

ASPECTOS CLINICOS, BIOQUIMICOS Y NEURO- PATOLOGICOS DE LA ENFERMEDAD DEL JARABE DE AZUCAR DE ARCE (MAPLE SYRUP) *

*Una cetoaciduria de los aminoácidos de cadena abierta
Leucina, Isoleucina y Valina.*

JACOBO SILBERMAN SCHWARTZMAN

INTRODUCCION

A Sir Archibald Garrod, se atribuye el haber postulado por primera vez, el concepto de que todas las enfermedades hereditarias eran debidas a un bloqueo metabólico que ocurría ante la deficiencia de ciertas enzimas específicas. Mirando retrospectivamente, no hay duda de que dicho autor tenía sólo una vaga idea de lo que el término "enzima" significaba, menos de la complejidad de la estructura molecular de dichas sustancias y mucho menos todavía de las implicaciones que un concepto de tal naturaleza iba a tener en el futuro. Con los valiosos aportes de la Bioquímica en estos últimos años, se ha podido precisar que algunas de estas enfermedades catalogadas como hereditarias, son debidas a defectos enzimáticos. La alcaptonuria y el albinismo, por ejemplo, dos de las enfermedades originalmente descritas por Garrod, casi con toda certeza pertenecen a este grupo. Posiblemente la fenilcetonuria y la tirinosis también podrían incluirse dentro del mismo; pero en muchas otras, la naturaleza del defecto enzimático todavía no ha podido entreverse y con ello ha surgido la dificultad de definir un grupo de entidades relacionadas estrictamente a tales defec-

* Este trabajo ha sido realizado en la Sección de Neuropatología, Departamento de Patología de la Universidad de New York y el Bellevue Medical Center, en colaboración con el Departamento de Pediatría de las mismas instituciones.

tos. Dentro de estas entidades, aquéllas condicionadas por errores genético del metabolismo proteico, una de las más recientemente descritas y que precisa adecuada ubicación, es la reportada por Menkes, Hurst y Craig en el año de 1954 (1) como una afección cerebro-degenerativa caracterizada por la eliminación de una orina con un olor típico, aromático, semejante al que se aprecia en el "maple syrup". Se presenta como una enfermedad heredo-familiar que se manifiesta clínicamente por la instalación precoz, generalmente poco después del nacimiento, de anorexia, vómitos, irritabilidad, retardo en el desarrollo mental y motor con la consecuente desaparición del reflejo de Moro y ocasionalmente crisis de hipertonia extensora simulando ataques de rigidez de descerebración o bien crisis opistotónicas con contracciones clónicas de tipo epileptiforme. En la mayoría de los casos la enfermedad demostró ser fatal en corto período, no mayor de algunas semanas; sin embargo, casos de mayor sobrevivencia se están registrando y particularmente tenemos referencias de dos casos que con adecuado régimen dietético persisten hasta la actualidad cerca de 7 y 8 años después de haberse determinado el error metabólico.

Las características bioquímicas de esta enfermedad están expresadas por una elevación de los niveles plasmáticos y urinarios de leucina, isoleucina y valina con un aumento de la excreción urinaria de los respectivos alfa-cetoácidos, todo ello relacionado probablemente a una deficiencia en la descarboxilación oxidativa de dichos alfa-cetoácidos: el alfa-cetoisocaproico, el alfa-cetoisovalérico y el alfa-cetobeta metil-n-valérico (2, 3). Esta deficiencia ha podido ser recientemente demostrada en los glóbulos blancos de un infante afecto de esta enfermedad, por Dancis y col. (4), tanto que se usa en la actualidad como examen auxiliar en el descarte de este proceso sin necesidad de recurrir a la biopsia tisular.

Los hallazgos patológicos en el cerebro, han sido reportados en dos casos por Menkes y col. (1). En uno de los casos, el número 3, el cerebro fue considerado como edematoso. Microscópicamente fueron pocas las anomalías observadas y sólo se menciona cierto defecto en la mielinización de los tractos largos de la protuberancia anular. En el otro, el número 4, el cerebro también fue considerado edematoso y al respectivo examen microscópico lo único que pudo notarse fue cierta

* "Maple Syrup": ha sido traducido como Jarabe de azúcar de Arce, el utilizado, sobre todo en los Estados Unidos, como jarabe para rociar panqueques.

hinchazón de los astrocitos en la región de la corona radiada y un retardo en la mielinización de los tractos fibrosos de la médula espinal.

Estas tesis tienen por objeto describir los hallazgos clínico-patológicos en 4 pacientes que murieron afectados de esta anomalía metabólica; el de presentar los aspectos clínicos, bioquímicos y neuropatológicos que recientemente se han emitido respecto a este enfermedad y el de destacar que, como consecuencia de ese defecto metabólico que compromete aminoácidos que participan en la integración de la neuroqueratina de la vaina de mielina, se produce un retardo en la formación de dichas vainas de mielina en la sustancia blanca del encéfalo. Se trata asimismo de resaltar la posibilidad de que dicho defecto de mielinización pueda ser superado con el tiempo, de ser los pacientes puestos a las indicaciones dietéticas adecuadas.

C A S U I S T I C A

CASO Nº 1.— D. J.— Infante de sexo femenino, de raza negra que falleció a los 9 meses 1 día de edad. Producto de una preñez no complicada y a tiempo completo nació espontáneamente en presentación cefálica. Su peso al nacimiento fue de 3 kilos 300 gramos y su condición inmediata post-natal fue considerada normal por lo que fue dado de alta con la madre a los 5 días del nacimiento.

La madre era sana, sin antecedentes de traumatismos ni de haber recibido Rayos X durante el embarazo. El padre era sano y un hermano de dos años de edad fue considerado como normal.

A las dos semanas de edad, la bebé fue hospitalizada por pérdida de peso secundaria a una infección urinaria y a dificultades con la alimentación. A pesar de no haberse registrado ninguna anomalía específica del sistema nervioso central, se practicaron dos punciones lumbares, obteniéndose en ambas un líquido céfalo raquídeo de caracteres normales. Fue tratada como portadora de una pielitis y después de 3 semanas de hospitalización fue dada de alta aparentemente mejorada, alimentándose mejor y ganando en peso posteriormente. Por ese período, la madre comienza a notar un olor peculiar en la orina de la bebé, que ella misma describe como semejante al olor del "maple syrup".

A partir de los 4 meses, la paciente comienza a presentar episodios de muy corta duración en los que sin pérdida de conocimiento, sin convulsiones ni relajación esfinteriana, entraba en una rigidez extensora de los miembros superiores, los que llevaba hacia arriba al mismo tiempo que desviaba los ojos en forma conjugada hacia arriba y alternativamente a la derecha o a la izquierda. Ante la sospecha materna de que la bebé no veía, fue examinada por un oftalmólogo quien la diagnosticó como portadora de una ceguera bilateral de tipo cerebral por tener presentes los reflejos fotomotores.

A los 7 meses de edad, fue nuevamente hospitalizada por presentar evidente retardo mental y motor, ceguera y convulsiones generalizadas. El examen físico en esta oportunidad señaló como hallazgos positivos, además del retardo psicomotriz, la presencia de una hernia umbilical, roncales en el campo pulmonar inferior derecho, pérdida del reflejo de Moro, estrabismo externo de tipo alternante a uno y otro lado e hiperreflexia bilateral acompañada de clonus patelar en ambos pies. Puesta en ayuno por un período de 24 horas, con el propósito de determinar cuerpos cetonícos en la sangre, la paciente ingresó en un estado comatoso sin mayores signos focales que los de una anisocoria, en la que la pupila derecha era de mayor tamaño que la izquierda, reaccionando ambas perezosamente a la luz. En esta ocasión, la determinación de glucosa en sangre señaló 6.4 mgr.%, había una acetonemia de 28.8 mgr.% y en la orina se determinó una acetonuria de 3 +. Se le practicó punciones subdurales bilaterales con resultados negativos y luego una punción ventricular en la región frontal derecha que permitió obtener 0.5 cc. de un líquido sanguinolento, probablemente derivado de una punción traumática. Con un tratamiento sintomático indicado, hubo una aparente mejoría y ante la constatación reiterada del olor característico en la orina, se creyó conveniente transferirla a la Universidad de Nueva York, para el estudio bioquímico correspondiente. En esta hospitalización, los resultados del examen físico pueden ser resumidos como sigue: una temperatura de 37.8°C., un pulso de 120 por minuto y una frecuencia respiratoria de 48 por minuto. El peso era de 9 kilos 296 gramos. La cabeza tenía una configuración normal con perímetro cefálico de 44 cms. y el tórax tenía un perímetro de 48.5 cms. Había un retardo mental y motor a la vez que una evidente ceguera bilateral. La niña reaccionaba moderadamente a los estímulos sonoros y parecía oír y reconocer la voz materna. Era capaz de levantar la cabeza pero incapaz de sentarse, manteniendo generalmente una actitud de decúbito con las piernas flexionadas y en abducción semejante a la posición que adoptan las patas traseras de una rana en reposo. Había resistencia a todo movimiento pasivo aún cuando la paciente reaccionaba activamente a la estimulación dolorosa con espasmos extensores de ambos miembros inferiores. No se hallaron signos meníngeos y el fondo de ojo fue considerado como normal. Se constató un estrabismo externo alternante y las pupilas siendo isocóricas reaccionaban lentamente a la luz. Así mismo, se registró una hiperreflexia generalizada, clonus patelar bilateral y un reflejo de prehensión que podía objetivarse en ambas manos. En el examen general lo único digno de remarcar fue la presencia de una hernia umbilical.

Los exámenes auxiliares señalaron; un líquido céfalo raquídeo de caracteres normales. Las radiografías del cráneo fueron consideradas como negativas y el electroencefalograma mostró un record difusamente anormal con un pattern hiporrítmico. La orina fresca daba un intenso precipitado blanco amarillento con el reactivo 2-4 dinitrofenilhidrazina en ácido clorhídrico 2N.

El análisis de los aminoácidos plasmáticos mostró marcada elevación de los niveles de leucina, isoleucina y valina y en la orina se constató una marcada eliminación de los respectivos alfa-cetoácidos.

Durante su internamiento, la paciente desarrolló una septicemia pneumocócica que se acompañó de convulsiones generalizadas y pérdida progre-

siva de la conciencia hasta su muerte que acaeció 16 días después de su admisión al hospital.

La autopsia reveló, una bronconeumonía bilateral y un agrandamiento del corazón, hígado y riñones. Las células hepáticas aparecían más voluminosas y contenían un material granuloso, eosinofílico. Los senos venosos, longitudinal superior e inferior, así como la vena de Galeno, estaban distendidos por un coágulo obscuro, firme en consistencia y que microscópicamente fue interpretado como un coágulo fresco probablemente agonal y no trombótico. El aspecto externo así como el tamaño del cerebro fueron considerados como normales. Las circunvoluciones y surcos cerebrales tenían características normales. Tanto el tronco encefálico como el cerebelo aparecían externamente negativos. Las arterias de la base del cerebro seguían un trayecto normal, eran de un calibre adecuado para la edad del paciente y no presentaban lesiones murales. Las leptomeninges se mostraban difusamente opalescentes y parecían contener un exudado purulento a lo largo de las venas corticales. Esto último, era más evidente en las superficies internas de ambos hemisferios cerebrales.

A las secciones coronales del cerebro: se pudo observar la presencia de dos lesiones cavitarias de aproximadamente un centímetro de diámetro y que estaban localizadas simétricamente en ambas circunvoluciones frontales medias, aproximadamente a 3 centímetros de ambos polos frontales, (fig. 1).

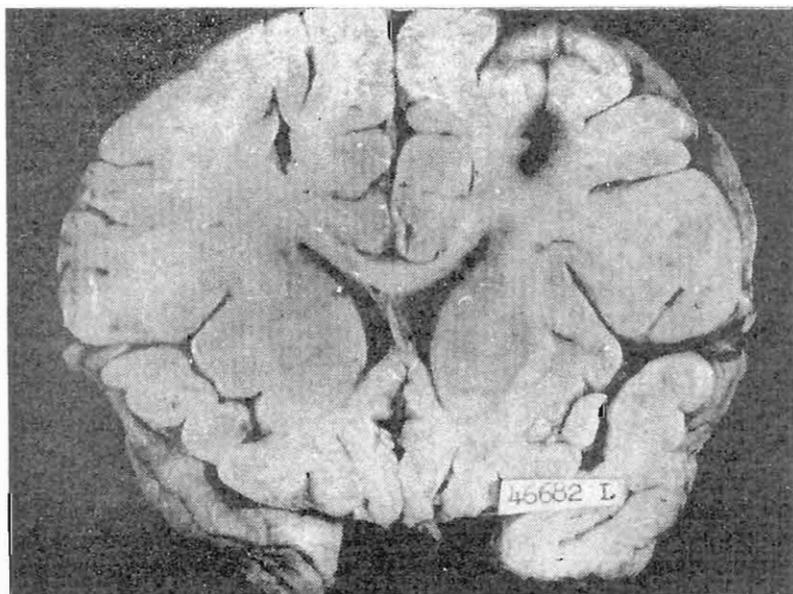


Fig. 1 (Caso 1).— **Sección coronal del cerebro.** Se notan dos lesiones focales, evidentemente debidas a la ventriculografía. No se objetivan cambios macroscópicos en la sustancia blanca. x 1.3.

Estas cavidades estaban delimitadas por paredes lisas aunque en ciertas zonas estaban atravesadas por bandas irregulares de tejido blanquecino, opaco, evidentemente alterado. La lesión del lado izquierdo se extendía hasta el espacio subaracnoideo destruyendo las porciones adyacentes de la corteza cerebral. Sus paredes ofrecían un color pardo-amarillento. Aparte de estas lesiones cavitarias, el resto de la corteza cerebral y la sustancia blanca no demostraron anormalidad alguna. Los ventrículos laterales eran simétricos, de configuración y tamaño normales. No se observaron anormalidades en el tercer ventrículo, acueducto de Silvio ni en el cuarto ventrículo. Las secciones del tronco encefálico no revelaron alteraciones marcoscópicas. En el cerebelo, dos lesiones focales bien delimitadas, simétricamente localizadas en la sustancia blanca alrededor de los núcleos dentados de cada hemisferio cerebeloso, aparecían con un aspecto grisáceo, opaco y algo granular. Estas áreas contrastaban con el resto de la sustancia blanca cerebelar tanto la central como la de las folias cerebelosas en las que dicha sustancia blanca aparecía más translúcida. Una porción de la médula espinal correspondiente al sector cervical superior, disponible para el examen neurológico, presentó características externas normales.

Al examen microscópico; abundantes polimorfonucleares y discreto número de linfocitos, células plasmáticas y macrófagos se observaron en el espacio subaracnoideo. Esta reacción meníngea de carácter discreto, se consideró relacionada al estado séptico terminal y no al proceso neurológico primario. En la corteza cerebral, las neuronas estaban normales en número, distribución y aspecto general. En la capa molecular inmediatamente por debajo del discreto exudado meníngeo y también en la capa fusiforme de la corteza cerebral adyacente a la sustancia blanca, se observó una reacción astrocitaria de moderada intensidad. La sustancia blanca cerebral aparecía uniformemente pálida a la coloración hematoxilina-eosina y en ciertas áreas tenía un aspecto esponjoso. Al mismo tiempo presentaba una proliferación e hipertrofia astrocitaria de grado moderadamente severo. Las células oligodendrogliales estaban disminuídas en su número mientras que las remanentes así como las células microgliales aparecían con características normales. Una que otra neurona morfológicamente normal estaba presente en la sustancia blanca. La respectiva coloración para axones (Romanes) permitió observar una mínima hinchazón, mayormente de carácter focal, en algunos axones; los cuales en su mayoría se presentaban en número y distribución normales (fig. 2).

La coloración para vainas de mielina (Mahon) puso de manifiesto una pobrísima intensidad de la coloración respectiva así como una marcada reducción en el número de vainas de mielina (fig. 3). En algunas de las vainas remanentes se pudo apreciar hinchazones focales pero no evidencia de fragmentación. Asimismo no se constataron productos del catabolismo mielínico. Por ende, no habían células fagocitarias en los tejidos ni en los espacios perivasculares. Los vasos sanguíneos tenían un aspecto normal aunque algunos de ellos con discreto ensanchamiento de su espacio perivascular, el cual contenía, en algunos, discreto número de células linfocitarias.



Fig. 2 (Caso 2).— **Sustancia blanca central del Cerebro.** Los oxones están adecuadamente preservados en la sustancia blanca cerebral. Coloración Romanes x 800.

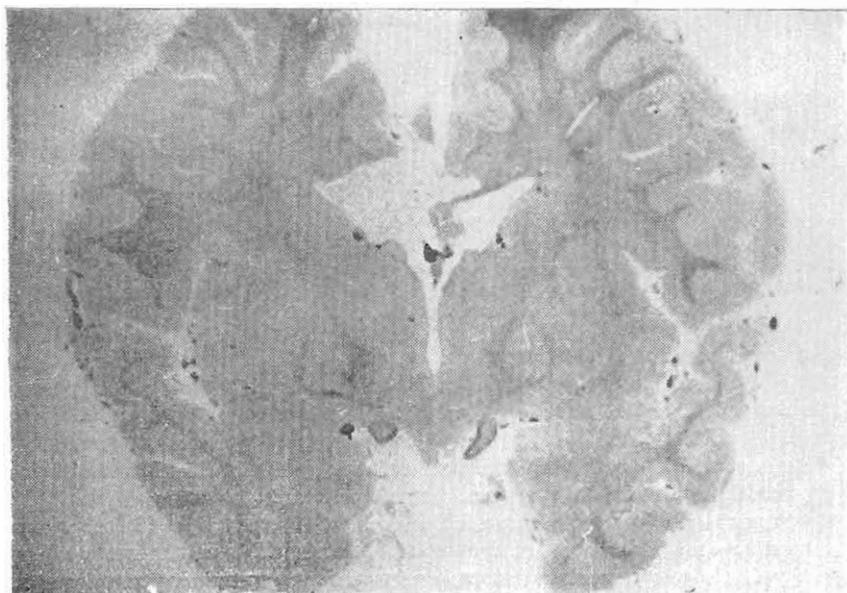


Fig. 3 (Caso 1).— **Sección coronal del cerebro.** Hay una marcada reducción de mielina en forma difusa, aunque más manifiesta en la sustancia blanca central y en la de la cápsula interna. Coloración Weil x 1.3.

Todos estos cambios afectaban a las fibras arqueadas en un grado aproximadamente igual al de la sustancia blanca circunvolucional. La sustancia blanca central así como la de la cápsula interna incluyendo sus fibras de proyección, presentaban dichos cambios en un grado relativamente mayor. Las radiaciones ópticas, las cintillas ópticas y los nervios ópticos estando también comprometidos lo eran en menor intensidad. La sustancia blanca cerebelar estaba afectada de un modo similar con la excepción de aquellas áreas focales observadas alrededor de los núcleos dentados, en las que tales cambios eran de mayor intensidad (fig. 4).

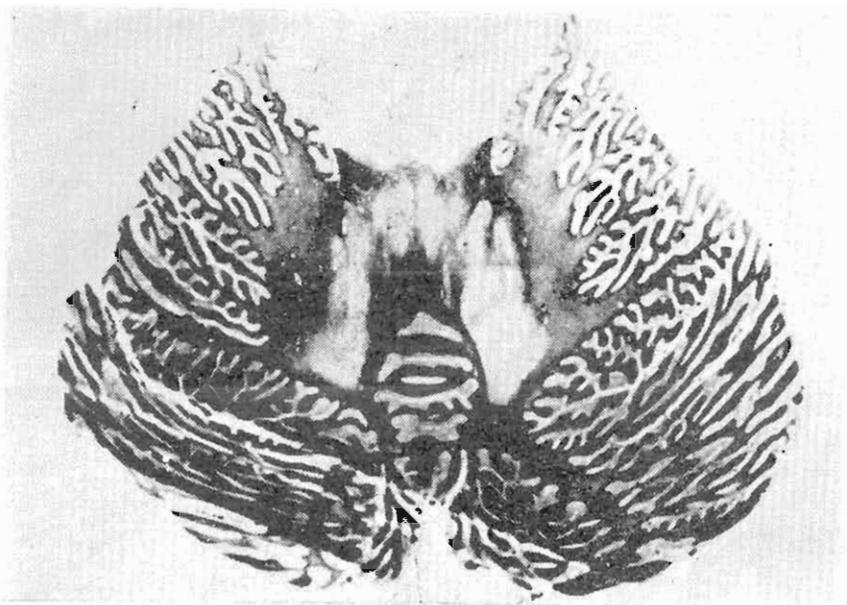


Fig. 4 (Coso 1).— **Sección transversa del cerebelo.** Hay una marcada reducción de mielina, en forma difusa, aunque más severa en forma focal alrededor de los núcleos dentados. Coloración Weil x 1.7.

En todas aquellas áreas portadoras de cambios mielínicos pudo constatar-se una astrocitosis de carácter moderadamente severo; la cual estaba presente también en el tronco encefálico y en la médula espinal pero en un grado mínimo.

En general; bien podría resumirse diciendo, que en muchas áreas el grado de mielinización de la sustancia blanca estaba notoriamente disminuído si se compara con lo normal para un niño de 9 meses de edad, semejando muy bien lo que podría observarse en un infante de 1 a 3 meses de edad (figs. 5 y 6). Los cordones posteriores de la médula espinal, los lemniscos internos y las fibras olivocerebelosas aparecían mielinizadas en un grado moderado pero los tractos espinocerebelosos, olivoespinales, tectoespinales así

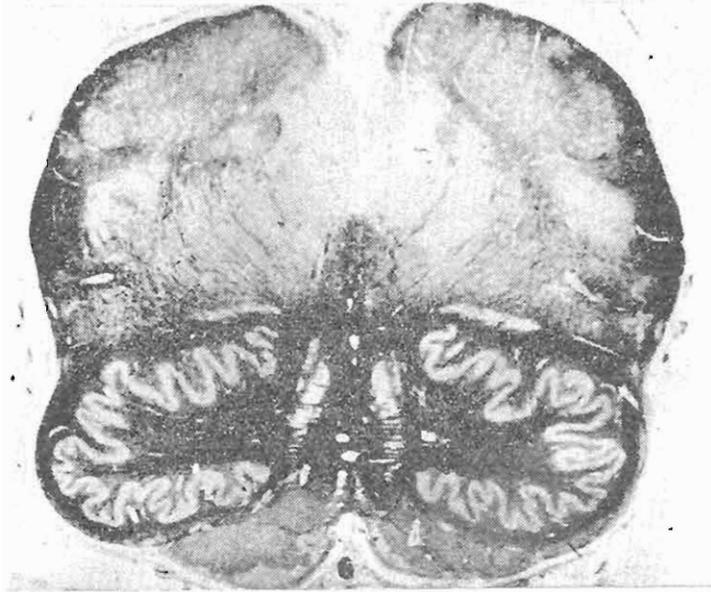


Fig. 5 (Caso 1).— **Bulbo Raquídeo.** Los lemniscos medios están mielinizados en un grado moderado, pero los haces piramidales no lo están. Coloración Mahon x 7.

como los pedúnculos cerebelosos medios estaban pobremente mielinizados. Los haces piramidales, tanto los directos como los cruzados, no estaban mielinizados y con respecto á otros tractos, como el fascículo longitudinal medio, los pedúnculos cerebelosos superiores, etc., si bien aparecían normalmente mielinizados, evidenciaban, sin embargo, un aspecto esponjoso en la mayor parte de su extensión (fig. 7). La sustancia gris del tronco encefálico, cerebelo y médula espinal presentaba un aspecto normal.

La pequeña cavidad encontrada en la circunvolución frontal media del lado izquierdo estaba delimitada por un tejido colágeno-glial, se extendía hasta el espacio subaracnoideo destruyendo las porciones adyacentes de la corteza cerebral y contenía en sus paredes abundante cantidad de macrófagos rellenos de pigmento hemático. La cavidad simétricamente localizada en el lado derecho, en cambio, carecía del revestimiento colágeno, estaba limitada a la sustancia blanca y no contenía macrófagos pigmentados en sus paredes. Estas lesiones cavitarias son consideradas como derivadas del trauma condicionado por la punción ventriculográfica y no una consecuencia del proceso básico; aun cuando este último bien podría haber influenciado alterando la respuesta tisular a la ventriculografía.

CASO N° 2.— R. D.— Infante de sexo masculino, de raza blanca, que falleció a los 9 meses 2 semanas de edad. Producto de un embarazo a término, nació después de 4 horas de labor requiriendo el uso de fórceps bajo. Su peso al nacimiento fue de 3 kilos 500 gramos. Su talla de 51.5 centímetros y los perímetros cefálico, torácico y abdominal fueron de 30, 32 y 32.5 centímetros respectivamente. Las condiciones neonatal y post-natal fueron consideradas como normales. La madre mencionó haber presentado a los dos meses de embarazo y sin mayores consecuencias, una discreta hemorragia vaginal y un proceso infeccioso probablemente viral, a los tres meses del mismo. Durante el resto de dicha gestación la madre no sufrió accidentes ni exposición a los Rayos X. En general, tanto el padre como la madre fueron considerados como sanos y el resto de la historia familiar, como no contributoria.

A los 10 días de edad, el niño fue hospitalizado por un cuadro caracterizado por anorexia, rehuyendo fácilmente su fórmula; vómitos frecuentes, tendencia a llorar insistentemente y cierto grado de letargia. La impresión diagnóstica inicial fue la de un estado septicémico derivado de una onfalitis precoz. Los exámenes de laboratorio incluyendo el estudio del líquido cefalorraquídeo fueron considerados como normales. El niño fue puesto a un tratamiento a base de penicilina y estreptomycinina mejorando a partir del quinto día de hospitalización por lo que al octavo día del mismo, fue dado de alta.

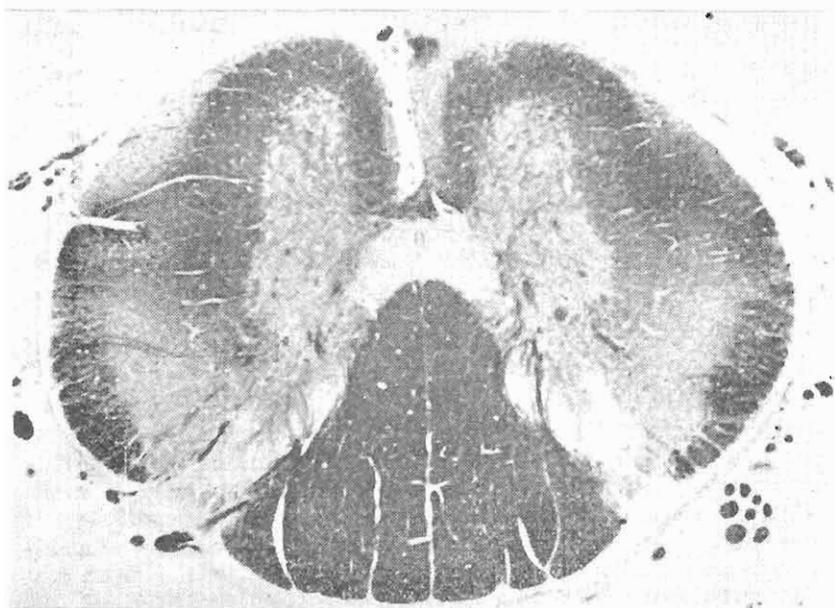


Fig. 6 (Caso 1).— **Médula espinal.** Los cordones posteriores están mielinizados en un grado moderado, pero los haces piramidales no lo están. Coloración Mahon x 11.



Fig. 7 (Caso 1).— **Mesencéfalo.** Se nota un estado esponjoso del fascículo longitudinal medio. Coloración H. E. x 400.

Al mes y 20 días de edad el paciente fue intervenido quirúrgicamente por una hernia inguinal derecha moderadamente voluminosa, sin presentar mayores complicaciones post-operatorias. Es en esta oportunidad cuando, por primera vez, se menciona en su hoja clínica la presencia de una hepato-esplenomegalia aunque de carácter discreto.

A los 6 meses de edad, fue atendido nuevamente por un médico, por ciertas manchas negruzcas en su lengua. El examen clínico en esta oportunidad evidenció un retardo del desarrollo mental y motor con inadecuado control de la extremidad cefálica, pérdida de interés en las atenciones maternas y desinterés en seguir los objetos con la mirada. El perímetro cefálico era de 42 centímetros. La fundoscopia reveló discos pálidos con aumento de su vascularidad pero sin incremento de la pigmentación. Había cierta resistencia

a los movimientos pasivos de los cuatro miembros aunque los reflejos osteotendinosos eran iguales y normalmente activos. El niño, en general, sólo había aumentado 1 kilo 135 gramos en ese período.

A los 7 meses 19 días de edad, el bebé presentó por primera vez, una crisis convulsiva generalizada, catalogada como de tipo gran mal y desde entonces fue medicinado con fenobarbital a la dosis de 15 miligramos dos veces por día. La medicación, sin embargo, fue administrada en forma irregular y el niño tuvo dos o tres convulsiones generalizadas en el período de una semana por lo que fue nuevamente internado en un hospital. El examen clínico en esta ocasión, mostró un niño letárgico, con evidente retraso en su desarrollo psico-motor y con una hipertonia generalizada de carácter moderado. Los reflejos osteotendinosos estaban normales, no habían reflejos patológicos pero el reflejo de Moro estaba ausente. Los exámenes de laboratorio revelaron una glicemia en ayunas, de 65 mgms. %, un calcio sanguíneo de 9.4 mEq. por litro, un fósforo sanguíneo de 6.75 mEq. por litro y un yodo protéico de 6.3 ug. %. El test de determinación de ácido fenil pirúvico en la orina fue negativo y, del mismo modo, como negativas, fueron consideradas las radiografías del cráneo tomadas en sus diferentes posiciones. El electroencefalograma señaló un record difusamente anormal sin evidencia de lateralización ni focalización.

El paciente continuó presentando convulsiones e ingresó en un estado comatoso. Se le practicó una punción lumbar que permitió obtener un líquido céfalo raquídeo de caracteres normales y dos punciones subdurales que dieron resultados negativos. Es en este entonces, que accidentalmente y por primera vez, se nota un olor raro en la orina del bebé comparable con el olor del "maple syrup"; el que se hizo más notorio en los días subsecuentes en la hospitalización. Por ello, se le practicó una determinación cromatográfica de los aminoácidos plasmáticos que permitió constatar un aumento de los niveles de leucina, isoleucina y valina y un posible aumento de la metionina acompañado de un decremento de los niveles de cistina e histidina. Asimismo, en la orina se constató un incremento en la eliminación de los cetoácidos respectivos. Ante estos resultados y poco después de la mejoría de su estado de conciencia, se indicó su traslado al hospital de la Universidad de New York para mayores estudios y adecuada terapia.

En el hospital, el examen clínico reveló una temperatura de 37.5°C., un pulso de 120 por minuto y las respiraciones con una frecuencia de 44 por minuto. El niño aparecía pálido, moderadamente deshidratado y con evidente retardo de su desarrollo mental y motor. No seguía los objetos con la mirada y permanecía inmóvil la mayor parte del tiempo. No había rigidez de nuca. Sus pupilas eran isocóricas pero reaccionaban lentamente a la luz. Las papilas ópticas estaban pálidas. Había una moderada hipertonia generalizada y los reflejos osteotendinosos estaban simétricamente activos. No habían reflejos patológicos pero el reflejo de Moro estaba ausente.

El líquido céfalo-raquídeo era de características normales y las radiografías de cráneo fueron consideradas como negativas. Los estudios bioquímicos respectivos confirmaron la presunción diagnóstica de una enfermedad del "maple syrup".

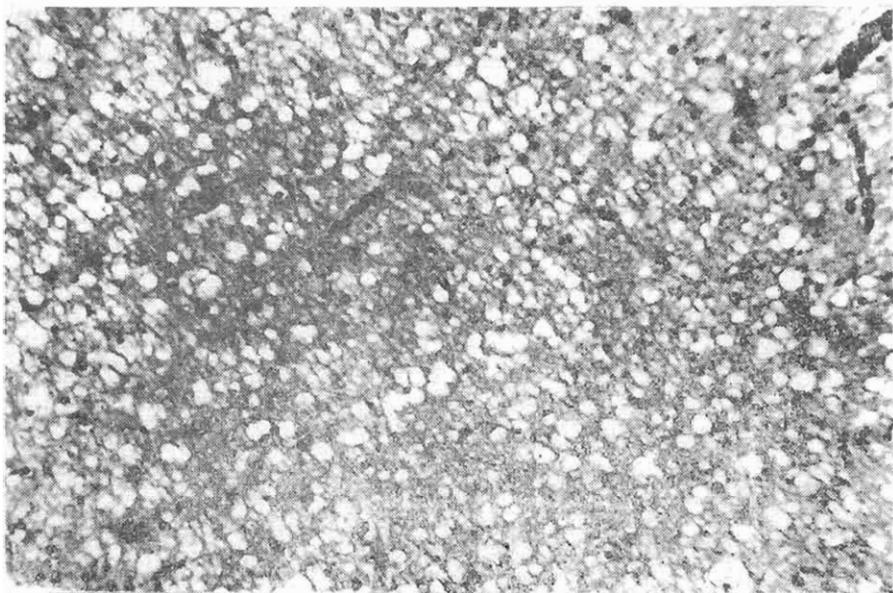


Fig. 8 (Caso 2).— **Lóbulo temporal: sustancia blanca subcortical.** Es notorio un estado esponjoso difuso. Coloración H. E. x 400.

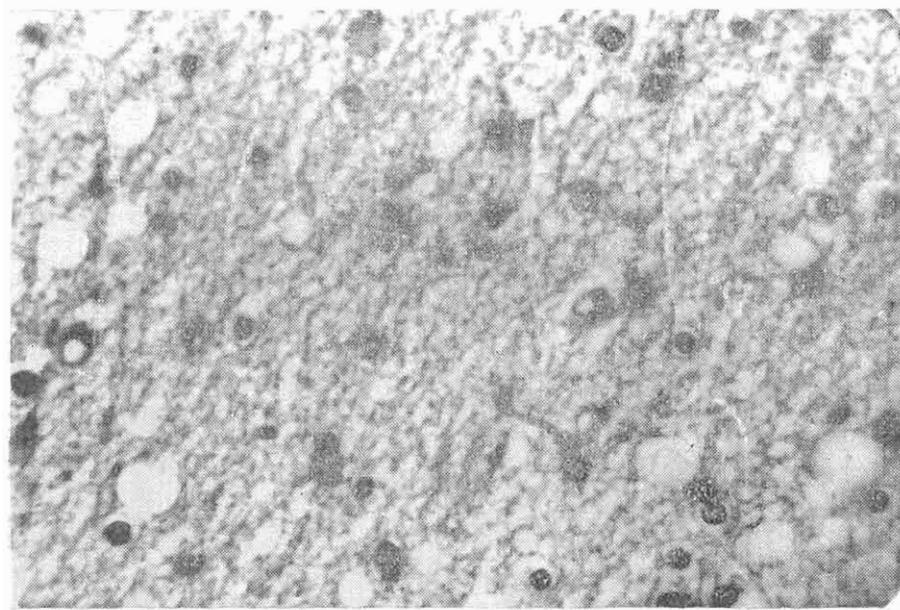


Fig. 9 (Caso 2).— **Lóbulo temporal: sustancia blanca subcortical.** Se nota una reacción astrocitaria de carácter difuso. Coloración H.E. x 500.

En su evolución hospitalaria el niño desarrolló una otitis media, una faringitis y posteriormente una neumonía a la que se asoció una distensión abdominal y diarreas, todo lo que llevó al paciente a su deceso que acaeció a los 12 días después de su hospitalización.

El examen necrópsico permitió constatar, una bronconeumonía bilateral y una hepato-esplenomegalia. El cerebro pesó 870 gramos. La duramadre y las leptomeninges aparecían externamente normales. El cerebro, tronco encefálico, cerebelo, así como la médula espinal y fragmentos de nervios periféricos, no ofrecieron mayores modificaciones en su aspecto externo. Las secciones coronales del cerebro revelaron áreas pobremente delimitadas de la sustancia blanca en que esta última aparecía blanco-grisácea, opaca y algo granular contrastando con la sustancia blanca en otras áreas y especialmente con la de las fibras arqueadas que se presentaban más blanquecinas y translúcidas. Dichas áreas estaban presentes sobre todo en las secciones a nivel de la masa intermedia del tálamo óptico y de la unión parieto-occipital. El sistema ventricular tenía características normales aun cuando había un cavum pellucidum presente. Las secciones del tronco encefálico, cerebelo, médula espinal y nervios periféricos fueron consideradas como normales.

Al examen microscópico; las leptomeninges estaban discretamente fibrosadas y contenían pequeñas áreas de hemorragia subaracnoidea. Las neuronas de la corteza cerebral estaban aproximadamente normales en número, distribución y aspecto general. No había ninguna reacción glial en la corteza cerebral. En la sustancia blanca, se pudo apreciar a la coloración hematoxilina-eosina, una palidez difusa y uniforme, que se asociaba con un estado esponjoso particularmente a nivel de los lóbulos temporales, en los que la sustancia blanca subcortical y central aparecía conteniendo numerosas vacuolas de tamaño variado (fig. 8).

Había una reducción en el número de células oligodendrogiales y las remanentes, en su mayoría, presentaban un citoplasma hinchado y eosinofílico. Asimismo, había una moderada proliferación e hiperplasia atrocitaria de carácter difuso (fig. 9), aunque no tan severa como en el caso anterior. En la sustancia blanca central, se pudo apreciar la presencia de una que otra neurona con características morfológicas normales. La coloración para axones (Romanes) permitió observar a estas estructuras aproximadamente normales en número y distribución aunque algunos, con discretas varicocidades de carácter focal. La coloración para mielina (Mahon) reveló una evidente disminución de la intensidad de coloración de las vainas de mielina en la sustancia blanca, comparado con lo correspondiente a la edad del paciente. No habían, sin embargo, productos anormales de catabolismo mielínico a nivel tisular. Algunos espacios perivasculares estaban distendidos conteniendo mayor cantidad de tejido conectivo y discreto número de fagocitos rellenos de material lipóide. Estos cambios de la sustancia blanca afectaban a las fibras arqueadas en un grado aproximadamente igual al de la sustancia circunvolucional pero, eran más intensos en la sustancia blanca central y en la de la cápsula interna. La sustancia blanca cerebelar estaba comprometida en un grado esencialmente similar. El grado de mielinización de los principales tractos largos del tronco encefálico y de la médula espinal, (fig.



Fig. 10 (Coso 2).— **Médula espinal.** Los cordones posteriores están mielinizados en un grado moderado, mientras que los haces piramidales no lo están. Coloración Mahon x 11.5.

10) estaba alterado en forma semejante al del caso 1. Los cordones posteriores, los haces espinocerebelosos y los haces espino-talámicos estaban moderadamente mielinizados mientras que los tractos cortico-espinales estaban muy pobremente mielinizados. El fascículo longitudinal medio, los pedúnculos cerebelosos superiores y los lemniscos laterales, aun cuando aparecían mejor mielinizados presentaban un estado esponjoso similar al previamente descrito. La sustancia gris del tronco encefálico, cerebelo y médula espinal presentaba características normales. Los ganglios raquídeos dorsales y los nervios periféricos no revelaron ninguna alteración significativa. Su grado de mielinización podía considerarse como completo.

CASO N° 3.— C. H.— Infante de sexo femenino, que falleció a los 13 meses de edad. Nacida de parto eutócico, pesó al nacimiento 2 kilos 945 gramos. Su condición inmediata post-natal fue considerada como normal por lo que fue dada de alta con la madre a los 5 días del nacimiento. En sus antecedentes familiares cabe destacar la existencia de un hermano de 8 años de edad mentalmente retardado y en el que se ha demostrado los cambios bioquímicos característicos de la enfermedad del "maple syrup". La madre no dio antecedentes traumáticos ni infecciones durante el período de embarazo ni tampoco de exposición a los Rayos X. El padre era aparentemente sano,

Se menciona que el desarrollo de la bebé fue normal hasta los 4 meses de edad, aunque intermitentemente la madre había notado un olor peculiar en la orina de la niña. A partir de los 4 meses, la paciente comienza a mostrar desinterés en las atenciones maternas, incapacidad para sostener su cabeza y crisis tónicas generalizadas en forma irregular. Vista por un facultativo, se menciona dentro de sus hallazgos positivos, la existencia de un retardo psico-motriz asociado a una hipertonia e hiperreflexia generalizada. Los exámenes de laboratorio que se indicaron sólo permitieron constatar la presencia de una acetonuria que fue persistente en los diferentes exámenes que se le practicaron. La paciente evolucionó en esta forma hasta los 10 meses de edad, en que comienza a presentar crisis tónico-clónicas generalizadas acompañadas de pérdida de conocimiento, consideradas como de tipo gran mal y que como se repitieran hasta 3 en el curso de un mes se indicó su hospitalización. Por ese entonces la niña tenía 11 meses y los resultados del examen clínico revelaron una paciente desnutrida, con evidente retardo de su desarrollo psico-motor, que presentaba una hepato-esplenomegalia y una hipertonia generalizada acompañada de hiperreflexia y clonus patelar bilateral. Los exámenes de laboratorio, incluyendo el estudio del líquido céfalo-raquídeo fueron considerados como normales excepto por la presencia de una glicemia en ayunas de 34 mgm. %. Las radiografías del cráneo fueron negativas y el electroencefalograma fue reportado como difusamente anormal sin signos de focalización. Durante la evolución hospitalaria es interesante destacar que, en una ocasión ante un intento de punción lumbar, la paciente evacuó su orina a la que se le notó un olor peculiar, comparable al del "maple syrup", por lo que de inmediato se indicaron las determinaciones bioquímicas respectivas para descartar dicha enfermedad y que, en cuanto a los aminoácidos plasmáticos dieron como resultado una elevación de los niveles de leucina, isoleucina y valina todo ello asociado a un incremento de los respectivos cetoácidos en la orina.

La paciente falleció a los 13 meses de edad, poco después de haber presentado en forma subintrante crisis convulsivas generalizadas de tipo gran mal.

La autopsia, reveló marcada congestión pulmonar y un agrandamiento del hígado y el bazo, estando las células hepáticas rellenas de un material granular eosinofílico. El cerebro pesó 1000 gramos, presentando cierto grado de hinchazón de las circunvoluciones aunque sin evidencia de herniación cingular ni hipocampal. El tronco encefálico y el cerebelo estaban externamente normales y no se constataron modificaciones macroscópicas en las leptomeninges ni en los vasos arteriales de la base. Las secciones coronales del cerebro y las del tronco encefálico y cerebelo fueron consideradas como negativas. El sistema ventricular tenía características normales.

Al examen microscópico, las leptomeninges y la corteza cerebral estaban normales. La sustancia blanca cerebral, tanto la subcortical como la central y la correspondiente a las porciones centrales de los hemisferios cerebelosos, presentaba una notoria palidez, de carácter difuso, a la coloración de hematoxilina y eosina, la que se acompañaba de un estado esponjoso de ciertas zonas sobre todo las correspondientes a ambos lóbulos temporales. To-

do ello, sin embargo, en grado menor al observado en los casos anteriores. La respectiva coloración para las vainas de mielina permitió constatar una disminución en el número de dichas vainas así como en la intensidad de su coloración. Gran número de las vainas de mielina remanentes presentaban áreas focales de hinchazón y aun de fragmentación. Los axones estaban aproximadamente normales en número y en apariencia general. Había una discretísima proliferación a hipertrofia de astrocitos y las células oligodendrogiales estaban moderadamente reducidas en su número. Muchas de las células oligodendrogiales remanentes presentaban un citoplasma hinchado y eosinofílico. Las células microgliales aparecían normales y en ningún momento se pudo constatar la presencia de células fagocitarias. Por lo demás, no habían en los tejidos, productos que sugirieran la presencia de degradación mielínica.

CASO Nº 4.— G. B.— Infante de sexo masculino, que falleció a los 20 meses de edad. Producto de un embarazo normal y a término, nació en un parto eutócico. Su peso al nacimiento fue de 3 kilos 270 gramos y su condición inmediata post-natal fue considerada como normal excepto el hecho de haber presentado vómitos ocasionales, siendo dado de alta con la madre a los 5 días post-partum. La historia familiar fue considerada como no contributoria y la historia materna no mencionó traumatismos, procesos infecciosos ni exposición a los Rayos X, durante el período de gestación.

A las dos semanas de edad, los padres notan en el bebé una tendencia a adoptar una actitud opistotónica. Al mes, el niño es examinado por un pediatra quien describe como dato remarcable un incremento en el tono muscular del cuello, el tronco y las extremidades, pero con reflejos osteotendinosos normales. A los cuatro meses de edad, la madre nota por primera vez un olor peculiar en los pañales del niño y ante la posibilidad de ser un portador de la enfermedad del "maple syrup" se indica su hospitalización. El examen clínico en el hospital señaló como único hecho destacable, la presencia de una hipertonia generalizada pero de carácter intermitente. Los exámenes de laboratorio fueron negativos. Un test para determinar ácido fenil pirúvico en la orina dio también resultados negativos y un electroencefalograma mostró un record difusamente anormal con abundante cantidad de ondas lentas pero sin evidencia de focalización ni lateralización. Las determinaciones repetidas de aminoácidos plasmáticos dieron resultados anormales, con un incremento de los niveles de leucina, isoleucina y valina, un discreto aumento de metionina y niveles inferiores de alanina. En la orina se constató un incremento en la eliminación de los respectivos cetoácidos.

Dado de alta a la semana de hospitalización, el bebé evolucionó sin mayores incidentes hasta los 10 meses de edad en que fue rehospitalizado por un proceso febril de instalación aguda, acompañado de tos y un rash máculo-papular generalizado. El peso en esta hospitalización fue de 7 kilos 900 gramos, el perímetro cefálico de 45 centímetros y el torácico de 52 centímetros. El niño mostraba un evidente retardo psico-motor, contracciones opistotónicas intermitentes, hiperreflexia generalizada y un clonus patelar bilateral. Fue tratado sintomáticamente, desapareciendo la fiebre y el rash a la semana de internamiento y como no hubieran mayores modificaciones de su cua-

dro neurológico se le dio de alta, dos semanas después de su hospitalización.

No se volvió a tener información sobre este paciente hasta los 20 meses de edad, cuando tuvo que ser nuevamente hospitalizado por marcada deshidratación, fiebre moderada, vómitos repetidos e intensa tos. El examen físico mostró un niño letárgico, notoriamente retardado en su desarrollo psico-motor, que presentaba una espasticidad generalizada y signos de bronconeumonía bilateral. Los exámenes de laboratorio de rutina y el del líquido céfalo raquídeo fueron considerados como normales. Los niveles plasmáticos de leucina, isoleucina y valina persistían elevados, así como la eliminación de los respectivos cetoácidos por la orina. La evolución hospitalaria estuvo caracterizada por marcada dificultad en el control de un evidente desequilibrio electrolítico y de sus signos pulmonares, falleciendo el niño a los 20 días de su última hospitalización.

La autopsia, reveló una bronconeumonía bilateral de tipo crónico con áreas de reagudización, zonas de atelectasia pulmonar y evidencia de aspiración de productos alimenticios. El cerebro pesó 1200 gramos y fue considerado como edematoso. Las meninges y los senos venosos duros estaban normales. Los hemisferios cerebrales, aunque simétricos, presentaban sus circunvoluciones hinchadas y sus surcos menos profundos. Había un discreto grado de herniación hipocampal así como de las amígdalas cerebelosas. Los vasos de la base estaban intactos. Las secciones coronales del cerebro y las del tronco encefálico, cerebelo y médula espinal no revelaron alguna modificación macroscópica; estando el sistema ventricular de tamaño y características normales.

Al examen microscópico, las leptomeninges estaban discretamente fibrosadas, sobre todo a nivel de la región cervical de la médula espinal. No se apreciaron modificaciones en la corteza cerebral, estando las neuronas corticales normales en número, distribución y apariencia general. Algunos vasos sanguíneos de la corteza, presentaban células inflamatorias crónicas en sus espacios perivasculares. Esta reacción inflamatoria era de tal intensidad como para sugerir un posible diagnóstico de encefalitis no supurativa probablemente de origen viral; determinando cierta dificultad en la interpretación de las discretas modificaciones observadas en la sustancia blanca. En esta última lo más digno a destacarse fue un defecto de mielinización de los tractos que forman la cápsula interna, sobre todo en su brazo posterior así como también de los haces cortico-espinales a nivel del tronco encefálico y de la médula espinal. No se registraron cambios microscópicos en las células gliales ni en los vasos sanguíneos de la sustancia blanca.

DISCUSION

Por el estudio clínico del número de pacientes de esta enfermedad hasta ahora reportados y que llega aproximadamente a 24, se puede señalar que las manifestaciones clínicas de la misma no son tan específicas como para considerarlas de carácter diagnóstico. Todos los pacientes han sido producto de un embarazo y parto normales. Todos ellos

parecieron desarrollarse adecuadamente hasta la parte final de la primera semana de vida, tanto que eran dados de alta del servicio obstétrico respectivo a pocos días del nacimiento. Las primeras manifestaciones, por lo general, se relacionaban con dificultades en la alimentación, pérdida del reflejo de Moro y el desarrollo de respiraciones irregulares acompañadas de períodos intermitentes de cianosis generalizada. En corto tiempo, los infantes evolucionaban a un estado de hipertonia extensora que en algunos se asociaba a contracciones opistotónicas intermitentes simulando crisis de rigidez de decerebración. Convulsiones generalizadas de tipo epileptiforme, así como crisis motoras menores han sido descritas en algunos casos y evidencias de un retardo mental y motor podía constatarse en aquellos niños que lograban sobrevivir los 3 meses después del nacimiento. Es de interés señalar, la existencia de dos casos, que con adecuado régimen dietético todavía están vivos, 7 y 8 años después de haberseles determinado el error metabólico y en los que si bien algunas manifestaciones clínicas han sido controladas, continúan presentando crisis convulsivas generalizadas en forma intermitente y evidencias de un retardo en su desarrollo psíquico y motriz.

Dos de nuestros pacientes presentaron crisis hipoglicémicas y en uno de ellos en forma tan severa, que la cifra de glucosa en sangre y en ayunas sólo alcanzó 5 mgm.%. Estas crisis hipoglicémicas han sido observadas en otros pacientes de esta enfermedad, siendo muy posible que exista cierta relación entre la hipoglicemia observada en pacientes portadores de la enfermedad del "maple syrup" y la inducida por hipersensibilidad a la leucina, tal como lo señalaran Cochrane, Payne, Simpkins y Woolf (5) y otros. En esta última condición, mientras que el metabolismo de los aminoácidos de cadena abierta, no está alterado, crisis hipoglicémicas se precipitarían a los 30 ó 45 minutos posteriores a la administración de L-leucina, L-isoleucina y ácido alfa cetoisocaproico, en cantidades que no inducirían tales crisis en sujetos normales. Grumbach y Kaplan han postulado el concepto de que tales compuestos estimularían la secreción de insulina. Los notoriamente elevados niveles de leucina e isoleucina en niños afectados de la enfermedad del "maple syrup" bien podrían tener un efecto similar, aunque el mecanismo por el cual se liberaría insulina en esta situación requiere determinarse.

Los exámenes auxiliares de rutina, tampoco son de ayuda en el diagnóstico de esta enfermedad. El líquido céfalo raquídeo ha sido normal en sus características citoquímicas, bacteriológicas en todos los ca-

sos reportados. Los estudios radiológicos simple y contrastado del cráneo no han ofrecido mayor ayuda diagnóstica en los casos en que se han practicado y el electroencefalograma por lo general, ha sido descrito como de carácter disrítmico, difuso, sin evidencias de lateralización o focalización. En dos casos sin embargo, records hipsarrítmicos similares a los observados en los niños afectos de espasmos masivos, han sido registrados. Quizás, el único elemento clínico que puede considerarse de valor diagnóstico, es la eliminación de una orina con un olor aromático, agradable, comparable al del jarabe de Azúcar de Arce (*Maple syrup*) y que tiende a hacerse más notorio a medida que la enfermedad progresa o cuando la orina es conservada en refrigeración durante un largo período.

La primera luz en la comprensión del mecanismo bioquímico alterado en esta enfermedad, fue obtenida a través de la demostración por Westall y col (6), en la Universidad de New York y el Hospital Bellevue de New York, de la presencia de una gran mancha de leucina en el estudio cromatográfico de los aminoácidos eliminados por la orina de estos pacientes, lo que en una etapa posterior permitió constatar una elevación de los niveles plasmáticos y urinarios de los siguientes aminoácidos de cadena abierta: leucina, isoleucina y valina, sugiriendo al mismo tiempo un bloqueo en su degradación metabólica. Con el hallazgo de una acumulación de los respectivos alfa-cetoácidos en la orina por Menkes y Col. (3) usando el método de Meister y Abendschein (7) se pudo suponer que el punto común de bloqueo en la degradación metabólica, estaba en la etapa de descarboxilación oxidativa de los alfa-cetoácidos hacia los ácidos grasos respectivos. La constatación de valores normales de clearance (aclaramiento) renal para esos aminoácidos descartaba un defecto renal e indicaba que tal aminoaciduria era enteramente del tipo de rebosamiento, un resultado de los altos niveles plasmáticos de dichos aminoácidos o sus metabolitos. Asimismo, la presencia de actividad transaminásica en tejidos como el hígado, cerebro, corazón, riñones, etc., al examen necrópsico de pacientes portadores de esta enfermedad, descartaba una deficiencia en la transaminación (primera etapa en la degradación metabólica de dichos aminoácidos), como punto de bloqueo. El aumento de los alfa-cetoácidos, permitía sospechar que tal bloqueo estaría en una etapa siguiente a la transaminación, tal era, la de descarboxilación oxidativa de los cetoácidos respectivos, lo que a la larga determinaría una acumulación de los metabolitos proximales al bloqueo (cetoácidos) y no de los distales al mismo (ácidos simples).

Por esto, es que las características bioquímicas de esta enfermedad hayan sido establecidas como manifestadas por una elevación de los niveles plasmáticos y urinarios de la leucina, isoleucina y valina y por una acumulación de los respectivos alfa-cetoácidos: alfa-cetoisocaproico, alfa-cetoisovalérico y alfa-cetobeta metil-n-valérico en la orina pero no de los aldehídos ni de los ácidos simples; lo que localizaba el punto de bloqueo en una etapa común en la degradación metabólica de estos tres aminoácidos, aquélla de la decarboxilación oxidativa de los cetoácidos correspondientes.

La determinación del compuesto responsable del olor característico de la orina en estos pacientes, representa un problema difícil de resolver considerando la pequeña cantidad con que se elimina por la orina. Es de interés señalar que Smith y Strang (8), en una enfermedad cerebro-degenerativa que describieron en un infante y que estaba asociada con la excreción urinaria de grandes cantidades de fenil-alanina, tirosina, metionina y leucina conjuntamente con ácido fenilpirúvico y alfa-hidroxi-butírico, hicieron notar la presencia de un olor peculiar en la orina, idéntico al observado en la orina de nuestros pacientes y que ellos atribuían a la presencia del ácido alfa-hidroxi-butírico. Este último, ha sido constatado en la orina de algunos de los pacientes afectados de la enfermedad del "maple syrup", pero no en todos y, por otro lado, cabe mencionarse que otros ácidos como el alfa-hidroxi-isocaproico, también presente en la orina de algunos de nuestros casos, es capaz de dar un olor semejante.

Los cambios morfológicos más esenciales del encéfalo estaban limitados a la sustancia blanca e incluían una deficiencia en la mielinización, un estado esponjoso en ciertas áreas, una disminución del número de células oligodendrogliales, una astrocitosis difusa y un hecho digno de remarcar, la ausencia de cambios histopatológicos importantes en las células microgliales. No se evidenciaron productos de catabolismo mielínico en los tejidos de los casos 1, 3 y 4, mientras que en el caso 2, fagocitos conteniendo material lipóide estaban presentes en espacios perivasculares agrandados y fibrosados; aunque no en la sustancia blanca misma. Ante la ausencia de productos de destrucción mielínica es posible considerar, que la deficiencia de mielinización en estos casos podría estar relacionada a una inadecuada formación de mielina. Es un hecho conocido que en ciertas enfermedades acompañadas de destrucción mielínica, como por ejemplo la esclerosis múltiple o aún en los mismos infartos cerebrales, lipóides simples o complejos son liberados e ingeridos por fagocitos derivados de las células micr

gliales y evidencian de este modo la ocurrencia de destrucción mielínica. Por otro lado, no es de sorprender que tales materiales lipoides puedan estar presentes en circunstancias en que el mecanismo patogénico básico sea un defecto en la formación de mielina (9-10). Estas son las razones que nos han llevado a considerar que la deficiencia de mielinización observada en nuestros casos, sea una consecuencia de una inadecuada formación de las respectivas vainas de mielina.

Como es de suponer, es posible que un defecto de formación de mielina pueda ser superado con el transcurso del tiempo de tal modo que un pattern de mielinización similar al del adulto pueda eventualmente conseguirse. Como podrá observarse, la intensidad de los cambios mielínicos fue mayor en nuestros casos 1 y 2, niños de nueve meses de edad; fue menor en el caso 3, un niño de 13 meses de edad y fue muy discreto en el caso 4 un niño de 20 meses de edad. Esta interpretación se refuerza más aún ante la observación de que en algunos aspectos el pattern de mielinización notado, sería normal a una edad más temprana. En los casos 1 y 2, niños que fallecieron a los 9 meses de edad, la mielina estaba presente en los tractos sensitivos del tronco encefálico y en la médula espinal pero no en los tractos piramidales, un pattern evidentemente anormal para esta edad pero considerado como normal para un niño de, aproximadamente, un mes de edad. Los cerebros, sin embargo, en su aspecto integral no pueden considerarse como uniformemente mielinizados en un grado que correspondería a un niño de un mes de edad. Áreas de la sustancia blanca subcortical, aunque incompletamente mielinizadas, contenían mayor cantidad de mielina que la presente en la cápsula interna. Normalmente, se sabe, que la sustancia blanca subcortical se mieliniza más tardíamente que la de la cápsula interna. De otro lado, a pesar de que el grado de mielinización de las folias cerebelosas, en estos casos, era mayor que el de la sustancia blanca central del cerebelo, ni en una u otra región alcanzaba lo normal para la edad de estos pacientes. Esto, también es contrario a lo que debería observarse en un niño en su infancia.

Una notoria evidencia del compromiso focal, es la observada en el cerebelo del caso 1, en el que áreas perfectamente delimitadas, casi carentes de mielina estaban presentes alrededor de ambos núcleos dentados. Estas áreas tampoco señalaron presencia de productos del catabolismo mielínico. Lesiones similares no se observaron en los otros casos y sobre todo el caso 2, un infante que falleció casi a la misma edad. De un modo general se podría concluir diciendo que el grado de mielinización en el caso 2 era menos avanzado que en el caso 1.

Las coloraciones respectivas para los axones, revelaron que estas estructuras estaban relativamente normales en toda la extensión del encéfalo, excepto por discretas irregularidades focales; lo que permitía considerar que las alteraciones mielínicas no eran secundarias a los cambios axonales.

La disminución de las células oligodendrogliales era de suponerse desde que habían cambios mielínicos y es un hecho conocido la estrecha relación que se considera existente entre las células oligodendrogliales y su participación en la formación y mantenimiento de la mielina del sistema nervioso central. Observaciones con el Microscopio Electrónico, han permitido establecer que la mielina descansa dentro o en la superficie de las células oligodendrogliales (11).

La reacción astrocitaria de carácter difuso, presente en la sustancia blanca es más difícil de interpretar. Daba la impresión de ser paralela a los cambios mielínicos, siendo mayor en el caso 1 y estando ausente en el caso 4. Sin embargo, en el caso 2 en que el defecto de mielinización era mayor que en el caso 1, la astrocitosis era de menor intensidad. Debe de todos modos destacarse, que tal astrocitosis no se observa normalmente en la sustancia blanca del encéfalo de infantes en estadios previos a su mielinización, en cambio sí se presenta en las lesiones de la mayor parte de las enfermedades desmielinizantes, tanto en aquéllas en las que se supone que hay destrucción de mielina, por ejemplo, la esclerosis múltiple; como en aquéllas en las que se ha considerado la existencia de una anomalía en la formación de mielina, por ejemplo, en algunas de las leucodistrofias.

El estado esponjoso de la sustancia blanca, observado en tres de nuestros casos aunque más marcado en el caso 2, semeja notoriamente lo descrito en la degeneración esponjosa infantil reportada por Canavan (12), Van Bogaert y Bertrand (13, 14) y por otros (15, 17). Estos cambios han sido interpretados como secundarios a edema cerebral (12, 15), o a una deficiencia de mielinización (16) o posiblemente a ambos. Los casos descritos como degeneración esponjosa infantil estaban caracterizados por retardo en el desarrollo mental y motor, hipertonia generalizada y ocasionalmente convulsiones; hallazgos clínicos que también se presentan en la aminoaciduria que estamos describiendo. Ceguera y sordera, observadas en los casos Canavan, no estuvieron presentes en los nuestros, excepto en el caso 1 en el que una ceguera de tipo cortical se constató a partir de los cuatro meses de edad. Patológicamente, en adición a los cambios esponjosos de la sustancia blanca, los casos Canavan, pusieron de manifiesto una deficiencia

de mielinización y una astrocitosis difusa en la sustancia blanca, hechos también observados en la enfermedad del "maple syrup". En algunos casos de ambas enfermedades se han notado evidencias de edema cerebral con síntomas de hipertensión endocraneana. Pero a pesar de todas estas similitudes, el hecho es que ni el olor característico de la orina ni el disturbio del metabolismo de los aminoácidos han sido demostrados en los casos de degeneración esponjosa infantil; ello, considerando que dichos casos han sido cuidadosamente estudiados por observadores de reconocida competencia. Queda, sin embargo, la posibilidad de que ambas condiciones obedezcan a trastornos metabólicos similares.

Un comentario especial merece el grado con que los cambios observados en la enfermedad del "maple syrup", se asemejan a los descritos en la oligofrenia fenil-pirúvica. Ambas son enfermedades relacionadas a un defecto genéticamente inducido en el metabolismo de los aminoácidos. En una y otra, se ha descrito una deficiencia de mielinización con áreas focales de mayor acentuación, especialmente en aquellos pacientes muertos en la infancia y en ambas hay evidencias como para considerar la posibilidad de que, cuando menos en algunos casos, tal defecto de mielinización pueda ser superado con el tiempo. Cabe señalarse, sin embargo, que en algunos otros casos de fenil-cetonuria, que murieron a una edad más avanzada, dicho defecto de mielinización persistía a pesar del tiempo transcurrido (18, 19). Un hecho evidente, es que la deficiencia mental observada en los infantes fenil-cetonúricos, cuyos cerebros estaban pobremente mielinizados, perduraba en los adultos, tanto en aquellos en que persistían los defectos mielínicos como en aquellos en los que la mielina aparecía normal (18, 20). Da la impresión, que la deficiencia mental en estos casos es debida a mecanismos diferentes de los que condicionan los cambios mielínicos, mecanismos que no se reflejan constantemente en modificaciones morfológicas del parénquima neural.

Finalmente, convendría señalar que en ambas condiciones, algunas de las manifestaciones clínicas pueden ser parcialmente controladas con un régimen dietético apropiado. En la oligofrenia fenil-pirúvica, una dieta pobre en fenil alanina mejora a los pacientes, mientras que en la enfermedad del "maple syrup" tenemos referencias de dos pacientes que con una dieta pobre en aminoácidos alifáticos sobre todo leucina, isoleucina y valina, están evolucionando adecuadamente (21). Más aún, se menciona que uno de estos pacientes volvía a presentar convulsiones cada vez que la dieta no era rigurosamente seguida, lo

que coincidía con un aumento simultáneo de los niveles plasmáticos de los aminoácidos mencionados y un incremento de los respectivos cetoácidos, en la orina.

La razón de la deficiencia en la formación de mielina y la relación existente entre dicha deficiencia y la anomalía metabólica en esta enfermedad, no es hasta ahora conocida. Se ha sugerido que los niveles altos de cetoácidos podrían interferir con la síntesis de ácidos cerebrónicos (3) constituyentes de la esfingomielina y cerobrosidos que son a su vez componentes de la vaina de mielina. Dunn y col. (22) lograron demostrar que los ácidos alfa-hidroxi-isocaproico y alfa-hidroxi-isovalérico eran esenciales en la producción de los ácidos cerebrónicos en el lactobacilo casei. Estos alfa-hidroxiácidos tienen una configuración similar tanto en los microorganismos como en el cerebro de los mamíferos y bien podría ser que el método de síntesis de dichos ácidos en ambos, sea esencialmente idéntico. Es fácil, de este modo, suponer que niveles altos de tales alfa-cetoácidos pueden interferir con la síntesis de ácidos cerebrónicos.

S U M A R I O

Se describen los cambios clínicos, bioquímicos y patológicos de 4 infantes afectos de una ceto-aciduria designada con el nombre de enfermedad del "maple syrup". Esta enfermedad resulta de un defecto genéticamente inducido, del metabolismo de los aminoácidos de cadena abierta, leucina, isoleucina y valina y está clínicamente caracterizada por la presentación precoz, generalmente, poco después del nacimiento, de anorexia, vómitos, irritabilidad, retardo en el desarrollo mental y motor con la consecuente desaparición del reflejo de Moro, hipertonia extensora generalizada, convulsiones de tipo epileptiforme y principalmente por la eliminación de una orina con un olor peculiar, aromático, agradable que se ha comparado al olor del jarabe de azúcar de Arce (maple syrup).

Bioquímicamente, la enfermedad está caracterizada, por un incremento de los niveles plasmáticos y urinarios de leucina, isoleucina y valina y un aumento asociado de los respectivos cetoácidos en la orina; todo ello relacionado probablemente a una deficiencia en la descarboxilación oxidativa de dichos alfa-cetoácidos, el alfa-cetoisocaproico, el alfa-cetoisovalérico y el alfa-cetobeta-metil-n-valérico.

Patológicamente, lo más destacable es: un defecto de formación de mielina en la sustancia blanca de todo el encéfalo, con áreas focales de compromiso más severo, un estado esponjoso presente en ciertas

áreas de la sustancia blanca; todo ello asociado, a una disminución del número de células oligodendrogiales, a una astrocitosis difusa y a discretos cambios de las células microgliales. En ningún momento se constataron cambios morfológicos en las neuronas.

Se discute asimismo, algunas analogías entre los hallazgos en esta condición y los observados en la Degeneración Esponjosa Infantil de Canavan, Van Bogaert y Bertrand y en la Oligofrenia Fenil-pirúvica.

BIBLIOGRAFIA

1. Menkes, J. H.; Hurst, P. L. and Craig, J. M.: A new Syndrome: Progressive Familial Infantile Cerebral Dysfunction Associated with an Unusual Urinary Substance.— *Pediatrics* 14: 462 (Nov.) 1954.
2. Dancis, J.; Levitz, M. and Westall, R. G.: Maple Syrup Urine Disease: Branched Chain Ketoaciduria, — *Pediatrics* 25: 72 (Jan.) 1960.
3. Menkes, J. H.: Maple Syrup Disease. Investigations into the Metabolic Defect, — *Neurology*, 9: 826 (Dec.) 1959.
4. Dancis, J. Hutzler, J. and Levitz, M.: The Metabolism of the White Blood Cell in Maple Syrup Urine Disease, — *Biochim. Biophys. Acta* 43: 342 (Sept.) 1960.
5. Cochrane, W. A.; Payne, W. W.; Simpkins, M. J. and Wolf, L. I.: Familial Hypoglycemia Precipitated by Aminoacids, — *J. Clin. Invest.* 35: 411 (April) 1956.
6. a) Westall, R. G.; Dancis, J. and Miller, S.: Maple Sugar Urine Disease (Abstract) *A. M. A. Am. J. Dis. Child.*, 94: 571, 1957.
b) Westall, R. G.; Dancis, J. Levitz, M. and Miller, S.: Maple Sugar Urine Disease (Abstract). *Fed. Proc.*, 17: 334, 1958.
7. Meister, A. and Abendschein, P. A.: Chromatography of Alpha-Keto Acid, 2, 4 Dinitrophenylhydrazones and their Hydrogenation Products, — *Analyt. Chem.*, 28: 171, 1956.
8. Smith, A. J. and Strang, L. B.: Inborn Error of Metabolism with Excretion of Alpha-Hydroxybutyric Acid, — *Arch. Dis. Childhood* 33: 109, 1958.
9. Feigin, I.: Diffuse Cerebral Sclerosis (Metachromatic Leukoencephalopathy), — *Amer. J. Path.* 30: 715 (July) 1954.
10. Brain, W. R. and Greenfield, J. G.: Late Infantile Metachromatic Leukoencephalopathy with Primary Degeneration of the Interfascicular Oligodendroglia, — *Brain* 73: 291 (Sept.) 1950.
11. De Robertis, E. D. P.; Gerschenfeld, H. M. and Wald, F.: Cellular Mechanism of Myelination in the Central Nervous System, — *J. Biophys. Biochem. Cytol.* 4: 651 (Sept.) 1958.
12. Canavan, M. M.: Schilder's Encephalitis Periaxialis Diffusa: Report of a Case in a Child 16.1/2 Months, — *Arch. Neurol. Psychiat.* 25: 299 (Feb.) 1931.

13. Van Bogaert, L. and Bertrand, I.: Sur une idiotie familiale avec dégénérescence spongieuse du nevraxe (note préliminaire), — *Acta Neurol. Belg.* 49: 572 (aug.) 1949.
14. Van Bogaert, L.: Les Dégénérescences spongieuses du système nerveux infantile: deux aspects anatomo-cliniques particuliers, — *World Neurol.* 1: 296 (Nov.) 1960.
15. Meyer, J. E.: Über eine "Odemkrankheit" des Zentralnervensystems im frühen Kindesalter — *Arch. Psychiat. Nervenkr.* 185: 35, 1950.
16. Blackwood, W. and Cumings, J. N.: A Histological and Chemical Study of 3 Cases of Diffuse Cerebral Sclerosis, *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* 17: 33 (Feb.) 1954.
17. Wolman, M.: The Spongy Type of Diffuse Sclerosis, — *Brain* 81: 243 (June) 1958.
18. Alvord, E. C., Jr.; Stevenson, L. D.; Vogel, F. S. and Engle, R. L., Jr.: Neuropathological Findings in Phenyl-Pyruvic Oligophrenia (Phenylketonuria), — *J. Neuropath. Exp. Neurol.* 9: 298 (July.) 1950.
19. Poser, M. C. and Van Bogaert, L.: Neuropathologic Observations in Phenyl-Ketonuria, — *Brain* 82: 1 (March) 1959.
20. Jervis, G. A.: Phenylpyruvic Oligophrenia (Phenylketonuria), — *Ass Res. Nerv. Ment. Dis. Proc.* 33: 259, 1953.
21. Holt, L. E. Jr.; Snyderman, S.; Dancis, J. and Norton, P.: The treatment of a Case of Maple Syrup Urine Disease, — *Abstr. Fed. Proc.* 19: 10, 1960.
22. a) Camien, M. W.; Fowler, A. V. and Dunn, M. S.: Identification of growth promoting alpha-hydroxy fatty acids produced by *L. casei*, — *Science* 128: 534, 1958.
b) Camien, M. W. and Dunn, M. S.: D-alpha.Hydroxy Fatty Acids in Nutrition of *L. casei*, — *J. Biol. Chem.* 211: 593, 1954.