

Tratamento metabólico da doença da urina do xarope de bordo

Metabolic treatment of the maple syrup urine disease

Eugênia Ribeiro Valadares¹, José Sabino de Oliveira², Luiz Eduardo Parreiras Tálamo³

RESUMO

Objetivo: relatar caso de doença da urina do xarope de bordo (leucínose) e demonstrar como obterem-se bons resultados com o tratamento metabólico da doença.

Descrição do caso: recém-nascida, desenvolveu no quinto dia de vida dificuldade de sucção, prostração e alternância de hipotonia e hipertonia axial. Foi admitida com 12 dias de vida em unidade de tratamento intensivo com crises de hipertonia, opistótono, movimentos de pedalar e apneia. Foi submetida à CPAP nasal e instituído tratamento de suporte, com triagem infecciosa negativa. A cromatografia sanguínea de aminoácidos revelou aumento pronunciado de leucina (5.986,4 nmol/mL), isoleucina (488,1 nmol/mL) e valina (755,9 mmol/mL), sendo diagnosticada leucínose e iniciado o seu tratamento metabólico. Evoluiu com melhora neurológica, ganho de peso e redução dos níveis de leucina. Recebeu alta em boas condições. **Comentários:** houve queda mais lenta nos níveis de leucina do que o relatado na literatura, o que pode ser explicado pelo tempo necessário para conseguir-se a dieta especial (MSUD 1) e pelo fato da mistura de aminoácidos usada na nutrição parenteral conter leucina. Poder-se-ia alcançar controle bioquímico mais rápido se houvesse disponibilidade diária da análise sérica quantitativa de aminoácidos e mais agilidade na liberação dos resultados.

Palavras-chave: Doença da Urina de Xarope de Bordo/terapia; Dietoterapia; Leucina.

ABSTRACT

Objective: Case report of the maple syrup urine disease (leucinosi) and show how to get good results with the disease metabolic treatment. **Case description:** newborn developed in the 5th day of life difficulty poor sucking, prostration and alternating axial hypotonia and hypertonia, was admitted with 12 days of life in the intensive treatment unit, with attacks of hypertonia, opisthotonus, paddling movements and apnea. She underwent nasal CPAP and supportive care instituted, with negative infectious screening. The blood amino acid chromatography showed a pronounced increase of leucine (5.986,4 nmol/mL), isoleucine (488,1 nmol/mL) and valine (755,9 mmol/mL), with leucinosi diagnosis and started the metabolic treatment. Evolved with neurological improvement, weight gain and decreased the levels of leucine. She was discharged in good condition. **Comments:** there was a slower fall in levels of leucine than that reported in the literature, which can be explained by the time needed to get the special diet (MSUD 1) and because the mixture of amino acids used in the parenteral nutrition contain leucine. The biochemical control could be achieved faster if there was daily availability of the quantitative analysis of serum amino acids and more speed in the release of results.

Key words: Maple Syrup Urine Disease/therapy; Diet Therapy; Leucine.

¹ Médica doutora em Medicina pela Johannes Gutemberg Universitaet Mainz, Alemanha; pós-doutorado na Universidade de Viena, Áustria, na área de triagem neonatal / erros inatos do metabolismo; professora Associada do Departamento de Propeidêutica Complementar da UFMG, Belo Horizonte, MG - Brasil.

² Médico mestre em Saúde da Criança e do Adolescente pela Universidade Federal de Minas Gerais; especialização em Terapia Intensiva Pediátrica pela *Universite de Tours (Universite Francois Rabelais)*, U.T., Tours, França; chefe do CTI Pediátrico do Hospital das Clínicas da UFMG, coordenador do CTI Pediátrico Neocenter, professor do Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da UFMG, Belo Horizonte, MG - Brasil.

³ Médico especialista em Pediatria pela Sociedade Brasileira de Pediatria, intensivista pediátrico no Neocenter SA, Belo Horizonte, MG - Brasil.

Recebido em: 08/06/2009

Aprovado em: 08/10/2009

Instituição:
Neocenter SA, Unidade São Camilo

Endereço para correspondência:
Luiz Eduardo Parreiras Tálamo

Rua: Profª Maria Carolina Campos, 50/101
Nova Suíça
Belo Horizonte, MG - Brasil
CEP: 30.460-300
Email: eugenia@medicina.ufmg.br

INTRODUÇÃO

A leucínose ou doença da urina do xarope de bordo constitui-se em erro inato do metabolismo causado por deficiência da enzima desidrogenase de cetoácidos de cadeia ramificada, resultando em acúmulo dos aminoácidos leucina, isoleucina e valina.¹ A manifestação clínica é de encefalopatia metabólica. As manifestações clínicas, em geral, aparecem entre o quarto e o sétimo dias de vida e caracterizam-se por hipoatividade, sucção débil, perda de peso, hipotonia axial alternada com hipertonia de membros, opistótono, crises convulsivas e sinais de edema cerebral.² É confundido com sepse e meningite.³

O diagnóstico é confirmado pelos níveis séricos elevados de leucina, isoleucina e valina por análise quantitativa de aminoácidos.

A sua incidência na população geral é de cerca de 1:185.000 nascimentos, sendo que na população de menonitas dos Estados Unidos da América ela aumenta para 1:200.³⁻⁵

O seu tratamento consiste na inibição do catabolismo proteico, manutenção da síntese de proteínas e prevenção da deficiência de aminoácidos essenciais, possível por meio de ingestão de proteína na forma de hidrolisado de aminoácidos sem leucina, isoleucina e valina. Deve-se tratar o edema cerebral durante a sua evolução aguda, sendo às vezes necessário o uso de diuréticos, solução salina hipertônica, manitol e suporte ventilatório¹. A diálise peritoneal pode ser usada para a remoção da leucina.^{6,7}

RELATO DO CASO

Recém-nascida, com pré-natal sem complicações, sorologias normais, parto cirúrgico sem intercorrências, Apgar 8 e 9, peso ao nascimento de 3,14 kg, alta do berçário com a mãe. Apresentou no quinto dia de

vida dificuldade de sucção, engasgo, prostração, hipotonia axial alternada com hipertonia. Foi iniciado leite artificial no nono dia de vida, por suspeita de hipogalactia. Hospitalizada no 10º dia de vida devido à piora da sucção e hipertonia, sendo mantida sob observação e liberada após 24 horas de internação.

Admitida em Unidade de Terapia intensiva aos 12 dias de vida com crises de hipertonia, opistótono, movimentos de pedalar e apneia. O exame físico revelava fontanela abaulada, desidratação, hipotonia axial alternada com episódios de hipertonia, padrão respiratório periódico, reflexos primitivos ausentes. A paciente pesava 3 kg. Foi colocada em CPAP nasal, iniciados antibióticos diante da suspeita de sepse neonatal e fenobarbital para controle das crises convulsivas. Os exames laboratoriais à admissão não acusaram hipoglicemia, distúrbios eletrolíticos ou acidose. A triagem infecciosa foi negativa, a rotina e cultura do liquor e urina foram normais e no ultrassom transfontanelar não se observaram alterações.

Evoluiu com controle das crises convulsivas após associação de clobazam ao fenobarbital, mas manteve hipoatividade, hipotonia, hipertonia e distúrbio de sucção. O eletroencefalograma realizado não mostrou alterações, enquanto o exame de ressonância magnética do encéfalo mostrava áreas sugestivas de isquemia extensa em tronco cerebral, núcleos da base, cápsula interna e hemisférios cerebrais. O exame de cromatografia sanguínea de aminoácidos, coletado no segundo dia de internação e com resultado disponível no 13º dia, revelou aumento pronunciado de leucina (5.986,4 nmol/mL), isoleucina (488,1 nmol/mL) e valina (755,9 nmol/mL), sendo diagnosticada leucínose (Tabela 1).

O diagnóstico confirmado seguiu-se de suspensão da fonte dietética de leucina (fórmula infantil de leite vaca) e iniciada a nutrição parenteral com baixo aporte de aminoácidos e alto teor de lipídeos e glicose, até que estivesse disponível a fórmula dietética

Tabela 1 - Valores de referência de aminoácidos séricos

Aminoácidos	Prematuros	0 a 1 mês	1 a 24 meses
Leucina (nmol/mL)	151 a 220	40 a 160	47 a 155
Valina (nmol/mL)	99 a 220	86 a 190	64 a 294
Isoleucina (nmol/mL)	23 a 85	28 a 91	31 a 86
Tirosina (nmol/mL)	147 a 420	55 a 147	22 a 108
Glutamina (nmol/mL)	248 a 850	376 a 850	246 a 1.182
Alanina (nmol/mL)	212 a 504	131 a 710	143 a 439

Fonte: Soldin SJ, Brugnara C, Wong EC. *Pediatric Reference Intervals*. 5th ed. Washington: AACCC Press; 2005.

especial (MSUD, Milupa). Os níveis de sódio foram mantidos entre 140 e 145meq/L, com o objetivo de tratar e prevenir o edema cerebral devido à perda aumentada desse eletrólito por esses pacientes. Foi iniciada tiamina oral (100 mg/kg) para excluir formas da doença responsivas a tiamina.

A nutrição parenteral foi suspensa no 19º dia de internação, após o início de fórmula especial para leucinoses, que consiste em mistura de nutrientes isenta de aminoácidos de cadeia ramificada. A essa dieta especial foram adicionados maltodextrina e triglicérides de cadeia média para manter adequado aporte calórico (130 kcal/kg). O aporte proteico foi de 3 g/kg e o hídrico de 160 mL/kg. Foram adicionadas tirosina (36 mg/kg/dia), isoleucina (40 mg/kg/dia) e valina (44 mg/kg/dia) para competir com a leucina pelos transportadores de aminoácidos (L1-Naa-t) (Tabela 2).

Tabela 2 - Controle dos níveis séricos de aminoácidos

Aminoácidos	Valor por Amostra			
	1ª	2ª (19 dias após 1ª coleta) ¹	3ª (5 dias após 2ª coleta) ²	4ª (7 dias após 3ª coleta) ³
Leucina (nmol/mL)	5.986,4	4006,7	1.541,1	16,7
Valina (nmol/mL)	756,9	301,3	358,1	1.229
Isoleucina (nmol/mL)	488,1	299,7	49,1	148,4
Tirosina (nmol/mL)	46,0	49,0	39,6	61,9
Glutamina (nmol/mL)	239,2	210,2	322,2	77,6
Alanina (nmol/mL)	172,0	96,2	44	530,9

Fonte: ¹ Em tratamento há sete dias, mas ainda sem fórmula especial (MSUD). ² Recebendo fórmula especial há cinco dias, além de reposição de valina e tirosina. ³ Suspensa suplementação de valina e isoleucina, reiniciada fonte exógena de leucina.

A paciente evoluiu com melhora neurológica lenta e progressiva, ganho de peso e redução dos níveis dos aminoácidos de cadeia ramificada (Figura 1).

A tiamina foi suspensa por se tratar da forma clássica da doença, não responsiva à tiamina.

Após 12 dias de tratamento houve a normalização dos níveis de leucina, sendo adicionada pequena quantidade de fórmula infantil de leite de vaca, como fonte exógena de proteína natural, e mantida suplementação com tirosina. O controle diário foi realizado por intermédio de teste da urina com dinitrofenilhidrazina e de leucina, que fazem o teste do reagente turvar para valores acima de 450 nmol/mL. O controle de aminoácidos no sangue foi realizado uma vez na semana, com demora de cinco a sete dias para liberação do resultado.

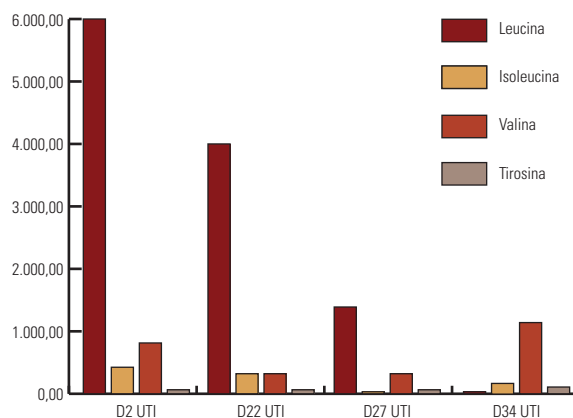


Figura 1 - Evolução dos níveis séricos de aminoácidos em nmol/mL.

A ressonância magnética repetida com 34 dias de internação mostrava melhora importante, entretanto, mantinha apenas áreas de desmielinização difusas, sendo retirados anticonvulsivantes após novo eletroencefalograma normal. A paciente teve alta com 41 dias de internação, em boas condições e sucção total da dieta. A mãe estava orientada quanto à manipulação da dieta e com controle marcado em ambulatório especializado de erros inatos no metabolismo.

DISCUSSÃO

Devido à baixa incidência da doença na população geral, não há estudos com representativo número de pacientes em que seja possível comparar diferentes abordagens terapêuticas para a leucinoses. Morton *et al.*¹ obtiveram sucesso no tratamento de 18 pacientes bioquimicamente intoxicados no momento do diagnóstico. Os níveis de leucina no sangue caíram para menos de 400 nmol/mL entre dois e quatro dias apenas com o tratamento metabólico, baseado em restrição de leucina com uso de nutrição enteral e parenteral. A diálise peritoneal não fazia parte desse protocolo e os resultados encontrados pelos autores são superiores aos descritos com o seu uso.¹

Neste caso foi utilizado o tratamento metabólico, sem diálise. A leucina foi excluída da dieta, inicialmente; e após a queda dos seus níveis foi reiniciada em menores quantidades, juntamente com outros aminoácidos essenciais. Foi instituído aporte calórico aumentado, associado ao fornecimento de proteínas para inibir o catabolismo proteico e manter a síntese de proteínas endógenas. As metas terapêuticas para pacientes com leucinoses estão relacionadas no Tabela 3.

Tabela 3 - Metas terapêuticas para pacientes com leucinose

Manter concentração de leucina no plasma entre 100-300 nmol/mL.

Manter concentração de isoleucina e valina no plasma entre 200-400 nmol/mL, evitar deficiências.

Manter sódio sérico entre 140 e 145 mEq/L.

Prover ganho de peso entre 20 e 30 gramas/dia pelo aporte calórico 120 a 140 kcal/kg/dia, sendo 2 a 3 g/kg/dia de aminoácidos, 40 a 50% de lipídeos, 60 a 90 mg/kg/dia de leucina, 40 a 50 mg/kg/dia de valina e isoleucina e 250 mg/kg/dia de glutamina e alanina.

Observar para que haja crescimento normal do perímetro cefálico e da estatura, com fontanela plana.

Observou-se, neste caso, queda mais lenta nos níveis de leucina do que o descrito na literatura, o que pode ser explicado pelo tempo necessário para conseguir a dieta especial (MSUD 1) e pelo fato da mistura de aminoácidos usada na alimentação parenteral conter leucina, apesar da dose ter sido de apenas 0,5 grama/kg/dia e por curto período. O catabolismo proteico endógeno pela baixa oferta proteica também pode ter sido fator para manutenção dos níveis elevados dos aminoácidos não metabolizados. Poder-se-ia alcançar controle bioquímico mais rápido e eficaz se houvesse disponibilidade diária da análise sérica quantitativa de aminoácidos e mais agilidade na liberação dos resultados.

A presença de hipertonia, distonia e opistótono em pacientes com leucinose deve-se aos baixos níveis de tirosina. Esses movimentos são muitas vezes confundidos com crises convulsivas e deve-se fornecer suplementação desse aminoácido.

O prognóstico dos pacientes com leucinose está melhorando, o que é devido ao seu rápido diagnóstico, antes do estabelecimento de lesões irreversíveis, pela experiência cumulativa sobre a doença e a evolução dos recursos terapêuticos, como a elaboração de fórmulas enterais e parenterais especiais.⁸ A triagem neonatal pode detectar o problema, mas infelizmente não está disponível no SUS e não é coberta por boa parte do sistema de saúde suplementar. Apesar do exame neurológico à admissão poder ser muito alterado, em geral normaliza-se. O tratamento adequado em longo prazo, com prevenção da carência de aminoácidos essenciais e outros nutrientes, pode evitar sequelas neurológicas.⁵

REFERÊNCIAS

1. Morton DH, Strauss KA, Robinson DL, Puffenberger EG, Kelley RI. Diagnosis and treatment of maple Syrup Disease: a study of 36 patients. *Pediatrics*. 2002 June;109(6):999-1008.
2. Cabral A, Portela R, Tasso T, Eusébio F, Tavares de Almeida I, Silveira C. Doenças dos aminoácidos de cadeia ramificada. *Acta Med Port*. 1998; 11:659-65.
3. Rezvani I, Rosenblatt DS. Defects in Metabolism of Amino Acids. In: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 18th ed. Philadelphia: Saunders; 2007. p.540-42.
4. Chuang DT, Shih VE. Maple syrup urine disease (branched-chain ketoaciduria). In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, editors. *The metabolic & molecular bases of inherited disease*. 8th ed. New York: McGraw-Hill; 2001. p.1971-2005.
5. Valadares ER. Leucinose: doença do xarope de bordo. In: Martins AM, organizador. *Protocolo brasileiro de dietas: erros inatos do metabolismo*. São Paulo: Segmento Farma; 2007. v.1, p.53-8.
6. Generoso GG, Pinar TO, Bruce C. Aminoacidopathies and organic acidopathies, mitochondrial enzyme defects, and other metabolic errors. In: Goetz CG, editor. *Textbook of clinical neurology*. 3rd ed. St. Louis: Saunders; 2007. p.642-56.
7. Schaefer F, Straube E, Oh J, Mehls O, Mayatepek E. Dialysis in neonates with inborn errors of metabolism. *Nephrol Dial Transplant*. 1999; 14:910-8.
8. Laura BJ, Carlos SM. Uma experiência terapêutica no manejo da Doença da Urina do Xarope Bordo. *J Pediatr (Rio J)*. 1995; 71(5):279-84.