

Data de Submissão: 11/02/2021

Data de Aprovação: 15/03/2021

RELATO DE CASO

Aumento acentuado da leucina como fator de mau prognóstico na doença da urina de xarope de bordo - relato de caso

A marked increase of leucine as a factor for poor outcome in the maple syrup urine disease

Bruna Duque de Almeida Braga¹, Gessianni Claire Alves de Souza¹, Filipe Marinho Pinheiro da Camara¹, Ana Cecília Menezes de Siqueira¹, Lucas Victor Alves¹

Palavras-chave:

Doença da urina de xarope de bordo, Leucina, Erros inatos do metabolismo dos aminoácidos.

Resumo

Introdução: A leucinose ou doença do xarope de bordo (DXB) é um erro inato do metabolismo causado pela deficiência na atividade do complexo enzimático alfa-cetoácido-desidrogenase, que leva ao acúmulo de aminoácidos essenciais de cadeia ramificada (leucina, valina e isoleucina), sendo a leucina particularmente tóxica para o sistema nervoso central (SNC). **Objetivos:** Relatar um caso de doença do xarope de bordo em um recém-nascido (RN) com 10 dias de vida, filhos de pais consanguíneos, diagnosticado tardiamente, com elevados níveis de leucina, apresentando prognóstico desfavorável. **Comentários:** A DXB é uma doença rara, de origem autossômica recessiva, que ocorre devido ao acúmulo de aminoácidos essenciais de cadeia ramificada nos tecidos, sendo eles a leucina, a valina e a isoleucina. O acúmulo de aminoácidos afeta, principalmente, o SNC. Estudos demonstraram que a concentração elevada de leucina diminui a concentração sérica de sódio e aumenta a água intracelular, gerando edema cerebral. O dano neurológico irá depender do grau e do tempo de exposição dos tecidos aos metabólitos. Apesar do desfecho desfavorável do caso apresentado, o prognóstico do DXB pode ser modificado com um controle rigoroso da dieta e manejo precoce e agressivo de crise metabólica.

Keywords:

Maple syrup urine disease, Leucine, Amino acid metabolism, Inborn errors.

Abstract

Introduction: Leucinosi or Maple Syrup Disease (MSD) is an innate metabolism error caused by a deficiency in the activity of the alpha-keto acid-dehydrogenase enzyme complex, which leads to the accumulation of essential branched-chain amino acids (leucine, valine, and isoleucine), leucine is particularly toxic to the central nervous system (CNS). **Objectives:** Report a case of maple syrup disease in a 10-day-old newborn (NB), born to consanguineous parents, with late diagnosis, with high levels of leucine, with an unfavorable prognosis. **Comments:** MSD is a rare condition, of autosomal recessive origin, which occurs due to the accumulation of essential branched-chain amino acids in tissues (leucine, valine, and isoleucine). The accumulation of amino acids mainly affects the CNS. Studies have shown that the elevated leucine concentration decreases the serum sodium concentration and increases intracellular water, causing cerebral edema. Neurological damage will depend on the degree and time of tissue exposure to metabolites. Despite the unfavorable outcome of the case presented, the prognosis of MSD can be modified with strict diet control and early and aggressive management of metabolic crisis.

¹ Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira - IMIP, Pediatria - Recife - Pernambuco - Brasil.

Endereço para correspondência:

Bruna Duque de Almeida Braga.
Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira. Rua dos Coelho, 300, Boa Vista, Recife - PE, Brasil. CEP: 50070-902. E-mail: brunaduque0@gmail.com

INTRODUÇÃO

A leucinoze ou doença do xarope de bordo (DXB) é um erro inato do metabolismo causado pela deficiência na atividade do complexo enzimático alfa-cetoácido-desidrogenase, que leva ao acúmulo de aminoácidos essenciais de cadeia ramificada (leucina, valina e isoleucina), sendo a leucina particularmente tóxica para o sistema nervoso central (SNC)¹. Descrita pela primeira vez em 1954 por Menks et al. seu nome decorre do odor característico presente na urina dos pacientes, atribuído à elevada presença de aminoácidos nos fluidos corporais. É uma doença rara de origem genética autossômica recessiva, com prevalência mundial de 1:185.000 nascidos vivos, devido à elevada ocorrência de casamentos consanguíneos, a incidência pode atingir até 1:200 recém-nascidos (RN)^{2,3}. No Brasil, a prevalência chega a 1:100.000 nascidos vivos, porém a literatura é escassa⁴.

Na forma clássica da doença, RNs manifestam a doença nos primeiros dias de vida, devido ao catabolismo proteico que ocorre durante a transição da vida intrauterina para a extrauterina, desenvolvem acúmulo progressivo de leucina nos tecidos e no plasma. Ao longo dos dias, sintomas neurológicos começam a aparecer: irritabilidade, letargia, hipotonia, baixa aceitação alimentar e apneia intermitente. Quando o diagnóstico é realizado, os pacientes já podem se apresentar comatosos, necessitando de intervenção de emergência para evitar lesão cerebral irreversível^{1,3}.

A identificação da doença do xarope de bordo pode ser realizada através do teste de triagem neonatal por espectrometria em massa de tandem (MS/MS), componente do programa de triagem neonatal ampliada, ou pela dosagem sérica dos aminoácidos específicos, fornecendo uma análise quantitativa dos aminoácidos^{3,5}.

Aqui apresentaremos um caso de doença do xarope de bordo em um recém-nascido (RN) com 10 dias de vida, filhos de pais consanguíneos, diagnosticado tardiamente, com elevados níveis de leucina, apresentando prognóstico desfavorável.

RELATO DE CASO

Recém-nascido, masculino, 10 dias de vida, nascido de parto cesáreo em hospital de baixa complexidade no Sertão do estado de Pernambuco, na Região Nordeste do Brasil. Nasceu a termo, Apgar 9/9, peso ao nascimento de 2400g, parto sem intercorrências. Admitido em emergência pediátrica de hospital de referência do estado. A criança apresentava história de hipoatividade observada desde o quinto dia de vida com piora progressiva. Veio encaminhado de outro serviço próximo ao local de nascimento, onde estava internado há um dia com hipótese de sepse neonatal. Genitora 31 anos, quarta gestação, com dois abortos anteriores nas duas primeiras gestações, pais consanguíneos, primos de primeiro grau.

Na admissão, RN apresentava estado geral grave, comatoso, hipoativo e com reflexos primitivos débeis. Exames laboratoriais e culturas (líquor, sangue e urina) não

evidenciaram alterações. Ultrassonografia transfontanelar evidenciou alteração difusa da ecogenicidade cerebral e tomografia computadorizada (TC) de crânio (Figura 1) mostrou uma hipodensidade difusa da substância branca e edema cerebral.

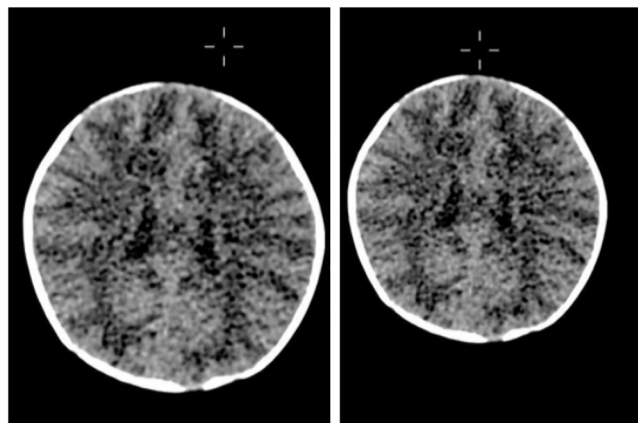


Figura 1. Tomografia de crânio demonstrando hipodensidade difusa da substância branca, incluindo cerebelo e núcleos da base, além de ausência de sulcos e giros, sugerindo edema cerebral.

Paciente evoluiu com piora do quadro clínico e crises epiléticas, com necessidade de ventilação mecânica assistida. Diante do quadro, foram coletados exames para diagnóstico de erros inatos do metabolismo (EIM) e optado por deixar o paciente sem dieta por 48 horas e infusão de altas concentrações de glicose para prevenção de catabolismo.

Após seis dias da coleta, o resultado foi liberado demonstrando dosagem de valina de 713,7 µmol/L, isoleucina 903,5 µmol/L e leucina de 5.123,3 µmol/L, confirmando, portanto, o diagnóstico de leucinoze (Tabela 1).

Tabela 1. Dosagem sérica dos aminoácidos de cadeia ramificada. *VR: Valor de referencia.

Valina	713,7 µmol/L (VR*: 86 -190 µmol/L)
Isoleucina	903,5 µmol/L (VR: 26 -91 µmol/L)
Leucina	5.123,3 µmol/L (VR 48 -160 µmol/L)

Durante a permanência na unidade de terapia intensiva (UTI), foi realizada diálise peritoneal e a utilização de dieta com restrição da leucina, isoleucina e valina. Após 14 dias da admissão, com 24 dias de vida, o paciente evoluiu para óbito por piora do quadro neurológico associado à infecção intra-hospitalar.

DISCUSSÃO

A DXB é uma doença rara, de origem autossômica recessiva, que ocorre devido ao acúmulo de aminoácidos essenciais de cadeia ramificada nos tecidos, sendo eles a leucina, valina e a isoleucina. O acúmulo de aminoácidos afeta, principalmente, o SNC. Estudos demonstraram que a concentração elevada de

leucina diminui a concentração sérica de sódio e aumenta a água intracelular, gerando edema cerebral. O dano neurológico irá depender do grau e do tempo de exposição dos tecidos aos metabólitos⁶.

Devido às variações na atividade enzimática e nos níveis dos aminoácidos, o espectro clínico é amplo e sua idade de aparecimento é bastante variável. Em sua forma clássica, a mais agressiva, menos de 2% da enzima está ativa, os sintomas aparecem entre o quinto ao sétimo dia de vida de forma progressiva^{1,7}.

No caso descrito, o paciente apresentava hipoatividade desde o 5º dia de vida, evoluindo para perdas de reflexos, hipotonia e posteriormente desenvolvendo apneia. Devido às manifestações de início precoce, com evolução rápida, apesar de o grau de atividade enzimática não ter sido avaliado, acreditamos que o paciente apresentado desenvolveu a forma clássica.

O diagnóstico da doença é feito através da dosagem dos aminoácidos de cadeia ramificada no sangue ou por espectrometria em massa de tandem (MS/MS) através do teste de triagem neonatal ampliada^{3,5}. No Brasil, o teste de triagem neonatal implementado pelo Sistema Único de Saúde (SUS) não abrange a identificação de erros inatos do metabolismo, portanto para o nosso paciente foi realizada a dosagem dos níveis séricos. Os valores de normalidade aceitos na literatura para leucina variam de 80-100µmol/L, para isoleucina entre 40-90µmol e para valina 200-435µmol⁸. Em 2014, estudo realizado no Brasil por Hebber et al. identificou que dentre os casos diagnosticados com DXB em um período de 9 anos, os níveis médios de leucina foram de 1.693µmol/L. Conforme descrito pelo estudo, superiores a 1000µmol/L são considerados críticos, pois podem produzir danos irreversíveis⁴. Neste caso relatado, foi evidenciado nível de leucina de 5.123,3µmol/L. Entretanto, há poucos estudos na literatura correlacionando os níveis dos aminoácidos aos danos no SNC ou ao prognóstico.

Exames de neuroimagem como tomografia computadorizada (TC) e principalmente ressonância magnética (RM) de crânio são importantes na avaliação do acometimento do SNC para definição do prognóstico do paciente^{1,9}. Estudo realizado na Turquia em 2007 utilizou a RM como forma de acompanhamento da resposta ao tratamento da leucionose¹⁰. Os resultados da RM cerebral mostraram difusão restrita nas áreas mielinizadas na imagem ponderada por difusão, e esse fenótipo foi identificado como um indicador de DXB em recém-nascidos². No caso descrito, a TC demonstrou acometimento difuso, evidenciando hipoatenuação difusa da substância branca, incluindo cerebelo e núcleos da base, além de ausência de sulcos e giros, sugerindo edema cerebral. Esses achados demonstram acometimento importante, sugerindo um prognóstico mais reservado.

Apesar do desfecho desfavorável do caso apresentado, o prognóstico do DXB pode ser modificado com um controle rigoroso da dieta e manejo precoce e agressivo de crise

metabólica¹¹. Os defeitos apresentados na função dos complexos aminoácidos podem reduzir as interações entre eles e seus cofatores, por exemplo, a tiamina. A menor afinidade pela tiamina pode ser tratada pela administração de altas concentrações dela¹². Há relatos de terapia benéfica com suplementação com L-carnitina, pois é um potente antioxidante que previne danos neurológicos, pois a molécula é capaz de atravessar a barreira hematoencefálica. No nosso serviço, foi tentado manter os níveis circulantes normais de aminoácidos de cadeia ramificada, com administração de fórmula médica livre de aminoácidos e restrição proteica alimentar, no entanto não foi obtido sucesso na resposta, devido aos danos cerebrais avançados do paciente.

O prognóstico depende do fenótipo que o indivíduo apresenta, do tempo do diagnóstico e das medidas de mudança de vida adquiridas. Com a adesão de dietas restritivas em aminoácidos, é relatado por Simon et al. em estudo de série de casos, que retardo psicomotor pode ser completamente evitado e a frequência de descompensação metabólica episódica pode ser reduzida, embora seja relatado surgimento de sintomas como hiperatividade e déficit de atenção em pacientes acompanhados em outros estudos¹³. Nos indivíduos que se submetem ao transplante hepático, os resultados parecem favoráveis, principalmente se instituído antes do dano neurológico grave, com redução da sintomatologia e de exacerbações como crises de encefalopatia¹⁴.

CONCLUSÃO

Concluimos que, no Brasil, os pacientes com DXB normalmente recebem um diagnóstico tardio e exibem um envolvimento neurológico e baixa sobrevivência, como o caso relatado. As diretrizes para atenção integral às pessoas com doenças raras no Sistema único de Saúde (SUS) destacam a importância do atendimento integral centrado nas necessidades do indivíduo¹⁵. A implementação de protocolos para rastreio pode ser decisiva para o prognóstico de pacientes que dependem da terapêutica precoce para evitar danos cerebrais graves.

REFERÊNCIAS

1. Strauss KA, Morton DH. Branched-chain ketoacyl dehydrogenase deficiency: maple syrup disease. *Curr Treat Options Neurol*. 2003;5:329-41.
2. Liu YD, Chu X, Liu RH, Sun Y, Kong QX, Li QB. Paroxysmal spasticity of extremities as the initial symptom in two siblings with maple syrup disease. *Mol Med Rep*. 2019;19:4872-80.
3. Morton DH, Strauss K, Robinson DL, Puffenberger EG, Kelley RI. Diagnosis and treatment of maple syrup disease: a study of 36 patients. *Pediatrics*. 2002 Jun;109(6):999-1008.
4. Herber S, Schwartz IV, Nalin T, Netto CB, Camelo Junior JS, Santos ML, et al. Maple syrup urine disease in Brazil: a panorama of the last two decades. *J Pediatr (Rio J)*. 2015;91(3):292-8.
5. Chace DH, Hillman SL, Millington DS, Kahler SG, Roe CR, Naylor EW. Rapid diagnosis of maple syrup urine disease in blood spots from newborns by tandem mass spectrometry. *Clin Chem*. 1995 Jan;41(1):62-8.

6. Chuang DT, Shih VE. Disorders of branched chain amino acid and ketoacid metabolism. In: Scriver CR, Beaudet A, Sly W, Valle D, eds. *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Diseases*. 8th ed. New York: McGraw-Hill Professional; 2001. p.1971-95.
7. Chuang DT, Chuang JL, Wynn RM. Lessons from genetic disorders of branched-chain amino acid metabolism. *J Nutr*. 2006 Jan;136(1 Suppl):243S-9S.
8. Wendel U, Baulny HO. Branched-chain organic acidurias/acidemias. In: Saudubray JM, Baumgartner MR, Walter J, eds. *Inborn metabolic diseases*. 3th ed. Berlin: Springer; 2006. p. 247-51.
9. Kathait AS, Puac P, Castillo M. Imaging findings in maple syrup urine disease: a case report. *J Pediatr Neurosci*. 2018 Jan/Mar;13(1):103-5.
10. Sener RN. Maple syrup urine disease: diffusion MRI, and proton MR spectroscopy findings. *Comput Med Imaging Graph*. 2007 Mar;31:106-10.
11. Dancis J, Hutzler J, Snyderman SE, Cox RP. Enzyme activity in classical and variant forms of maple syrup urine disease. *Pediatrics*. 1972 Aug;81(2):312-20.
12. Dancis J, Levitz M, Miller S, Westall R. Maple syrup urine disease. *Br Med J*. 1959 Jan;1(5114):91-3.
13. Couce ML, Ramos F, Bueno MA, Díaz J, Meavilla S, Bóveda MD, et al. Evolution of maple syrup urine disease in patients diagnosed by newborn screening versus late diagnosis. *Eur J Paediatr Neurol*. 2015 Nov;19(6):652-9.
14. Díaz VM, Camarena C, de la Vega A, Martínez-Pardo M, Díaz C, López M, et al. Liver Transplantation for classical maple syrup urine disease: long-term follow-up. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2014 Nov;59(5):636-9.
15. Ministério da Saúde (BR), Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Especializada e Temática Coordenação Geral de Média e Alta Complexidade. *Diretrizes para Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras no Sistema Único de Saúde – SUS*. Brasília: Ministério da Saúde; 2014.