

## Leucínose Neonatal. Experiência do Hospital Pediátrico de Coimbra

LINA RAMOS <sup>(1)</sup>, MANUEL CUNHA <sup>(1)</sup>, LURDES VICENTE <sup>(1)</sup>, SÉRGIO VELHO <sup>(1)</sup>, JENI CANHA <sup>(1)</sup>  
LUÍSA PRAGANA <sup>(2)</sup>, ROSA OLIVEIRA <sup>(2)</sup>, ISABEL T. ALMEIDA <sup>(3)</sup>, LUÍSA DIOGO <sup>(1)</sup>

(1) Hospital Pediátrico de Coimbra

(2) Faculdade de Medicina de Coimbra

(3) Centro de Metabolismos e Genética – Faculdade de Farmácia de Lisboa

### Resumo

A leucínose é uma doença hereditária do catabolismo dos aminoácidos ramificados por défice da respectiva  $\alpha$ -cetoácido-desidrogenase. A forma clássica é a mais frequente e mais grave, apresentando-se como encefalopatia aguda neonatal.

No Hospital Pediátrico de Coimbra foram seguidos no período de 1990 a 1996 (7 anos) 5 casos de leucínose neonatal. Todos se apresentaram entre o 3.º e o 7.º dia de vida com recusa alimentar, alterações do tónus, convulsões e coma. A evolução foi variável e dependente de: precocidade do diagnóstico; agressividade e eficácia das medidas terapêuticas; capacidade de prevenção e tratamento de ulteriores descompensações metabólicas. Três crianças sobreviveram: duas, actualmente com 3,5 e 4,5 anos de idade, têm crescimento e desenvolvimento adequados; a 3.ª apresentava atraso de desenvolvimento moderado aos 10 meses de idade.

A incidência de leucínose detectada por rastreio sistemático na Europa é de 1/120.000.

A hipótese de leucínose deve ser colocada em todo o recém-nascido com clínica de sépsis tardia, sobretudo se houver cetonúria, uma vez que a precocidade do diagnóstico e do respectivo tratamento são importantes factores de prognóstico.

**Palavras-Chave:** Leucínose neonatal, MSUD, aminoacidopatia, cetonúria, convulsões, coma.

### Summary

#### Maple Syrup Urine Disease - Experience of Hospital Pediátrico de Coimbra

Maple syrup urine disease is caused by a deficiency in the activity of the branched-chain keto-acid dehydrogenase complex. Classic MSUD is the most frequent and severe form, presenting as neonatal encephalopathy.

The authors present five neonatal cases followed in Hospital Pediátrico de Coimbra between 1990 and 1996 (7 years). Clinical presentation, treatment and evolution are reported. All presented as systemic disorder with abnormal tonus and coma between the 3rd and the 7th day of life. Outcome varied according to precocity of diagnosis, intensity and efficacy of treatment and prevention of further metabolic decompensations.

MSUD should be considered whenever neonatal distress, by the end of the first week of life, is apparent, mostly if ketonuria is present. Prognosis depends largely on the precocity of diagnosis and treatment.

**Key-Words:** Maple syrup urine disease, MSUD, aminoacid disorder, ketonuria, seizures, coma.

### Introdução

A leucínose é uma doença hereditária do catabolismo dos aminoácidos ramificados, autossómica recessiva, de distribuição pan-étnica, com uma incidência de 1/185.000 <sup>(1)</sup>. O défice do complexo da desidrogenase dos  $\alpha$ -ceto-

ácidos ramificados leva à acumulação da leucina, isoleucina e valina e respectivos  $\alpha$ -cetoácidos no plasma, urina e líquor <sup>(2, 3)</sup> (Figura 1).

São reconhecidas 5 formas da doença, de acordo com a idade e modo de apresentação <sup>(2)</sup>.

A forma clássica, a mais frequente (75%) manifesta-se na 1.ª semana de vida por dificuldades alimentares, letargia e deterioração neurológica progressiva <sup>(3)</sup>. A intermédia pode apresentar-se em qualquer idade, com

atraso do crescimento, alterações neurológicas e cetoacidose. A intermitente cursa com ataxia e cetoacidose recorrentes. As formas tiamino-sensível e o déficit em E<sup>3</sup> (dihidrolipoamida-desidrogenase) são clinicamente semelhantes à forma intermédia: uma responde a doses farmacológicas de tiamina e a outra associa acidose láctica por compromisso simultâneo do complexo da piruvato desidrogenase <sup>(2)</sup>.

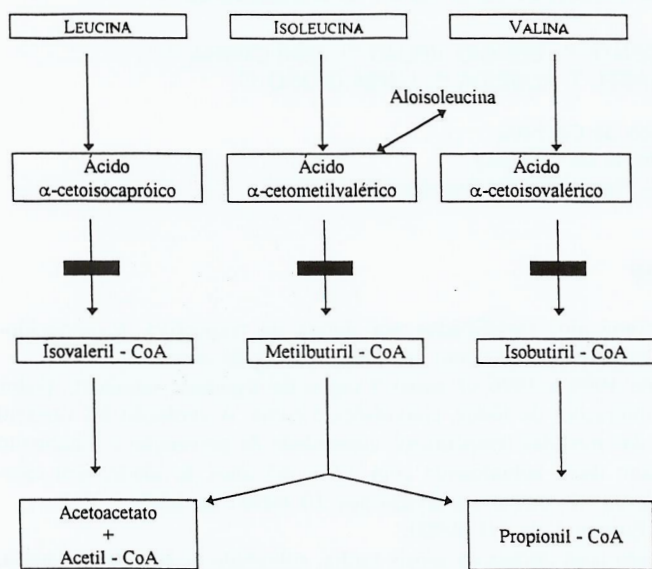


FIG. 1 - Leucínose - déficit da desidrogenase dos  $\alpha$ -cetoácidos ramificados mitocondriais.

Em todos os tipos de leucínose, com excepção dos períodos assintomáticos da forma intermitente, a pesquisa de  $\alpha$ -cetoácidos urinários pelo teste da dinitrofenilhidrazina ou do cloreto férrico é positiva e o diagnóstico pode ser estabelecido pela cromatografia de aminoácidos plasmáticos e ácidos orgânicos urinários. Estas confirmam a elevação plasmática dos aminoácidos ramificados (com a presença patognomónica de aloisoleucina) e dos respectivos  $\alpha$ -acetoácidos urinários. Destaca-se o par leucina / ácido  $\alpha$ -ceto isocaprónico, tóxicos para o sistema nervoso central e o ácido  $\alpha$ -cetometilvalérico (derivado da isoleucina) responsável pelo característico cheiro a caramelo ou xarope de bordo que dá o nome a esta doença na língua anglo-saxónica <sup>(2, 4, 5)</sup>.

Na forma clássica de leucínose, os sintomas surgem habitualmente na primeira semana de vida. Inicialmente inespecíficos (recusa alimentar e letargia) progridem rapidamente para a degradação do estado neurológico (perda dos reflexos arcaicos, alteração do tónus, convulsões, apneias e coma). Sem tratamento, a evolução é fatal na maioria dos casos no primeiro mês de vida e os raros sobreviventes sofrem de atraso mental severo e sequelas neurológicas graves <sup>(1, 6)</sup>. Actualmente é possível às crianças afectadas a aquisição de um desenvolvimento psicomotor normal, se o diagnóstico for precoce e o tratamento, bem sucedido <sup>(2, 6)</sup>.

Apresentam-se 5 casos de leucínose neonatal seguidos no Hospital Pediátrico de Coimbra nos últimos 7 anos (1990-96) (Quadro I).

#### QUADRO I

Características dos cinco casos de leucínose neonatal

	João/ 90	Daniel/ 92	Telmo/ 92	Patricia/ 93	Julieta/94
Peso Nasc. (g)	3890	2350	2960	2500	2880
Idade inicio (D)	7	5	3	5	7
Idade diag. (D)	13	24	11	10	12
Recusa alimentar	++	++	++	++	++
Hipotonia	-	++	++	++	+
Hipertonia	++	+	+	+	++
Apneias	++	+++	+++	±	±
Coma	+	+++	++	++	++
Etnia		Cigana			Cigana
A. Familiares	Irmã †	Consanguinidade Tio † ; Aborto	Irmão †	-	Consanguinidade
Ecografia cerebral	Edema (fase aguda)	Edema (fase aguda)	Normal (1 mês após diagnóstico)	Hiperecogenicidade (fase aguda)	Normal (12 dias após diagnóstico)
Cetonúria	++	+++	+++	+++	+++
Glicémia	2,19	1,4	1,7	2,2	2,5
Acidose metabólica	+	-	+	-	-
Cheiro-urina (D)	13	22	11	11	12
Leucina ( $\mu$ mol/l)	2053	3950	2248	1689	2234
Evolução	10 M †	26 D †	4 A Bem	3 A Bem	2 A ADPM mod

(D) - dias de vida †: Óbito; ADPM mod: Atraso psicomotor moderado

## Casos Clínicos

**Caso 1:** Recém-nascido natural de Coimbra, produto de 3.<sup>a</sup> gestação e parto normais. Alimentado com leite adaptado, iniciou recusa alimentar e hipotonia pelo 7.<sup>o</sup> dia de vida. Ao 9.<sup>o</sup> dia foi internado por sucção fraca e hipertonia. Uma irmã falecera aos 16 dias com o diagnóstico clínico de sépsis.

Ao 12.<sup>o</sup> dia de vida foi transferido para o Hospital Pediátrico por apneias. No dia seguinte surgiu coma, convulsões e cheiro anormal da urina. Foi constatada hipoglicémia com cetonúria, tendo-se confirmado o diagnóstico de leucínose (leucínemia 2050  $\mu\text{mol/l}$ ). Iniciou dieta desprovida de aminoácidos ramificados com aporte calórico médio de 74 Cal/Kg/dia. Fez diálise peritoneal durante 3 dias. Recuperou do coma pelo 15.<sup>o</sup> dia de vida e foi suspensa a ventilação assistida ao 17.<sup>o</sup>. Teve alta aos 1,5 meses de idade, clinicamente bem, mantendo discreta hipotonia axial.

Submetido a uma dieta com aporte médio de 108 Cal/Kg/d., 2,6g/Kg/d de suplemento de aminoácidos não ramificados (MSUD®) e 60 mg/Kg/d de leucina, sob a forma de proteínas completas, manteve crescimento adequado, com ligeiro atraso de desenvolvimento motor.

Aos 10 meses, na sequência de otite com febre, após vários dias de recusa alimentar no domicílio, evoluiu para prostração acentuada, convulsões e coma, edema cerebral (ecografia), com leucínemia máxima de 1560  $\mu\text{mol/l}$ . Apesar de ventilação assistida e diálise peritoneal, veio a falecer 15 dias depois. Por intolerância digestiva, a suplementação com MSUD® fora praticamente impossível na 1.<sup>a</sup> semana e o aporte calórico total de apenas 50 a 75 Cal/Kg/dia.

**Caso 2:** Recém-nascido natural da Guarda, produto de 2.<sup>a</sup> gestação não vigiada, de termo. Nasceu de parto eutócico, sem anóxia. Alimentado com leite materno, pelo 5.<sup>o</sup> dia de vida iniciou recusa alimentar, com degradação progressiva do estado neurológico. Ao 15.<sup>o</sup> dia de vida deu entrada no Hospital da área de residência mal nutrido, em coma, com fontanela anterior hipertensa e hipertonia generalizada. Por convulsões e apneias foi transferido ao 17.<sup>o</sup> dia para o Hospital Pediátrico. Teve hipoglicémia de fácil correcção, com cetonúria, sem acidose metabólica. Necessitou de ventilação assistida até ao 21.<sup>o</sup> dia. Pelo 22.<sup>o</sup> dia de vida foi notado cheiro da urina a caramelo. A investigação de parâmetros diagnósticos de infecção fora negativa; a leucínemia era então de 3950  $\mu\text{mol/l}$ . Apesar de terapêutica dietética, faleceu 4 dias depois.

Dos antecedentes familiares destaca-se um tio materno falecido aos 15 meses de idade por «doença tratada com dieta especial», consanguinidade dos pais em 1.<sup>o</sup>

grau e um aborto espontâneo anterior. Em gestação posterior, foi feito o diagnóstico pré-natal que motivou interrupção médica da gravidez.

**Caso 3:** Recém-nascido natural de Belmonte. Fruto de 2.<sup>a</sup> gestação e parto normais. Iniciou recusa alimentar e sucção fraca ao 3.<sup>o</sup> dia de vida. Após várias consultas por esse motivo foi internado ao 11.<sup>o</sup> dia no Hospital da área de residência. Apresentava-se desidratado, malnutrido, com hipertonia generalizada e movimentos de pedalagem. Havia hipoglicémia, cetonúria e acidose metabólica. Um irmão falecera aos 15 dias de vida com clínica semelhante.

Foi transferido para o Hospital Pediátrico, onde chegou em coma, com cheiro da urina a caramelo, tem sido evocado o diagnóstico de leucínose.

Após a introdução de dieta isenta de aminoácidos ramificados, com MSUD® (3g/Kg/d) e aporte calórico médio de 130 Cal/Kg/d assistiu-se a melhoria progressiva. Manteve coma e apneias até ao 14.<sup>o</sup> dia, sem necessidade de ventilação assistida; readquiriu os reflexos arcaicos pelo 22.<sup>o</sup> dia de vida.

Teve alta com 1,5 meses de idade; o exame clínico era normal excepto ligeira hipertonia dos membros inferiores.

Mais tarde foi submetido a herniorrafia inguinal e teve várias intercorrências infecciosas banais, sem descompensação metabólica. Aos 15 meses de idade foi internado por síndrome febril sem foco aparente, prostração e alterações do tonus, com leucínemia de 830  $\mu\text{mol/l}$ . Houve resolução do quadro clínico em 48 horas com aporte calórico de 160 Cal/Kg/d e restrição total de aminoácidos ramificados.

Actualmente com 4,5 anos, tem peso e estatura no P10 e o perímetro craneano > -2SD, com QD de 80%.

**Caso 4:** Recém-nascido natural de Coimbra, com antecedentes familiares irrelevantes, nasceu de 2.<sup>a</sup> gestação de termo e parto eutócico. Alimentada com leite materno, iniciou recusa alimentar ao 5.<sup>o</sup> dia de vida, com letargia e hipotonia no dia seguinte.

Internada ao 6.<sup>o</sup> dia de vida com a hipótese de sépsis, tinha hipoglicémia e cetonúria. Pelo 8.<sup>o</sup>-10.<sup>o</sup> dia de vida, com a reintrodução da alimentação, assistiu-se ao aparecimento de alterações neurológicas, com hipotonia axial e hipertonia dos membros, movimentos de pedalagem e boxe, convulsões, letargia e coma superficial. Foi colocada a hipótese de doença metabólica tipo intoxicação. Ao 11.<sup>o</sup> dia surgiu cheiro a caramelo na urina e a leucínemia era de 1700  $\mu\text{mol/l}$ .

Verificou-se uma queda inicial significativa da leucínemia sob terapêutica conservadora (alimentação parentérica parcial, dieta hipercalórica – 132 Cal/Kg/d –



isenta de aminoácidos ramificados, suplementada com MSUD® e insulina subcutânea). No entanto, o quadro neurológico e vômitos persistentes motivaram o uso de medidas agressivas na remoção da leucina: exangüneo-transfusões (sem resultado), e diálise peritoneal. Ao 21.º dia de vida saiu do coma, mantendo-se letárgica, com alterações do tónus até ao 28.º dia. Teve alta com 1,5 meses e exame neurológico normal.

Actualmente com 3,5 anos de idade, tem mantido um peso ligeiramente inferior ao P3, estatura no P10 e perímetro craneano > -2SD, com QD de 100%. O exame neurológico é normal, apesar de várias descompensações resolvidas com medidas dietéticas e perfusão de glicose e lípidos, com excepção de duas em que foi necessário recorrer à diálise peritoneal.

**Caso 5:** Recém-nascido natural de Alcobaça. Fruto de 2.ª gestação e parto. Os pais eram consanguíneos em 1.º grau e o irmão de 3 anos, saudável.

Ao 8.º dia de vida deu entrada no Hospital da área de residência em coma, com convulsões, desnutrição, hipoglicémia e cheiro de urina a caramelo. Confirmou-se o diagnóstico de leucinose (leucinémia 2230 µmol/l). Com uma dieta hipercalórica (130 Cal/Kg/dia), restrição proteica (proteínas completas de 0 a 1,7 g/kg/dia), a evolução foi favorável, mantendo hipotonia ligeira.

Por incapacidade familiar, manteve-se internada até aos 7 meses de idade. Durante este período teve várias intercorrências infecciosas com algumas descompensações metabólicas resolvidas com tratamento dietético e alimentação parentérica. Numa delas destaca-se uma dermite grave, refractária à terapêutica, que regrediu com tratamento local e sulfato de zinco intramuscular. Excluíram-se défices específicos de aminoácidos essenciais, nomeadamente de isoleucina, como factor causal (a leucinémia atingiu 600 µmol/l).

Vive actualmente na região de Lisboa, onde passou a ser seguida. Na última avaliação, aos 10 meses de idade, apresentava atraso de desenvolvimento psicomotor moderado, com ligeira hipertonia dos membros inferiores.

## Discussão

Em muitos países a leucinose é rastreada sistematicamente nos recém-nascidos, tal como a fenilcetonúria <sup>(1)</sup>. A incidência assim estimada é de 1/120.000 e 1/185.000 na Europa <sup>(8)</sup> e a nível mundial, respectivamente <sup>(1)</sup>. Em Portugal, a sua incidência é desconhecida.

Todos os recém-nascidos do nosso grupo foram de termo e pareceram normais ao *nasc*. Em todos houve um intervalo livre de sintomas que variou entre os 3 e os

7 dias e que correspondeu à fase de intoxicação proteica veiculada pelo leite <sup>(9)</sup>.

O quadro clínico da leucinose neonatal é traduzido por uma encefalopatia tóxica aguda com edema cerebral generalizado, reversível com o tratamento <sup>(10)</sup>. A leucina eleva-se mais do que os outros aminoácidos ramificados, podendo atingir na forma clássica 2000 a 5000 µmol/l. A toxicidade parece dever-se sobretudo ao par leucina – ácido α-cetoisocapróico, parecendo ser este último o principal neurotóxico <sup>(11)</sup>.

Os vômitos não são muito frequentes na leucinose, mas quando persistentes podem dificultar o tratamento dietético, como no 4.º caso. A hipoglicémia, que foi constantemente verificada nos nossos doentes, é, nas formas clássicas, precoce e devida à diminuição da libertação de insulina do pâncreas, com consequente diminuição da neoglicogénese. A acidose, quando presente, é de fácil correcção, tal como se verificou nos nossos doentes <sup>(11)</sup>. São típicas da leucinose as alterações do tónus que se traduzem por opistótonus e movimentos de pedalagem ou boxe (frequentemente tomados por convulsões) e as apneias (com necessidade de apoio ventilatório numa fase avançada) <sup>(2, 3)</sup>. É de notar que todos os nossos doentes fizeram terapêutica anti-convulsivante, além da antibioterapia.

A idade do diagnóstico foi igual ou inferior a 13 dias em todos os casos excepto no 2.º. Neste, o atraso no diagnóstico condicionaria um mau prognóstico neurológico, pelo que não foram tomadas medidas terapêuticas invasivas <sup>(6)</sup>. Não foi feito nenhum diagnóstico antes do 10.º dia de vida, o que torna menos provável um desenvolvimento normal <sup>(2)</sup>. No entanto, o desenvolvimento psicomotor do 4.º caso é perfeitamente normal, pelo menos por enquanto. Para tal pode ter contribuído a pausa alimentar entre o 6.º e o 8.º dias de vida, apesar de um aporte calórico extremamente pobre e ausência de suplemento de MSUD®.

A hipótese de leucinose deve ser colocada em todos os casos com clínica de sépsis neonatal tardia, sobretudo se houver cetonúria, dado que esta é excepcional no recém-nascido normal, traduzindo aqui a presença de outros α-cetoácidos. Um diagnóstico precoce requer um alto índice de suspeição. O cheiro característico da urina a caramelo é um sinal tardio e pode deixar de ser perceptível com o baixo aporte proteico condicionado pela recusa / pausa alimentar, como terá acontecido no caso 2. Se não suspeitada e tratada, a leucinose é, na maioria dos casos, fatal nas primeiras semanas de vida <sup>(1)</sup>. Nas crianças com leucinose clássica que sobrevivem à fase neonatal a mortalidade pode atingir os 25% <sup>(6)</sup>.

O diagnóstico pré-natal, a que recorreu até agora uma das famílias, é seguro quando realizado em vilosidades coriônicas ou cultura de amniócitos ou de células do

córion. Mede a oxidação dos aminoácidos ou  $\alpha$ -cetoácidos ramificados marcados com  $^{14}\text{C}$  na posição 1 <sup>(12)</sup>. O mesmo método pode ser usado em leucócitos ou em cultura de fibroblastos. Na forma clássica a actividade enzimática é habitualmente 0-2% do normal. Têm sido identificadas várias mutações responsáveis pela forma neonatal <sup>(13)</sup>. Em nenhum dos nossos doentes foi realizado estudo enzimático ou molecular. O diagnóstico foi estabelecido pela demonstração da elevação dos aminoácidos ramificados (com a presença de aloisoleucina) no plasma e dos respectivos  $\alpha$ -cetoácidos na urina.

O tio do caso 2 e os irmãos do 1.º e 3.º casos sofriam provavelmente de leucínose, já que aquele era portador de «doença que impunha dieta especial» e estes tiveram um quadro clínico compatível com «septicémia», sem confirmação bacteriológica. Mesmo que tivesse sido identificado um germen patogénico, a hipótese de leucínose não ficaria formalmente excluída, dado que o catabolismo proteico associado a um estado infeccioso pode desencadear uma descompensação fatal, como acontece noutras aminoacidopatias <sup>(14)</sup>.

O princípio básico do tratamento da leucínose consiste na restrição dietética dos aminoácidos ramificados, na promoção do anabolismo e no combate ao catabolismo <sup>(9)</sup>.

A pausa alimentar habitualmente associada à fase inicial do tratamento da sépsis pode por si só levar a uma ligeira melhoria transitória do quadro clínico, como é bem evidente nos casos 2 e 4. Os estados catabólicos (défice de aporte calórico, febre, infecção, etc.) levando à destruição das proteínas endógenas, nomeadamente as musculares, com libertação de aminoácidos ramificados que o doente não pode oxidar, devem ser evitados e agressivamente combatido <sup>(9)</sup>.

Sendo praticamente nula a eliminação urinária da leucina, há que promover o seu consumo na síntese proteica ou a sua depuração mecânica. O primeiro objectivo consegue-se «forçando» uma alimentação hipercalórica desprovida de aminoácidos ramificados e suplementada por mistura de aminoácidos não ramificados (ainda só disponível para a via oral) por sonda nasogástrica, se necessário ou por via parentérica: é a chamada «depuração endógena» <sup>(15)</sup>. A promoção do anabolismo pode ser ainda reforçada pelo uso de insulina. Nos casos mais graves à partida ou que não respondam às medidas anteriores, deve iniciar-se, sem demora, medidas depuradoras exógenas, de que se destaca a diálise peritoneal pela sua simplicidade e a hemofiltração pela sua eficácia. Na nossa experiência, a exsanguíneo-transfusão, usada num caso, foi ineficaz, provavelmente por insuficiência do volume sanguíneo trocado <sup>(16)</sup>.

A tiamina é a coenzima da  $\alpha$ -cetoácido desidrogenase deficitária. As formas tiamino-dependentes são raras e

habitualmente de manifestação tardia. Embora tentada em todos os nossos doentes, não houve uma clara resposta à tiamina, como é típico da leucínose clássica <sup>(2, 17)</sup>.

Os aminoácidos ramificados são essenciais, dado que não sintetizados pelo organismo. Uma das carências mais frequentes durante o tratamento da fase aguda ou das descompensações é a de isoleucina, que se traduz clinicamente por uma dermatite semelhante à que ocorreu no caso 5 <sup>(2)</sup>. De facto, os níveis de isoleucina e valina caem mais rapidamente que os da leucina, pelo que é necessário fornecer aqueles aminoácidos como suplemento, que deve ser introduzido após 24-48 horas do início da correcção, com controlo regular dos níveis plasmáticos, de modo a evitar carências (agravariam o catabolismo) e promover a incorporação proteica da leucina <sup>(9)</sup>. Naquele caso, foi excluído um défice de isoleucina e a prova terapêutica com zinco parece ter sido positiva.

No tratamento de manutenção preconiza-se um aporte calórico e proteico suficiente para o crescimento e desenvolvimento. O aporte proteico deve ser composto de proteínas completas de acordo com a tolerância, suplementadas com uma mistura de aminoácidos não ramificados, de modo a manter níveis plasmáticos de aminoácidos ramificados não muito superiores ao dobro do limite superior do normal (ex.: leucinémia até 200  $\mu\text{mol/l}$ ) <sup>(9)</sup>. De facto foi demonstrado que a persistência de níveis de leucina cronicamente elevados determinam lesões desmielinizantes do sistema nervoso central <sup>(18)</sup>. O receio da descompensação secundária a excesso de aporte proteico, a monotonia da dieta e a anorexia inerente à doença, leva frequentemente a insuficiente ingesta calórica.

Tal como em outras doenças hereditárias do metabolismo cujo controlo requer dieta restritiva, um diagnóstico de leucínose altera substancialmente o modo de vida duma família. Esta passa a ter que fornecer à criança a dieta adequada, a vigiar o seu cumprimento e a conhecer os sinais de alerta de uma descompensação. Para se promover um crescimento e desenvolvimento adequados e evitar descompensações potencialmente fatais é necessário uma família bem informada e colaborante e bem apoiada em termos económicos e médico-sociais. Como se verificou no caso 5, a permanência em ambiente hospitalar levou a várias descompensações secundárias a infecção que provavelmente não teriam ocorrido num meio familiar favorável. As famílias, do mesmo modo que os médicos que prestam os primeiros cuidados a estes doentes, devem compreender a fisiopatologia da doença e a racionalidade dos princípios terapêuticos, de modo a estar preparadas para a detecção precoce dos estados catabólicos e dos sinais de descompensação metabólica. Só assim se poderão pôr em marcha atempadamente as primeiras medidas terapêuticas da crise, isto é, maior



restrição (que pode ser total) de aminoácidos ramificados e aporte calórico elevado, com recurso à sonda nasogástrica, se necessário. Neste contexto, a informação escrita do que fazer em caso de crise, imediatamente antes do envio ao centro especializado que segue estas crianças, a pesquisa de cetónúria e o uso do teste da dinitrofenilhidrazina no domicílio tem-se revelado muito útil na nossa experiência.

A descompensação metabólica, potencialmente fatal, pode surgir em qualquer idade, sendo mais frequente nos primeiros três anos de vida. Ocorre muitas vezes associada a excessos alimentares ou a doenças infecciosas banais <sup>(1)</sup>, como no doente 1. Nesse caso houve um período demasiado longo de recusa alimentar no domicílio, sem medidas terapêuticas eficazes, o que levou a uma situação irreversível.

A terapêutica dietética da leucínose tem já uma história de 38 anos. Nos últimos anos tem-se verificado uma considerável diminuição da mortalidade e da morbidade, para o que tem contribuído a precocidade do diagnóstico e a qualidade do controlo metabólico <sup>(2)</sup>.

Abre-se ainda a possibilidade de o transplante hepático poder ser uma alternativa terapêutica. Por outro lado, a leucínose parece ser um bom candidato à terapia génica somática, quando esta for exequível <sup>(2)</sup>.

Está provado que as crianças com leucínose podem ter desenvolvimento psico-motor normal, pelo que há que investir na precocidade do diagnóstico.

Agradecimento ao Dr. Mano Soares e à Educadora Constança Casas pela avaliação do desenvolvimento dos casos 3, 4 e 5.

#### BIBLIOGRAFIA

- Danner DJ, Elsas LJII: Disorders of branched chain amino acid and keto acid metabolism. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. The metabolic basis of inherited disease. 6th. New York: McGraw-Hill Inc, 1989: 671-92.
- Chuang DT, Shih V E. Disorders of branched chain amino acid and keto acid metabolism. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. The metabolic and molecular bases of inherited disease. 7th ed. New York: McGraw-Hill Inc., 1995: 1239-77.
- Baulny HO, Wendel U, Saudubray J-M. Branched-chain organic acidurias. In: Fernandes J, Saudubray JM, Van Den Beghe G, eds. Inborn metabolic diseases. Diagnosis and treatment. 2nd ed. Berlin: Springer 1996: 207-21.
- Shih VE, Mandell R, Sheinhait I. General Metabolic Screening Tests. In: Frits A. Hommes, ed. Techniques in Diagnostic Human Biochemical Genetics: A Laboratory Manual. New York: Wiley-Liss, Inc, 1991: 45-68.
- Gibson KM, Elpeleg ON, Wappner RS. Disorders of leucine metabolism. In: Blau N, Duran M, Blaskovics ME, eds. Physician's guide to the laboratory diagnosis of metabolic diseases. 1st ed. London: Chapman & Hall Medical, 1996: 125-44.
- Naughten ER, Jenkins J, Francis DEM, Leonard JV. Outcome of maple syrup urine disease. *Arch Dis Child* 1982; 57: 918-21.
- Kaplan P, Mazur A, Field M, Berlin JA, Berry GT, Heidenreich R, et al. Intellectual outcome in children with maple syrup urine disease. *J Pediatr* 1991; 119: 46-50.
- Bekers RG, Wamberg E, Bickel H, Schmid-Ruter E, Feingold J, Cahalane SF, et al. Collective results of mass screening for inborn metabolic errors in eight European countries. *Acta Paediatr Scand* 1973; 62: 413-6.
- Poggi F, Depondt E, Saudubray J-M. Nutrition et maladies héréditaires du métabolisme. In: Ricour C, Ghisofri J, Putet G, Goulet O, eds. Traité de Nutrition Pédiatrique. Paris: Maloine, 1993: 787-828.
- Riviello JJ, Rezvani I, DiGeorge AM, Foley CM. Cerebral edema causing death in children with maple syrup urine disease. *J Pediatr* 1991; 119: 42-45.
- Wendel U. Disorders of branched-chain amino acid metabolism. In: Fernandes J, Saudubray JM, Tada K, eds. Inborn Metabolic Diseases. Diagnosis and Treatment. 1st ed. Berlin: Springer, 1990: 263-70.
- Kleijer WJ, Horsman D, Mancini GM, Fois A, Boue J. First-trimester diagnosis of maple syrup urine disease on intact chorionic villi. *N Engl J Med* 1985; 313: 1608.
- Nobukuni Y, Mitsubuchi H, Ohta K, Akaboshi I, Indo Y, Endo F, et al. Molecular diagnosis of maple syrup urine disease: screening and identification of gene mutation in the branched-chain  $\alpha$ -ketoacid dehydrogenase multienzyme complex. *J Inher Metab Dis* 1992; 15: 827-33.
- Thompson GN, Francis DEM, Halliday D. Acute illness in maple syrup urine disease: dynamics of protein metabolism and implications for management. *J Pediatr* 1991; 119: 35-41.
- R Parini, L P Sereni, D C Bagozzi. Nasogastric drip feeding as the only treatment of neonatal maple syrup urine disease. *Pediatrics* 1993; 92: 280-3.
- Baulny HO. Saudubray J-M. Emergency treatments. In: Fernandes J, Saudubray JM, Van Den Beghe G, eds. Inborn metabolic diseases. Diagnosis and treatment. 2nd ed. Berlin: Springer, 1996: 47-55.
- Fernhoff P M, Lubitz D, Danner D J, Dembure P P, Sghwartz H P, Hillman R, et al. Thiamine response in maple syrup urine disease. *Pediatr Res* 1985; 19: 1011-6.
- Taccone A, Schiaffino MC, Cerone R, Fondelli MP, Romano C. Computed tomography in maple syrup urine disease. *Eur J Radiol* 1992; 14: 207-12.

Correspondência: Luísa Diogo  
Hospital Pediátrico de Coimbra  
Av. Bissaya Barreto  
3000 Coimbra  
Tel. 039-480300  
Fax 039-717216