



## Patrón de convulsiones de recién nacido con enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce

*Seizure pattern in neonate with maple syrup urine disease*

María Orrego-Manrique,\* Marcelo Galdos-Béjar,‡ Luis Cam§

\* Residente; ‡ Interno de medicina; § Médico neonatólogo, Clínica Internacional. Lima, Perú.

### RESUMEN

**Introducción:** las convulsiones neonatales representan un reto para establecer sus causas. La enfermedad de la orina de jarabe de arce (MSUD, por sus siglas en inglés) es un error innato del metabolismo. Estos pacientes pueden presentar un tipo de crisis convulsivas, distintas de otras etiologías. **Descripción del caso:** femenino de siete días de edad con problemas de alimentación y crisis convulsivas tipo “espadachín” y “ciclismo”. Después de descartar múltiples causas, el diagnóstico de MSUD se estableció por tamiz neonatal. **Conclusiones:** en neonatos con crisis convulsivas es importante su correcta caracterización clínica para orientar los estudios de laboratorio y de gabinete, a fin de lograr el diagnóstico etiológico oportuno, como los errores innatos del metabolismo.

**Palabras clave:** enfermedad de la orina de jarabe de arce, convulsiones neonatales, aminoacidopatías, cribado neonatal.

### ABSTRACT

**Introduction:** neonatal seizures represent a challenge in establishing their causes. Maple syrup urine disease (MSUD) is a rare inborn error of metabolism. These patients may present certain types of seizures that are distinctive from other diseases. **Case description:** seven-day-old female patient with feeding problems and “swordsman” and “cycling” seizures. After ruling out multiple causes, the diagnosis of MSUD was established by neonatal metabolic screening. **Conclusions:** in neonates with seizures, their correct clinical characterization is important to guide laboratory and imaginology studies, to achieve the etiological diagnosis, such as inborn errors of metabolism.

**Keywords:** maple syrup urine disease, neonatal seizures, aminoacidopathies, neonatal screening.

### INTRODUCCIÓN

Las convulsiones en la etapa neonatal representan un reto para su diagnóstico y manejo. La mayoría son secundarias a lesiones cerebrales (hipóxicas o isquémicas), pero también su etiología puede ser por errores innatos del metabolismo, como la enfermedad de la orina en jarabe de arce (MSUD, por sus siglas en inglés).<sup>1</sup>

La MSUD es una enfermedad rara, de origen genético (autosómica recesiva) que ocurre por la

descarboxilación oxidativa alterada de los cetoácidos de aminoácidos de cadena ramificada, tales como: la leucina, la isoleucina y la valina. Se estima que la prevalencia de MSUD al nacimiento es de 1 caso por 185,000 recién nacidos vivos.<sup>1</sup> A la fecha, se han descrito más de 160 mutaciones como causantes de esta enfermedad.<sup>2</sup>

En su forma clásica, además del olor característico a jarabe de arce, los pacientes tienen pobre ingesta alimentaria y somnolencia. De no tratarse, los pacientes

**Correspondencia:** María Orrego-Manrique, E-mail: mdcom4@gmail.com

**Citar como:** Orrego-Manrique M, Galdos-Béjar M, Cam L. Patrón de convulsiones de recién nacido con enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce. Rev Mex Pediatr. 2023; 90(3): 111-114. <https://dx.doi.org/10.35366/114205>

desarrollan descompensación metabólica, llegando al coma. También es común que estos pacientes presenten movimientos rígidos y convulsiones descritas como de “espadachín” o “ciclismo”, lo cual ocurre por hiperextensión e hipertonía de las extremidades.<sup>3</sup>

Con el propósito de que los médicos que atienden recién nacidos estén familiarizados, presentamos el caso de una paciente con MSUD que en los primeros días de vida desarrolló un tipo particular de crisis convulsivas.

### PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente femenina en su séptimo día de vida, nacida a término a las 38 semanas en otra institución, producto de un parto vaginal. Su peso al nacer fue de 3,305 g y talla de 51 cm. Calificada con un Apgar 8 y 9, con llanto inmediato. Dos días antes de su ingreso, la refieren con pobre succión y deglución, así como hipoactiva, poco reactiva a estímulos, con llanto escaso y entrecortado.

Al ingreso a nuestro hospital, el peso era de 2,992 g. En exámenes de laboratorio, la glucemia era de 41 mg/dL, leucocitos de  $15.68 \times 10^3$  células/ $\mu$ L, hemoglobina de 19.2 g/dL y bilirrubina total de 12.2 mg/dL, con predominio de la indirecta (11.4 mg/dL).

En la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales los datos anormales registrados fueron: irritabilidad de manera ocasional, hiporreactividad significativa, sutura sagital abierta, reflejo de succión casi ausente y orina con mal olor.

En los días subsecuentes los niveles de glucemia se normalizaron, dado por infusión intravenosa y por alimentación con sonda orogástrica. Sin embargo, al undécimo día de vida se evidenciaron episodios de crisis convulsivas, hipertónicas, con extensión del miembro superior derecho y de las extremidades inferiores, con versión cefálica hacia la derecha y patrón respiratorio irregular (*Figura 1A*). Estas crisis eran de segundos de duración y constantes.

En el electroencefalograma (EEG) se observó actividad anormal, paroxística a nivel frontal y temporal, así como epileptiforme bilateral en foco bitemporal (*Figura 2A*). Se inició tratamiento con fenobarbital a 3 mg/kg/día, con mejoría de las convulsiones, pero con tendencia al sueño.

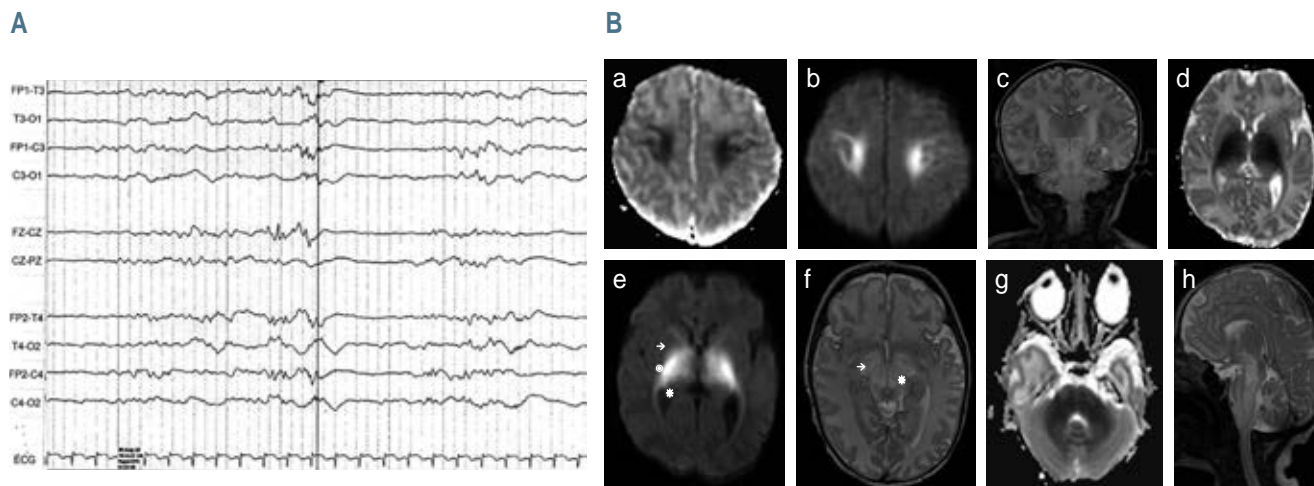
Otros estudios de laboratorio mostraron valores elevados de GGT (184 U/L) y de piruvato (0.10 mmol/L), pero manteniendo niveles séricos normales de amonio, calcio, fósforo, magnesio, ácido láctico y proteínas. El estudio del líquido cefalorraquídeo (LCR) fue normal, siendo negativo para herpes simple I y II, varicela zóster, citomegalovirus, Epstein-Barr, enterovirus y herpes virus. El cultivo para bacterias también fue negativo.

En los días siguientes, la paciente presentó adecuada ganancia de peso mediante alimentación con leche humana, administrada por sonda orogástrica, aproximadamente 154 mL/kg/día con un aporte calórico de 100 kcal/kg/día. Para el día 14 de vida, el peso era



**Figura 1:**

**A)** Convulsión hipertónica del miembro superior derecho y de las extremidades inferiores, con versión cefálica hacia la derecha. **B)** Convulsión hipertónica con hiperextensión axial hipertónica, cefálica dorsal con extensión y flexión repetitiva de los miembros superiores e inferiores.



**Figura 2:** **A)** Electroencefalograma que muestra ráfagas de ondas bajas de aspecto agudo con predominio bitemporal y actividad epileptiforme interictal en el foco bitemporal. **B)** Resonancia magnética: disminución de la señal en la secuencia potenciada en T1 y aumento en T2. **a y b)** Afectación del tracto corticoespinal y restricción de la secuencia de difusión en la sustancia blanca perirrolándica. **c)** Secuencia coronal T2. **d y e)** Globo pálido [→], brazo posterior de la cápsula interna [\*] y tálamo [⊗]. **f)** Pedúnculos cerebrales [→] y núcleos rojos [⊗]. **g)** Restricción de la difusión en los pedúnculos cerebelosos. **h)** Corte lateral.

de 3,200 g; observando disminución de la tendencia al sueño, pero había hipertonia axial, hiperextensión cefálica, con movimientos anormales de extensión y flexión en los miembros superiores, que fueron descritos como de “espadachín”, y “ciclismo” en los miembros inferiores (*Figura 1 A y B*).

La resonancia magnética nuclear (RMN) del encéfalo mostró una restricción bilateral y simétrica en la secuencia de difusión, con disminución de la señal en T1 y aumento en T2, con afectación del tracto corticoespinal (*Figura 2B*).

En el estudio de tamiz metabólico se reportó niveles elevados de leucina + isoleucina de 38.93 mg/dL (valor normal: < 4.59 mg/dL), valina de 4.93 mg/dL (valor normal: < 3.51 mg/dL), razón leucina/fenilalanina de 72.66 (valor normal: < 2.55) y razón de leucina/alanina de 23.91 (valor normal: 0.55). Con estos datos se llegó al diagnóstico de MSUD, por lo que la alimentación se modificó con fórmula infantil libre de aminoácidos. En los días siguientes la paciente se mostró estable, tolerando la vía oral, regulando su temperatura y ya sin presentar convulsiones. Se egresa con manejo de fisioterapia para estimular succión y deglución.

## DISCUSIÓN

Presentamos el caso de una recién nacida con déficit para la succión-deglución y con convulsiones estereo-

típicas clásicas, con pobre respuesta al tratamiento antiepileptico y finalmente diagnosticada con MSUD.

Las convulsiones neonatales constituyen una urgencia neurológica y un reto para el personal médico, ya que son múltiples las posibles causas y por la posibilidad de ocasionar daño neurológico en caso de no controlarse. En la mayoría de las ocasiones, las convulsiones están asociadas a una etiología;<sup>4</sup> la encefalopatía hipóxico-isquémica y el infarto arterial isquémico explican más de la mitad de las causas, mientras que son mucho menos frecuentes las causas infecciosas (4%) o por trastornos metabólicos y errores innatos del metabolismo (3%).<sup>5</sup>

Existe un gran número de variantes en la presentación de las convulsiones neonatales; muchas de las cuales no son fáciles de identificar.<sup>6</sup> Para reconocer el origen neurológico de los movimientos anormales en los neonatos, el EEG sigue siendo el estándar de oro.<sup>7</sup> Para ello, como en el caso presentado, una correcta identificación del tipo de movimientos puede orientar para realizar el EEG (*Figura 1A*).

Asimismo, en los neonatos es importante caracterizar los movimientos mostrados, ya que se puede llegar a establecer si se trata de convulsiones sintomáticas, o si forman parte de un síndrome. Identificar el momento de inicio de las convulsiones puede ayudar al diagnóstico; por ejemplo, los pacientes con asfixia perinatal, sepsis o con traumatismos perinatales pueden debutar en el

primer o segundo día de vida. Mientras que las convulsiones neonatales benignas o las debidas a trastornos metabólicos suelen aparecer más tarde.<sup>8</sup>

En nuestra paciente se descartaron diferentes causas de convulsiones, con base en los antecedentes perinatales, como la ausencia de infecciones intrauterinas, así como por la realización de múltiples estudios, incluyendo el LCR. La hipoglucemia fue corregida y la elevación de cetoácido de aminoácidos elevado coadyuvaron a orientar el diagnóstico de MSUD.

Las aminoacidopatías pueden ser detectadas por métodos de laboratorio como la cromatografía líquida de alto rendimiento para aminoácidos. Las manifestaciones clínicas se asocian por la acumulación anormal de los aminoácidos;<sup>9</sup> por lo que el cuadro clínico específico inicia días después de iniciada la vía oral.

En países desarrollados, la MSUD suele diagnosticarse antes de los 20 días de vida, con un tiempo que varía de siete y 19 días.<sup>3</sup> En muchos casos, el diagnóstico se sospecha por síntomas como irritabilidad, movimientos estereotipados, dificultad para la mala alimentación o letargia; sin embargo, en el 50% los pacientes llegan a estado de coma antes del diagnóstico, o bien, requerir de diálisis por síntomas de intoxicación. Es importante señalar que, a pesar del nombre de la enfermedad, generalmente el hallazgo de la orina fétida es infrecuente.<sup>10</sup> Los datos clínicos de la paciente que presentamos son similares a lo señalado. Sin embargo, idealmente todos estos pacientes deberían ser detectados en su fase asintomática por medio de un tamiz metabólico neonatal que incluya la MUSD.

En los pacientes con MSUD, la terapia nutricional es esencial para la restauración y mantenimiento de la homeostasis metabólica. El objetivo inicial es evitar el catabolismo por acumulación de aminoácidos, mientras se proporciona una dieta libre de aminoácidos perjudiciales.<sup>11</sup> Sin embargo, este tipo de fórmulas no siempre están disponibles en los países en desarrollo, como Perú.

Existen otros tratamientos, como los antioxidantes, el trasplante de hígado y el butirato de sodio.<sup>12,13</sup> Todos con evidencia limitada, pero se utilizan como tratamiento complementario a la dieta.

## REFERENCIAS

1. Chapman K, Gramer G, Viall S, Summar M. Incidence of maple syrup urine disease, propionic acidemia and methylmalonic aciduria from newborn screening data. *Mol Genet Metab Rep.* 2018; 15(5): 106-109.
2. Yang N, Han L, Gu X, Qui W, Zhang H, Gong Z et al. Analysis of gene mutations in Chinese patients with maple syrup urine disease. *Mol Genet Metab.* 2012; 106: 412e8.
3. Couce ML, Ramos F, Bueno MA, Diaz 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; 19(6): 652-659.
4. Anand V, Nair PMC. Neonatal seizures: predictors of adverse outcome. *J Pediatr Neurosci.* 2014; 9(3): 97-99.
5. Fons-Estupiña MC. Síndromes epilépticos de inicio neonatal. Etiologías y proceso diagnóstico. *Rev Neurol.* 2019; 66(2): S61-S69.
6. Howard R, Li R, Harvey-Jones K, Verma V, Lange F, Boylan G et al. Optical monitoring in neonatal seizures. *Cells.* 2022; 26(2): 4-25.
7. Vucetic Tadic B, Kravljanac R, Sretenovic V, Martic J, Vukomanovic V. The features of neonatal seizures as predictors of drug-resistant epilepsy in children. *Epilepsy Behav.* 2020; 106: 107004.
8. Hart AR, Pilling EL, Alix JJ. Neonatal seizures-part 2: aetiology of acute symptomatic seizures, treatments and the neonatal epilepsy syndromes. *Arch Dis Child Educ Pract Ed.* 2015; 100(5): 226-232.
9. Karam P, Habbal MZ, Mikati M, Zaatari G, Cortas N, Daher R. Diagnostic challenges of aminoacidopathies and organic acidemias in a developing country: a twelve-year experience. 2013; 46(18): 1787-1792.
10. Yunus Z, Kamaludin DA, Mamat M, Choy YS, Nqu L. Clinical and biochemical profiles of maple syrup urine disease in Malaysian children. *JIMD Rep.* 2012; 5(99): 99e107.
11. Frazier DM, Allgeier C, Homer C, Marriage BJ, Ogata B, Rohr F et al. Nutrition management guideline for maple syrup urine disease: an evidence- and consensus-based approach. *Mol Genet Metab.* 2014; 112(3): 210-217.
12. Wessler L, Ise K, Lemos I, Rezende V, Duarte M, Damiani A et al. Melatonin ameliorates oxidative stress and DNA damage of rats subjected to a chemically induced chronic model of maple syrup urine disease. *Metab Brain Dis.* 2020; 35(6): 905-914.
13. Zubarioglu T, Dede E, Cigdem H, Kiykim E, Cansever M, et al. Impact of sodium phenylbutyrate treatment in acute management of maple syrup urine disease attacks: a single center experience. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2020; 34(1): 121-126.

**Financiamiento:** los autores no recibieron apoyo financiero para la investigación, autoría y/o publicación de este artículo.

**Conflicto de intereses:** los autores declaran que no tienen.