Sensibilidad a la leucina: Una encefalopatía prevenible

Dr. Marcelo Devilat R.^{1,2}; Dra. María Eugenia Willshaw Z.¹;
Dr. Eugenio Saavedra G.¹; Dr. Juan Carlos Demarta B.¹; Dr. Sergio Ceresa O'B.¹

Leucine Sensitivity: A preventible encephalopathy

A 3 months old infant showed neurological and laboratory evidence of hypoglycemia shortly after introduction whole cow milk to his diet. Because of intercurrent severe diarrhea he was treated with glucosaline solutions and soy milk, with remission of hypoglycemia, that occurred again after introducing beef to his diet. The diagnosis of leucine sensitivity was suspected and confirmed by leucine tolerance test, and a low leucine diet was prescribed. At the age of 21 months his neurological examination, psychomotor development and growth were normal and he was free of signs and symptoms of hypoglycemia.

(Key words: Leucine intolerance, hypoglycemia, seizures)

La Sensibilidad a la Leucina es una enfermedad que se caracteriza por episodios de hipoglicemia precipitados por la ingestión de leucina de la dieta en individuos predispuestos^{1,2,3}. Aunque muchos casos son esporádicos,⁴ se ha descrito alguna tendencia familiar.^{1,5,6} La importancia de reconocerlo precozmente deriva de las deletéreas consecuencias que los episodios de hipoglicemia ejercen sobre el sistema nervioso central (SNC)⁶⁻⁹ que un tratamiento oportuno puede impedir.^{3, 5, 6, 8-15} Aun cuando el defecto va invariablemente asociado a hiperinsulinismo,^{6, 10, 12, 13} el mecanismo por el cual se origina el fenómeno es desconocido.

El propósito de esta comunicación es presentar el caso de un lactante con síntomas de hipoglicemia, cuyo diagnóstico se sospechó después de la introducción de carne de vacuno en su dieta y que se confirmó mediante la prueba de tolerancia a la leucina.

Caso Clínico

Lactante de 3 meses de edad, alimentado con pecho hasta 1 mes antes, y actualmente con leche total. Consultó porque 3 días antes había presentado en 4 ó 5 oportunidades sacudidas en flexión de las 4 extremidades, simétricas, breves y acompañadas de fugaz compromiso de conciencia. Antecedentes personales y familiares, desarrollo psicomotor y examen neurológico normales. Por plantearse el diagnóstico de espasmos masivos infantiles, se inició tratamiento con fenobarbital oral 5 mg x kg x día y ACTH sintético de depósito (tetracosido sintético, Synacthen®), 0,25 mg x día, intramuscular. Diez días después, continuaban con los episodios descritos y por el hallazgo de glicemia de 51 mg/dL y glucorraquia de 0,20 mg/dL, fue hospitalizado para estudio. Como el electroencefalograma (EEG) había sido normal, descartando los espasmos masivos infantiles, se retiró el ACTH sintético, habiendo recibido el fármaco en 5 oportunidades en un mes continuando con fenobarbital.

Durante los primeros días de su hospitalización se alimentó con leche total y persistieron

1. Servicio de Pediatría, Hospital Militar, Santiago, Chile.
2. División Ciencias Médicas Oriente, Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Santiago.

descargas tónicas en flexión o extensión de las extremidades, a veces con automatismos orales y períodos de inquietud, llanto, mirada vaga y sudoración, ocasionalmente acompañados de transitoria y discreta desconexión ambiental a pesar de concentraciones plasmáticas de fenobarbital dentro del rango terapéutico y las glicemias fluctuaban entre 44 y 51 mg/dL. Calce-mia, fosfemia, magnesemia, aminoácidos en sangre y orina, hemograma, electrolitos plasmáticos y tomografía axial computarizada de abdomen y cerebro, líquido cefalorraquídeo, dopamina e insulina sanguíneas, ácido vanillilmandélico y un nuevo EEG de sueño normales. A los 3 meses y medio de vida se realizó una prueba de ayuno de 30 horas, probablemente aún bajo efecto de ACTH sintético de depósito sin lograr desencadenar hipoglicemia, en tanto que la insulinemia, cetonemia, cetonuria y perfil hepático eran normales.

A los 4 meses de vida, mientras estaba hospitalizado, presentó diarrea por *E. coli* enteropatógeno con gran compromiso metabólico, que obligó a usar soluciones glucosalinás endovenosas y alimentación con leche de soya (Prosobee®) en coincidencia con lo cual cedieron las convulsiones pero la diarrea persistió y el paciente se agravó clínica y metabólicamente, por lo que, se inició alimentación con dieta modular por espacio de 20 días: en este período presentó esporádicamente temblor de miembros superiores y en una oportunidad crisis de apnea y cianosis transitorias, con glicemias entre 44 y 79 mg/dL. Al quinto mes de vida fue sometido a una segunda prueba de ayuno, apareciendo glicemias hasta de 19 mg/dL, sin síntomas clínicos, con insulinemia normal ($6 \mu\text{U l mL}$), cetonemia y cetonuria positivas. Posteriormente se reasumió la alimentación con leche de soya y a los 5 meses y medio de vida, estaba en buenas condiciones sin episodios críticos, glicemia 66 mg/dL, la insulinemia normal, en tratamiento con fenobarbital oral y se dió de alta. A la edad de 7 meses y medio seguía sin problema; el examen neurológico y de desarrollo eran normales y se indicó agregar carne de vacuno y zanahoria a su alimentación. Al cabo de 5 días presentó descargas tónicas de las extremidades, precedidas de llanto, intranquilidad y temblor, 20 a 30 minutos después de cada ingesta de carne con zanahoria. Una segunda comida al día fue seguida de iguales fenómenos, por lo que la madre suspendió los alimentos mencionados.

Algunos días después consultó nuevamente y se le recomendó efectuar contrapueba con carne de vacuno exclusiva, con lo cual reaparecieron los episodios posprandiales descritos. Se planteó la hipótesis de sensibilidad a la leucina y un mes después se realizó prueba de sobrecarga, proporcionándole al enfermo 1.360 mg (150 mg por kilo de peso) del aminoácido: se registró glicemia basal de 79 mg/dL e insulinemia de $8 \mu\text{U/mL}$; 85 minutos después la glicemia descendió a 35 mg/dL y la insulinemia ascendió a $32 \mu\text{U/mL}$ (figura 1), el EEG mostró desorganización de la actividad de base, apareciendo ondas theta y delta de alta amplitud, de carácter poliformo y paroxístico, observándose en el lactante palidez, apatía y mirada vaga.

Se dejó con dieta pobre en leucina (70 mg / kg x día), y a los 21 meses de vida no presentaba episodios críticos, el examen neurológico, desarrollo psicomotor, pondoestatural y glicemias eran normales.

COMENTARIO

Los hechos más relevantes del lactante presentado aquí son hipoglicemia, hiperinsulinismo y prueba de tolerancia a la leucina positiva, que concuerdan con lo descrito por Cochrane en 1956¹ y otros,^{3, 6-8, 11, 13, 15}

La sensibilidad a la leucina, que representa aproximadamente 30% de las hipoglicemias idiopáticas de los lactantes,^{16,17} es uno de los síndromes asociados a hipoglicemias e hiperinsulinismo.⁹ Desde el punto de vista clínico, dentro de ellos se puede descartar en este paciente el síndrome Beckwith-Wiedemann, así como también la fetopatía diabética.⁹ El hipopituitarismo congénito y defectos congénitos del metabolismo no corresponden al enfermo, que no tiene características clínicas ni de laboratorio compatibles con esas enfermedades.¹² Por otra parte, aunque no se puede excluir con certeza una nesidioblastosis, adenoma de los islotes e hiperplasia de las células beta, pues no tenemos confirmación histológica,¹⁸ la evolución clínica, el estudio tomográfico computarizado abdominal y la excelente respuesta terapéutica no apoyan estos diagnósticos, siendo estas posibilidades muy remotas, aunque no imposibles.^{6,19}

A pesar que algunos autores¹⁰ separan a este cuadro de las hipoglicemias de ayuno, para ubicarlo dentro de las hipoglicemias inducidas, el

Figura 1: Prueba de tolerancia a la leucina. Leucina oral (1360 mg).

enfermo presentó hipoglicemia de 19 mg/dL durante el ayuno. Otros investigadores han comunicado que la sensibilidad a la leucina puede estar asociada a la hipoglicemia secundaria a privación alimenticia,⁵ lo que estaría en relación a la supresión por parte de la insulina de la cetogénesis que ocurre durante esa situación.¹⁷

Desde el punto de vista clínico, este lactante ofrece aspectos de gran interés. En primer lugar, el diagnóstico inicial fue de espasmos masivos infantiles; para él se instaló tratamiento sin esperar confirmación electroencefalográfica, dado el efecto deletéreo de este tipo de crisis epilépticas.^{20,21,22} Está descrito que este cuadro puede ser secundario a la sensibilidad a la leucina,^{20,23} no pensamos en la posibilidad; posteriormente el EEG descartó una enfermedad epiléptica. En segundo lugar, ante la persistencia de los episodios críticos, la glicemia baja y la hipoglucoorraquia nos alertaron y el lactante ingresó al hospital, donde continuó presentando signos de hipoglicemia. Seguíamos sin pensar en sensibilidad a la leucina cuando una diarrea grave obligó a emplear leche en base de soya, pobre en leucina, con la cual la glicemia se normalizó y también desaparecieron los fenómenos críticos,

sin embargo, no supimos relacionar ambos hechos y el enfermo fue dado de alta. En tercer lugar y de acuerdo con la información de la madre, pesquisamos el efecto de la carne de vacuno en la reaparición de convulsiones y signos de hipoglicemia postprandial. Esta observación finalmente nos puso en la pista y subraya la importancia que tiene la anamnesis, como ha ocurrido con otros casos.⁶ Destacamos también que, a pesar de haber tenido evidencias clínicas y de laboratorio, demoramos cuatro meses y medio en hacer el diagnóstico. Sin embargo, se han descrito mayores tardanzas, que en general han sido de 3 semanas a 3 años y medio.^{6,8,12}

El comienzo de la enfermedad en el paciente a los 3 meses de vida, lo ubican en el promedio de edad de iniciación para la mayoría de los niños, que es entre el primer y el sexto mes de vida,¹² a pesar de que se han descrito casos desde el nacimiento⁸ hasta los 10 años de edad.¹³ Es probable que el inicio de los signos guarde relación, por lo menos en algunos casos como el nuestro, con los cambios en la alimentación. En efecto, ella coincidió con la supresión de la leche materna que tiene baja cantidad de leucina (104 mg por 100 g de alimento comestible)²⁴ y

la instalación de la leche de vaca que aporta 252 mg del aminoácido por 100 g²⁴.

La prueba de tolerancia a la leucina permite el diagnóstico si después de la administración oral de 150 mg/kg de leucina, la glicemia cae a menos del 50% del nivel inicial en ayunas en 20 a 45 minutos.¹² En nuestro paciente esto ocurrió a los 85 minutos, lo que creemos no invalida la positividad del ensayo por cuanto la caída de la glicemia durante él tuvo correlato clínico y electroencefalográfico, como ha sido descrito por otros.²⁻¹⁵ Por otra parte, se han descrito casos en que también la glicemia disminuyó después de 85 minutos.² Es posible que el retardo en ocurrir la hipoglicemia en el caso que presentamos sea secundario al hecho que las muestras de sangre fueron tomadas por punción, debido a que falló la llave de tres pasos instalada previamente. Lo anterior sumado a la ansiedad provocada por el procedimiento, pudo retrasar el descenso natural de la glicemia durante la prueba.³

Las alteraciones electroencefalográficas consistentes en lentitudes generalizadas o focales de la actividad de base o descargas específicas epilépticas, son de ayuda adicional en el diagnóstico del estado hipoglicémico secundario a la sensibilidad a la leucina⁹⁻¹⁷ o de sus consecuencias neurológicas. Pero tal como se demostró en el enfermo, son los descensos bruscos del nivel de glicemia los que se correlacionan más directamente con esas anomalías, como ha sido descrito clínica y experimentalmente.^{25, 26, 27} En efecto, nuestro paciente tenía un EEG normal con glicemia baja e hipoglucorraquia al inicio de su hospitalización, pero durante la prueba de tolerancia a la leucina el azúcar sanguíneo bajó en forma relativamente rápida, apareciendo una desorganización del trazado con paroxismos theta y delta, hechos que también han sido comunicados por otros autores.²⁻¹⁵

La precocidad del diagnóstico y la rápida instalación de una terapéutica eficaz son fundamentales para prevenir los deletéreos efectos de la hipoglicemia sobre el SNC, entre ellos el retardo mental^{6, 7, 8} y severos déficits neurológicos,⁹ que ocurren en más del 66% de los casos. El paciente, controlado a los 21 meses de vida no presentaba retraso en su desarrollo psicomotor y pondoestatural y el examen neurológico fue normal, lo que prueba que el retardo en la iniciación del tratamiento no tuvo consecuencias y que intervalos tan largos como 8 y 10 meses entre el

comienzo de la enfermedad y la instalación de la terapia no han provocado déficits mentales ni neurológicos.³ Por otra parte, el tratamiento es tan importante que pacientes con compromiso de alerta y respuesta^{5, 15} puedan mejorar dramáticamente su estado si son atendidos en forma oportuna.

Sospechado el diagnóstico se procedió a suprimir la ingesta de carne de vacuno, que tiene un alto contenido de leucina (1.435 mg por 100 g de alimento comestible)²⁴ y a continuar con la alimentación a base de soya, que sólo aporta 278 mg por 100 g de alimento comestible del aminoácido,²⁴ con lo cual desaparecieron los signos clínicos y la glicemia se normalizó. Este tratamiento profiláctico hubo de modificarse debido a que el lactante, ya de 9 meses, requería otros nutrientes, por lo que se recomendó una dieta balanceada con 70 mg/kg x día de leucina, con una excelente respuesta clínica y de laboratorio. Este régimen pobre en leucina ha sido preconizado como efectivo por varios autores.^{3, 5, 6 - 8, 9, 10} Otras alternativas terapéuticas o coadyuvantes de la dieta ha sido descritas con el Diazoxide, un antihipertensivo no diurético del grupo de las benzothiadiazinas^{11, 12, 13} y con el glutamato¹⁵ cuyos resultados requieren mayor información antes de ofrecer conclusiones definitivas.¹²

Por último, se puede concluir que la sospecha de sensibilidad a la leucina debería plantearse en todo lactante con convulsiones, irritabilidad, alteración periódica de la conducta, deterioro neurológico, retraso y regresión en el desarrollo psicomotor.³

RESUMEN

Se comunica el caso de un lactante de 3 meses de edad que presenta signos clínicos y de laboratorio correspondientes a un cuadro de hipoglicemia, el que se inicia poco después de comenzar a ingerir leche total. Hospitalizado, sufre una diarrea grave que obliga al uso de soluciones glucosalinadas por vía endovenosa y posteriormente leche de soya, con lo que los episodios hipoglicémicos desaparecen. Al introducir en su dieta carne de vacuno vuelven a presentarse las manifestaciones de hipoglicemia. Sospechado el diagnóstico de *sensibilidad a la leucina*, que se confirma con un test de tolerancia a ese aminoácido, se instala una dieta pobre en leucina. Controlado a

los 21 meses de vida, el examen neurológico, el desarrollo psicomotor y pondoestatural son normales.

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen a la Dra. Marta Colombo C. (Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos, Universidad de Chile, Santiago) su asesoría en parte de este trabajo.

REFERENCIAS

1. *Cochrane W.A., Payne W.W., Simpkins M.J., Woolf L.I.*: Familial hypoglycemia precipitated by amino acids. *J Clin Invest* 1956; 35:411-422.
2. *Cochrane W.A.*: Idiopathic infantile hypoglycemia and leucine sensitivity. *Metabolism* 1960; 386-399.
3. *Snyder R.D., Robinson A.*: Leucine-induced hypoglycemia. *Amer J Dis Child* 1967; 113:566-570.
4. *Bauzá J., Hernández R., Maccioni A.*: Alteraciones del metabolismo de los hidratos de carbono. En: *Bauzá J., Hernández R.*, eds.: *Enfermedades genéticas y citogenéticas en el niño*, Santiago, Chile: Editorial Universitaria, 1973; 158-199.
5. *Ebbin A.J., Huntley C., Tranquada R.E.*: Symptomatic leucine sensitivity in a mother and daughter. *Metabolism* 1967; 16: 926-932.
6. *Zúñiga O., Golden M.P., Sargeant D.T., et al.*: Persistent leucine sensitivity following partial pancreatectomy and Diazoxide treatment. *Am J Dis Child* 1983; 137: 393-395.
7. *Haddad H.M., Roberts W.C., Pronove P., Bartter F.C.*: Leucine-induced hypoglycemia. *N Engl J Med* 1962; 267: 1057-1060.
8. *Mabry C.C., DiGeorge A.M., Auerbach V.H.*: Leucine-induced hypoglycemia. *J Pediatr* 1960; 57: 526-538.
9. *Cornblath M., Poth M.*: Hypoglycemia. In: *Kaplan S.A.*, Ed.: *Clinical pediatric and adolescent endocrinology*, Philadelphia: W.B. Saunders Co., 1983; 157-170.
10. *Felig P.*: Disorders of carbohydrate metabolism. In: *Bondy P.K., Rosenberg L.D.*, eds.: *Metabolic control and disease*. 8th ed. Philadelphia: W.B Saunders Co., 1980; 276-392.
11. *Drash A., Wolff F.*: Drug therapy in leucine-sensitive hypoglycemia. *Metabolism* 1964; 13: 487-492.
12. *Cornblath M., Schwartz R.*: Disorders of carbohydrate metabolism in infancy. Philadelphia: W.B. Saunders Co. 1976; 420-425.
13. *Roe T.F., Kogut M.D.*: Idiopathic leucine-sensitive hypoglycemia syndrome: insulin and glucagon responses and effects of diazoxide. *Pediatr Res* 1982; 16: 1-4.
14. *Cochrane W.A.*: Studies in relationship of amino acids to infantile hypoglycemia. *Metabolism* 1960; 99: 476-488.
15. *Gómez M.R., Gotham J.E., Meyer J.S.*: Effect of sodium glutamate on the leucine-induced hypoglycemia: clinical and electroencephalographic study. *Pediatrics* 1961; 28: 935-942.
16. *DiGeorge A.M., Auerbach V.H.*: Leucine-induced hypoglycemia: a review and speculation. *Am J Med Sci* 1960; 240: 792-797.
17. *Stanley C.A., Baker L.*: Hyperinsulinism in infants and children: diagnosis and therapy. In: *Barnes L.A.*, Ed.: *Advances in Pediatrics*, Vol 23, Chicago: Year Book Medical Publishers, 1976; 315-355.
18. *Zupping K.A.*: Hypoglycemia in Childhood. Evaluation of diagnostic procedures. Monographs in Pediatrics. Vol 4. Basel: S. Karger, 1975.
19. *Rose S.R., Chrousos G., Cornblath M., Sidbury J.*: Management of postoperative nesidioblastosis with zinc protamine glucagon and oral starch. *J Pediatr* 1986; 108: 97-100.
20. *Dreifuss F.E.*: Infantile spasms. In: *Dreifuss F.E.*, Ed.: *Pediatric Epileptology*, Boston: John Wright, 1983; 97-108.
21. *Janz D.*: Die Epilepsien, Stuttgart: Thieme, 1969; 3-38.
22. *Devilat M., Valdivieso A., Latorre M., Cox J., Mena F.*: Encefalopatía mioclónica infantil con hiparritmia. *Rev Med Chile* 1973; 101: 376-381.
23. *Gómez M.R., Klass D.W.*: Epilepsy of infancy and childhood. *Ann Neurol* 1983; 13: 113-124.
24. *Wilson E.D., Fisher K.H., Fuqua M.E.*: Fisiología de la alimentación, México: Interamericana, 1978; 62-64.
25. *Niedermeyer E.*: Metabolic central nervous system disorders. In: *Niedermeyer E., Lopes da Silva F.*, eds.: *Electroencephalography*, Baltimore-Munich: Urban & Schwarzenberg, 1982; 305-318.
26. *Berger H.*: Über das Elektroenzephalogramm des Menschen. *Arch Psychiat. Nervenker.* 1937; 106: 165-187.
27. *Moruzzi G.*: Action de l'activité spontanée et provoquée l'écorce cérébrale, Soc Biol Paris 1938; 1181-1184.