



LEUCINOSE: RELATO DE CASO NA INFÂNCIA

LEUCINOSIS: A CASE REPORT IN CHILDHOOD

Maria Fusco Peres

Maria Luiza da Silva

Gabriel Franco Miranda

Flávia Linhares Martins

RESUMO

A leucinose é uma doença que altera o metabolismo dos aminoácidos de cadeia ramificada, podendo levar a um déficit neurológico caso não haja suplementação nutricional adequada precocemente. O objetivo desse estudo é relatar um caso dessa doença. Paciente, LGF, 1 ano e 11 meses foi diagnosticada no primeiro mês de vida, após apresentar sintomas de leucinose a partir dos nove dias de vida. Hoje, segue em tratamento multidisciplinar e aguarda transplante de fígado. A leucinose caracteriza-se por quadros de hipotonia, letargia, recusa alimentar, sucção débil e sinais neurológicos de intoxicação, podendo inclusive apresentar edema cerebral. Esta doença possui mau prognóstico, caso o tratamento não seja instituído precocemente. A paciente em questão teve boa evolução, devido tratamento correto e precoce, que se baseia em eliminação dos metabólitos acumulados em detrimento do déficit enzimático por meio de dieta hipercalórica e hipoproteica, entre outras suplementações. Para reduzir ainda mais os danos cerebrais e a chance de óbito, o transplante hepático está indicado. Conclui-se que, para bom prognóstico da leucinose, diagnóstico precoce, seguimento de tratamento multidisciplinar, estímulos neuropsicomotores, manutenção medicamentosa e dieta controlada são essenciais.

PALAVRAS-CHAVE: leucinose; Doença da Urina de Xarope de Bordo; leucina; Erros Inatos do Metabolismo; dieta.

ABSTRACT

Leucinosi is an infirmity that alters the metabolism of branched-chain amino acids, and can lead to a neurological deficit if there is no adequate nutritional supplementation precociously. Patient LGF, 1 year and 11 months old, was diagnosed before completion of her 1st month of life, after presenting symptoms of the disease, nine days after birth. Today, she is undergoing multidisciplinary treatment, and is in line for liver transplant. Leucinosi is characterized by hypotonia, lethargy, food refusal, breast sucking disability and neurological signs of

intoxication, presenting even with cerebral edema. The disease has a poor prognosis if treatment is not instituted early. The patient in question had a good evolution, thanks to the early and correct treatment, which is based on elimination of accumulated metabolites as a consequence of the enzymes deficit, through a hypercaloric and hypoproteic diet, among other supplements. To further reduce brain damage and the possible fatal outcome, liver transplant is indicated. We thus conclude that, for a good prognosis of leucinosi, early diagnosis, follow-up multidisciplinary treatment, neuropsychomotor stimuli, maintenance medication and a controlled diet are essential.

KEY-WORDS: leucinosi; Maple Syrup Urine Disease; leucine; Metabolism Inborn Errors; diet.

1 INTRODUÇÃO

A leucinoze, também conhecida como Doença da Urina do Xarope de Bordo, é uma doença que altera o metabolismo dos aminoácidos de cadeia ramificada resultante de um déficit ao nível do complexo enzimático de descarboxilação da leucina, isoleucina e valina (BRAGA *et al*, 2021). Logo, a leucinoze é uma doença decorrente de um erro inato do metabolismo (EIM), cursando com consequências primárias como o acúmulo de aminoácidos e déficits de conversão, as quais estão ilustradas na Imagem 1.

Imagem 1: Consequências primárias dos EIM.

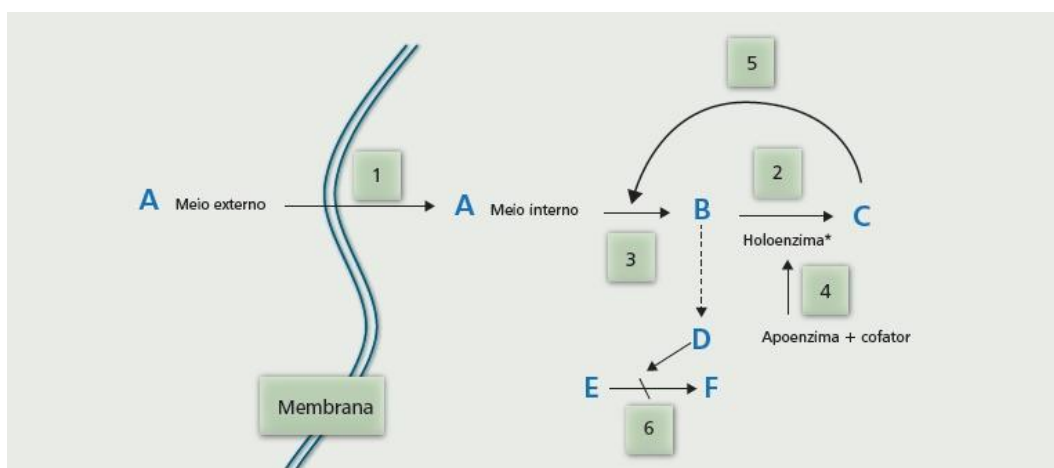


Figura 19.1 Consequências primárias dos EIM. 1) movimento mediado por transportador, de um compartimento para outro; 2) defeito da conversão de B para C; 3) aumento da conversão de B para D, em razão do acúmulo de B; 4) defeito da interação entre uma apoenzima e seu cofator; 5) diminuição do *feedback* negativo, em razão da deficiência de C; e 6) inibição secundária da conversão de E para F, causada pelo acúmulo de D.¹

*Holoenzimas são enzimas conjugadas, cuja unidade é formada por uma apoenzima (porção proteica) associada a um cofator (porção não proteica ou radical prostético).

Fonte: RODRIGUES; VILANOVA, 2017.

Descrita pela primeira vez em 1954, seu nome decorre do odor característico de açúcar queimado presente na urina dos pacientes, atribuído à elevada presença de aminoácidos nos fluídos corporais. É uma doença rara, de origem genética autossômica recessiva, causada por mutações no complexo da α -cetoácido desidrogenase de cadeia ramificada (BCKDH, do inglês “branched chain keto acid dehydrogenase”), com prevalência mundial de 1:185.000 nascidos vivos. Em casamentos consanguíneos, a incidência pode atingir até 1:200 recém-nascidos. No Brasil, a incidência média é de 1:100.000 nascidos vivos, porém, na literatura sugerem que a leucínose seja subdiagnosticada, frente à proporção de incidência média esperada e relatos de diagnósticos (BRAGA *et al*, 2021; GIRARDI, 2019; HERBER *et al*, 2015).

O diagnóstico precoce – que é possível através do marcador bioquímico das concentrações sanguíneas e urinárias dos aminoácidos de cadeia ramificada, é fundamental na prevenção de uma deterioração neurológica, que se instala na ausência da implementação de um quadro nutricional adequado. Este consiste na orientação de uma dieta restrita em aminoácidos de cadeia ramificada, e prescrição de um suplemento de aminoácidos isento dos mesmos, de modo a poder satisfazer as necessidades do paciente (BRAGA *et al*, 2021; GIRARDI, 2019).

Assim, o objetivo desse estudo é relatar um caso de uma criança com o diagnóstico precoce de leucínose, ocorrido em um município do interior do estado de Minas Gerais, alertando e incentivando a investigação de erros inatos do metabolismo em pacientes com quadros similares ao apresentado abaixo, assim como salientar a importância dos testes de triagem neonatal para diagnóstico e tratamento precoces.

2 CASUÍSTICA

L. G. F., atualmente com 1 ano e 11 meses de vida, natural de uma cidade do interior de Minas Gerais, com gestação e parto cesáreo, a termo, sem intercorrências. Foi diagnosticada no primeiro mês de vida com leucínose. Teve alta hospitalar após o nascimento, mas retornou ao hospital do município de origem devido à dificuldade na amamentação. Ao adentrar à unidade, constatou-se hipoglicemia e iniciou-se o processo investigativo para EIM, que se deu devido à dificuldade de sucção, hipotonia e sonolência, iniciadas aos nove dias de vida, inclusive com necessidade de internação em Unidade de Terapia Intensiva Neonatal. Em seguida, foi

encaminhada para hospital de referência em EIM, em Belo Horizonte, para manejo e onde foi realizado o diagnóstico, através da dosagem dos níveis séricos dos aminoácidos. Desde então, após início do tratamento, a paciente encontra-se estável, em uso de fórmula infantil associada à fórmula específica isenta de aminoácido de cadeia ramificada, além de uma dieta extremamente regulada. Realiza acompanhamento com equipe interprofissional – fisioterapeuta, nutricionista, além de consultas com geneticista e neurologista semestralmente. Nessas consultas são solicitados dosagem de aminoácidos para acompanhamento do quadro e para análise de indicação e eficácia dos tratamentos, onde o resultado pode ser observado na Imagem 2. A paciente preenche critérios para o transplante hepático e atualmente se encontra na fila do transplante de fígado, conduta essa essencial para maior sobrevida.

Imagem 2: Resultado de dosagem de aminoácidos, realizado em 21/10/2020, Porto Alegre.

AMINOÁCIDO	RESULTADO NA AMOSTRA (ND: não detectado)	VALORES NORMAIS PARA A IDADE (1-24 meses)
Ácido Aspártico	5,0	ND – 23,0
Ácido Glutâmico	157,1	10,0 – 133,0
Serina	129,4	71,0 – 186,0
Histionina	7,5	41,0 – 101,0
Glutamina	458,9	246,0 – 1182,0
Glicina + Treonina + Arginina	762,7	117,0 – 743,0
Alanina	236,2	143,0 – 439,0
Tirosina	101,5	22,0 – 108,0
Triptofânio	105,7	23,0 – 71,0
Metionina	68,4	9,0 – 42,0
Valina	17,4	64,0 – 294,0
Fenilalanina	82,1	31,0 – 75,0
Isoleucina	266,0	31,0 – 86,0
Leucina	454,3	47,0 – 155,0
Ornitina	25,6	22,0 – 103,0
Lisina	80,5	52,0 – 196,0

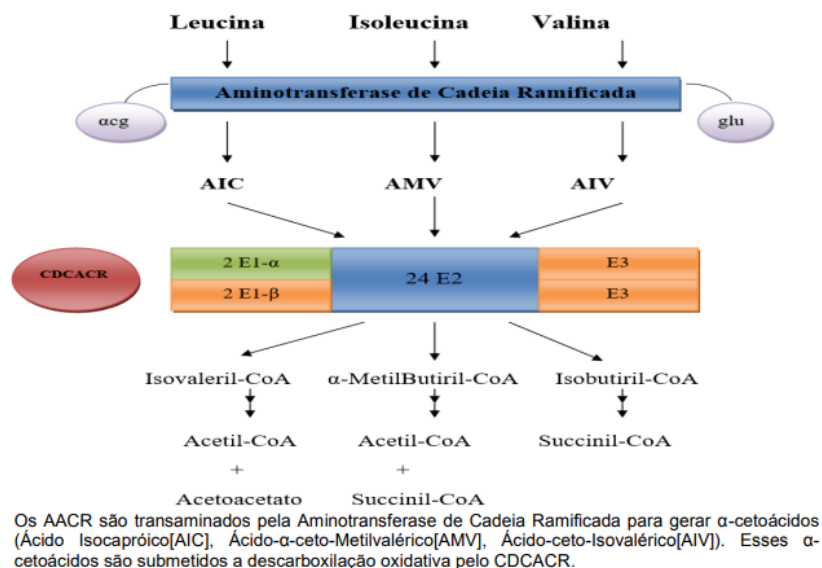
Legenda: Paciente em tratamento para Leucínose. Apresenta aumento de leucina e isoleucina e diminuição de valina. Fonte: arquivo do paciente.

3 DISCUSSÃO

De acordo com a literatura, e observado na clínica da paciente, a leucinoze se manifesta precocemente na vida, já no período neonatal e lactentes. É caracterizada por quadros de alteração de tônus muscular, letargia, recusa alimentar, sucção débil, perda de peso, cetoacidose, cheiro característico de açúcar queimado na urina e sinais neurológicos de intoxicação. Estudos também demonstraram que a concentração elevada de leucina diminui a concentração sérica de sódio e aumenta a água intracelular, podendo ocasionar edema cerebral, confirmado em exames de neuroimagem (ANDRADE *et al*, 2012; BRAGA *et al*, 2021).

Em relação a estudos metabólicos, pessoas sem o quadro patológico de leucinoze, os aminoácidos de cadeia ramificada são carregados para dentro da célula por um sistema de transporte, localizado na membrana plasmática, onde o grupo amino destes aminoácidos é removido, por meio da enzima aminotransferase de cadeia ramificada. Neste processo, leucina, valina e isoleucina originam seus respectivos α -cetoácidos. Nesta mesma via metabólica, os α -cetoácidos de cadeia ramificada originam seus hidroxiácidos. Os α -cetoácidos são transportados para a mitocôndria, onde sofrem descarboxilação, por um complexo enzimático denominado complexo desidrogenase dos α -cetoácidos de cadeia ramificada. Esse complexo é regulado pelas enzimas, quinase e fosfatase. Possui três componentes catalíticos: E1, E2 e E3. O gene de cada subunidade catalítica está localizado em diferentes cromossomos. Mutações nestes três componentes causam a Doença da Urina do Xarope de Bordo. Nos pacientes afetados pela leucinoze, ocorre a deficiência da atividade do complexo desidrogenase dos α -cetoácidos de cadeia ramificada, e como consequência há o acúmulo de leucina, valina e isoleucina e dos seus respectivos α -cetoácidos nessa via metabólica. Este acúmulo determina a expressão e gravidade dos sintomas desta doença, conforme Imagem 3 (SÁ, 2017).

Imagem 3: Catabolismo dos Aminoácidos de Cadeia Ramificada.



Fonte: DEMETRIO, 2018.

Também é válido salientar que o diagnóstico da doença é feito por meio da dosagem dos aminoácidos de cadeia ramificada no sangue, a partir da suspeita diagnóstica, ou por espectrometria em massa de tandem, a partir do teste de triagem neonatal ampliado, ofertado apenas de forma particular. No Brasil, o teste de triagem neonatal implementado pelo Sistema Único de Saúde (SUS) não abrange a triagem para leucínose, podendo atrasar o diagnóstico de pacientes com essa patologia e trazer danos irreversíveis. Assim, o prognóstico é extremamente desfavorável se não for instituído o tratamento precocemente.

Contudo, no caso relatado, profissionais suspeitaram já no período neonatal e a paciente prontamente recebeu diagnóstico e acompanhamento e mantém assistência constante. O tratamento consiste na eliminação dos metabólitos tóxicos que se acumulam em detrimento do déficit enzimático, dieta hipercalórica e hipoproteica, restrita em aminoácidos de cadeia ramificada, e suplementação de minerais e vitaminas, se necessário (ANDRADE *et al*, 2012).

O transplante hepático também pode ser indicado, a fim de controle metabólico adequado com dieta sem restrições e melhor desenvolvimento neurológico, diminuindo as chances de danos cerebrais e óbito.

Observa-se efetividade das ações da equipe multidisciplinar que está cuidando do caso, de forma que o paciente se beneficiará do transplante hepático e já está devidamente cadastrado no sistema nacional de transplante.

4 CONCLUSÃO

O diagnóstico precoce, o esclarecimento e envolvimento da família juntamente com abordagem adequada por equipe multidisciplinar especializada são fatores fundamentais para evolução favorável. O acompanhamento regular, garantindo estimulação neuropsicomotora, manutenção do controle dietético e uso de medicamentos quando indicados, é essencial.

Portanto, é fundamental a ampliação de doenças nos testes de triagem neonatal pelo SUS, além da capacitação dos profissionais para a suspeita precoce de erros inatos do metabolismo, sendo que as políticas públicas de acesso igualitários aos diagnósticos e tratamentos de doenças raras são imprescindíveis.

REFERÊNCIAS

ANDRADE, Francine Pereira; CARVALHO, Maitê Peres de; MARTINELLI, Thalita *et al.* Doença da urina de xarope de bordo: semiologia e terapêutica. *Pediatr. mod.* Pelotas, v. 48, n. 10, 2012.

BRAGA, Bruna Duque de Almeida; SOUZA, Gessiane Claire Alves de; CAMARA, Filipe Marinho Pinheiro da *et al.* Aumento Acentuado da Leucina como Fator de Mau Prognóstico na Doença da Urina de Xarope de Bordo - Relato de Caso. **Resid Pediatr.** Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira - IMIP, Pediatria. Recife, 2021.

DEMETRIO, Rodrigo. **O transplante hepático na doença da urina do xarope do bordo: revisão sistemática e metanálise.** Dissertação (Mestrado) - Universidade do Extremo Sul Catarinense, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde. Criciúma, 2018.

GIRARDI, Júlia. **Perfil de aminoácidos de um paciente com Doença da Urina do Xarope de Bordo antes e após transplante hepático: Relato de caso.** Orientadora: Profa Dra. Carmem Vargas. 2019. 35f. TCC (Graduação) - Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Porto Alegre, 2019.

HERBER, Silvani; SCHWARTZ, Ida Vanessa; NALIN, Tatiéle *et al.* Maple syrup urine disease in Brazil: a panorama of the last two decades. **J. Pediatr.** Rio de Janeiro, v.19, n. 3, p. 292-298, maio - jun de 2015.

RODRIGUES, Marcelo M; VILANOVA, Luiz Celso P. **Tratado de neurologia infantil.** 1. ed. Rio de Janeiro: Atheneu, 2017.

SÁ, Lorena Walter Rosado de. **Relato de caso: Doença da urina do xarope do bordo.** Orientadora: Profa Dra, Carolina Aranda. 2017. 39f. TCC (Residência Médica) - Hospital do Servidor Público Municipal, HSPM, [s.l.: s.n.]. São Paulo, 2017.