

Síndrome similar a Fanconi-Bickel asociado a enfermedad de la orina de jarabe de arce

Luis Javier Flores-Alvarado, Sergio Alberto Ramírez-García, Miriam Bueno-Topete, Nory O. Dávalos-Rodríguez, Mónica Ayub-Ayala, Carmen Gurrola-Díaz, Sergio Sánchez-Enríquez, Rosalba Ruiz-Mejía, Nemesio Villa-Ruano y Lorena Ramón-Canul.

Autor para correspondencia

Dr. Luis Javier Flores Alvarado. Laboratorio de Bioquímica, Departamento de Biología Molecular y Genómica, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara Sierra Mojada 950, edificio P, planta baja, Colonia Independencia, Guadalajara Jalisco, CP 44340. Teléfono fax: 36183754, Correo drjlflores@yahoo.com.

Palabras clave: cetoaciduria, síndrome hepatorenal, deficiencia de dihidrolipoamida deshidrogenasa, hiperlactacidemia.

Keywords: ketoaciduria, hepatorenal syndrome, dihidrolipoamida dehydrogenase deficiency, hyperlactacidemia.



Síndrome similar a Fanconi-Bickel asociado a enfermedad de la orina de jarabe de arce

Flores-Alvarado LJ^a, Ramirez-García SA^b, Bueno-Topete M^a, Rodríguez Nory OD^b, Ayub-Ayala M^c, Gurrola-Díaz C^d, Sánchez-Enríquez S^a, Ruiz-Mejía R^a, Villa-Ruano N^b, Ramón-Canul L^b.

Resumen

La enfermedad de orina jarabe de arce es un error innato del metabolismo poco frecuente. Se debe a mutaciones en los genes que codifican para proteínas que participan en el catabolismo de los aminoácidos de cadena ramificada, las cuales generan cinco variantes. La variante más común es causada por déficit de la enzima BCKDHA y la menos frecuente es por déficit de dihidrolipoamida deshidrogenasa. Presentamos un caso en un neonato masculino con rasgos clínicos de la variante clásica como son los niveles muy elevados de aminoácidos de cadena ramificada, periodos de apnea prolongados, orina con olor característico, así como hipoglucemia y la hiperlactacidemia patognomónica de la dihidrolipoamida deshidrogenasa. Los hallazgos encontrados en este reporte son concluyentes con un síndrome hepatorenal similar a Fanconi-Bickel asociado a la deficiencia conjunta de dos enzimas del complejo BCKDHA no descritos previamente.

Palabras clave: Cetoaciduria, Síndrome hepatorenal, deficiencia de dihidrolipoamida deshidrogenasa, hiperlactacidemia.

Fanconi-Bickel-like syndrome associated to maple syrup urine disease

Abstract

The maple syrup urine disease is an infrequent metabolism innate error, caused by a gene mutation to codify the proteins participating in the catabolism of the branched-chain aminoacids, which generate 5 variant. The most common variant is caused by a deficit of the BCKDHA enzyme and the least frequent by deficit of dihydrolipoamide dehydrogenase. We present a case of a newborn male with clinical traits of the classical variant such as high levels of breached-chain aminoacids, prolonged apnea, distinctive urine smell, as well as hypoglycemia and pathognomonic hyperlactacidemia of dihydrolipoamide dehydrogenase. The findings in this report are conclusive with a hepatorenal syndrome similar to Fanconi-Bickel associated to the joint deficiency of two enzymes of the BCKDHA complex, not described previously.

Key words: ketoaciduria, hepatorenal syndrome, dihydrolipoamide dehydrogenase deficiency, hyperlactacidemia.

a. Laboratorio de Bioquímica, Departamento de Biología Molecular y Genómica, CUCS, Universidad de Guadalajara.

b. Universidad de la Sierra Sur, Sistema Estatal de Universidades del Estado de Oaxaca.

c. Departamento de Biología Celular, CUCBA, Universidad de Guadalajara.

d. IECD, Departamento de Biología Molecular y Genómica, CUCS, Universidad de Guadalajara.

Autor para correspondencia

Dr. Luis Javier Flores Alvarado. Laboratorio de Bioquímica, Departamento de Biología Molecular y Genómica, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara Sierra Mojada 950, edificio P, planta baja, Colonia Independencia, Guadalajara Jalisco, CP 44340. Teléfono fax: 36183754, Correo drjlflores@yahoo.com.

Introducción

La enfermedad de orina de jarabe de arce (EOJA) es una alteración con patrón de herencia autosómico recesivo, su frecuencia es de 1/185,000 nacidos vivos.¹ Se produce por mutaciones en cuatro genes que codifican para las subunidades del complejo multienzimático -cetoácidos deshidrogenasa de cadena ramificada; *BCKDHA* que codifica para la subunidad 1-alfa, *BCKDHB* para la subunidad 1-beta, *DBT* (1p31) para la subunidad dos y *DLD* (7q31-32) para la subunidad tres. Las mutaciones en estos genes dan lugar a cinco variantes clínicas de la EOJA: la forma clásica, intermedia, intermitente, respondedora a tiamina y la deficiencia de la dihidrolipoamida deshidrogenasa.¹ Cuando ocurre el bloqueo del catabolismo de los aminoácidos de cadena ramificada respectivamente (ACR) por déficit de estas enzimas, se acumulan en los tejidos leucina, isoleucina y valina, su exceso afecta el crecimiento y es tóxico para el sistema nervioso central, así como también para el músculo esquelético.^{2,3} La variante clásica se presenta desde el nacimiento, su fenotipo clínico se caracteriza por encefalopatía, niveles elevados de ACR (particularmente leucina), así como de oxácidos. Es la forma más común, se debe a mutaciones en el gen *BCKDHA*. La deficiencia de dehidrolipoamida deshidrogenasa (DDLDD) es una variante poco frecuente, se produce por mutaciones en el gen *DLD* y se presenta en el periodo neonatal. El fenotipo se caracteriza por hipoglucemia, acidosis láctica, hipotonía, los niveles de ACR e incremento moderado de cetoácidos respectivos. La enzima *DLD* también forma parte del complejo mitocondrial de la vía del piruvato así como del ciclo de Krebs.^{1,3} Presentamos en este manuscrito el primer caso de un síndrome hepatorenal similar al Fanconi-Bickel asociado a la deficiencia conjunta de dos subunidades del complejo descarboxilasa de cetoácidos de cadena ramificada de inicio en la etapa neonatal.

Presentación del caso

Masculino recién nacido ingresado desde el primer día de vida postnatal, producto de padres con tercer grado de consanguinidad, originarios del Noroccidente de Jalisco (Figura 1). Producto del primer embarazo, de término, parto eutócico, peso al nacimiento de 3.26 Kg (percentil 46), talla 50.1 cm (percentil 50), APGAR 9. El propositus presentó desde el nacimiento llanto agudo, dificultad para la deglución, hipotonía generalizada, somnolencia, rechazo al alimento, respuesta débil a estímulos acompañada de sialorrea y periodos prolongados de apnea, así como mal estado general. Fue intubado al noveno día de vida postnatal por paro respiratorio. Se manejó con dieta parenteral hipoproteica, metilprednisona, gluconato de calcio y teofilina, con lo cual presentó mejoría leve. La orina y sudor tomadas el primer día de ingreso mostraron un olor similar al jarabe de arce.

La exploración física al nacimiento revela un perímetro cefálico de 37 cm (percentil 75), torácico de 33cm (percentil 50) y abdominal de 33cm (> percentil 97), temperatura de 36°C, frecuencia cardiaca de 120 por minuto, frecuencia respiratoria de seis por minuto y palidez de tegumentos. El

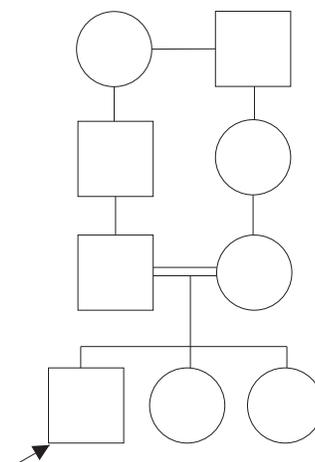


Figura 1. Árbol genealógico del caso índice

examen ocular mostró oftalmoplejía mixta, pupilas mióticas puntiformes sin respuesta a estímulos luminosos y sin nistagmos. El examen del fondo de ojo fue normal. La cavidad oral mostró abundantes secreciones blanquecinas distribuidas en la orofaringe. En el área torácica se encontraron abundantes estertores crepitantes en tórax derecho, hepatomegalia de seis centímetros por debajo del reborde costal, sin ascitis ni circulación colateral. Extremidades superiores e inferiores simétricas, hipotónicas y con hiperreflexia, llenado capilar tres segundos, sin cianosis distal.

Exámenes de laboratorio al ingreso se enlistan en la tabla 1. Las cinética de hierro y cobre presentaron valores dentro del rango normal. Los anticuerpos para virus de hepatitis A, B, C (VHA, VHB, VHC), citomegalovirus (CMV) y ebstein barr (EBV) fueron negativos.

El ultrasonograma de abdomen realizado al momento del ingreso mostró hepatomegalia 6X6X6 centímetros, el ultrasonograma transfontanelar reveló datos compatibles con edema cerebral. La electromiografía realizada al tercer día de ingreso reveló lesión de motoneurona periférica sub-aguda y parcial del nervio mediano, tibial anterior, músculos flexores cortos del pulgar, palmar mayor, deltoideo medio, tibial anterior así como vasto lateral.

Desde el noveno día de ingreso se le realizaron varios cultivos de secreción orofaríngea que muestran infección por *Candida spp* (sugestivo de cepas *Krusei* y *Glabrata*), para lo cual se administró ketoconazol. El propositus también presentó al

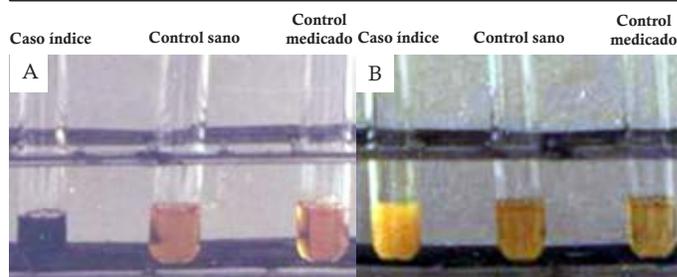


Figura 2. A: Prueba del cloruro férrico, muestra que el caso índice presenta el ácido 2-cetocaproico en orina y sangre (tubo color púrpura). B: Prueba de 2-4 dinitrofenilhidrazina que reacciona con los alfa cetoácidos alifáticos del propósitus lo que da un precipitado amarillo lechoso turbio.

Flores-Alvarado y cols.

noveno día de ingreso disminución de la diuresis horaria a 0.5 cc/kg/hr, proteinuria y se encontró incremento del tono de las fontanelas, perímetro cefálico hasta 39 cm, por lo que se le realizó una TAC de cráneo al décimo día de estancia hospitalaria, la cual reveló retraso en la mielinización de la sustancia blanca a nivel de la corteza. El tamizaje metabólico en orina fue positivo para la prueba de Benedict +, cloruro férrico +++++, 2-4-dinitrofenilhidrazina +++++ (0.1% en HCl al 0.1N) (Figura 2A y B). La cromatografía en placa fina realizada con muestras de orina y plasma obtenidas al primer día de ingreso, mostraron bandas intensas con RF similar a los

Síndrome similar a Fanconi-Bickel asociado a enfermedad de la orina de jarabe de arce

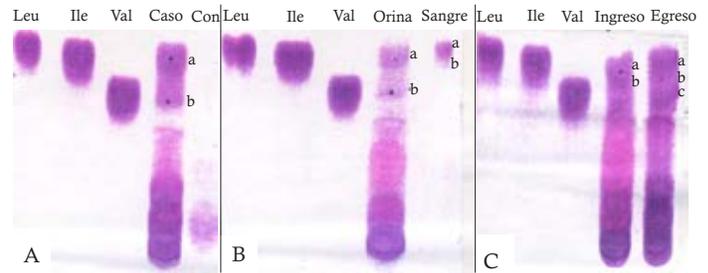


Figura 3. Estudio cromatográfico del caso índice en capa fina. A: Se compara la presencia de aminoácidos de cadena ramificada en orina en el probando y en un niño que recibía los mismos medicamentos, para descartar alguna interferencia de estos. RF de leucina 0.858, RF isoleucina 0.6865 y RF para valina 0.7985. El RF del paciente es de 0.8131 que corresponde a un promedio de leucina e isoleucina. El punto b del carril cuatro revela corresponde al RF de valina. En el carril cinco no se observa la presencia de leucina, isoleucina, ni valina. B: Se muestra el perfil de alfa cetoácidos en sangre y orina. C: En esta cromatografía se compara el perfil de aminoácidos durante el periodo agudo de su enfermedad (hospitalizado) y el periodo posterior a su egreso (el paciente continuaba con dificultad para deglutir, llanta agudo y rigidez corporal). Se colocaron 10l de muestra en cada carril. Leu, leucina; Ile, isoleucina; Val, valina.

Tabla 1. Exámenes de laboratorio al ingreso

	Valor	Referencia
Exámenes séricos		
Glucosa	30 mg/dL	>50 mg/dL
CPK	458 UI/L	65-170 UI/L
TGO	103 UI/L	13-33 UI/L
TGP	123 UI/L	12-29 UI/L
FA	170 UI/L	30-18 UI/L
Amonio en sangre	40 g/dL	40-70 g/dL
P	4.9 mg/dL	4.8-8.2 mg/dL
BUN	3.1 mg/dL	2.6-7.3 mg/dL
Ácido láctico	35 mg/dL	9-16 mg/dL
Exámenes en orina		
Glucosuria	>300 mg/dL	
Proteinuria	100 mg/dL	
Fosfaturia	820 mg/24 h	300-800 mg/24 h
Depuración de Cr	13 ml/min	97-137 ml/min
Gasometria arterial		
pH	7.15	
pCO2	40.1	
pO2	32	
HCO3	13.9	
So2	54.5%	

estándares de leucina (0.8558), isoleucina (0.6865) y valina (0.7985) (La concentración de los estándares fue de 1 mg/ml) (Figura 3). La cromatografía líquida de alta resolución realizada con muestra de sangre del primer día confirmó la elevación de los tres aminoácidos de cadena ramificada; leucina con un valor de 1868.28M/L (referencia 80-200), isoleucina 1935.15 M/L (referencia 40-90) y valina de 1330.10 M/L (referencia 200-245).

Durante su estancia hospitalaria, los primeros siete días el paciente recibió la administración de tiamina (300 mg/día), suplementos con ácido lipoico (25 mg/kg), riboflavina, biotina, carnitina y coenzima Q con pobre respuesta clínica (para descartar la variante EOJM respondedora a tiamina). Al día octavo al no observar respuesta se le administró por vía parenteral una fórmula análoga a MSUD (no contiene aminoácidos de cadena ramificada) a dosis de 95 Kcal/kg de peso corporal. Con esta última, a los siete días posteriores, los niveles de glucemia, transaminasas y ácido láctico retornaron a los rangos de referencia. El tono muscular se restableció importantemente por lo que al paciente se le retiró el respirador. Fue recuperando paulatinamente los reflejos de succión, así como deglución y por lo tanto se instauró alimentación por vía oral. No se encontró glucosuria

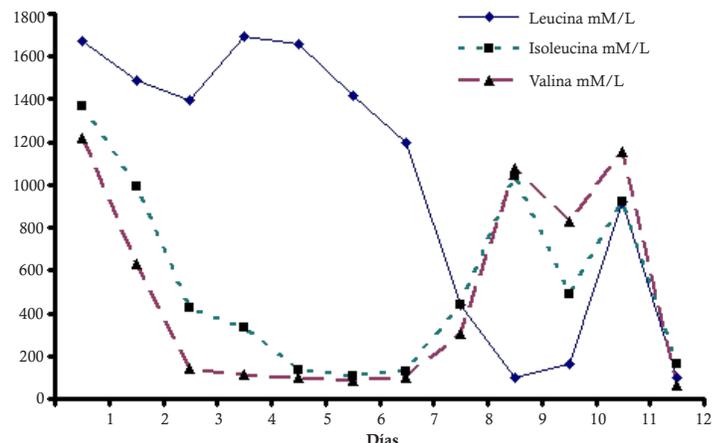


Figura 4. Perfil del probando por Cromatografía Líquida de Alta Resolución en días.

CPK, creatinina fosfoquinasa, TGO, transaminasa glutámico oxaloacética; TGP, transaminasa glutámico pirúvica; FA, fosfatasa alcalina; P, fósforo sérico; BUN, ácido úrico en sangre; Cr, creatinina;

documentada en la tira reactiva del examen general de orina o por la prueba de Benedict al treceavo día. Los niveles de valina al segundo y quinto día posteriores al tratamiento con análogo MSUD disminuyeron a un valor de 120.32 y 75.8M/L respectivamente. La isoleucina descendió hasta 140.35 M/L después de cuatro días. Sin embargo la leucina permaneció elevada durante los primeros cinco días de tratamiento con análogo de MSUD y se normalizó seis días después (Figura 4). Después de dos semanas de tratamiento el paciente presentó excelente recuperación clínica y laboratorial por lo cual se dio de alta (Tabla 2).

Extra hospitalariamente, al paciente se le realizaron estudios de laboratorio y tamizaje metabólico cada 15 días;

Tabla 2. Correlación entre estudios de laboratorio con el tratamiento

Parámetro	Ingreso	Post análogo MSUD*
Laboratorio		
Glucosa	30 mg/dL	>55 mg/dL
CPK	458 UI/L	170 UI/L
TGO	103 UI/L	33 UI/L
TGP	123 UI/L	29.5 UI/L
FA	170 UI/L	83 UI/L
Amonio	40 µg/dL	40 µg/dL
EGO	Glucosuria	Negativo
Tamizaje metabólico		
Test Benedic	+	Negativo
Test cloruro férrico	++++	Negativo
DNPH	++++	Negativo
Cromatografía en capa fina		
Leucina	++++	Negativo
Isoleucina	++++	Negativo
Valina	++++	Negativo
Cromatografía líquida de alta resolución		
Leucina	1868.28 µM/L	75.8.07 µM/L
Isoleucina	1935.15 µM/L	140.35 µM/L
Valina	1330.10 µM/L	120.32 µM/L

* Dos semanas posteriores al inicio del análogo de MSUD. CPK, creatinina fosfoquinasa, TGO, transaminasa glutámico oxaloacética; TGP, transaminasa glutámico pirúvica; FA, fosfatasa alcalina; EGO, examen general de orina;

los niveles de glucemia, transaminasas y ácido láctico permanecieron dentro de los rangos de referencia. Desafortunadamente no fue posible conseguir el alimento en polvo análogo a MSUD, lo que obligó en el primer nivel de atención en salud a dar una dieta a base de carbohidratos, alta en lípidos y con restricción importante de proteínas, libre de valina, leucina e isoleucina, lo que condujo al paciente a desnutrición severa, acompañada de candidemias repetidas. Aunque la orina no presentaba olor característico a miel de arce y la prueba de 2-4-dinitrofenilhidrazina resultó negativa, el paciente se agravó por las micosis repetidas y falleció a los siete meses. La autopsia, el estudio molecular, así como fotografías del probando no fueron autorizadas por los familiares, pero se proporcionó asesoramiento genético a la familia del propositus en base a los hallazgos clínico y bioquímicos. El tamizaje metabólico fue normal y el análisis cromatográfico en placa fina urinaria para aminoácidos negativo, en los padres, así como en los hermanos.

Discusión

Presentamos el primer reporte de caso de un síndrome hepatorenal similar al Faconi-Bickel asociado a la deficiencia conjunta de dihidrolipoamida deshidrogenasa (DLD)/descarboxilasa de cetoácidos de cadena ramificada (DACR). Los hallazgos clínicos contundentes de la deficiencia conjunta fueron que el paciente presentó todos los rasgos de la forma clásica como la grave afección del sistema nervioso central, oftalmoplejía, retardo en el desarrollo, neuromiopatía, periodos de apnea prolongados y cetoaciduria elevada, así como la hipoglucemia y la hiperlactacidemia con cetoaciduria patognomónicas de la deficiencia de la DLD.⁴⁻⁷ La variante intermedia e intermitente de EOJA se descartó ya que la cetoaciduria de cadena ramificada muy elevada con un fenotipo severo que presenta el paciente, es un hallazgo de EOJA solo por mutaciones en el gen BCKDHA, responsable de fenotipos clásicos.^{1,3} La falta de respuesta a la administración dosis altas de tiamina del propositus descartó la variante de EOJA respondedora a tiamina.^{1,3}

La afección hepática leve neonatal que presentó el propositus no ha sido descrita en otros casos de EOJA, es producto de dos deficiencias conjuntas del complejo multienzimático mitocondrial de descarboxilasas de aminoácidos de cadena ramificada que encontramos en el propositus. Se ha reportado hepatopatía severa en la etapa de lactante mayor, así como en el adulto, pero solo por deficiencia de DLD y no en otras variantes de la EOJA.⁸⁻¹⁰ Se descartó otras causas de daño hepático como defectos del metabolismo del hierro, del cobre e infecciones virales. Se ha demostrado que la presencia de VHC induce la producción de anticuerpos contra DLD, lo que podría simular una deficiencia de este complejo enzimático (fenocopia), lo cual se excluyó ya que no hay factores de riesgo, ni tampoco evidencia serológica de VHC en el paciente.^{11,12} Las bilirrubinas permanecieron dentro de los rangos normales, aun extrahospitalariamente, ya que el propositus es portador de una disminución en la síntesis de succinil-coA, precursor del grupo hem, consecuencia del bloqueo DLD, lo cual se

tradijo en daño hepático anictérico.

El paciente presentó nefropatía incipiente que se manifestó por la proteinuria de 100 mg/dL, glucosuria, hiperfosfatemia y disminución de la diuresis. La glucosuria y fosfatemia no han sido reportadas previamente en EOJA, son hallazgos del fenotipo urinario del síndrome de Fanconi renal.¹³ El paciente presenta también rasgos que comparte con este síndrome como son la afección túbulo-renal, el retardo en el desarrollo psicomotor, acidosis metabólica crónica, la pobre ganancia de peso, extremidades delgadas y la pérdida del apetito. Sin embargo el paciente mostró una aminoaciduria selectiva, no hay datos de osteomalacia, tampoco se encontró hipouricemia, hipocalcemia o síndrome de mala absorción, muy característicos del Fanconi renal, por lo cual se propone en este trabajo un síndrome hepatorenal similar a Fanconi-Bickel asociado a EOJA, no descrito previamente.

El hígado, pero sobre todo el músculo, son órganos importantes en la oxidación y transaminación de los aminoácidos de cadena ramificada, cuando existe un bloqueo metabólico por deficiencia del complejo enzimático de las deshidrogenasas de estos alfa cetoácidos, se acumulan alfa-oxoácidos e hidroxiácidos, así como sus metabolitos, produciendo daño neuromuscular marcadamente en el propositus. El acumuló de cetoácidos tiene un efecto desmielinizante, lo que puede explicar porque el paciente tiene un deterioro neurológico severo. En modelos animales con DDLG se ha demostrado neurotoxicidad del ácido 3-nitropropionico, malonato e incremento de la vulnerabilidad al 1-metil-4-phenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina. La hipotonía severa en el paciente se debe también al daño de la placa motora, el daño muscular se documenta en el propositus por los niveles muy elevados de creatinina fosfoquinasa y con los resultados de la electromiografía. El daño muscular causo en el paciente periodos de apnea, ya que se vieron afectados los músculos respiratorios, por lo que en un principio, se le apoyó con soporte ventilatorio. La desnutrición severa también contribuye al daño muscular, porque que la dieta con restricción proteica que se implementó en el paciente en ausencia del análogo a MUSD llevó a un estado hipercatabólico, que favorecía a infecciones repetidas por candida.^{1,3,14-17}

La candidiasis es una infección común en el periodo neonatal, puede ser asintomática, predomina en niños con bajo peso o con desnutrición como es el caso del probando. El estado hipercatabólico que presentó el paciente, el déficit nutricional y el apoyo ventilatorio prolongado fueron dos factores que favorecieron la infección por cepas poco comunes (*krusei* y *glabrata*), las cuales se manejaron con ketaconazol al cual son sensibles. El control de los procesos infecciosos es importante en los pacientes con EOJA, ya que se ha demostrado que las toxinas bacterianas participan en la desregulación del complejo piruvato deshidrogenasa y de la insulina, esta situación agravó el cuadro clínico del paciente, ya que favoreció más a un estado hipercatabólico, que empeora el pronóstico.¹⁸⁻²²

La hipoglucemia patognómica de la deficiencia de DDLG, se produjo como consecuencia de la disminución en la actividad de la descarboxilación del piruvato y del ciclo de Krebs. Esto condujo a una disminución de los precursores

gluconeogénicos oxalacetato y malato.^{1,14} Por otra parte el estado hipercatabólico del paciente contribuyó a aumentar la hipoglucemia y que no pudo ser compensada por la deficiencia secundaria de la gluconeogenesis.^{1,3} La terapia con insulina se ha prescrito en estados hipercatabólicos, para mejorar estas alteraciones y es útil para la deficiencia de DDLG, ya que activa la piruvato deshidrogenasa. No se usó en el propositus, ya que no se autorizó su aplicación por los familiares.¹⁵⁻¹⁶

El tratamiento con suplementos como ácido lipoico, riboflavina, biotina, carnitina y coenzima Q, no fueron suficientes para corregir la hipoglucemia y acidosis metabólica asociada a la hiperlactacidemia, debido a que la deficiencia de DLD afecta también la descarboxilación del piruvato y del ciclo Krebs, lo que potencia la acidosis láctica en el propositus.^{1,18-19} Con la administración del análogo a MUSD se corrigieron estas alteraciones y hubo mejoría clínica de la apnea, hipotonía y las infecciones frecuentes, que era lo esperado.

La familia del probando recibió asesoramiento genético ya que es originaria de una región caracterizada por familias muy conservadoras, que por lo general no aceptan matrimonios con personas fuera de estas comunidades, lo cual sugiere un alto grado de endogamia, que se ve reflejado en la consanguinidad de tercer grado que se observa en la familia del propositus y, por lo tanto, en el patrón de herencia.

Desde el punto de vista de la caracterización molecular es necesario establecer el tipo de mutaciones que se presentan en cada gen de las cuales son portadores los pacientes. Dada la heterogeneidad molecular, la enfermedad de orina jarabe de arce, puede ser un rasgo monogénico complejo. En relación al fenotipo clínico las mutaciones en el gen *BCKDHA* se relacionan con más episodios de descompensación metabólica, con coeficiente intelectual menor a 90, sin embargo no se ha establecido por completo la correlación del genotipo con el pronóstico de los pacientes. Los fenotipos más severos están asociados a las mutaciones en *BCKDHA*, las variantes leves están asociadas con mutaciones en los genes *BCKDHB* y *DBT23*. Los datos bioquímicos de nuestro paciente son concluyentes que el paciente es portador de mutaciones en *BCKDHA* y *DBT* (doble heterocigoto compuesto).

Se ha demostrado un efecto fundador en Portugal a través del estudio por haplotipos de los pacientes portadores para la mutación 117delC del gen *BCKDHA*.²⁴ En población Hindú se han descrito nuevas mutaciones en este gen; c.1249delC, c.1312T>C y c.1561T>A así como en *BCKDHB* c.401T>A, c.548G>A, c.964A>G, y c.1065delT.²⁵ Se han descrito heterocigotos compuestos en probandos caucásicos de Noruega con la variante intermitente, los cuales presentan en común la mutación en la R301C para la sub unidad E2.²⁶ Se ha sugerido un efecto fundador en población de Camlidere de Turquía para la mutación c.773G>A (p.Cys258Tyr) en el gen *BCKDHA*.²⁷ Los mecanismos mutacionales analizados en la enfermedad orina jarabe de arce se encuentra la recombinación homóloga descrita para el gen *BCKDHA*, están asociada a dos largas deleciones en el intrón 1 y 4. El espectro mutacional tiene efecto severo en la función, como se observan los estudios mutacionales de población española.^{28,29}

Conclusiones

Por último, es posible concluir que no todos los casos en los que se presenta la alfa-cetoaciduria se trata de una clásica EOJA, por lo que a parte de un diagnóstico clínico y bioquímico preciso es necesario el diagnóstico molecular. Nuestro paciente presentó ciertos hallazgos distintivos de deficiencia de *DLD* como son hiperlactacidemia e hipoglucemia que permiten el diagnóstico con certeza de esta variante de EOJA, por lo que consideramos que el diagnóstico

en base a los hallazgos clínicos y bioquímicos, en caso de no contar con el diagnóstico molecular es suficiente. Por ello, proponemos el primer reporte de un caso con deficiencia conjunta de la *BCKDHA* y de *DLD* asociada a un síndrome hepato-renal, similar a Fanconi-Bickel con presentación neonatal.

Referencias bibliográficas

- Cheng DT, Shih VE. Maple Syrum Urine Disease (Branched-Chain-Ketoaciduria). En: Scriver CR, Beaudet AL, Valle D (Eds.). The metabolic and molecular bases of inherited disease. Mc Graw-Hill Inc. 8a. Edición, New York 2001, pp1971-2005.
- Kamei A, Kashima ST, Chan F, Becker LE. Abnormal dendritic development in maple syrup disease. *Pediatr Neurol* 1992; 8: 145-147.
- Nyhan WJ, Barshop BA, Ozand PT. Maple syrup urine disease (Branched-chain-oxoaciduria). En: Atlas of Metabolic Diseases. Nyhan WJ, Barshop BA, Ozand PT (Eds.). Hodder Arnold Press Inc, 12a. Edición, New York, 2005, pp 159-167.
- Taylor J, Robinson BH, Sherwood WG. A defect in branched-chain amino acid metabolism in a patient with congenital lactic acidosis due to dihydrolipoil dehydrogenase deficiency. *Pediatr Res* 1978; 12: 60-62.
- Robinson BH, Taylor J, Kahler SG, Kirkman HN. Lactic acidemia, neurologic deterioration and carbohydrate dependence in a girl with dihydrolipoil dehydrogenase deficiency. *Eur J Pediatr* 1981; 136: 35-39.
- Munnich A, Saudubray JM, Taylor J, Charpentier C, Marsac C, Rocchiccioli F, et al. Congenital lactic acidosis, alpha-ketoglutaric aciduria and variant form of maple syrup urine disease due to a single enzyme defect: dihydrolipoil dehydrogenase deficiency. *Acta Paediatr Scand* 1982; 71:167-171.
- Shaag A, Saada A, Berger I, Mandel H, Joseph A, Feigenbaum A, et al. Molecular basis of lipoamide dehydrogenase deficiency in Ashkenazi Jews. *Am J Med Genet* 1999; 82:177-182.
- Aptowitz I, Saada A, Ann; Faber, Joseph; Kleid, David; Elpeleg, Orly N. Liver disease in the Ashkenazi-Jewish lipoamide dehydrogenase deficiency. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1997; 24: 599-601.
- Barak N, Huminer D, Segal T, Ben Ari Z, Halevy J, Kaspa RT. Lipoamide dehydrogenase deficiency: a newly discovered cause of acute hepatitis in adults. *J Hepatol* 1998; 29: 482-484.
- Elpeleg ON, Rultenbeek W, Jakobs C, Barash V, de Vivo DC, Amir N. Congenital lacticacidemia caused by lipoamide dehydrogenase deficiency with favorable outcome. *J Pediatr* 1995; 126: 72-74.
- Wu YY, Hsu TC, Chen TY, Liu TC, Liu GY, Lee YJ, Tsay GJ. Proteinase 3 and dihydrolipoamide dehydrogenase (E3) are major autoantigens in hepatitis C virus (HCV) infection. *Clin Exp Immunol* 2002; 128: 347-352.
- Grimbert S, Johancic C, Bendjaballah F, Homberg JC, Poupon R, Beaugrand M. Antimitochondrial antibodies in patients with chronic hepatitis C. *Liver* 1996; 16: 161-165.
- Bergeron M, Gougoux A, Noel J, Parent L. The Renal Fanconi Syndrome. En: Scriver CR, Beaudet AL, Valle D (Eds.). The metabolic and molecular bases of inherited disease. Mc Graw-Hill Inc. 8a. Edición, New York 2001, pp5023-5038.
- Saada A, Aptowitz I, Link G, Elpeleg ON. ATP synthesis in lipoamide dehydrogenase deficiency. *Biochem Biophys Res Commun* 2000; 269:382-386.
- Wendel U, Langenbeck U, Lombock I, Bremer JH. Maple syrup urine disease: therapeutic use of insulin in catabolic states. *Eur J Pediatr* 1982; 139: 172.
- PW Feldhoff, J Arnold, B Oesterling, TC Vary. Insulin-induced activation of pyruvate dehydrogenase complex in skeletal muscle of diabetic. *Metabolism* 1993; 42: 615-623.
- Klivenyi P, Starkov AA, Calingasan NY, Gardian G, Browne SE, Yang L, et al. Mice deficient in dihydrolipoamide dehydrogenase show increased vulnerability to MPTP, malonate and 3-nitropropionic acid neurotoxicity. *J Neurochem* 2004; 88:1352-60.
- Reuben M, Stumpf D, Michalsab K, Hartab RD, Parksab JK, Goodmanab SI. Lipoamide dehydrogenase deficiency with primary lactic acidosis: Favorable response to treatment with oral lipoic acid. *Journal of pediatrics* 1984; 104: 65-69.
- Hong YS, Korman SH, Lee J, Ghoshal P, Wu Q, Barash V, Kang S, Oh S, Kwon M, Gutman A, Rachmel A, Patel MS. Identification of a common mutation (Gly194Cys) in both Arab Moslem and Ashkenazi Jewish patients with dihydrolipoamide dehydrogenase (E3) deficiency: possible beneficial effect of vitamin therapy. *J Inherit Metab Dis* 2003; 26:816-818.
- Starkov A, Fiskum G, Chinopoulos C, Lorenzo B, Browne S, Patel M, et al. Mitochondrial -Ketoglutarate Dehydrogenase Complex Generates Reactive Oxygen Species. *Journal of Neuroscience* 2004; 24: 7779-7788.
- Weisse M, Aronoff Stephen C. Candida. En Nelson Tratado de Pediatría. Behrman RE, Kliegman RM, Jonson HB (Eds). Mc Graw-Hill, Inc, New York, 16ª Edición, pp1024-1025.
- Thomas GW, Mains CW, Slone DS, Craun ML, Bar-Or D. Potential dysregulation of the pyruvate dehydrogenase complex by bacterial toxins and insulin. *J Trauma* 2009; 67: 628-633.
- Flaschker N, Feyen O, Fend S, Simon E, Schadewaldt P, et al. Description of the mutations in 15 subjects with variant forms of maple syrup urine disease. *J Inherit Metab Dis* 2007; 30: 903-909.
- Quental S, Gusmao A, Rodriguez-Pombo P, Ugarte M, Vilarinho L, Amorim A, et al. Revisiting MSUD in Portuguese Gypsies: evidence for a founder mutation and for a mutational hotspot within the BCKDHA gene. *Ann Hum Genet* 2009; 73: 298-303.
- Bashyam MD, Chaudhary AK, Manjari S, Nagarajaram HA, Devi AR, Bashyam Let al. Molecular genetic analysis of MSUD from India reveals mutations causing altered protein truncation affecting the C-termini of E1 α and E1 β . *J Cell Biochem* 2012; doi: 10.1002/jcb.24189.
- Brodtkorb E, Strand J, Backe PH, Lund AM, Bjørås M, Rootwelt T, et al. Four novel mutations identified in Norwegian patients result in intermittent maple syrup urine disease when combined with the R301C mutation. *Mol Genet Metab*. 2010; 100(4):324-32.
- Gorzelany K, Dursun A, Coşkun T, Kalkanoglu-Sivri SH, Gökçay GF, Demirkol M, et al. Molecular genetics of maple syrup urine disease in the Turkish population. *Turk J Pediatr*; 51(2):97-102.
- Quental S, Martins E, Vilarinho L, Amorim A, João Prata M. Maple syrup urine disease due to a new large deletion at BCKDHA caused by non-homologous recombination. *J Inherit Metab Dis*. 2008; 31:S457-60.
- 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(7):715.