



Caso clínico

Urgencias metabólicas y genéticas en la Unidad de Recién Nacidos: enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce

Paola Liliana Páez Rojas y Fernando Suárez Obando

Grupo de Nutrición, Genética y Metabolismo, Facultad de Medicina, Universidad el Bosque, Bogotá D.C., Colombia.

Resumen

La enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce (EOJA) es un trastorno hereditario del metabolismo de aminoácidos ramificados causada por mutaciones en el complejo mitocondrial Deshidrogenasa de Cetoácidos de Cadena Ramificada (BCKDH). La disfunción de este complejo genera la acumulación tóxica de aminoácidos de cadena ramificada (BCAA), lo que conlleva un especial impacto en el sistema nervioso central. La acumulación de sustratos provoca encefalopatía aguda neonatal severa, rápidamente progresiva y catastrófica si no se instaura a tiempo el tratamiento. Esta entidad tiene un manejo médico específico en fase aguda y un tratamiento a largo plazo para evitar secuelas y mortalidad. De ahí la importancia de tenerla en cuenta como diagnóstico diferencial. Se presenta a continuación un caso colombiano de un paciente con EOJA de presentación clásica neonatal con desenlace fatal, como ejemplo de urgencia metabólica y diagnóstico diferencial en un neonato encefalopático.

(Nutr Hosp. 2015;32:420-425)

DOI:10.3305/nh.2015.32.1.8996

Palabras clave: *Enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce. Errores innatos del metabolismo de los aminoácidos. Encefalopatía. Tamizaje neonatal. Genética médica.*

Introducción

La enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce (EOJA) es una entidad de baja prevalencia, de herencia autosómica recesiva y que hace parte del grupo de Errores Innatos del Metabolismo (EIM). Los EIM considerados de forma colectiva son frecuentes en la población mundial. Se estima que en conjunto afectan

Correspondencia: Dra. Paola Liliana Páez Rojas.
Grupo de Nutrición, Genética y Metabolismo.
Facultad de Medicina, Universidad el Bosque.
Carrera 9 No. 131A-02, Edificio Fundadores, Quinto Piso.
Bogotá D.C. Colombia. Sur América. Código Postal: 110121.
E-mail: paezpaola@unbosque.edu.co

Recibido: 25-III-2015.
Aceptado: 18-IV-2015.

GENETIC AND METABOLIC URGENCIES IN THE NEONATAL INTENSIVE CARE UNIT: MAPLE SYRUP URINE DISEASE

Abstract

Maple syrup urine disease (MSUD) is a hereditary disorder of branched chain amino/keto acid metabolism, caused by a decreased activity of the branched-chain alpha-ketoacid dehydrogenase complex (BCKAD), which leads to abnormal elevated plasma concentrations of branched-chain amino acids (BCAAs) clinically manifested as a heavy burden for Central Nervous system. The toxic accumulation of substrates promotes the development of a severe and rapidly progressive neonatal encephalopathy if treatment is not immediately given. This disorder has a specific medical management in acute phase in order to minimize mortality and morbidity. For all those reasons, it is important to include the MSUD as a possible diagnosis in a encephalopathic newborn. We present a colombian newborn with classical MSUD with fatal outcome as an example of metabolic emergency and a differential diagnosis in the encephalopathic newborn.

(Nutr Hosp. 2015;32:420-425)

DOI:10.3305/nh.2015.32.1.8996

Key words: *Maple syrup urine disease. Inborn errors. Amino acid metabolism. Encephalopathy. Neonatal screening. Medical genetics.*

alrededor de 1 en cada 800 a 1 de cada 2.500 recién nacidos¹⁻³, sin embargo a pesar de su gravedad y baja frecuencia muchas de estas patologías tienen tratamiento y manejo médico específico.

La EOJA (OMIM #24860) es un desorden producto de la mutación del complejo Deshidrogenasa de Cetoácidos de Cadena Ramificada (BCKDH por sus siglas en Inglés de *Branched-chain alpha-keto acid dehydrogenase*), encargado del segundo paso catabólico en la degradación de los aminoácidos ramificados: leucina, isoleucina y valina⁴. La acumulación de la leucina y de los alfa-cetoácidos (sustratos intermedios en el catabolismo normal de estos aminoácidos) genera neurotoxicidad severa que puede llevar a la muerte⁵. La sospecha temprana de la enfermedad puede cambiar radicalmente la historia natural de la misma. En

Colombia no se tienen datos precisos de la prevalencia de esta condición. Se presenta en este artículo, el caso de un neonato con EOJA clásica y diagnóstico tardío que lo conduce a desenlace fatal. Este caso sirve de ilustración a los profesionales de la salud que enfrentan pacientes encefalopáticos en la Unidad de Recién Nacidos (URN,) para que tengan en cuenta el diagnóstico de EOJA y consideren los EIM como diagnóstico diferencial en los casos de urgencia metabólica.

Presentación del caso

Se trata de un recién nacido de sexo masculino, producto de primer embarazo de padres no consanguíneos. Madre de 20 años y padre de 22 años, procedentes de Guasca, Cundinamarca. Edad gestacional no confiable de 32.6 semanas. Parto vaginal con líquido amniótico espeso fétido, con doble circular al cuello y cavidad hipertérmica. Apgar: 9-10-10, BALLARD de 38 semanas, peso de 2.490 gramos y talla de 46 cm. El examen físico externo fue normal sin déficit neurológico aparente en el posparto inmediato. Se plantearon inicialmente los diagnósticos de riesgo de sepsis y corioamionitis materna iniciándose cubrimiento antibiótico. El paciente toleró inicialmente la vía oral y evolucionó satisfactoriamente en cuidado básico. Sin embargo, a los 5 días de vida presentó irritabilidad e hipertonia de miembros superiores. Al sexto día presentó múltiples episodios de hiperextensión de cuello y extremidades, postura en arco posterior (opistotónos) y crisis convulsivas manejadas con fenobarbital. Se trasladó al paciente a cuidados intermedios en donde se inició cubrimiento antibiótico por sospecha de neuro-infección. El TAC realizado en ese momento fue reportado como normal mientras que la punción lumbar fue traumática, lo cual no contribuyó al diagnóstico.

Por las características del cuadro neurológico se sospechó Error Innato del Metabolismo, y se complementó el manejo farmacológico con restricción de proteínas. Se evidenció hiper-amonemia y en la cromatografía de aminoácidos en plasma y orina se identificó una banda de leucina. El ácido láctico se encontraba ligeramente aumentado con ácido pirúvico normal.

La cromatografía de gases evidenció alfa-ceto isocaproato y alfa-ceto isovalerato. Ante la presencia de estos metabolitos se solicitó HPLC (Siglas del Inglés *high-performance liquid chromatography*) para cuantificación de aminoácidos en plasma, la cual evidenció un valor elevado de Leucina de 1.943 $\mu\text{mol/L}$ (valor de referencia: 200 $\mu\text{mol/L}$) y un pico elevado de Alo-isoleucina $>1.3 \mu\text{mol/L}$. La presencia de niveles elevados de estos aminoácidos de cadena ramificada y el cuadro neurológico confirmaron el diagnóstico de la EOJA. Posteriormente el paciente entra en coma al noveno día y se deteriora clínicamente al presentar bradipneas y pausas respiratorias que no mejora con CPAP requiriendo intubación oro-traqueal. El paciente empeora

ante la presencia de bradicardia extrema, ritmo cardíaco agonal y deterioro progresivo hasta la muerte.

Discusión

Los errores innatos del metabolismo son un grupo de desórdenes hereditarios producto de deficiencias enzimáticas que afectan diferentes vías metabólicas. La EOJA se trata de una patología autosómica recesiva, con una prevalencia estimada de 1/ 185.000 nacimientos⁶⁻⁸. producida por la deficiencia del complejo Deshidrogenasa de Cetoácidos de Cadena Ramificada, BCKDH, que genera acumulación anormal de aminoácidos ramificados (leucina, isoleucina, valina) y de alfa-cetoácidos (productos intermedios en el catabolismo de los aminoácidos mencionados: alfa- ceto- isocaproato, Alfa ceto- Beta- metilvalerato y Alfa-cetoisovalerato)^{4,6,9}. las alteraciones neurológicas, son secundarias principalmente a la acumulación de cetoleucina o Alfa-ceto-isocaproato¹⁰. La acumulación de estos sustratos genera una cascada de eventos fisiopatológicos que afectan principalmente el Sistema Nervioso Central y que explican la presentación clínica de encefalopatía aguda neonatal (fenotipo intoxicación aguda)^{5,6,11}.

La EOJA tiene cuatro formas clínicas distintas, dependiendo de la severidad y de la respuesta a tiamina, a saber: clásica, Intermedia, Intermitente, y respondedora tiamina. (Ver tabla I). La forma clínica más frecuente es la forma clásica de presentación neonatal, caracterizada por olor a miel de maple (detectable a las 12 horas del nacimiento), pobre alimentación, irritabilidad y cetonuria (entre los días 2 y 3 de vida) letargia, apnea intermitente, opistotónos, distonía focal y movimientos estereotipados (entre los días 4 y 5), y finalmente, coma y falla respiratoria central (usualmente entre los días 7 a 8 de vida). El paciente presentado presentaba esta forma clásica^{6,12}.

En la figura 1 se indica la progresión de los síntomas tal como está descrito en la literatura, comparado con la progresión de síntomas en el paciente presentado. Al respecto es de resaltar que 1) El paciente no presentó olor característico al momento del nacimiento ni durante los días que permaneció con vida 2) Los síntomas encefalopáticos comenzaron aparentemente, más tarde de lo descrito en la literatura. Se trató de un paciente que toleró adecuadamente la vía oral durante los 4 primeros días de vida y que no mostró signos neurológicos duros que hicieran pensar en una encefalopatía. Sin embargo, es posible que signos sutiles hayan sido desapercibidos. 3) Es pertinente mencionar que en este caso una vez se estableció el cuadro neurológico, este fue devastador y rápidamente progresivo, tal como sucede en estos pacientes cuando no tienen tratamiento. La suspensión de ingesta proteica en el paciente presentado fue un evento que no modificó la historia natural de la enfermedad pues ya estaba en una instancia encefalopática (sexto día de vida) la cual era de muy difícil reversión.

El diagnóstico de la EOJA se realiza con la sospecha clínica de la entidad (ver descripción clínica) y la elevación de aminoácidos ramificados (leucina valina, isoleucina) en cromatografía de aminoácidos en plasma y orina (esto puede evidenciarse dentro de las 12-24 horas de vida).

Es de vital importancia comprender que hasta que el paciente no manifieste signos de la EOJA va a ser imposible el diagnóstico. De tal manera que para países como Colombia donde aún no se tamiza esta enfermedad será muy importante tener en cuenta los EIM como diagnósticos diferenciales de entrada en pacientes recién nacidos que estén presentando un cuadro neurológico agudo. De acuerdo a la historia natural de la enfermedad entre el día 2 y 3 de vida ya hay manifestaciones clínicas y puede detectarse en plasma la acumulación de leucina a través de un examen sencillo como una cromatografía de aminoácidos en plasma (examen que además se encuentra en el plan obligatorio de salud de Colombia). Al paciente presentado, aunque se le reali-

zo una cromatografía muy tardía, presentaba la banda de leucina característica de la enfermedad.

Una vez obtenido el resultado anormal de la cromatografía de aminoácidos, se debe confirmar la enfermedad a través de cuantificación de aminoácidos por HPLC la cual puede hacerse entre las 8 a 24 horas de vida. En este examen se evidencia la elevación de Leucina y Valina, disminución de Alanina y Glutamato y el aumento de Alo-isoleucina (aminoácido no proteico derivado de la leucina *in vivo*)¹⁰. El paciente presentaba una elevación de casi 10 veces el valor normal de la leucina en plasma junto con el pico de Alo-isoleucina que es el marcador más específico y sensible para todas las formas clínicas de la EOJA¹³.

La Cromatografía de gases en orina corrobora hallazgos en HPLC y es de utilidad para detectar el pico patognomónico de la Alo-isoleucina. Se evidencia además la excreción de alfa-cetoácidos tal como ocurrió en este paciente (Alfa-ceto-isocaproato y Alfa-ceto isovalerato).

Tabla I
Clasificación clínica de la EOJA según severidad, inicio de síntomas, perfil bioquímico y prevalencia

Forma	Inicio	Presentación	Bioquímica	Prevalencia
Clásica	Neonatal	Encefalopatía neonatal	BCAA ⇒⇒⇒ DNPH + Cetonuria	1-9/100,000
Intermedia	Variable	Pobre crecimiento Pobre alimentación Irritabilidad Encefalopatía durante enfermedad	BCAA ⇒⇒ DNPH + Cetonuria	1-9/100,000
Intermitente	Variable	Descompensaciones agudas	Normal entre episodios En crisis: similar a fenotipo clásico	Desconocida
Respondedora a tiamina	Variable	Similar a fenotipo intermedio	Δ perfil bioquímico con administración de tiamina.	Desconocida

Las flechas indican la magnitud de presencia de los BCAA e muestras biológicas como orina y plasma. DNPH: 2,4-dinitro-fenil-hidrazina. BCAA: aminoácidos de cadena ramificada.

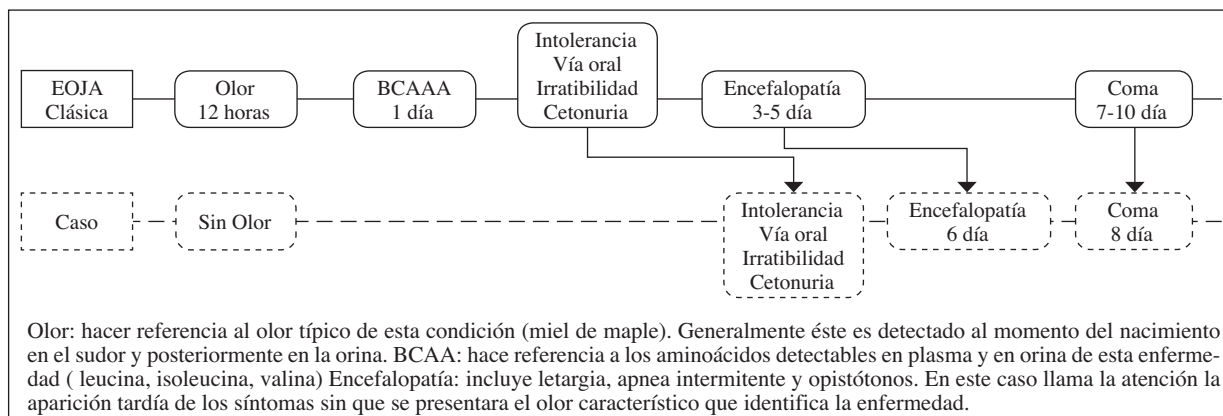


Fig. 1.—Se indica la progresión en el tiempo de signos y síntomas en la EOJA.

La fisiopatología de la EOJA se debe principalmente a cuatro factores: 1) Alteración de la osmolaridad: por acumulación de alfa cetoácidos (principalmente de Alfa isocaproato) y de leucina. Este último, un aminoácido osmóticamente activo. Con las fluctuaciones en la osmolaridad, la vasopresina incrementa la retención de agua. La consecuencia de esto será el edema cerebral, aspecto esencial a considerar en el manejo médico agudo de estos pacientes^{6,14}. 2) Neurotoxicidad y desbalance de neurotransmisores: A nivel de la barrera hemato-encefálica (BHE) la leucina compite con el transportador de aminoácidos LAT1. Al saturarse este transportador con la leucina se dejan de transportar a través de la BHE aminoácidos como triptófano, tirosina y metionina. Estos al ser precursores de neurotransmisores (Dopamina, Norepinefrina y Serotonina) y donadores de S-adenosilmetionina se genera un desbalance de neurotransmisores a nivel central, lo que explica muchos de los cambios neurológicos y psiquiátricos a largo plazo en estos pacientes. Por otro lado, el La fisiopatología de la EOJA se debe principalmente a cuatro factores:

1) *Alteración de la osmolaridad*: por acumulación de alfa cetoácidos (principalmente de Alfa-ceto-isocaproato) y de Leucina. Este último, un aminoácido osmóticamente activo. Con las fluctuaciones en la osmolaridad, la vasopresina incrementará la retención de agua. La consecuencia de esto será el edema cerebral, aspecto fundamental a tener en cuenta en el manejo médico agudo de estos pacientes^{6,14}. 2) *Neurotoxicidad y Desbalance de neurotransmisores*: A nivel de la barrera hematoencefálica (BHE) la Leucina compite con el transportador de aminoácidos LAT1. Al saturarse este transportador con la leucina se dejan de transportar a través de la BHE aminoácidos como triptófano, tirosina y metionina. Al ser estos precursores de neurotransmisores (Dopamina, Norepinefrina, Serotonina) y donadores de S-adenosilmetionina, se genera un desbalance de neurotransmisores a nivel central, que explica muchos de los cambios neurológicos y psiquiátricos que se presentan a largo plazo en estos pacientes. Por otro lado, el Alfa-ceto-isocaproato disminuye las concentraciones de Glutamato, GABA y Glutamina, empeorando el problema de transmisión sináptica central^{4,11,15-17}. 3) *Stress oxidativo e inestabilidad genómica*: Los hallazgos neuropatológicos en la EOJA incluyen desmielinización, incremento en la apoptosis y aumento del stress oxidativo. El stress oxidativo es generado principalmente por la Leucina y su principal blanco es el DNA (nuclear y mitocondrial). Se ha documentado *In vitro* la disminución del radio NAD/NADH en fibroblastos de pacientes con EOJA. Este radio describe el estado redox de la célula y depende de en parte de la actividad mitocondrial. De igual manera se ha evidenciado la producción excesiva de especies reactivas de oxígeno en estos pacientes. Al parecer, el daño en la biogénesis mitocondrial está implicado en EOJA. Se ha documentado que en células de pacientes con EOJA, el daño persistente en el DNA

mitocondrial genera disminución de la expresión de hasta el 30% de genes mitocondriales. Dicha reducción se manifiesta con una capacidad de respiración celular disminuida y con baja producción de ATP^{5,18}. 4) *Daño en otras vías metabólicas*: El Alfa-ceto-isocaproato inhibe la Piruvato Deshidrogenasa, la Alfa ceto-glutarato deshidrogenasa y otros componentes de la cadena de electrones mitocondrial. Esto explica, junto con lo mencionado en el punto tres, el déficit energético de estos pacientes y los niveles de ácido láctico incrementados (ambos presentes en el caso reportado). Finalmente, los Alfa-cetoácidos inhiben la entrada del N-acetil glutamato, precursor del ciclo de la urea. Esto explica la hiperamonemia como hallazgo frecuente en estos pacientes también presente en este reporte⁶.

El manejo médico de la forma clásica de la EOJA se encamina a restaurar la homeostasis del metabolismo intermediario y evitar la descompensación metabólica a través de un estado no catabólico. Son dos los escenarios a tener en cuenta en el manejo de estos pacientes: 1) El tratamiento de la emergencia (encefalopatía neonatal) y 2) El tratamiento a largo plazo. No es objetivo de este artículo hacer una revisión del manejo ambulatorio, pues se pretende resaltar el cuadro agudo neonatal y las decisiones medicas a tomar para evitar desenlaces fatales como el del paciente presentado. Sin embargo es necesario precisar que el manejo médico debe iniciarse de manera paralela a los estudios diagnósticos que confirman la enfermedad y no esperar hasta el resultado formal de los exámenes para actuar con oportunidad y pertinencia.

El manejo agudo de la EOJA requiere, como pilares fundamentales la remoción de sustancias toxicas (Alfa-cetoácidos y Leucina), el soporte nutricional libre de proteínas, alto en contenido energético y, la prevención del edema cerebral. Estas son las metas del tratamiento agudo de estos pacientes: 1) Disminución en la concentración de leucina en plasma a menos de 750 $\mu\text{mol/L}$ en 24 horas 2) Proveer suplemento de isoleucina y valina para mantener concentraciones de 400 a 600 $\mu\text{mol/L}$ durante la fase aguda 3) Mantener concentración de sodio sérico de 138-145 mEq/L con mínimas fluctuaciones 4) Evitar cambios en la osmolaridad de 5 mosm/L/día o 0,25 mosm/ L hora 5) Mantener gasto urinario en of 2-4 ml/kg/hr y osmolaridad urinaria de 300-400 mosm/L 6) Minimizar exposición a fluidos hipotónicos 7) Minimizar procedimientos invasivos o dolorosos.

Para lograr estas metas se ha propuesto estrategias específicas descritas en la tabla II. Sin embargo, es necesario aclarar que ninguna de estas estrategias es útil si se hacen de manera individual o si se hacen de forma inoportuna. En el paciente presentado se intentó dar manejo inicial con la suspensión de proteínas de la dieta, sin embargo esta acción fue tardía y durante en una instancia irreversible para su condición.

Este caso de EOJA, que tuvo un desenlace desafortunado, es ilustrativo porque pone de manifiesto la agresividad y complejidad de la enfermedad desde el

Tabla II

Estrategias en el manejo agudo del paciente con diagnóstico de enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce

<i>Estrategia</i>	<i>Descripción</i>
Identificar y preparar eventos precipitantes	<ul style="list-style-type: none"> Prevenir y evitar infección, inflamación, fiebre, minimizar procedimientos y dolor
Administración de antieméticos	<ul style="list-style-type: none"> Ondansetron 0.15 mg/kg/ dosis
Dieta y nutrición	<ul style="list-style-type: none"> Proveer al menos 1.25 veces el peso o superficie corporal ajustado de energía, con un 40 a 50% de calorías en forma de lípidos. Dado que la dieta hipercalórica requiere una tasa de infusión de glucosa (enteral +parenteral) de 10-15 mg/kg/min, se requiere una infusión continua de Insulina de 10 U por cada 122.5 gr de glucosa aportada. Proveer aminoácidos esenciales y no esenciales libres de leucina en una dosis de 2.5 a 3.5 g/kg/ día Suplementar con aminoácidos específicos como alanina y glutamina: 100-150 mg/kg/día
Prevención del edema cerebral	<ul style="list-style-type: none"> Mantener la vigilancia del perímetro cefálico y fontanela Mantener la vigilancia de aparición de signos de hipertensión endocraneana: papiledema, emesis refractaria, e hiperreflexia de extremidades Vigilancia signos de herniación cerebral inminente: asimetría pupilar, oftalmoplegia, postura de decorticación. Implementar medidas de minimización de edema cerebral: postura cefálica, monitoreo de electrolitos (Na+, K+) en intervalos de 12 horas, minimización variación osmótica y furosemida (0,5- 1 mg/kg/dosis) para mantener osmolaridad urinaria en 300-400 mosm/L Neuro-imaágenes: la tomografía axial computarizada (TAC) es ideal sobre la resonancia magnética cerebral dada la inestabilidad del paciente y la buena sensibilidad para detectar signos de edema con el TAC
Hemodiálisis/ Hemo-filtración	<ul style="list-style-type: none"> Se prefiere la hemodiálisis sobre la diálisis peritoneal y la hemofiltración veno-venosa, tratamiento que solo es efectivo si se han realizado las anteriores medidas terapéuticas de forma concomitante.

punto de vista neurológico (deterioro clínico rápido y catastrófico), la presencia de otros factores clínicos que confunden el diagnóstico en un neonato encefalopático (corioamnionitis y sospecha de neuro-infección), la necesidad de más entrenamiento en el persona de salud ante la sospecha temprana de EIM y finalmente la inaplazable necesidad de tamizar en el país patologías tratables como la EOJA.

Conclusiones

Ante la presencia de un recién nacido con síntomas de encefalopatía es necesario considerar, como diagnóstico diferencial el grupo de errores innatos del metabolismo con presentación neonatal como la EOJA. Cabe destacar que síntomas clásicos como el olor peculiar de la orina no siempre están presentes o puede que no sea percibidos como anormales por personal no preparado. Los signos clínicos pueden ser sutiles e imperceptibles en los primeros días, por lo que la observación de recién nacido se hace muy relevante en la URN, sin embargo dado que la mayoría de los recién nacidos son dados de alta de manera temprana de los hospitales, la estrategia de tamizaje neonatal de EIM es la única que puede establecer la diferencia entre la detección tardía, muerte del

paciente o presencia de secuelas severas y la detección temprana y manejo adecuado de cada caso^{19,20}.

Referencias

- Applegarth, D.A., J.R. Toone, and R.B. Lowry, Incidence of inborn errors of metabolism in British Columbia, 1969-1996. *Pediatrics* 2000. 105(1): p. e10.
- Sanderson, S., et al., The incidence of inherited metabolic disorders in the West Midlands, UK. *Arch Dis Child* 2006. 91(11): p. 896-9.
- Satwani, H., et al., Prevalence of selected disorders of inborn errors of metabolism in suspected cases at a tertiary care hospital in Karachi. *J Pak Med Assoc* 2009. 59(12): p. 815-9.
- Harris, R.A., et al., Overview of the molecular and biochemical basis of branched-chain amino acid catabolism. *J Nutr* 2005. 135(6 Suppl): p. 1527s-30s.
- Sitta, A., et al., Neurological damage in MSUD: the role of oxidative stress. *Cell Mol Neurobiol* 2014. 34(2): p. 157-65.
- Scriver, C.R., Maple syrup urine disease (branched-chain ketoaciduria), in *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*, B.A. Scriver CR, Sly WS, Valle D, Editor. 2006, McGraw-Hill: New York. p. 1971-2006.
- Nellis, M.M., et al., Relationship of causative genetic mutations in maple syrup urine disease with their clinical expression. *Mol Genet Metab* 2003. 80(1-2): p. 189-95.
- Moorthie, S., et al., *Systematic review and meta-analysis to estimate the birth prevalence of five inherited metabolic diseases. J Inherit Metab Dis* 2014. 37(6): p. 889-98.

9. Chuang, D.T., J.L. Chuang, and R.M. Wynn, Lessons from genetic disorders of branched-chain amino acid metabolism. *J Nutr* 2006. 136(1 Suppl): p. 243s-9s.
10. Schadewaldt, P., et al., Significance of L-alloisoleucine in plasma for diagnosis of maple syrup urine disease. *Clin Chem* 1999. 45(10): p. 1734-40.
11. Gropman, A.L., Patterns of brain injury in inborn errors of metabolism. *Semin Pediatr Neurol* 2012. 19(4): p. 203-10.
12. Morton, D.H., et al., Diagnosis and treatment of maple syrup disease: a study of 36 patients. *Pediatrics* 2002. 109(6): p. 999-1008.
13. Mitsubuchi, H., M. Owada, and F. Endo, Markers associated with inborn errors of metabolism of branched-chain amino acids and their relevance to upper levels of intake in healthy people: an implication from clinical and molecular investigations on maple syrup urine disease. *J Nutr* 2005. 135(6 Suppl): p. 1565S-70S.
14. Cornelius, L.P., et al., Intramyelinic edema in maple syrup urine disease. *Ann Indian Acad Neurol* 2014. 17(2): p. 211-3.
15. Joshi, M.A., et al., Impaired growth and neurological abnormalities in branched-chain alpha-keto acid dehydrogenase kinase-deficient mice. *Biochem J* 2006. 400(1): p. 153-62.
16. Gjedde, A. and C. Crone, Biochemical modulation of blood-brain barrier permeability. *Acta Neuropathol Suppl* 1983. 8: p. 59-74.
17. Killian, D.M. and P.J. Chikhale, Predominant functional activity of the large, neutral amino acid transporter (LAT1) isoform at the cerebrovasculature. *Neurosci Lett* 2001. 306(1-2): p. 1-4.
18. Strand, J.M., et al., Genome instability in maple syrup urine disease correlates with impaired mitochondrial biogenesis. *Metabolism* 2014. 63(8): p. 1063-70.
19. Frazier, D.M., et al., Nutrition management guideline for maple syrup urine disease: an evidence- and consensus-based approach. *Mol Genet Metab* 2014. 112(3): p. 210-7.
20. Herber, S., et al., Maple Syrup Urine Disease in Brazil: a panorama of the last two decades. *J Pediatr (Rio J)* 2014.