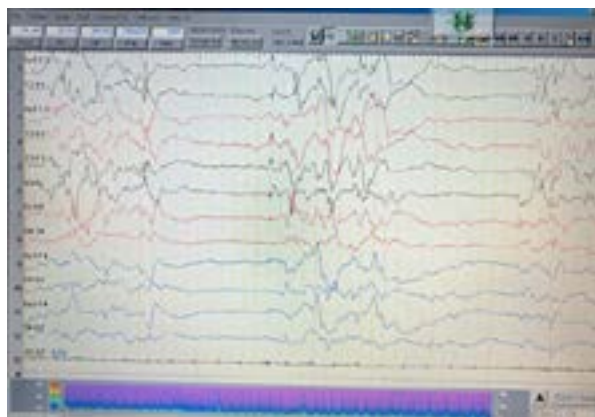
A los siete días de vida, presentó succión débil y somnolencia, lo que llevó a su reingreso hospitalario a los nueve días. A su llegada, se observaron signos de deshidratación, hipotonía y letargia progresiva. El examen físico reveló piel seca, labios agrietados, hipoactividad, respuesta pobre a estímulos, hipotonía generalizada y fontanela normotensa. Ante la sospecha de sepsis y meningoencefalitis, se inició tratamiento antibiótico empírico, que fue suspendido tras resultados negativos en los hemocultivos. La encefalopatía metabólica llevó a la evaluación de errores innatos del metabolismo.

La condición de la paciente se deterioró rápidamente, presentando apnea, disminución del nivel de conciencia e insuficiencia respiratoria con acidosis. A los diez días de vida, fue ingresada en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN) para soporte ventilatorio. Los exámenes bioquímicos y del líquido cefalorraquídeo fueron normales, pero el examen neurológico mostró letargia e hipertonia. A los doce días, presentó movimientos de pedaleo y braceo; el electroencefalograma de amplitud integrada (aEEG) detectó crisis convulsivas, por lo que se inició tratamiento con fenobarbital. La resonancia magnética cerebral sin contraste, incluyendo secuencias T2 y difusión (DWI), mostró lesiones con incremento de la señal en el tronco cerebral, tálamos, brazo posterior de la cápsula interna y cerebelo (Figura 1).

A los quince días, los análisis de aminoácidos y acilcarnitinas en sangre seca revelaron niveles elevados de leucina y valina, sugiriendo MSUD. Se suspendió la

dieta con aminoácidos de cadena ramificada e inició una fórmula especial libre de estos, junto con tiamina vía oral. Los controles mostraron mejora neurológica, con disminución de los niveles plasmáticos de aminoácidos. El diagnóstico fue confirmado genéticamente, identificando la variante patogénica c.169C>T (p.Gln57) en homocigosis para el gen BCKDHB.

A los 27 días, la paciente ya no requirió ventilación mecánica invasiva y fue trasladada a cuidados intermedios, donde permaneció 41 días sin crisis convulsivas y con suspensión de los anticonvulsivantes. Sin embargo, a los 40 días, desarrolló sepsis tardía y meningitis por *Enterobacter cloacae*, complicadas por lesiones dérmicas exacerbadas tras una transfusión sanguínea (figura 2). A los 69 días de vida, reingresó a la UCIN por shock séptico y falleció poco después.



**Figura 1.** Trazado de un electroencefalograma de amplitud integrada realizado a un neonato que muestra patrón de salva-supresión durante la evaluación de encefalopatía metabólica en la Unidad de Cuidados Intermedios (caso 1).



**Figura 1.** Lesiones dérmicas en paciente con enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce.

### Reporte de Caso 2

Se presenta el caso de una recién nacida de 41 semanas de gestación, nacida por cesárea con un peso de 3415 gramos y una talla de 50 cm. La madre, primigesta de 29 años, tuvo dos controles prenatales y no reportó

antecedentes de consanguinidad. El parto por cesárea se realizó debido a taquicardia fetal y líquido amniótico meconial. La neonata obtuvo un puntaje APGAR de 8 al primer minuto y 9 a los cinco minutos, siendo dada de alta al tercer día sin complicaciones, alimentada exclusivamente con leche materna.

A los seis días de vida, la paciente presentó irritabilidad y cólico. Al décimo día, mostró succión débil, hipoactividad y somnolencia, por lo que fue llevada a emergencias, donde se halló un nivel de hemoglucotest de 29 mg/dl y alteración del sensorio. El examen físico reveló hipotonía axial y fontanela normotensa. Se inició tratamiento antibiótico, que fue suspendido tras obtener hemocultivos y cultivos de líquido cefalorraquídeo negativos. Ante la sospecha de un error innato del metabolismo, se continuó la evaluación (figura 2).



**Figura 3.** Paciente con encefalopatía metabólica por enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce.



**Figura 4.** Trazado de encefalograma de amplitud integrada mostrando actividad continua sin ciclos de sueño y crisis eléctricas bilaterales.

A los 13 días de vida, la paciente presentó convulsiones y niveles elevados de amonio plasmático (217.5  $\mu\text{mol/L}$ ), iniciándose tratamiento con benzoato de sodio. A los 24 días, la cromatografía de ácidos orgánicos en orina fue positiva para dinitrofenilhidrazina. Se instauró nutrición parenteral y alimentación con una fórmula especial libre

de aminoácidos de cadena ramificada, lo que resultó en una mejora neurológica progresiva y disminución de los niveles plasmáticos de estos aminoácidos. La resonancia magnética cerebral, con secuencias T2 y DWI, mostró lesiones compatibles con MSUD, afectando el tronco cerebral, tálamos, brazo posterior de la cápsula interna y cerebelo (figura 4 y 5).



**Figura 5.** Resonancia magnética cerebral en vista coronal (secuencia T2) que muestra hiperintensidad en tronco cerebral, tálamos, brazo posterior de la cápsula interna y cerebelo.

El diagnóstico se confirmó mediante la identificación de dos variantes patogénicas en el gen DBT, específicamente la variante homocigota c.1232C>T (p.Pro411Leu). La paciente fue dada de alta con evolución favorable, recibiendo una fórmula láctea especial y seguimiento multidisciplinario. A la fecha, con 2 años y 7 meses, la paciente no ha tenido nuevos episodios de descompensación metabólica, aunque presenta leve disminución del tono postural y camina con apoyo.

## DISCUSIÓN

La MSUD es un error innato del metabolismo que, si no se trata de manera precoz, puede ocasionar graves secuelas neurológicas e incluso la muerte. En nuestro país, esta enfermedad no está incluida en el tamizaje neonatal, por lo que su diagnóstico depende de la identificación de una descompensación clínica. En contraste, en Estados Unidos, Canadá y varios países europeos, el cribado neonatal ampliado incluye el despistaje de esta patología. <sup>(9,10,11)</sup>

La edad de inicio de síntomas en los casos presentados ocurrieron dentro de la primera semana de vida, similar a lo reportado por los autores Ramírez F. <sup>(1)</sup>; Heldt K. <sup>(9)</sup> y Marchant H en sus estudios sobre la patología <sup>(10)</sup>. Y como, además, lo mencionan distintas literaturas los

primeros síntomas en presentarse fueron la disminución de lactancia y compromiso neurológico <sup>(1,11,12)</sup>.

La dermatitis que presentó uno de los pacientes se asocia al déficit de isoleucina, pues el déficit prolongado de este produce decoloración de la mucosa bucal, fisuras en la comisura de labios, temblor de extremidades y descamación de la piel <sup>(3,13)</sup> Uaariyapanichkul J. <sup>(14)</sup> reportó un caso de acrodermatitis dismetabólica debido a la deficiencia de isoleucina la cual fue administrada, en nuestro caso pese al suplemento específico no obtuvimos respuesta, probablemente debido a la infección intrahospitalaria asociada a las lesiones dérmicas, en cuyo caso se ha descrito que podría afectar la evolución del paciente pese a la administración del suplemento <sup>(13)</sup>.

El manejo en ambos casos consistió en un estricto control nutricional, limitando la ingesta de los aminoácidos involucrados con fórmula especial para MSUD y suplemento dietético de aminoácidos al igual que lo reportado por Marchant H. <sup>(12)</sup>, Rivera T. y Pineda L. <sup>(7)</sup>.

En cuanto compromiso neurológico en pacientes con MSUD requiere un monitoreo cerebral mediante electroencefalografía, ya sea convencional o EEGa, para la detección de encefalopatías y crisis <sup>(14)</sup>. En estos pacientes, se han descrito patrones electroencefalográficos específicos, como el tipo salva-supresión, característico de los errores innatos del metabolismo <sup>(15)</sup>. En los casos presentados, ambos pacientes sufrieron crisis convulsivas; el primero evolucionó a salva-supresión y estado epiléptico, mientras que el segundo mostró un trazado continuo sin ciclos de sueño, mejorando tras la estabilización metabólica <sup>(15)</sup>. Estos hallazgos sugieren una correlación entre el patrón electroencefalográfico y el pronóstico <sup>(16)</sup>.

El patrón radiológico en MSUD es característico y ha sido bien documentado en los casos presentados, coincidiendo con lo descrito en la literatura. La DWI es especialmente útil para el diagnóstico temprano, revelando compromiso en el globo pálido, tálamo, cápsula interna, tronco cerebral y sustancia blanca cerebelosa, lo que indica edema intramielínico, típicamente reversible <sup>(17)</sup>, confirmado por la resonancia magnética de control en el segundo caso.

La diferencia en el desenlace entre ambos pacientes se atribuye a complicaciones intercurrentes en el primer caso, como shock séptico y acrodermatitis enteropática, que provocaron descompensaciones metabólicas y muerte.

Estos casos subrayan la importancia del diagnóstico temprano y del manejo integral en enfermedades metabólicas raras como la MSUD. Aunque el tratamiento puede mejorar significativamente el pronóstico, las complicaciones infecciosas y las crisis metabólicas

agudas siguen siendo desafíos considerables. La vigilancia continua y un enfoque multidisciplinario son esenciales para optimizar los resultados en estos pacientes.

Se obtuvo el consentimiento informado para la publicación de estos casos, asegurando la confidencialidad y privacidad de los pacientes.

## CONCLUSIONES

La enfermedad de orina con olor de jarabe de arce es un error innato del metabolismo que puede ser mortal o generar severa discapacidad neurológica, por tanto, es importante recalcar que la detección precoz permitirá el pronto inicio de medidas terapéuticas específicas, lo cual será determinante en cuanto al pronóstico neurológico. Así como la MSUD, aproximadamente la mitad de los errores innatos de metabolismo debutan en la edad neonatal, por lo que sería importante que esta patología sea incluida en el tamizaje neonatal nacional.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Ramírez F, Mato I, Barboza A, 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;e178–82.
- Blackburn PR, Gass JM, Vairo FPE, Farnham KM, Atwal HK, Macklin S, et al. Maple syrup urine disease: mechanisms and management. Appl Clin Genet. 2017;10:57–66. doi:10.2147/TACG.S125962
- Bernal GAD, Vázquez MB, Espinosa M de la CG. Manifestaciones cutáneas en la enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce: reporte de un caso. Rev Finlay [Internet]. 2024 [citado el 20 de agosto de 2024];14(3). Disponible en: <https://revfinlay.sld.cu/index.php/finlay/article/view/1436>
- Montañez AEA, Padilla SMB, Páez SYS. Reporte de caso y revisión de literatura: Enfermedad de orina con olor a jarabe de arce. Pediatría. 2020;53(1):30–5. doi:10.14295/rp.v53i1.158
- Deon M, Guerreiro G, Girardi J, Ribas G, Vargas CR. Treatment of maple syrup urine disease: Benefits, risks, and challenges of liver transplantation. Int J Dev Neurosci Off J Int Soc Dev Neurosci. 2023;83(6):489–504. doi:10.1002/jdn.10283
- Liu Q, Li F, Zhou J, Liu X, Peng J, Gong L. Neonatal maple syrup urine disease case report and literature review. Medicine (Baltimore). 2022;101(50):e32174. doi:10.1097/MD.00000000000032174
- Rivera TSL, Pineda LYB. Enfermedad de Orina Olor a Jarabe de Arce: presentación de caso clínico. Acta Pediátrica Hondureña. 2015;6(1):423–9. doi:10.5377/pediatria.v6i1.2905
- Xu J, Jakher Y, Ahrens-Nicklas RC. Brain Branched-Chain Amino Acids in Maple Syrup Urine Disease: Implications for Neurological Disorders. Int J Mol Sci. 2020;21(20):7490. doi:10.3390/ijms21207490
- Harris-Haman P, Brown L, Massey S, Ramamoorthy

- S. Implications of Maple Syrup Urine Disease in Newborns. *Nurs Womens Health*. 2017;21(3):196–206. doi:10.1016/j.nwh.2017.04.009
10. Chen T, Lu D, Xu F, Ji W, Zhan X, Gao X, et al. Newborn screening of maple syrup urine disease and the effect of early diagnosis. *Clin Chim Acta Int J Clin Chem*. 2023;548:117483. doi:10.1016/j.cca.2023.117483
  11. Heldt K, Schwahn B, Marquardt I, Grotzke M, Wendel U. Diagnosis of MSUD by newborn screening allows early intervention without extraneous detoxification. *Mol Genet Metab*. 2005;84(4):313–6. doi:10.1016/j.ymgme.2004.11.010
  12. Marchant H S, Lippi Q A, Villanueva C C, Selamé G R, Puchi S A. Enfermedad de orina con olor a jarabe de arce: reporte de dos casos. *Rev ANACEM Impresa*. 2016;30–4.
  13. Liu Q, Li F, Zhou J, Liu X, Peng J, Gong L. Neonatal maple syrup urine disease case report and literature review. *Medicine (Baltimore)*. 2022;101(50):e32174. doi:10.1097/MD.00000000000032174
  14. Hellström-Westas L, Rosén I. Continuous brain-function monitoring: state of the art in clinical practice. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2006;11(6):503–11. doi:10.1016/j.siny.2006.07.011
  15. Poothrikovil RP, Al Thihli K, Al Futaisi A. EEG Pattern in Neonatal Maple Syrup Urine Disease: Description and Clinical Significance. *Neurodiagnostic J*. 2021;61(3):123–31. doi:10.1080/21646821.2021.1935628
  16. Shalak LF, Laptook AR, Velaphi SC, Perlman JM. Amplitude-integrated electroencephalography coupled with an early neurologic examination enhances prediction of term infants at risk for persistent encephalopathy. *Pediatrics*. 2003;111(2):351–7. doi:10.1542/peds.111.2.351
  17. Ngalamika O, Selvaraj WMP, Yikona FK, Mumba C. Acquired Acrodermatitis Enteropathica in a 28-Year-Old Male with Type 1 Diabetes. *Case Rep Dermatol Med*. 2021;2021:5572583. doi:10.1155/2021/5572583
- 

### Correspondencia

Carmen Rosa Dávila Aliaga

Dirección: Jr. Belgrano 372- Pueblo Libre, Lima, Perú.

Teléfono: +51 999042084

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